

Mélanie Aliaga Lavrijsen

Síntesis de compuestos de oro
con ligandos carbeno N-acíclicos y
N-Heterocíclicos: Estudio de sus
propiedades catalíticas y
biológicas

Director/es

GIMENO FLORÍA, M^a CONCEPCIÓN
VILLACAMPA PÉREZ, MARÍA DOLORES

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606





Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

SINTESIS DE COMPUESTOS DE ORO CON
LIGANDOS CARBENO N-ACÍCLICOS Y N-
HETEROCÍCLICOS: ESTUDIO DE SUS
PROPIEDADES CATALÍTICAS Y BIOLÓGICAS

Autor

Mélanie Aliaga Lavrijsen

Director/es

GIMENO FLORÍA, M^a CONCEPCIÓN
VILLACAMPA PÉREZ, MARÍA DOLORES

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

2019

TESIS DOCTORAL

SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE ORO CON LIGANDOS CARBENO N-ACÍCLICOS Y N-HETEROCÍCLICOS: ESTUDIO DE SUS PROPIEDADES CATALÍTICAS Y BIOLÓGICAS

MEMORIA presentada en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza para optar al grado Doctor en Química por la Licenciada:

MÉLANIE ALIAGA LAVRIJSEN

Capítulo 2: SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE DIAMINOCARBENOS ACÍCLICOS DE ORO(I)

2.1. Introducción	35
2.1.1. Características de los carbenos	35
2.1.2. Tipos de carbenos	36
2.1.3. Carbenos N-acíclicos de oro(I)	39
2.1.3.1. Catálisis Homogénea con carbenos NAC de oro (I)	40
2.1.3.2. Aplicaciones biológicas de carbenos NAC de oro (I)	44
2.2. Síntesis de compuestos de oro con ligandos diamino carbeno acíclicos (ADC)	46
2.3. Síntesis de biscarbenos de oro (I)	62
2.4. Reacciones de Sustitución en el complejo [AuCl{C(NHCy)(NCy-CH ₂ py)}]	66
2.4.1. Síntesis de [Au(SR){C(NHCy)(NCy-CH ₂ py)}]	66
2.5. Estudio de las propiedades catalíticas	78
2.5.1. Estudio catalítico de carbenos de oro(I)	83
2.6. Actividad Biológica sobre Células TumORAles Humanas	90
2.6.1. Estudio de la actividad citotóxica. Método MTT	94
2.6.2. Estudio de la actividad citotóxica de complejos de oro(I)	101
2.6.3. Estudio de la selectividad citotóxica, Jurkat vs. Linfocitos	105
2.6.4. Estudio de muerte celular	107
2.7. Conclusiones	118
2.8. Parte Experimental	120
2.8.1. Instrumentación	120
2.8.1.1. Análisis Cuantitativo	120
2.8.1.2. Espectroscopia de RMN	120
2.8.1.3. Espectrometría de Masas	120

2.8.1.4. Espectroscopia de Infrarrojo	120
2.8.1.5. Espectroscopia de espectroscopia	120
2.8.1.6. Estudios Estructurales por Difracción de Rayos X	121
2.8.1.7. Estudios de Citotoxicidad	121
Cultivos celulares	
Medida de la proliferación celular mediante el método MTT	
Estudio de muerte celular por citometría de flujo	
2.8.1.8. Estudio de las Propiedades Catalíticas	123
2.8.2. Preparación de los productos de partida.	123
2.8.3. Preparación Nuevos Compuestos	124
2.8.4. Estudios Biológicos	159
2.8.4.1. Estudio de la actividad citotóxica.	159
2.8.4.2. Estudio de la muerte celular.	164
2.9. Referencias	165

Capítulo 3: SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE CARBENOS N-HETEROCÍCLICOS

3.1. Introducción	175
3.1.1. Características de los NHCs	175
3.1.1.1 Complejos de NHC de oro (I)	177
3.1.1.2 Aplicaciones de los NHCs	182
Catálisis Homogénea con carbenos NHC de oro(I)	
Aplicaciones biológicas de complejos de oro (I) con ligandos NHC	
3.1.2. Características de los fosfonios	183
3.1.2.1 Fosfonios en medicina	183
3.1.2.2 Fosfonios en catálisis	185
3.2. Síntesis de Carbenos N-Heterocíclicos de Plata(I) y Oro(I) con grupos fosfonio.	189

3.3. Síntesis de Carbenos N-Heterocíclicos de oro(I) con grupos triazol.	215
3.4. Actividad Biológica sobre Células Tumoraes Humanas	221
3.4.1. Estudio de la actividad citotóxica de carbenos de oro(I)	221
3.5. Conclusiones	227
3.6. Parte Experimental	228
3.7. Referencias	259
CONCLUSIONES GENERALES	265
ANEXOS	267

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

Ar: Argón

ARN: Ácido Ribonucleico

Au(STg): Solganol

Au(STm): Miocrisina

C: Concentración

Cy: Ciclohexilo

dX-X: Distancia

DMSO: Dimetilsulfóxido

Dppe: Bis(difenilfosfino)etano

Et: Etilo

g: Gramos

h: Horas

K: Grados Kelvin

Kcal: Kilocalorías

Kg: Kilogramos

L: Litros

mg: Miligramos

min: Minutos

mL: Mililitros

mmol: Milimoles

NAC: Carbeno N-acíclico

NEt₃: Trietilamina

NHC: Carbeno N-heterocíclico

nm: Nanómetros

NTf₂: Anión bis(trifluorometanosulfonato)imida

OTf: Anión trifluorometilsulfonato o triflato

Ph: Fenilo

PPh₃: Trifenilfosfina

py: Piridina

Rdto: Rendimiento

tht: Tetrahidrotiofeno (C₄H₈S)

tBu: Tercbutilo

T amb: Temperatura ambiente

THF: Tetrahydrofurano

V: Volumen

Å: Angstroms

C: Grados Centígrados

δ: Densidad

μL: Microlitros

μs: Microsegundos

En Resonancia Magnética Nuclear

APT: Attached Proton Test

c: cuartete

COSY: Correlated Spectroscopy

d: Doblete

dd: Doblete de dobletes

dt: Doblete de tripletes

HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Correlation

HSQC: Heteronuclear Simple Quantum Correlation

Hz: Hertzios

J: Constante de acoplamiento

m: Multiplete

mM: Milimolar

ppm: Partes por millón

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

s: Singlete

sept: Septuplete

t: Triplete

1D: Monodimensional

2D: Bidimensional

δ: Desplazamiento químico

En Masas

ESI: Ionización por Electrospray

MS: Espectrometría de masas

m/z: Masa/carga

En Bioquímica

A: Adenina

DMEM: Medio esencial de Eagle modificado por Dulbecco

IC₅₀: Concentración inhibitoria del 50% del crecimiento celular

G: Guanina

GSH: Glutatión

MTT: Bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol

RPMI: Roswell Park Memorial Institut (medio enriquecido de cultivo celular)

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

VC: Viabilidad Celular

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

TrxR: Tiorredoxina Reductasa

μM: Concentración micromolar

RESUMEN

El capítulo 1 es un breve resumen de la historia del oro en medicina desde la antigüedad hasta hoy en día, en él además se explican las propiedades físico-químicas que hacen del oro un metal tan singular y se introduce su papel fundamental en la química organometálica. Además, realizamos un recorrido por algunas de las principales aplicaciones del oro(I), tanto biológicas como catalíticas; se introduce el uso del oro en medicina y los posibles mecanismos de acción de los complejos metálicos usados actualmente en terapia y posteriormente se desarrolla el papel que juegan el oro(I) y oro(III) en catálisis homogénea y catálisis asimétrica.

A lo largo del capítulo 2 se desarrolla la síntesis de diversos carbenos N-acíclicos de oro(I), estudiando los procesos multicomponente (MCR), debido a su importancia en el desarrollo de nuevos fármacos así como a su eficiencia atómica, con los complejos diaminocarbeno acíclicos de oro(I), **3** y **4**. Dichos complejos catalizan la formación de diferentes propargilaminas, que constituyen bloques de construcción muy versátiles para la síntesis de precursores de fármacos, a través de una reacción de acoplamiento A³; así como la síntesis de diversas indolicinas, uno de los esqueletos heterocíclicos N-fusionados más importantes que se encuentran en una variedad de compuestos biológicos activos. Por otro lado, en ese mismo capítulo se desarrolla la síntesis de biscarbenos y complejos tiolato basados en bases púricas y pirimidínicas del ADN y derivados de azúcares, que presentan una buena internalización y distribución celular; estudiándose la actividad citotóxica y selectividad de todos estos carbenos NAC-oro(I) así como el tipo de muerte celular inducido.

En el capítulo 3, con la intención de sintetizar nuevos complejos que presenten una mayor actividad a menores concentraciones, minimizando así los efectos secundarios no deseados, se recoge la síntesis de diversos carbenos N-heterocíclicos de plata(I) y oro(I) con ligandos fosfonio y tiolato. Además, se realizaron estudios de actividad citotóxica frente a diferentes líneas celulares, obteniéndose interesantes resultados. Por último, se recoge también la preparación de compuestos de oro con ligandos NHC sustituidos por grupos triazol, obtenidos mediante reacciones clic.

ABSTRACT

Chapter 1 is a brief summary of the history of gold in medicine from ancient times until today, it also explains the physical-chemical properties that make gold such a unique metal and introduces its fundamental role in organometallic chemistry. In addition, we made a tour of some of the main applications of gold (I), so biological as catalytic; the use of gold in medicine and the possible mechanisms of action of the metal complexes currently used in therapy are introduced and subsequently the role played by gold (I) and gold (III) in homogeneous catalysis and asymmetric catalysis is developed.

Throughout chapter 2, the synthesis of various N-acyclic gold carbons (I) is developed, studying the multicomponent processes (MCR), due to their importance in the development of new drugs as well as their atomic efficiency, with NAC-gold(I) complexes 3 and 4. These complexes catalyze the formation of different propargylamines, which constitute very versatile building blocks for the synthesis of drug precursors, through an A³ coupling reaction; as well as the synthesis of various indolizines, one of the most important N-fused heterocyclic skeletons found in a variety of active biological compounds. On the other hand, in that same chapter the synthesis of biscarbenes and thiolate complexes based on DNA and pyrimidine bases of sugar and sugar derivatives, which have a good internalization and cellular distribution is described; studying the cytotoxic activity and selectivity of all these NAC-gold (I) carbenes as well as the type of cell death induced.

In Chapter 3, with the intention of synthesizing new complexes that have a higher activity at lower concentrations, thus minimizing unwanted side effects, the synthesis of various N-heterocyclic carbons of silver (I) and gold (I) is collected with phosphonium and thiolate ligands. In addition, cytotoxic activity studies were conducted against different cell lines, obtaining very interesting results. Finally, the preparation of gold compounds with NHC ligands substituted by triazole groups, obtained by clicking reactions, is also collected.

Capítulo 1:

INTRODUCCIÓN GENERAL

Capítulo 1: INTRODUCCIÓN GENERAL

1.1. Química del oro	1
1.1.1. Historia	1
1.1.2. Propiedades Físico-Químicas	2
1.1.3. Química de Coordinación y Organometálica	4
1.2. Aplicaciones	11
1.2.1. El Oro en Medicina	11
1.2.1.1 Diseño de Complejos Metálicos Anticancerígenos	15
1.2.1.2 Mecanismo de acción de compuestos de oro (I) anticancerígenos	16
1.2.2. Catálisis	19
1.2.2.1. Catálisis homogénea con oro(I) y oro(III)	20
1.2.2.2. Catálisis asimétrica	23
1.3. Objetivos	26
1.4. Referencias	20

1.1. Química del oro.

El papel único que desempeña el oro en la sociedad está en gran medida relacionado con el hecho de que es el más noble de todos los metales: es el metal menos reactivo hacia los átomos o moléculas en la interfaz con un gas o un líquido. Sin embargo, la inercia del oro no refleja una incapacidad general para formar enlaces químicos: el oro forma aleaciones muy estables con muchos otros metales.¹ El oro ha fascinado a culturas y civilizaciones durante milenios; no se conoce la fecha exacta de su descubrimiento, pero se han encontrado restos de este metal en excavaciones paleolíticas que datan del 40 000 a.C. Su brillante color amarillo y su gran resistencia frente a la corrosión lo llevaron a convertirse en un símbolo de inmortalidad y poder en muchas culturas de la antigüedad, y sus atractivas propiedades como su gran durabilidad y maleabilidad lo han convertido en un bien muypreciado a lo largo de la historia.²

El oro es un metal de transición, situado en el grupo 11 de la tabla periódica. Se trata de un metal precioso, considerablemente blando para ser manejable con facilidad, brillante, pesado, y dúctil entre otras características. El oro, junto con los demás elementos de su grupo: cobre y plata, es conocido también como un metal de acuñación, ya que históricamente se utilizaba para este fin. Su fácil obtención en estado metálico, su maleabilidad, su poca reactividad química y su poca abundancia, hicieron que el oro fuese idóneo para ser un metal de acuñación. Pero no sólo se le conoce este uso, el oro se ha utilizado tradicionalmente también en joyería, gracias a la gran resistencia a la corrosión que posee; generalmente los objetos realizados con este material poseen gran valor, tanto económico como representativo.

La química del oro está viviendo una gran expansión y un gran desarrollo; hace apenas 40 años comenzó el renacimiento en la química del oro con grupos pioneros especialmente en Alemania, Rusia y España.³ Se ha llevado a cabo la preparación de un gran número de complejos con una gran diversidad de ligandos, que han encontrado aplicaciones en diferentes áreas como ciencia de los materiales^{4,5} catálisis⁶ y medicina.⁷

Anteriormente se tenía la creencia de que el oro era inactivo en catálisis, pero hoy en día, tanto la catálisis heterogénea llevada a cabo por nanopartículas de oro como la catálisis homogénea llevada a cabo por complejos de oro(I) y oro(III) son áreas de

investigación candentes. El descubrimiento de formas de fabricar y funcionalizar nanopartículas de oro ha alentado la investigación de materiales interdisciplinarios. Debido a las excelentes propiedades ópticas de los compuestos de oro se están desarrollando numerosas aplicaciones en dispositivos fotónicos, mientras que las propiedades biológicas ya han encontrado aplicaciones en la medicina. Todo ello ha llevado al aumento exponencial en la investigación acerca de la química del oro.

1.1.1. Historia



Oro proviene de Aurum, que en latín quiere decir aurora resplandeciente.

Figura 1.1. Pepita de oro.

El oro ha sido desde su descubrimiento siempre asociado a la divinidad, al poder y a la riqueza espiritual, ha sido parte fundamental de la historia, la ciencia y la alquimia.⁸ Fue el primer metal utilizado por las civilizaciones antiguas, excavaciones arqueológicas han demostrado que ya en la Edad de Piedra se utilizaban utensilios que incorporaban oro como elemento decorativo, mientras que las primeras extracciones de este metal datan de la Edad de Bronce.⁹ Se cree que la primera fundición de oro fue en el Antiguo Egipto alrededor del 3600 a.C.¹⁰ y desde entonces su utilización se ha extendido en una amplísima variedad de aplicaciones. Los primeros ejemplos de joyería hecha con oro datan del 2600 a.C. y fueron encontrados en Mesopotamia,¹¹ mientras que los primeros ejemplos de monedas acuñadas en oro datarían del 700 a.C. y fueron encontrados en Turquía.¹²



Figura 1.2. Moneda de Lidia. Estátero de oro, con representación de un león y una cabra, acuñado en tiempos de Creso.

En general representaba la riqueza espiritual, para los incas el oro representaba el sudor del sol, para los budistas el oro era el portador de la luz espiritual y física, para los egipcios el oro representaba el sol que brilla, que ofrece cosechas abundantes, además de la eternidad, ya que el oro no se altera con el tiempo, es por ello por lo que muchas estatuas de divinidades y máscaras funerarias de faraones fueron recubiertas de oro.¹³



Figura 1.3. Máscara funeraria de oro de Psusenes a la izquierda, figura de Buddha en el templo de Kōtoku a la derecha.

Las primeras piezas de empastes dentales hechos de oro fueron encontradas en Italia y datan del 600 a.C.,¹⁴ aunque ya se conocían ejemplos anteriores como el caso de los etruscos (3000 a. C.) que unían los dientes (principalmente de vaca y buey) usando hilos de oro.



Figura 1.4. Ejemplo de una de las primeras prótesis dentales hechas con oro.

La historia del oro se ha visto principalmente dominada por el carácter metálico de dicho compuesto y a su alta resistencia frente a la oxidación, debida principalmente a los efectos relativistas y a la fuerte unión de los electrones 6s, lo que hizo que durante años se creyese que era totalmente inerte.

Las primeras reacciones con oro fueron descritas a finales del s. XVIII por Scheele¹⁵ cuando éste descubrió que el oro metálico se podía disolver en disoluciones de cianuro para dar lugar a lo que se conoce como sales de cianuro $[\text{Au}(\text{CN})_2]^-$. Sin embargo, es cierto que durante los siguientes años el interés sobre estas reacciones se centró en

procesos de galvanoplastia y procesos mineros, y tuvieron poco interés en la química del oro.

Los primeros intentos de preparación de complejos organometálicos de oro fueron descritos por Frankland y Duppa¹⁶ y se remontan a hace 150 años, momento que se puede considerar como el nacimiento de la química organometálica, a pesar de que fue mucho antes de corroborarse la existencia de dichos compuestos¹⁷ y que tuviesen realmente alguna aplicación práctica. Pero no fue hasta hace prácticamente cinco décadas cuando realmente comenzó la química organometálica del oro y con ello se incrementaron tanto sus aplicaciones prácticas como el desarrollo de rutas sintéticas eficientes para la síntesis de dichos compuestos. Los compuestos organometálicos de oro se encuentran en constante descubrimiento y además la versatilidad de sus propiedades hace que puedan ser utilizados en numerosos campos.

1.1.2. Propiedades Físico-Químicas

El oro es un metal blando, de color amarillo que conduce muy bien tanto la electricidad como el calor. Se trata de un metal extremadamente dúctil, se puede estirar en filamentos muy finos, y maleable, se puede deformar hasta lograr una capa muy delgada.

Se considera al oro un metal noble, posee una gran resistencia a condiciones químicas agresivas, al ataque enzimático en sistemas biológicos y no se ve corroído ni por el agua, aire u otros disolventes; únicamente puede disolverse en agua regia, una disolución altamente corrosiva y fumante, de color amarillo, formada por la mezcla de ácido nítrico concentrado y ácido clorhídrico concentrado, en una proporción de una a tres partes en volumen.

Debido a su elevada conductividad del calor, el oro tiene varias aplicaciones entre las que destaca como reflector antimisiles; por otro lado, al ser un gran conductor de la electricidad, esto hace que tenga también numerosas aplicaciones destacando como aplicación en los contactos de los microprocesadores.

Pero además de lo anteriormente mencionado, el oro presenta propiedades únicas.¹⁸ Posee el **potencial electroquímico más bajo de todos los metales**. Esto es debido a la

estabilización del orbital 6s que hace que tenga una elevada tendencia, tanto en oro(I) como en oro(III), a aceptar electrones para reducirse a oro metálico; lo que explica la relevancia de su estado metálico (e.o. 0) y su carácter noble. Posee **una alta afinidad electrónica**, esto se debe también a la estabilización del orbital 6s. Se conocen complejos iónicos de oro como (NMe₄)Au y con metales alcalinos como CsAu en los que el oro se encuentra en e.o. -I. El oro a pesar de ser **el más electronegativo de los metales**, puede encontrarse en e.o. +V formando compuestos fluorados.

Sus características más importantes son debidas a **los efectos relativistas del oro**, descritos por primera vez hace más de cuatro décadas por Pitzer y Pyykkö y Desclaux.^{19,20} Los efectos relativistas sobre orbitales de enlace se manifiestan al implicar a la teoría de la relatividad en los cálculos de las funciones de onda de los orbitales para los átomos pesados del sexto y séptimo período de la tabla periódica. Al usar correcciones relativistas basadas en el modelo atómico de Dirac que incorpora correcciones relativistas, la forma y tamaño de los orbitales atómicos s, p, d y f, tanto internos como externos de valencia, cambian y su distribución electrónica es ligeramente diferente de los orbitales del modelo atómico de Schrödinger clásico, que no incorpora dichas correcciones relativistas.

La teoría de la Relatividad Especial de Einstein²¹ establece que la masa de cualquier objeto en movimiento cambia al cambiar su velocidad según la Ecuación 1.1, donde m' es la masa relativa, m la masa en reposo, v la velocidad y c la velocidad de la luz en el vacío.

$$m' = \frac{m}{\sqrt{1 - \frac{v^2}{c^2}}}$$

Ecuación 1.1. Ecuación de la masa relativa según la Teoría de la Relatividad Especial de Einstein.

En condiciones normales, el término $(v/c)^2$ es tan pequeño que la diferencia en masa resulta insignificante, sin embargo, cuando la velocidad de un objeto se aproxima a la velocidad de la luz, este cambio de masa sí que es significativo. En el caso del oro, la intensa atracción electrostática que experimentan los electrones s por parte de todos los protones del núcleo, produce un aumento en su velocidad próximo a la velocidad de

la luz, lo que hace que se produzca un considerable aumento relativista de su masa. Este aumento de masa provoca una contracción relativista en el orbital, debido a que el radio de un orbital con momento angular constante se encogerá proporcionalmente al aumentar la masa, este efecto queda descrito según la Ecuación 1.2.

$$\frac{R_{rel}}{R_{no-rel}} = \sqrt{1 - (v/c)^2}$$

Ecuación 1.2. Ecuación del radio relativo según la Teoría de la Relatividad Especial de Einstein.

Esta contracción del orbital afecta principalmente a los electrones *s* incluyendo aquellos en capas más externas, debido a que su densidad electrónica probablemente permanezca cercana al núcleo. Este efecto se da en diferentes metales pesados, pero de manera más pronunciada en el caso del oro, conllevando una contracción de ~ 18%.

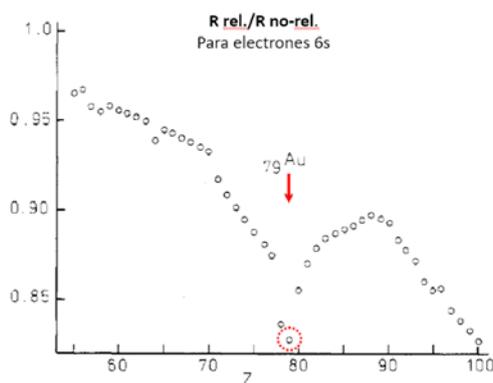


Figura 1.5. Relación entre el radio relativista de los electrones 6s con su radio no relativista en función del número atómico para los elementos con Z comprendido entre 55 y 100.

En la Figura 1.5 se muestra la contracción relativista de las capas 5s y 6s para los elementos Cs ($Z=55$) a Fm ($Z=100$). Los valores están tomados de los cálculos de Dirac-Fock y Hartree-Fock de Desclaux.²² La contracción aumenta considerablemente mientras se va llenando la capa 4f y sorprendentemente cuando la capa 5d está completa. El máximo de contracción se da para el oro, $5d^{10} 6s^1$, una contracción relativista igualmente fuerte no se encuentra hasta alcanzar $Z = 100$ para el fermio.

Los electrones *d* más externos están parcialmente apantallados del núcleo por los electrones *s*, por lo que los orbitales *d* experimentan una ligera expansión; es por ello

por lo que los niveles de energía de los orbitales 6s más externos se encuentran más próximos a los orbitales 5d, Figura 1.6.

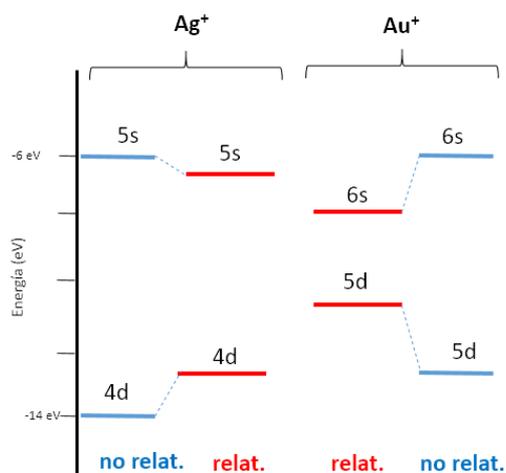


Figura 1.6. Energías calculadas para los orbitales $(n-1)d$ y ns tanto relativistas como no, para plata ($n = 5$) y oro ($n = 6$).

Las energías de los orbitales de valencia para las moléculas diatómicas AgH y AuH para los cálculos de Hartree-Fock relativistas y no relativistas de expansión de un centro son muy similares en el caso no relativista, pero difieren bastante entre ambas moléculas para los relativistas.²³

Estos efectos tienen gran importancia en las energías de promoción electrónica entre orbitales de enlace, avanzan a lo largo de la tabla periódica alcanzando su máximo valor para el oro, provocando como ya hemos explicado recientemente una contracción (estabilización) de los orbitales 6s y una expansión (desestabilización) de los orbitales 5d; lo que provoca que la separación energética entre ambos sea menor. Para la mayoría de metales, la absorción de la luz, debida principalmente a la transición de 5d a 6s tiene un salto energético correspondiente a la luz ultravioleta, por lo que las frecuencias del espectro visible no son absorbidas sino reflejadas por igual, haciendo que dichos metales muestren un brillo plateado. En el caso del oro, al contraerse el orbital 6s, esto se traduce en un menor salto energético entre los niveles 5d y 6s, alrededor de los 2.4 eV y por eso se absorbe la luz en el rango del color azul del espectro visible y se reflejan las frecuencias de los verdes y rojos, lo que determina ese color amarillo tan característico del oro. Esto explica la facilidad de hibridación de los orbitales (sp , sd) y

por tanto la tendencia del oro(I) a formar complejos lineales y dicoordinados. Por un lado, la desestabilización de los orbitales 5d explica la facilidad del oro a alcanzar el estado de oro(III) y la existencia de oro(V), estado de oxidación que no existe para la plata. Por otro, la estabilización del orbital 6s explica la existencia de oro(-I), estado de oxidación no conocido para la plata, y la facilidad para formar compuestos lineales como oro(I).

La importancia de los efectos relativistas en el oro tiene consecuencias como el incremento de su potencial de ionización y de afinidad electrónica, estabilización de altos estados de oxidación como hemos explicado, pero además dota al oro de la capacidad de formar clúster y nanopartículas y son los responsables de la **aurofilia**. Se conoce como aurofilia a la afinidad de enlace entre los centros de oro(I) y fue descrita por primera vez por H. Schmidbaur en 1988.^{24,25} La configuración del oro(I) es $5d^{10}6s^0$ es de capa cerrada, sin embargo el oro(I) no es químicamente inerte, sino que puede interactuar con otros átomos de oro(I)²⁶. Schmidbaur definió estas interacciones como similares a las fuerzas de dispersión de Van der Waals, pero cuya fortaleza en varios se estimó en torno a 5-15 Kcal/mol y podía compararse por tanto a nivel de fortaleza con los enlaces de hidrógeno.^{27,28,29,30} La distancia entre átomos de oro para estas interacciones es de 2.8-3.5 Å,^{28,29,30,31,32} que es incluso menor de la encontrada en el oro metálico. Estas interacciones de una distancia Au...Au tan corta no pueden ser explicadas mediante teorías clásicas de enlace, ya que se esperaría que dos centros de oro(I) con la misma carga y configuración $5d^{10}$ se repeliesen mutuamente en contacto próximo.^{33,34} Sin embargo, teniendo en cuenta los efectos relativistas, los contactos Au...Au pueden ser interpretados como una donación de densidad electrónica de los orbitales expandidos llenos 5d de un centro metálico a los orbitales vacíos 6s y 6p del otro.

La aurofilia puede modificar geometrías e incluso estructuras supramoleculares, e influir en las propiedades de los complejos; pero este efecto no es único del oro, esta afinidad también se ha observado para sus elementos vecinos en la tabla periódica,^{35,36,37,38,39} a pesar de que este efecto se da, con diferencia, con una intensidad mucho mayor en el caso del oro debido a su fácil accesibilidad estérica hacia el átomo metálico, como resultado de su geometría lineal en compuestos bicoordinados. Se han observado

también interacciones de este tipo en complejos polinucleares entre átomos de Au(I) y Au(III), Au(II) y Au(III) y también entre átomos de oro y otros metales como Ag(I), Cu(I) o Pt(I) entre otros. Pyykkö y colaboradores realizaron varios estudios en torno a las interacciones aurofílicas, concluyendo que las interacciones eran debidas a efectos de correlación electrónica reforzados por los efectos relativistas.⁴⁰

Química de Coordinación y Organometálica

Los estados de oxidación más frecuentes para el oro son Au(I) y Au(III); el estado de oxidación (+II) se ha desarrollado bastante en los últimos años y se ha vuelto algo más común pero casi siempre en derivados dinucleares. Sin embargo, se conocen muy pocos ejemplos para los e.o. (-I), (0) y (+V).⁴¹

Estado de oxidación (-I): como hemos comentado anteriormente, su estabilidad se debe a la importancia de los efectos relativistas en el oro. Se conocen pocos compuestos iónicos del tipo MAu y M₇Au₅ (M = Rb, Cs), M₃Au= (M = Rb, Cs, K) y (NMe₄)Au.

Estado de oxidación (0): en general son escasos e inestables, se ha conseguido preparar algunos complejos con macrociclos y con ligandos carbeno del tipo CAAC.⁴²

El oro suele formar clusters en los que se encuentra en un estado de oxidación entre 0 y +I. Este estado de oxidación juega un papel fundamental en la formación de nanopartículas y nanomateriales tan en auge en los últimos años.⁴²

Estado de oxidación (+I): para este e.o. la configuración electrónica es 5d¹⁰ y los complejos resultantes son compuestos diamagnéticos de 14 electrones; estos compuestos tienden a la desproporción a Au(0) y Au(III). Este estado de oxidación es el más estudiado y por tanto más desarrollado, a partir de él se han sintetizado compuestos mono-, di- y polinucleares y di-, tri- y tetracoordinados, tanto cargados como neutros; aunque los más habituales son sus derivados lineales con ángulos de enlace de 180°. Se conocen complejos estables de fuertes enlaces con sulfuros, fosfinas y grupos alquílicos; sin embargo, con ligandos N-dadores forma complejos menos estables y con ligandos O-dadores forma compuesto muy reactivos y muy poco estables.⁴³

Estado de oxidación (+II): en los últimos años se ha visto incrementado el número de complejos de oro(II) sintetizados, haciendo que el e.o. (+II) se llegue a considerar algo común para el oro aunque algo menos que los e.o. (+I) y (+III) de los que existe una

amplia variedad de complejos sintetizados descritos en la bibliografía.⁴⁴ El Au(II) tiene una configuración electrónica $5d^9$, lo que da lugar a complejos paramagnéticos. La alta energía de ese electrón desapareado explica la poca estabilidad de estos compuestos y la facilidad de ionización para generar Au(III), presentando una fuerte tendencia a la desproporción de Au(II) a Au(I) y Au(III). Los complejos dinucleares, diamagnéticos, son los mayoritarios, presentando enlaces metal-metal; se conocen ejemplos con iluros, bisiluros, difosfinas y ditiocarbamatos. Además, también se han descrito compuestos polinucleares y heteronucleares de oro(II). Por otro lado, los complejos mononucleares son mucho menos conocidos, los ejemplos descritos poseen ligandos S-dadores insaturados como ditiocarbamatos, ditiolatos o tioéteres macrocíclicos.

Estado de oxidación (+III): para este e.o. la configuración electrónica es $5d^8$, dando lugar a complejos tetracoordinados, diamagnéticos de 16 electrones que suelen adoptar una geometría plano-cuadrada. Este e.o. ha sido algo menos desarrollado que el e.o. (+I); en general, el Au(III) es más oxidante y duro que el Au(I), y forma complejos estables con ligandos C-, N-, P-, S- y O- dadores y halogenuros. Se han descrito gran cantidad de complejos con alquilos, arilos, pentafluorofenilo, derivados ciclometalados, iluros, alquínulos y carbenos, así como con ligandos polidentados como poliaminas, polipiridinas y di/trifosfinas. Los complejos formados con calcogenuros, compuestos que contienen un anión formado por un elemento del grupo 16 y un elemento metal de carácter electropositivo, son muy estables y numerosos: tiocianatos, sulfuros, tiolatos, tiocarbamatos, tioéteres..., así como los complejos con diferentes ligandos N-dadores (aminas, azidas, azoles, iminas o nitrilos) y aquellos complejos con ligandos O-dadores (alcoxo, acetatos, carboxilatos, éteres, hidroxu o oxo).

Estado de oxidación (+IV): para este estado de oxidación solo se conoce la oxidación electroquímica de complejos de Au(III) con ditiolatos y ditiolenos.

Estado de oxidación (+V): para este estado de oxidación se ha descrito la preparación de AuF_5 y derivados del anión $[AuF_6]^-$.

1.2. Aplicaciones

Muchos estudios organometálicos en el ámbito de la química del oro se han centrado en intentar entender mejor la coordinación fundamental de este metal. Los primeros compuestos organometálicos de oro eran considerados meras curiosidades de laboratorio con poco potencial práctico en aplicaciones útiles. En el último tiempo, sin embargo, se han desarrollado compuestos de oro con un interesante potencial de uso en un amplio abanico de aplicaciones debido a sus propiedades biológicas, catalíticas y luminiscentes. Podríamos resumir sus aplicaciones más importantes en:

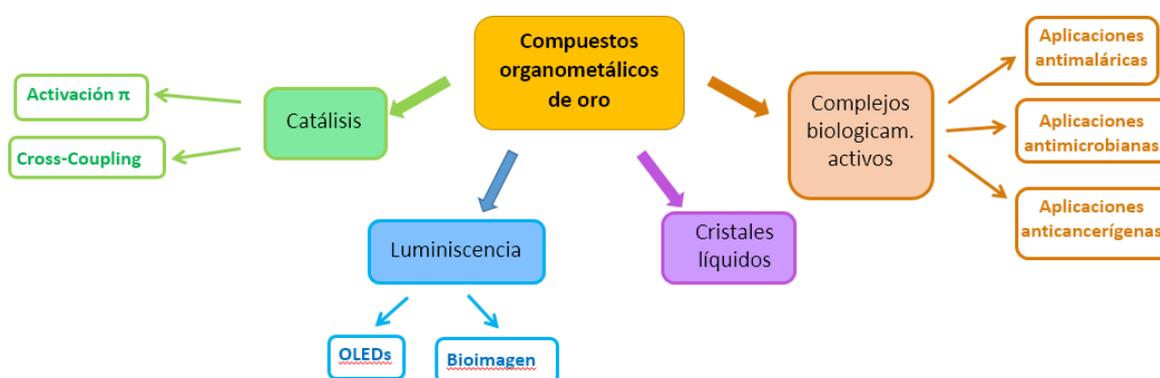


Figura 1.7. Esquema de principales aplicaciones de compuestos organometálicos de oro

1.2.1. El Oro en Medicina

A lo largo de toda la historia, el oro tanto en su forma metálica como formando complejos, si bien sin base científica, ha sido utilizado con fines medicinales.^{45,46,47, 48}

Durante el s. VIII en Europa los alquimistas intentaban preparar elixires basados en oro metálico, bien en forma de polvo o de copos, con la intención de alcanzar la juventud eterna y curar diversas enfermedades. Pero no fue hasta el s. XIII que aprendieron a usar agua regia para disolver el oro y con ello comenzaron a utilizar tanto oro metálico como compuestos de oro mezclados con diversos extractos de hierbas y aceites esenciales como tratamientos medicinales.⁴⁹

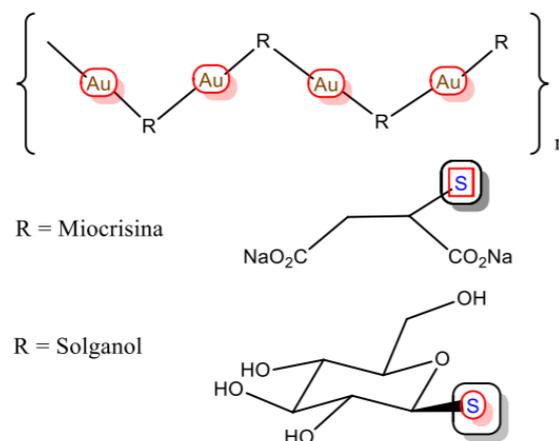
En el s. XVII, Nicholas Culpepper describió el uso de oro como tratamiento de diversas “dolencias de espíritu” como melancolía, desmayos o fiebre; a comienzos del s. XIX

Chriestesen describió una mezcla de cloruro de oro y cloruro de sodio, $\text{Na}[\text{AuCl}_4]$, como tratamiento contra la sífilis.⁵⁰

La primera aplicación científica que se conoce de un complejo de oro en medicina fue desarrollada por Robert Koch en 1890, Koch estudió la actividad antibacteriana de $[\text{Au}(\text{CN})_2]^-$,⁵¹ pero no fue hasta el año 1920 cuando comenzó a utilizarse para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. En 1913 Feld confirmó que era el oro y no el cianuro lo que hacía que el $\text{K}[\text{Au}(\text{CN})_2]$ fuese tóxico para las bacterias e introdujo el 4-amino-2-aurotiosalicato de sodio, también conocido como crisolgan como alternativa.⁵²

En 1928, Jacque Forestier desarrolló diferentes tiolatos de oro(I) para tratar la artritis reumatoide,⁵³ lo que se conoce como crisoterapia.⁵⁴ La crisoterapia o terapia con oro, se ha mantenido hasta nuestros días ya que muestra buenos resultados en pacientes reumáticos, si bien se emplea como una de las últimas alternativas ya que posee numerosas reacciones secundarias adversas.

Del amplio espectro de tiolatos de oro utilizados para este propósito, hay varios ejemplos en activo en pruebas clínicas como el aurotiomalato de sodio, conocido también como miocrisina⁵⁵ y la aurotioglucosa, conocida también como solganol;⁵⁶ el aurobistiosulfato (I) de sodio y el aurotiopropanolsulfato (I) de sodio. Todos estos complejos son solubles en agua, pero a la vez poco liposolubles, no siendo por tanto bien absorbidos por el intestino, por lo que han de ser administrados como disoluciones acuosas mediante inyecciones.



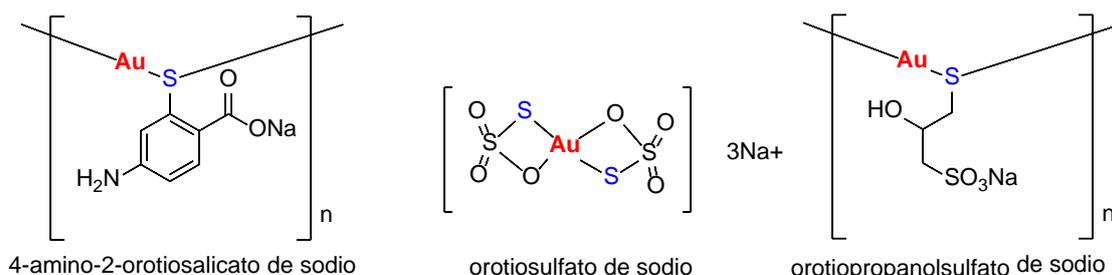


Figura 1.8. Primeros compuestos de oro con actividad antiartrítica, antitumoral y antimalárica.

El único compuesto nuevo introducido en pruebas clínicas en los últimos treinta años es el auranofin, un fármaco de oro(I) con tioglucosa peracetilada y trietilfosfina como ligandos descrito por Sutton y colaboradores a principios de 1980,⁵⁷ aunque hasta 1985 no fue aprobada su administración oral en pacientes.

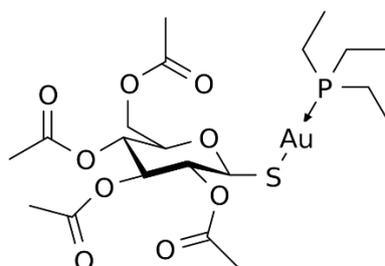


Figura 1.9. Estructura del auranofin.

El auranofin es un tiolato monomérico de oro con solubilidad moderada en agua, pero gran lipofilidad debido al ligando trietilfosfina; pertenece a la denominada segunda generación de estos fármacos, se administra vía oral, lo que permite un mejor control de la dosis y además conlleva menores efectos tóxicos secundarios asociados en comparación con otros tiolatos de oro(I) inyectables. A pesar de ello, el auranofin resultó ser menos efectivo para el tratamiento de la artritis reumatoide que los tiolatos de oro anteriores, por ello se desarrollaron nuevos compuestos como el metotrexato (MTX) tolerado mucho mejor en los tratamientos contra la artritis reumatoide.⁵⁸

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune que conlleva la inflamación crónica del tejido sinovial provocando la erosión y degradación de los cartílagos que unen las articulaciones. El auranofin y otros compuestos de oro frenan el progreso de esta enfermedad, aunque de momento no se conoce su modo de acción exacto.

El auranofin presenta también actividad anticancerígena, lo que inició de alguna manera la investigación de fármacos alternativos basados en metales como el cisplatino. Pero éste no fue el único motivo que llevó a la comunidad científica a estudiar las propiedades anticancerígenas de compuestos contra la artritis; en la década de los 70 y 80 se llevaron a cabo estudios acerca del uso de compuestos anticancerígenos, como la 6-mercaptopurina (Purinethol®) y la ciclofosfamida, para el tratamiento de la artritis reumatoide debido a sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores.

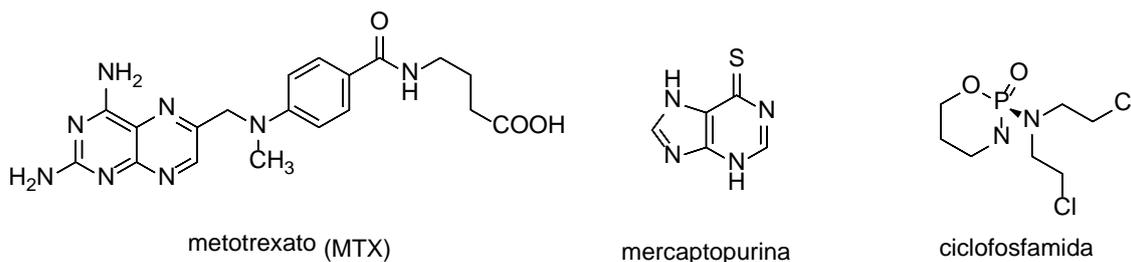


Figura 1.10. Compuestos para el tratamiento de la artritis reumatoide con efectos antiinflamatorios e inmunosupresores.

El trabajo de Lorenzen⁵⁹ y colaboradores estableció una conexión entre la artritis reumatoide y el cáncer; mediante un estudio a largo plazo en el que se les administraba a pacientes con artritis reumatoide fármacos basados en oro se descubrió que éstos tenían menor probabilidad de desarrollar tumores malignos en comparación con el resto de la población, lo que llevó a la comunidad científica a creer en una conexión entre los complejos de oro y el cáncer. En 1979 se llevaron a cabo varios estudios biológicos con auranofin, probando que éste inhibía el crecimiento de las células para la línea HeLa y a partir de entonces se realizaron numerosos estudios de su actividad biológica *in vitro* en diversas líneas celulares^{60,61} e incluso se probó su eficiencia *in vivo* en la línea celular P388 de leucemia linfática implantada en ratones.⁶² En 1986 se publicó un extenso estudio acerca del auranofin y sus propiedades anticancerígenas, así como algunos análogos estructurales, concretamente se estudió la citotoxicidad de 62 compuestos de oro *in vitro* contra las líneas celulares B16 de melanoma y P388 de leucemia, concluyéndose que un amplio abanico de tiolatos fosfina de oro(I) presentaban citotoxicidad.⁶³ Desde entonces se han preparado numerosos complejos de oro(I) con tiolatos y fosfina derivados: complejos de oro(I) con múltiples ligandos fosfina, carbenos de oro(I), complejos de oro(I) con tiourea y recientemente alquinil y propargil complejos de oro(I).

En la actualidad, la preparación de complejos tanto de oro(I) como de oro(III) como potenciales fármacos contra el cáncer⁶⁴ ha despertado gran interés; pero no debemos olvidar tampoco la importancia de sus propiedades antibacterianas,⁶⁵ antimicrobianas,⁶⁶ fungicidas, anti-VIH,⁶⁷ antiparasitarias⁶⁸ o antimaláricas⁶⁹ por nombrar algunas.

1.2.1.1. Diseño de Complejos Metálicos Anticancerígenos

El cáncer afecta a un gran número de personas y causa millones de muertes cada año; no se trata de una sola enfermedad, se puede originar en cualquier parte del cuerpo. Comienza cuando las células crecen descontroladamente sobrepasando a las células normales, lo cual dificulta que el cuerpo funcione de la manera que debería. Los diferentes tipos de cáncer tienen algunas similitudes, pero son diferentes en la manera en que crecen y se propagan.⁷⁰ El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de mortalidad del mundo. De acuerdo con los últimos datos disponibles estimados dentro del proyecto GLOBOCAN, el número de tumores continúa creciendo, habiendo aumentado desde los 14 millones de casos en el mundo estimados en el año 2012 a los 18.1 millones en 2018. Las estimaciones poblacionales indican que el número de casos nuevos aumentará en las dos próximas décadas, alcanzando los 29.5 millones en 2040.⁷¹ Por ello actualmente existe un gran interés en la investigación de complejos metálicos como posibles agentes anticancerígenos. Este campo de investigación fue abierto por el éxito del desarrollo de complejos de platino(II) en el tratamiento de tumores malignos desde la introducción en 1979 del cisplatino en tratamientos clínicos.⁷²



Figura 1.11. Cisplatino

Desde entonces se intentaron desarrollar complejos metálicos cuyos centros no fueran de platino, con la intención de mejorar los efectos contra el cáncer *in vitro* e *in vivo* pudiendo ser desarrollados como fármacos clínicamente útiles. Las principales clases de

medicamentos estudiados contra el cáncer incluyen compuestos de Pt(II), Au(I), Au(III), Ru(II), Ru(III), Bi(III), Re(I) y Cu(II).⁷³ A partir de la década de los 90 se empezaron a estudiar complejos de oro(III) estables en condiciones fisiológicas que presentaban interesantes efectos citotóxicos frente a líneas tumorales humanas.⁷⁴

Los complejos de oro han despertado un gran interés en el campo de la biomedicina, debido a su capacidad citotóxica y antiproliferativa frente a numerosas líneas celulares; muchos complejos de oro(I) y oro(III) han presentado excelentes resultados *in vitro*, en muchos casos comparables e incluso superiores al cisplatino. Además, los complejos de oro(I) y oro(III) parecen actuar mediante distintos mecanismos y distintas dianas que el cisplatino, por lo que podrían ofrecer mejores resultados, combinarse y complementarse o utilizarse para combatir otros tipos de cánceres para los que los fármacos utilizados habitualmente no son muy activos. A continuación, se presenta el mecanismo de acción de compuestos de oro(I) anticancerígenos.

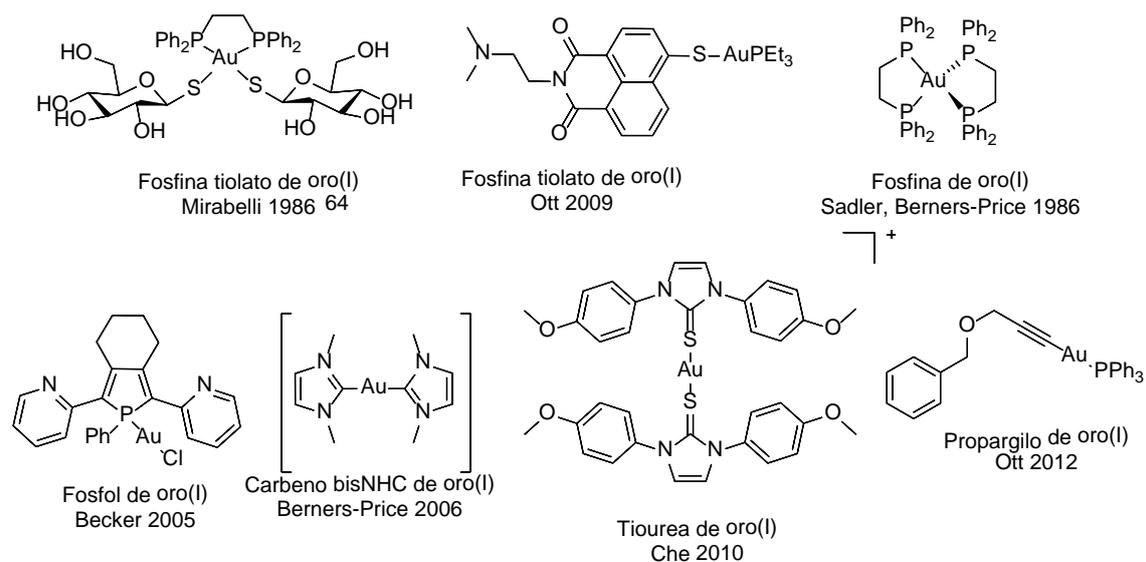


Figura 1.12. Complejos de oro(I) con actividad biológica; Mirabelli 1986,⁶³ Ott 2009,⁷⁵ Sadler, Berners-Price 1986,⁷⁶ Becker 2005,⁷⁷ Berners-Price 2006,⁷⁸ Che 2010,⁷⁹ Ott 2012.⁸⁰

1.2.1.2. Mecanismo de acción de compuestos de oro (I) anticancerígenos

Numerosos estudios sugieren que los complejos metálicos plano-cuadrados como el cisplatino actúan sobre el ADN, interfiriendo en sus procesos de transcripción y replicación desencadenando apoptosis celular. Sin embargo, los complejos de oro(I) presentan un modo de acción diferente, tienen su diana en enzimas con tioles o

selenoles en sus sitios activos presentes en distintas partes de la célula, como en la mitocondria.⁸¹

Entender el mecanismo de acción del auranofin y otros complejos antirreumáticos y antitumorales de oro(I) ha despertado gran interés durante mucho tiempo, y a pesar de que no existe un único modo de acción, se cree que una de sus dianas biológicas más importantes es la enzima tiorredoxina reductasa (TrxR). La tiorredoxina reductasa es una flavoproteína, que cataliza la reducción de tiorredoxina (Trx) utilizando NADPH como agente reductor y media el paso final en la vía de transferencia de electrones para la reducción de nucleósido difosfato. Debido a que la actividad de esta enzima es esencial para el crecimiento celular y la supervivencia, ha despertado gran interés en la investigación de terapias antitumorales. El modo de acción de esta enzima pudo determinarse gracias al estudio de su estructura cristalina en 2007;⁸² cada monómero de TrxR presenta un sitio de unión para el NADPH, una unidad FAD y un sitio activo de unión para un residuo de cisteína (Cys497) adyacente a un residuo de selenocisteína (Sec498) y próximo a otros dos residuos de cisteína (Cys59 y Cys64) como se ve en la Figura 1.13. De esta manera los electrones son transferidos del NADPH a través del FAD al sitio activo de la TrxR donde pueden reducir al sustrato.

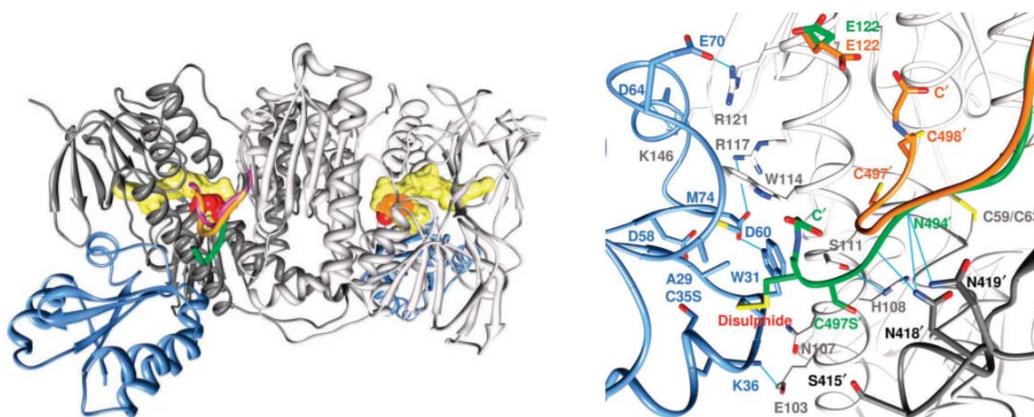


Figura 1.13. Estructura de la tiorredoxina reductasa, TrxR mediante UCSF Chimera package. Izquierda, dímero hTrxR1 (gris) unido a hTrx1 (azul), FAD (amarillo) centro redox N-terminal (rojo). Derecha, close-up de la superficie hTrxR1-hTrx1, estructura brazo C-terminal (verde). Imagen obtenida de *Nature Communications* de Beckers y colaboradores.⁸³

El sitio activo de TrxR mantiene la homeostasis redox de la célula cambiando su propio estado de oxidación; en la forma reducida de la TrxR, los residuos Cys497 y Sec498 se

encuentran en sus formas tiol y selenol respectivamente, sin embargo, en su forma oxidada estos residuos forman enlaces selenilsulfidos.

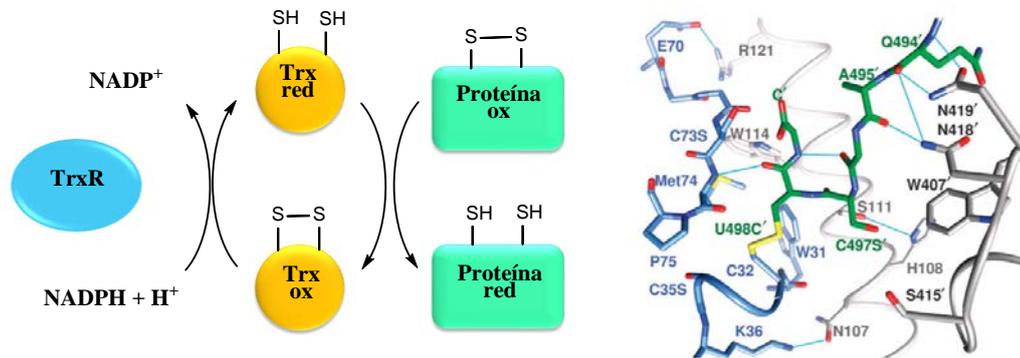


Figura 1.14. Izquierda, mecanismo redox de la TrxR. Derecha, close-up del enlace disulfuro intermolecular entre residuos hTrxR1 y hTrx1. Imagen obtenida de *Nature Communications* de Beckers y colaboradores.⁸³

La reducción de la TrxR constituye un proceso esencial en la vida de los mamíferos ya que su forma reducida actúa como un antioxidante y está implicada en diversos procesos redox vitales dentro de la célula. Hay estudios que demuestran que aquellos ratones que sobreexpresan esta enzima son más resistentes a la inflamación.

El grupo selenol en la forma reducida de la TrxR se une fácilmente a iones metálicos; el grupo selenol es una base blanda siendo por tanto un excelente nucleófilo para el oro(I) que es de los ácidos más blandos. La unión del oro al residuo de selenocisteína bloquearía la actividad de la TrxR, provocando un daño mitocondrial e impidiendo a la TrxR mantener la homeostasis redox y provocando en última instancia la muerte celular. La preferencia de unión de los complejos de oro(I) a los grupos selenol frente a los grupos tiol ha sido confirmada por diversos estudios en los que se realizaba una comparación de la inhibición de la TrxR frente a la glutatión reductasa (GR), una enzima que estructural y funcionalmente es muy similar a la TrxR pero que no posee un residuo selenocisteína en su parte activa, encontrándose que la afinidad era mucho mayor para la TrxR.

En muchas líneas celulares tumorales se ha encontrado una sobreexpresión de la TrxR, por lo tanto, aquellos complejos cuya diana es esta proteína específicamente son candidatos excelentes para fármacos anticancerígenos debido a la selectividad que

presentan sobre células tumorales frente a células sanas. Es por todo ello por lo que los compuestos basados en oro(I) han despertado gran interés el último tiempo.

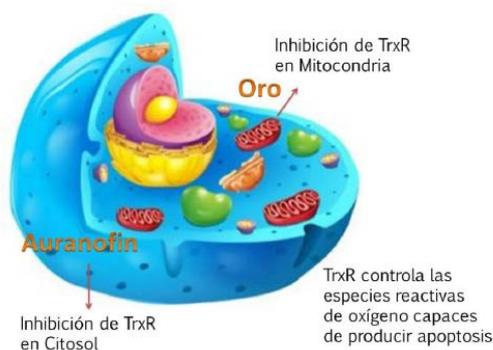


Figura 1.15. Esquema de acción de los compuestos de oro(I).

1.2.2. Catálisis

Mientras que la química de coordinación del oro ha sido estudiada e investigada intensamente, la estrecha unión entre las aplicaciones químicas y el oro se ha visto resquebrajada en el desarrollo de reacciones de catálisis. Por un lado, esto podría deberse a la incorrecta suposición de una baja actividad catalítica del oro debido a su inercia en forma elemental, ya que el oro elemental únicamente se disuelve en agua regia o agentes oxidantes como el aire en presencia de ligandos fuertes como cianuros. Y, por otro lado, otro de los motivos por los que el oro no ha sido tenido en cuenta como potencial catalizador hasta la última década podría ser su alto valor asociado, que llevaría a pensar que se trata de un catalizador inasequible. La etiqueta “oro” se sigue utilizando aún hoy en día como símbolo de exclusividad en muchos aspectos, pero no debemos dejarnos llevar por esta falsa impresión, el oro es más barato que otros metales utilizados en catálisis a gran escala como rodio, paladio y platino. Hoy en día, además de seguir extrayéndose oro de minas, se reciclan toneladas de oro lo que ha llevado a una estabilización de su precio, lo que sin duda supone una gran ventaja para sus posibles usos industriales. Además, no debemos olvidar, que muchas veces el precio de un catalizador no viene dado por el metal sino por el ligando orgánico.⁸⁴

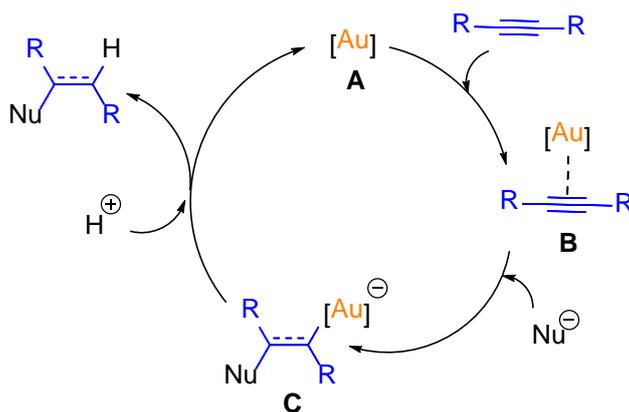
De los diferentes estados de oxidación posibles para el oro, en presencia de sustratos orgánicos únicamente son estables: 0, +I y +III; y en disolución acuosa el oro(I) desproporciona de forma espontánea a oro(III) y oro(0). Se han investigado diferentes procesos de intercambio de ligandos en catálisis con oro(I) y oro(III); en ambos casos se han descrito ejemplos a través de mecanismos asociativos, además se han llegado a describir procesos catalíticos que presentan velocidades de reacción mayores para oro(III) que para paladio o platino.⁸⁵

Un aspecto muy importante que debemos tener en cuenta en catálisis, es que la inmensa mayoría de reacciones catalizadas por complejos de oro descritas toleran la presencia tanto oxígeno como de protones ácidos,^{86,87} por lo que no es necesario llevarlas a cabo en ausencia de aire ni humedad.

1.2.2.1. Catálisis homogénea con oro(I) y oro(III)

Desde el año 2000, la catálisis homogénea de oro se ha desarrollado en un sector importante de la investigación en catálisis. Inicialmente, la investigación se centró principalmente en el desarrollo de catalizadores y en el estudio de diferentes reacciones catalíticas, pero posteriormente como era de esperar se desarrollaron sus estudios mecanicistas rápidamente. La catálisis homogénea de oro ha visto incrementado su desarrollo de manera exponencial, a comienzos de 2006 únicamente se conocían algunos pocos ejemplos⁸⁸ pero hoy en día su uso ya forma parte intrínseca de muchos procesos sintéticos.⁸⁹

Los catalizadores de oro son en muchas ocasiones significativamente más activos que otros metales de transición catalizando la misma reacción.⁹⁰ En catálisis homogénea, el principal modo de actuación del oro es la activación de enlaces múltiples C-C.^{90, 91,92,93,94} El Esquema 1.1 muestra el ciclo catalítico general para la activación de enlaces múltiples C-C llevada a cabo por oro(I) y oro(III) seguido de una adición nucleófila.



Esquema 1.1. Activación de enlaces múltiples C-C utilizando catalizadores de oro.

Inicialmente, se cree que el alqueno o alquino se coordina al catalizador de oro **A** formándose el complejo oro-alquino/alqueno **B**, seguido de un ataque nucleofílico para formar el complejo oro alquil/vinil **C**. El último paso conlleva la protodeauración para liberar así el producto formado y regenerar el catalizador de oro **A**.

Oro(I)

Los ligandos más utilizados para oro(I) son carbenos NHCs ya que se trata de buenos dadores de electrones con propiedades electrónicas y estéricas moldeables.⁹⁵

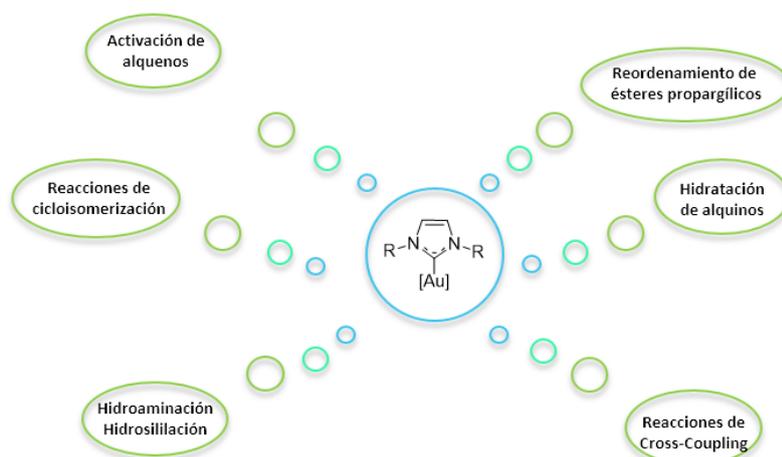


Figura 1.16. Diferentes reacciones de catálisis llevadas a cabo por NHC de oro(I).

Una característica adicional de la catálisis con oro es la habilidad del oro de catalizar reacciones que contengan azufre; normalmente los metales de transición son

incompatibles con el azufre ya que éste los envenena, el azufre se une de manera demasiado fuerte al complejo catalizador de manera que impide su regeneración terminando así con el ciclo catalítico. Un ejemplo sería la síntesis descrita en la Figura 1.17 de benzotiofeno, pieza clave en la síntesis de complejos biológicamente activos, utilizando AuCl.⁹⁶

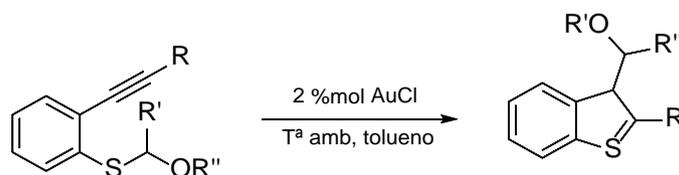


Figura 1.17. Síntesis de benzotiofeno catalizada por AuCl.⁹⁶

La catálisis con oro también es conocida para reacciones de ciclopropanación;^{97,98} un ejemplo de ello sería la ciclopropanación catalizada por oro(I) entre cicloocteno y etil diazoacetato (EDA).

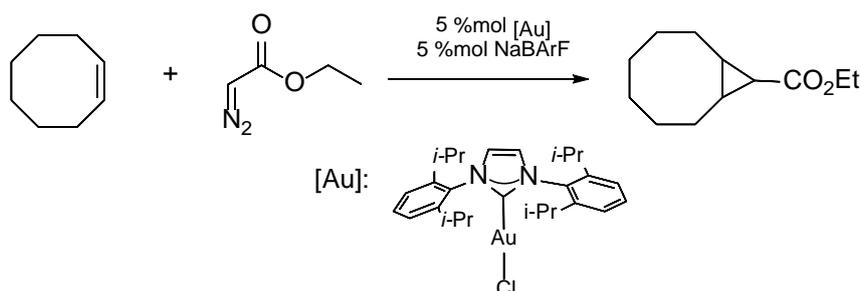


Figura 1.18. Reacción de ciclopropanación entre cicloocteno y EDA catalizado por un complejo NHC de oro(I).⁹⁸

Oro(III)

La utilización de complejos organometálicos de oro(III) está ganando cada vez más interés en el último tiempo; especialmente en el campo de ciclaciones intramoleculares.⁹⁹ La mayoría de los ejemplos estudiados de procesos catalíticos con oro(III) hacen referencia al tetracloroaurato, bien en su forma ácida (HAuCl₄) o bien en su forma de sal (NaAuCl₄ o KAuCl₄);^{93,99} otro compuesto similar de oro(III) también ampliamente usado es el AuBr₃.⁹³ Esta limitada diversidad de catalizadores de oro(III) estudiados podría deberse al escaso desarrollo de métodos sintéticos para obtener complejos organometálicos de oro(III). En los últimos años se han descrito bastantes

ejemplos de complejos de oro con ligandos NHC, la mayoría de ellos de oro(I), pero oxidables a oro(III) mediante la adición entre otros de cloro y/o bromo.

Como acabamos de mencionar, la mayoría de investigaciones publicadas sobre catálisis con oro(III) utilizan tetracloroauratos comerciales. El ácido tetracloroáurico puede actuar tanto como un ácido prótico como como un ácido de Lewis en catálisis, ya que puede disociarse en H^+ y $AuCl_4^-$ pero también en HCl y $AuCl_3$. El $AuCl_3$ se suele utilizar en reacciones que requieran condiciones de reacción más suaves, ya que no se trata de un ácido muy fuerte; se utiliza por ejemplo en halogenación de arenos en lugar de otros ácidos de Lewis fuertes como $FeCl_3$, BF_3 o $AlCl_3$ obteniéndose mejores rendimientos y también en inserciones de nitrenos en enlaces C-H aromáticos o benzílicos para obtener anilinas o benzilamidas.⁹⁹

El $AuCl_3$ se emplea en muchos casos para activar alenos, alquinos y alquenos, un ejemplo sería la cicloisomerización de propargilcetona¹⁰⁰ mostrada en la Figura 1.19.

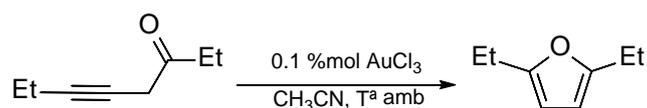


Figura 1.19 reacción de cicloisomerización de propargilcetona catalizada por $AuCl_3$.¹⁰⁰

Se conocen también diversos ejemplos de reacciones catalíticas en las que se han empleado aductos del tipo $LAuCl_3$ con fosfinas como ligandos; únicamente se conocen un par de casos en los que el $LAuBr_3$ sea mejor catalizador que el comúnmente utilizado $LAuCl_3$.⁹⁹

1.2.2.2. Catálisis asimétrica

La primera década del s. XXI el campo de la catálisis homogénea con oro vivió un gran auge, se descubrieron nuevas reactividades y mecanismos de reacción, además de un gran número de nuevos ligandos y catalizadores de oro.¹⁰¹ Desde 2004 se han publicado más de cincuenta artículos de revisión acerca de catálisis homogénea con oro, sin embargo, sólo unos pocos están centrados en catálisis asimétrica con oro. Las dificultades en el desarrollo de transformaciones asimétricas con catalizadores de oro quirales podría ser debida a la coordinación lineal favorecida para el oro(I),¹⁰² esta

constricción geométrica generalmente coloca el ligando quiral L^* y el sustrato en las caras opuestas del centro metálico, lo que hace que el sustrato sea desplazado de la atmósfera quiral (Figura 1.20).

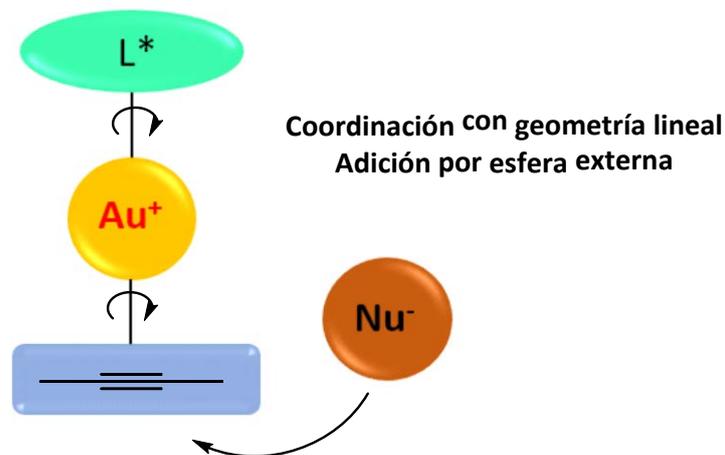


Figura 1.20. Modo de coordinación del oro en catálisis

Sin embargo, se han implementado diferentes sistemas para el desarrollo de reacciones de catálisis homogénea asimétrica catalizadas por oro; una de las estrategias más extendidas es el uso de complejos bimetálicos de oro con ligandos bisfosfina,¹⁰³ se desconoce si los contactos aurofílicos juegan un papel fundamental en la inducción asimétrica, pero lo que está claro es que el segundo centro fosfínico de oro es esencial para la enantioselectividad e inducción quiral.

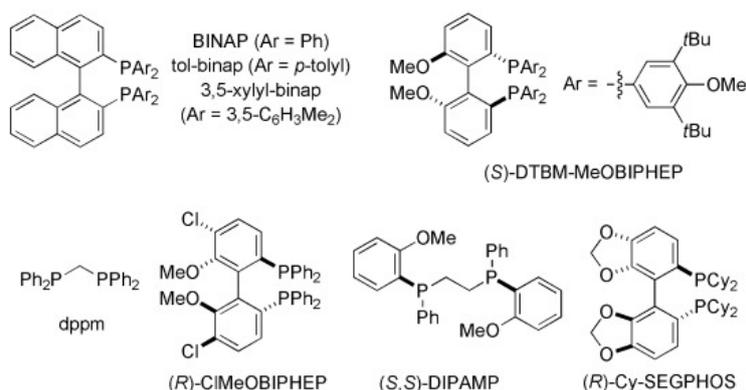


Figura 1.21. Ligandos bisfosfina y aniones empleados en catálisis enantioselectiva de oro(I).¹⁰³

Otra estrategia está basada en el uso de ligandos monodentados de amiduros de fosfitos descrita por Mascareñas y colaboradores. Estos ligandos son fáciles de obtener con

impedimentos estéricos modulables y han sido utilizados en varias reacciones catalíticas, sobretodo en cicloadiciones intramoleculares de alenodienos.¹⁰⁴

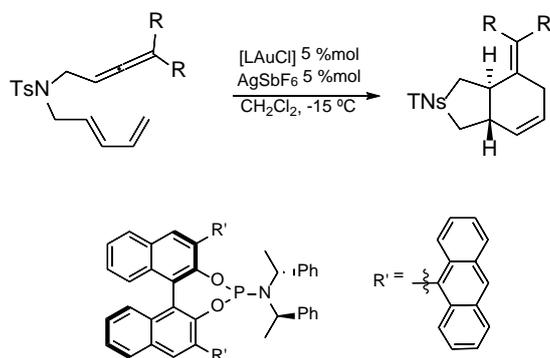


Figura 1.22. Cicloadiciones [4+2] enantioselectivas catalizadas por oro descritas por Mascareñas y colaboradores.¹⁰⁴

Hasta ahora se ha comentado la utilización de ligandos quirales unidos a oro para controlar la enantioselectividad. Una alternativa muy interesante es la transferencia de quiralidad desde el sustrato al producto y para ello el uso de alenos, con quiralidad axial intrínseca, o alcoholes propargílicos quirales ha sido estudiado como una estrategia alternativa en la catálisis asimétrica de oro.¹⁰⁵

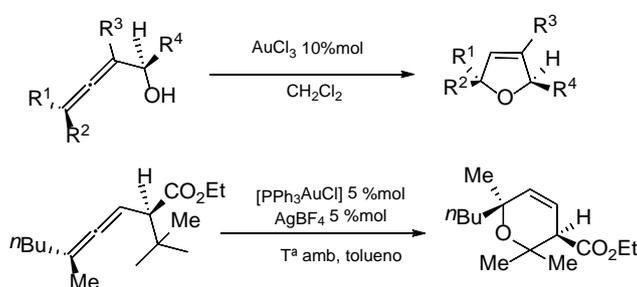


Figura 1.23. Cicloisomerización de alenil carbinoles con transferencia de quiralidad catalizada por oro.¹⁰⁵

1.3. Objetivos

La introducción realizada resume brevemente la historia del oro en medicina desde la antigüedad hasta hoy en día, y explica los posibles mecanismos de acción de los complejos usados actualmente en terapias, además de plantear posibles aplicaciones futuras que presentan los complejos metálicos de oro, no solo frente a tumores, sino también frente a otras enfermedades como la artritis reumatoide.

Con este trabajo nuestra intención es poder contribuir a la síntesis de nuevos complejos de estos metales con actividad farmacológica, además de intentar arrojar mayor conocimiento sobre el comportamiento de los compuestos de oro en condiciones biológicas. Nuestra intención es sintetizar nuevos complejos que presenten una mayor selectividad y una mayor actividad a menores concentraciones, minimizando así los efectos secundarios no deseados, que, en algunos casos, llevan a la interrupción de la terapia.

Como hemos expuesto anteriormente, encontrar una relación clara entre actividad y estructura del complejo es una tarea muy difícil, pero sí que se ha demostrado la actividad citotóxica de complejos de oro con ligandos fosfinas y tiolatos, resultando ser compuestos efectivos pero que conllevan algunos efectos secundarios. Los mecanismos de acción de los complejos de oro(I) y oro(III) son todavía poco conocidos y la transformación de estos una vez dentro del organismo sigue siendo desconocido.

Es por todo ello por lo que nos planteamos el trabajo con ligandos tiolato, carbeno y fosfonio, que parecen mostrar una buena actividad citotóxica; pensando en minimizar los efectos secundarios, es decir, provocar el menor impacto posible dentro del organismo, intentado introducir agentes que sean lo más biológicamente compatibles. De esta forma, hemos utilizado para la síntesis de los complejos tiolatos basados en bases púricas y pirimidínicas del ADN y derivados de azúcares, que presentan una buena internalización y distribución celular.

Por otro lado, decidimos estudiar los procesos multicomponente (MCR) debido a su importancia en el desarrollo de nuevos fármacos, así como a su eficiencia atómica.^{106,}

¹⁰⁷ Nos centrarnos en la formación de propargilaminas, que constituyen bloques de construcción muy versátiles para la síntesis de precursores de fármacos, a través de un

procedimiento de acoplamiento de tres componentes, comúnmente llamada reacción de acoplamiento A3.^{108,109} También decidimos estudiar también nuevos procedimientos sintéticos para obtener indolicinas, uno de los esqueletos heterocíclicos N-fusionados más importantes que se encuentran en una variedad de compuestos biológicos activos. Las indolicinas muestran un amplio espectro de potenciales actividades farmacológicas y se utilizan en una variedad de aplicaciones para el descubrimiento de fármacos.^{110,111,112}

Teniendo en cuenta todo esto, planeamos utilizar como catalizadores los complejos diaminocarbeno acíclicos de oro(I) en reacciones de acoplamiento A3 para la síntesis de propargilaminas e indolicinas.

Los objetivos concretos planteados en este trabajo son:

1. Síntesis de diferentes complejos de oro(I) con ligandos aminocarbeno acíclicos (ADC) quirales y no quirales.
2. Estudio de su actividad catalítica en reacciones multicomponente para la obtención de propargilaminas e indolicinas.
3. Preparación de compuestos de oro con ligandos ADC y distintos ligandos auxiliares como tiolatos, ditiocarbamatos y alquinos.
4. Estudio de la actividad antitumoral de estos compuestos de oro con ligandos ADC en diferentes líneas tumorales y estudio de su posible mecanismo de actuación.
5. Síntesis de complejos de oro y plata con carbenos N-heterocíclicos sustituidos con grupos fosfonio.
6. Estudio de la actividad citotóxica de los complejos de oro y plata
7. Preparación de compuestos de oro con ligandos NHC sustituidos por grupos triazol, obtenidos mediante reacciones clic.

1.4. Referencias

- ¹ B. Hammer and J. K. Norskov, *Nature*, **1995**, 376,238-240.
- ² H. Schmidbaur, *Gold: progress in chemistry, biochemistry, and technology*, Wiley, Chichester; New York, **1999**.
- ³ a) A. Laguna, *Modern Supramolecular Gold Chemistry*. Ed. Wiley-VCH Ed.**2009**; b) F. Mohr, *Gold Chemistry*. Ed. Wiley-VCH, **2009**.
- ⁴ a) E.R.T. Tiekink, J. G. Kang, *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, 253, 1627-1648; b) R. C. Evans, P. Douglas, C. J. Winscom, *Coord. Chem. Rev.*, **2006**, 250, 2093-2126; c) O. Crespo, M. C. Gimeno, A. Laguna, F. Lahoz, C. Larraz, *Inorg. Chem.*, **2011**, 50, 9533-9544; d) Z. N. Chen, N. Zhao, Y. Fan, J. Ni, *Coord Chem. Rev.*, **2009**, 253, 1-20.
- ⁵ V. W. W. Yam, C.L. Chan, C.K. Li, K.M.C. Wong, *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, 253, 1627-1648.
- ⁶ a) A.S.K. Hasmi, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 3180-3211; b) N.T. Patil, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 3395-3342.
- ⁷ A. Laguna, M. C. Gimeno, *Anal. RSEQ. 2ª Época*, **2000**,16-20.
- ⁸ P. Enghag, *Encyclopedia of the Elements*, **2004**, 99-121, Wiley-VCH.
- ⁹ E. Ananieva, A. Zhuravlez. *Maravillas del Mundo. Oro del Mundo*, 1, **2005**, Ed. Katia.
- ¹⁰ T.G.H. James, *Gold Bull.*, **1972**, 5,38-42.
- ¹¹ A. Oddy, *Gold Bull.*, **1977**, 10, 79-87.
- ¹² A. Oddy and S. La Niece, *Gold Bull.*, **1986**, 19,19-27.
- ¹³ A. Laguna, *Oro, Arte, Ciencia y Tecnología. Naturaleza Aragonesa*, **1998**, 46-51, Sociedad de Amigos del Museo Paleontológico de la Universidad de Zaragoza.
- ¹⁴ J. A. Donaldson, *Gold Bull.*, **1980**, 13, 117-124.
- ¹⁵ K. W. Scheele, *The chemical essay of Charles-William Scheele, Translated from the transactions of the Academy Of Sciences at Stockholm*, **1786**.
- ¹⁶ E. Frankland, B.F. Duppa, *J.Chem.Soc.*, **1864**,17,29-36.
- ¹⁷ W.J. Pope, C. S. Gibson, *J. Chem. Soc. Trans.*, **1907**,91,2061-2066.
- ¹⁸ M. C. Gimeno, A. Laguna, *Silver and Gold. Comprehensive Coordination Chemistry II. From Biology to Nanotechnology*, **2003**, 6, 911-1145.
- ¹⁹ K. S. Pitzer, *Acc. Chem. Res.*, **1979**, 12, 271-276.
- ²⁰ P. Pyykko, J. P. Desclaux, *Acc. Chem. Res.*, **1979**, 12, 276-281.

- ²¹ A. Einstein, **1905**, IV. Folge «Zur Elektrodynamik bewegter Körper». *Annalen der Physik*.
- ²² J. P. Desclaux, *At. Data Nucl. Data Tables*, **1973**, *12*, 311.
- ²³ J. P. Desclaux, Pyykko, *Chem. Phys. Lett.*, **1976**, *39*, 300.
- ²⁴ F. Scherbaum, A. Grohmann, B. Huber, C. Krüger, H. Schmidbaur, *Angew. Chem.* **1988**, *11*, 1602-1604.
- ²⁵ F. Scherbaum, A. Grohmann, B. Huber, C. Krüger and H. Schmidbaur, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, *27*, 1544-1546.
- ²⁶ D. L. Phillips, C. M. Che, K. H. Leung, Z. Mao, M. C. Tse, *Coord. Chem. Rev.*, **2005**, *249*, 1476-1490.
- ²⁷ O. Crespo, A. Laguna, *Gold-Gold Interactions. Modern Supramolecular Gold Chemistry. Gold-Metal Interactions and Applications*, **2008**, 65-129.
- ²⁸ H. Schmidbaur, *Gold Bull.*, **2000**, *33*, 3-100.
- ²⁹ H. Schmidbaur, A. Schier, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 1931-1951.
- ³⁰ H. Schmidbaur, A. Schier, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 370-412.
- ³¹ P. G. Jones, *Gold Bull.*, **1981**, *14*, 102-118.
- ³² H. Schmidbaur, *Gold Bull.* **1990**, *23*, 11-21.
- ³³ P. Pyykkö, N. Runeberg and F. Mendizabal, *Chem. Eur. J.*, **1997**, *3*, 1451-1457.
- ³⁴ P. Pyykkö, J. Li, N. Runenber, *Chem. Phys. Lett.*, **1994**, *218*, 133-138.
- ³⁵ H. Schumann, C. Janiak, J. Pickardt, U. Börner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, *26*, 789-790.
- ³⁶ C. Janiak, R. Hoffmann, *J. A. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5924-5946.
- ³⁷ M.A. Bennett, M. Contel, D.C.R. Hockless and L.L. Welling, *Chem. Commun.*, **1998**, 2401-2402.
- ³⁸ K. Singh, J. R. Long, P. Stavropoulos, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 2942-2943.
- ³⁹ V. J. Catalano, B.L. Bennett, S. Muratidis, B.C. Noll, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 173-174.
- ⁴⁰ a) P. Pyykkö, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 597-636; b) P. Pyykkö, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4412-4456.

- ⁴¹ a) R. H. Crabtree, D. M. P. Mingos, K. Meyer, *Compounds of Groups 1-2 and 11-12. Comprehensive Organometallic Chemistry III*, **2007**, 2; b) C. Elschenbroich. *Organometallics*, **2006**.
- ⁴² D. S. Weinberger, M. Melaimi, C. E. Moore., A. L. Rheingold, G. Frenking, P. Jerabek, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 8964-8967.
- ⁴³ a) P. D. Akrivos, H. J. Katsikis, A. Koumoutsis, *Coord. Chem. Rev.*, **1997**, 167, 95-204; b) P. Di Bernardo, A. Melchior, R. Portanova, M. Tolazzi, P. L. Zanonato, *Coord. Chem. Rev.*, **2008**, 252, 1270-1285; c) J. R. Dilworth, N. Wheatley, *Coord. Chem. Rev.*, **2000**, 199, 89-158; d) S. G. Murray, F. R. Hartley, *Chem. Rev.*, **1981**, 81, 365-414.
- ⁴⁴ A. Laguna, M. Laguna, *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, 193, 837-856.
- ⁴⁵ J. M. Zaleski, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 18, 3177-3178.
- ⁴⁶ N. Farrell, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 23, 4926-4926.
- ⁴⁷ C.F. Shaw, *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 2589-2600.
- ⁴⁸ P. J. Sadler, R. E. Sue, *Metal-Based Drugs*. **1994**, 1, 107-144.
- ⁴⁹ G. J. Higby, *Gold Bull*. **1982**, 15, 130-140.
- ⁵⁰ J. G. Niel, J. A. Chrestien, *Recherches et Observations sur les Effects des Préparations d'or du Dr. Chrestien dans le Traitement de Plusieurs Maladies, et Notamment dans Celui des Maladies Syphilitiques*, Gabon, Paris. **1821**.
- ⁵¹ R. Koch, *Dtsch. Med. Wochenstr.*, **1890**, 16, 756-757.
- ⁵² A. Feldt, *Zur Chemotherapie der Tuberkulose mit Gold. Deut. Med. Wochenschr.*, **1913**, 39, 549-551.
- ⁵³ J. Forestier, *J. Lab. Clin. Med.* **1935**, 20, 827-840.
- ⁵⁴ G. Burmester, *Z. Rheumatol.* **2001**, 60, 167-173.
- ⁵⁵ a) R.C. Elder, W.B. Jones, Z. Zhao, J.G. Dorsey, K. Tepperman, *Metal-Based Drugs.*, **1994**, 1, 363-374; b) R. Bau, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 9380-9381.
- ⁵⁶ R. C. Elder, K. Ludwig, J. N. Cooper, M.K. Eidsness, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 5024-5025.
- ⁵⁷ D. T. Hill, B. M. Sutton, *Oral gold: auranofin, a novel antiarthritic agent, its Mossbauer Spectrum and x ray crystal structure determination* (Abstract 16). Houston: 179th American Chemical Society Meeting. **1980**

- ⁵⁸ H. Tian, B. N. Cronstein, **2007**, «Understanding the mechanisms of action of methotrexate. Implications for the treatment of rheumatoid arthritis». *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 65.
- ⁵⁹ I. Lorenzen, *Ann. Clin Res.*, **1975**, 7, 195-201.
- ⁶⁰ A.E. Finkelstein, O.R. Burrone, D.T. Waltz, A. Misher, *J. Rheumatol.*, **1977**, 4, 245-251.
- ⁶¹ T.M. Simon, D.H. Kunishima, G. J. Vibert, A. Lorber, *J. Rheumatol Suppl.*, **1979**, 5, 91-97.
- ⁶² T.M. Simon, D.H. Kunishima, G. J. Vibert, A. Lorber, *Cancer Res.*, **1981**, 41, 94-97.
- ⁶³ C. K. Mirabelli, R. K. Johnson, D. T. Hill, L. F. Faucette, G. R. Girard, G. Y. Kuo, C. M. Sung, S. T. Crooke, *J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 218-223.
- ⁶⁴ a) E. Vergara, E. Cerrada, A. Casini, O. Zava, M. Laguna, P.J. Dyson, *Organometallics.*, **2010**, 29, 2596-2603; b) M. Handel, C. Watts, A. DeFazio, R. Day, R. Sutherland, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA.* **1995**, 92, 4497-4501.
- ⁶⁵ a) L. C. Eiter, N. W. Hall, C.S. Day, G. Saluta, G. L. Kucera, U. Bierbach, *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 6519-6522; b) M. F. Fillat, M. C. Gimeno, A. Laguna, E. Latorre, L. Ortego, M. D. Villacampa, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2011**, 1487-1495.
- ⁶⁶ a) K. Nomiya, R. Noguchi, K. Ohsawa, K. Tsuda, M. Oda, *J. Inorg. Biochem.*, **2000**, 78, 363-370; b) R. Noguchi, A. Hara, A. Sugie, K. Nomiya. *Inorg. Chem. Comm.*, **2006**, 9, 355-359; c) W. Henderson, B.K. Nicholson, E. R. T. Tiekink, *Inorg. Chim. Acta.*, **2006**, 359, 201-214; d) G. A. Pereira, A.C. Massabni, E. E. Castellano, L. A. S. Costa, C. Q. F. Leite, F. R. Pavan, A. Cuin, *Polyhedron.*, **2012**, 38, 291-296.
- ⁶⁷ P. N. Fonteh, F. K. Keter, D. Meyer, *J. Inorg. Biochem.*, **2011**, 105, 1173-1180.
- ⁶⁸ a) S. P. Fricker, R. M. Mosi, B. R. Cameron, I. Baird, Y. Zhu, V. Anastassov, J. Cox, P. S. Doyle, E. Hansell, G. Iau, J. Langille, M. Olsen, L. Qin, R. Skerlj, R. S. Y. Wong, Z. Santucci, J. H. McKerrow, *J. Inorg. Biochem.*, **2008**, 102, 1839-1845; b) M. Navarro, *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, 253, 1619-1626.
- ⁶⁹ a) S. D. Khanye, G. S. Smith, C. Lategan, P. J. Smith, J. Gut, P. J. Rosenthal, K. Chibale, *J. Inorg. Biochem.*, **2010**, 104, 1079-1083; b) N. Micale, M. A. Cinellu, L. Maiore, A. R. Sannella, C. Severini, T. Schirmeister, C. Gabbiani, L. Messori, *J. Inorg. Biochem.*, **2011**, 105, 1576-1579.
- ⁷⁰ "American Cancer Society" [Online]. Available: <https://www.cancer.org/es.html>. [Accessed: 24-Sept-2019].

- ⁷¹ Datos recogidos por SEOM, Sociedad Española de Oncología Médica basados en los datos del Global Cancer Observatory (GCO), elaborado por la International Agency for Research on Cancer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- ⁷² C. T. Lum, Z. F. Yang, H. Y. Li, R. W. Y. Sun, S. T. Fan, R. T. P. Poon, M. C. M. Lin, C. M. Che, H. F. Kung, *J. Cancer*, **2006**, *118*, 1527-1538.
- ⁷³ Y. Wang, J. F. Chiu, *Metal-Based Drugs*, **2008**, 1-9.
- ⁷⁴ A. Casini, C. Hartinger, C. Gabbiani, E. Mini, P. J. Dyson, B. K. Keppler, L. Messori, *J. Biochem.*, **2003**, *270*, 4655-4661.
- ⁷⁵ C. P. Bagowski, Y. You, H. Scheffler, D. H. Vlecken, D. J. Schmitza, I. Ott, *Dalton Trans.*, **2009**, 10799–10805.
- ⁷⁶ S. J. Berners-Price, P. J. Sadler, *Inorg. Chem.*, **1986**, *25*, 21, 3822-3827.
- ⁷⁷ M. Deponte, S. Urig, L. D. Arscott, K. Fritz-Wolf, R. Reau, C. Herold Mende, S. Koncarevic, M. Meyer, E. Davioud-Charvet, D. P. Ballou, C.H. Williams Jr., K. Becker, *J. Biol. Chem.*, **2005**, *280*, 20628-20637.
- ⁷⁸ M. V. Baker, P. J. Barnard, S. J. Berners-Price, S. K. Brayshaw, J. L. Hickey, B. W. Skelton, A. H. White, *Dalton Trans.*, **2006**, 3708–3715.
- ⁷⁹ K. Yan, C.N. Lok, K. Bierlab and C.M. Che, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 7691–7693.
- ⁸⁰ A. Meyer, C. P. Bagowski, M. Kokoschka, M. Stefanopoulou, H. Alborzinia, S. Can, D. H. Vlecken, W. S. Sheldrick, S. Wçlfl, I. Ott, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 8895 – 8899.
- ⁸¹ a) M. J. McKeage, L. Maharaj, S. J. Berners-Price, *Coord. Chem. Rev.*, **2002**, *232*, 127-135, b) K. P. Bhabak, B. J. Bhuyan, G. Mugesh, *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, 2099-2111.
- ⁸² K. Fritz-Wolf, S. Urig, K. Becke, *J. Mol. Biol.*, **2007**, *370*, 116–127.
- ⁸³ K. Fritz-Wolf, S. Kehr, M. Stumpf, S. Rahlfs, K. Becker, *Nature Communications*, **2011**, *2*, 383.
- ⁸⁴ W. A. Herrmann, B. Cornils, *Angew. Chem.*, **1997**, *109*, 1074; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, *36*, 1048.
- ⁸⁵ a) A. J. Andra, C. M. H. Hashmi, P. Kienle, W. Stanek; *Z. F. Naturforschg.* **1963**, *18a*, 687; b) Parish, R. V. Moessbauer, *Spectrosc. Appl. Inorg. Chem.*, **1984**, *1*, 577.
- ⁸⁶ R. O. C. Norman, W. J. E. Parr, C. B. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1976**, *1*, 1983-1987.
- ⁸⁷ G. J. Hutchings, *J. Catal.*, **1985**, *96*, 292.

⁸⁸ a) M. Sawamura, Y. Ito, *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 857; b) M. Sawamura, Y. Ito, In *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed.; I. Ojima, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2000**, 493; c) G. Dyker, *Angew. Chem.*, **2000**, *112*, 4407; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 4237; d) G. Dyker, Highlights In Organic Synthesis V., H. G. Schmalz, T. Wirth, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**, 48; e) A. S. K. Hashmi, *Gold Bull.*, **2003**, *36*, 3; f) A. S. K. Hashmi, *Gold Bull.* **2004**, *37*, 51.; g) A. Arcadi, S. Di Giuseppe, *Curr. Org. Chem.*, **2004**, *8*, 795; h) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 387; i) B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chemtracts Org. Chem.*, **2005**, *18*, 14; j) A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7150; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6990.; k) S. Ma, S. Yu, Z. Gu, *Angew. Chem.*, **2006**, *118*, 206; *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 200; l) C. S. Nieto-Oberhuber, López, E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5916; m) R. Widenhoefer, X. Han, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 4555 n) A. S. K. Hashmi, G. Hutchings, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8064; o) A. S. K. Hashmi, *Catal. Today.*, **2007**, *122*, 211.

⁸⁹ M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 2448–2462.

⁹⁰ A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 3180–3211.

⁹¹ I. Braun, A. M. Asiri, A. S. K. Hashmi, *ACS Catal.*, **2013**, *3*, 1902–1907.

⁹² A. Arcadi, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3266–3325.

⁹³ A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896–7936.

⁹⁴ R. E. M. Brooner, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11714–11724.

⁹⁵ N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 1776–1782.

⁹⁶ I. Nakamura, T. Sato, Y. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 4473–4475.

⁹⁷ M. J. Johansson, D. J. Gorin, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 18002–18003.

⁹⁸ M. R. Fructos, T. R. Belderrain, P. de Frémont, N. M. Scott, S. P. Nolan, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5284–5288.

⁹⁹ H. Schmidbaur, A. Schier, *Arab J. Sci. Eng.*, **2012**, *37*, 1187–1225.

¹⁰⁰ A. S. K. Hashmi, L. Schwarz, J. H. Choi, T. M. Frost, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 2285–2288.

¹⁰¹ a) N. D. Shapiro, F. D. Toste, *Synlett*, **2010**, 675–691; b) A. Fürstner, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 3208–3221; c) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3326–3350; d) N. Marison, S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *37*, 1776–1782;

- e) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 1766–1775; f) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3351–3378.
- ¹⁰² a) A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 5232–5241; b) D. J. Gorin and F. D. Toste, *Nature*, **2007**, *446*, 395–403; c) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 3410–3449; d) M. C. Gimeno, A. Laguna, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 511–522; e) P. Pyykko, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4412–4456.
- ¹⁰³ R. A. Widenhoefer, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 5382–5391.
- ¹⁰⁴ I. Alonso, B. Trillo, F. López, S. Montserrat, G. Ujaque, L. Castedo, A. Lledós, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13020–13030.
- ¹⁰⁵ a) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2537–2538; b) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, J. Canisius, *Synthesis*, **2002**, 1759–1774; c) B. Gockel, N. Krause, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4485–4488; d) C. Deutsch, B. Gockel, A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Synlett*, **2007**, 1790–1794.
- ¹⁰⁶ J. Zhu, H. Bienaymé, Eds. Wiley-VCH: Weinheim, *Multicomponent Reactions*, **2005**.
- ¹⁰⁷ R. P. Herrera, E. Marqués-López, *Multicomponent Reactions. Concepts and Applications for Design and Synthesis*, Eds. John Wiley & Sons, New Jersey, **2015**.
- ¹⁰⁸ C. Wei, Z. Li, C. J. Li, *Synlett.*, **2004**, 1472–1483.
- ¹⁰⁹ W. Y. Yoo, L. Zhao, C. J. Li, *Aldrichimica Acta*, **2011**, *44*, 43–51
- ¹¹⁰ Y. Liu, *ARKIVOC*, **2014**, (*i*), 1–20.
- ¹¹¹ B. Sadowski, J. Klajn, D. T. Gryko, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 7804–7828.
- ¹¹² G. S. Singh, E. E. Mmatli, *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 5237–5257.

Capítulo 2:

**SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE
DIAMINOCARBENOS ACÍCLICOS DE
ORO(I)**

Capítulo 2: SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE DIAMINOCARBENOS ACÍCLICOS DE ORO(I)

2.1. Introducción	35
2.1.1. Características de los carbenos	35
2.1.2. Tipos de carbenos	36
2.1.3. Carbenos N-acíclicos de oro(I)	39
2.1.3.1. Catálisis Homogénea con carbenos NAC de oro (I)	40
2.1.3.2. Aplicaciones biológicas de carbenos NAC de oro (I)	44
2.2. Síntesis de compuestos de oro con ligandos diamino carbeno acíclicos (ADC)	46
2.3. Síntesis de biscarbenos de oro (I)	62
2.4. Reacciones de Sustitución en el complejo $[AuCl\{C(NHCy)(NCy-CH_2py)\}]$	66
2.4.1. Síntesis de $[Au(SR)\{C(NHCy)(NCy-CH_2py)\}]$	66
2.5. Estudio de las propiedades catalíticas	78
2.5.1. Estudio catalítico de carbenos de oro(I)	83
2.6. Actividad Biológica sobre Células TumORAles Humanas	90
2.6.1. Estudio de la actividad citotóxica. Método MTT	94
2.6.2. Estudio de la actividad citotóxica de complejos de oro(I)	101
2.6.3. Estudio de la selectividad citotóxica, Jurkat vs. Linfocitos	105
2.6.4. Estudio de muerte celular	107
2.7. Conclusiones	118
2.8. Parte Experimental	120
2.8.1. Instrumentación	120
2.8.1.1. Análisis Cuantitativo	120
2.8.1.2. Espectroscopia de RMN	120
2.8.1.3. Espectrometría de Masas	120
2.8.1.4. Espectroscopia de Infrarrojo	120
2.8.1.5. Espectroscopia de espectroscopia	120

2.8.1.6. Estudios Estructurales por Difracción de Rayos X	121
2.8.1.7. Estudios de Citotoxicidad	121
Cultivos celulares	
Medida de la proliferación celular mediante el método MTT	
Estudio de muerte celular por citometría de flujo	
2.8.1.8. Estudio de las Propiedades Catalíticas	123
2.8.2. Preparación de los productos de partida.	123
2.8.3. Preparación Nuevos Compuestos	124
2.8.4. Estudios Biológicos	159
2.8.4.1. Estudio de la actividad citotóxica.	159
2.8.4.2. Estudio de la muerte celular.	164
2.9. Referencias	165

2.1. Introducción

2.1.1. Características de los carbenos

Los carbenos son compuestos neutros derivados de un carbono divalente, unidos a dos grupos adyacentes mediante enlaces covalentes, que poseen sólo seis electrones en su capa de valencia y un par de electrones no enlazante. Durante mucho tiempo se les considero especies transitorias muy reactivas, hasta que consiguieron aislarse y caracterizarse por completo.^{1,2,3}

Para lograr formar compuestos estables con carbenos una opción es la coordinación a metales de transición. Pueden presentar gran variedad de geometrías y estados de espín.

Un carbeno libre puede encontrarse de dos formas en su estado fundamental según su espín: estado singlete (cuando los dos electrones no enlazantes se encuentran en el mismo orbital con espines antiparalelos) o estado triplete (cuando los dos electrones no enlazantes se encuentran en orbitales distintos con espines paralelos).⁴

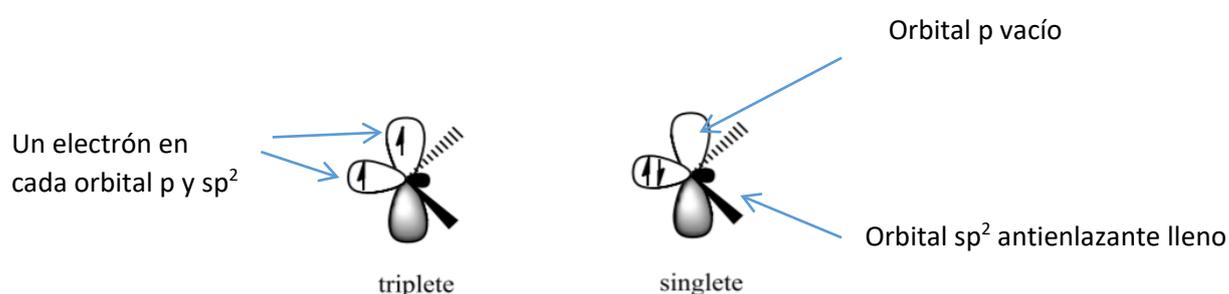


Figura 2.1. Estados triplete y singlete en carbenos libres.

Sin embargo, atendiendo al tipo de hibridación del carbeno podríamos hacer dos grandes clasificaciones: hibridaciones sp darían lugar a especies lineales, mientras que hibridaciones sp^2 darían lugar a especies angulares.

La alta reactividad de los carbenos se encuentra muy influenciada por las propiedades que presenten sus sustituyentes, que modularán la energía relativa de los estados singlete y triplete. En general, si se tienen sustituyentes dadores de electrones, éstos estabilizan el estado singlete más que al triplete por la deslocalización de un par de electrones en el orbital p vacío. Por lo tanto, los carbenos de tipo singlete angulares se

estabilizan por grupos fuertemente electronegativos y dadores de densidad electrónica⁵ (-NR₂, -OR, -SR...); mientras que los carbenos singlete lineales se verán estabilizados por un sustituyente π -dador y otro π -aceptor (PR₂, SiR₃). Por otro lado, los carbenos en estado triplete se ven estabilizados por ligandos muy voluminosos^{3,6} (Figura 2.2).

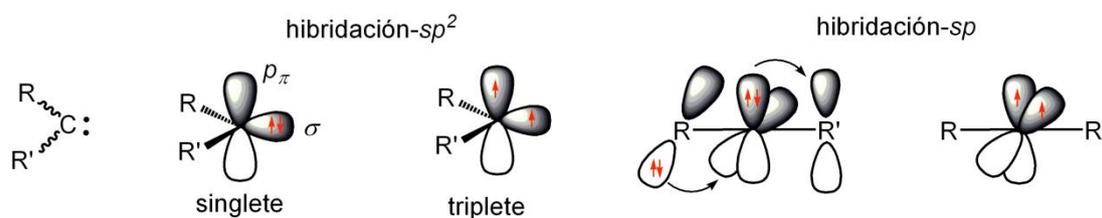


Figura 2.2. Estructura electrónica de los carbenos.

2.1.2. Tipos de carbenos

Además de la estabilización aportada por los sustituyentes, los carbenos también se pueden estabilizar mediante la formación de complejos con metales de transición.⁷ La unión entre estas dos especies se debe a que el metal posee orbitales ocupados y vacantes que pueden interactuar con uno de los orbitales frontera del carbeno, ya sea el HOMO para el caso de los carbenos nucleofílicos, donación σ por lo general el estado triplete, o el LUMO para el caso de los carbenos electrofílicos, retrodonación π por lo general el estado singlete,⁶ este complejo se denomina metal-carbeno⁸ (Figura 2.3).

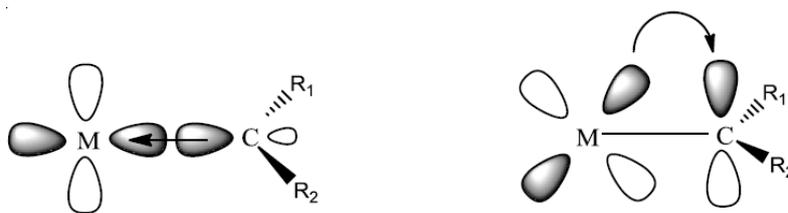


Figura 2.3. Retrodonación desde un orbital d ocupado del metal hacia el LUMO del carbeno.

La sinergia entre estas dos especies es casi perfecta, ya que el metal posee orbitales ocupados y vacantes con simetría idónea para interactuar con los orbitales frontera de los carbenos. Se han descrito gran cantidad de complejos organometálicos con diferentes metales y estados de oxidación que presentan características muy variadas.^{6,8}

Esta unión directa del metal con el ligando tiene consecuencias estructurales en el carbeno alterando especialmente los ángulos de enlace alrededor del átomo de carbono.⁹ Para los carbenos estabilizados por grupos electro-dadores, como los diamino-carbenos y los dialcoxi-carbenos, los cuales forman un pequeño ángulo de enlace en el carbono central,^{10,11} se favorece la formación de un enlace muy estable y fuerte con el metal. Por el contrario, los carbenos alquilidenos y los del tipo triplete amplían el ángulo de enlace y tienden a ser lineales, por lo que no se favorece la unión al metal, ya que cualquier cambio de conformación para reducir su ángulo de valencia es desfavorable energéticamente,⁹ en consecuencia evitan formar el enlace metal – carbono, o se forma un enlace muy débil.⁸

Como consecuencia de sus consideraciones geométricas y electrónicas los complejos metal-carbeno se pueden dividir en varios grupos donde se resalta la capacidad del metal de aceptar los electrones σ que vienen del carbeno y de la retrodonación π del metal de su orbital d al orbital p vacío del carbeno. Tradicionalmente, los carbenos metálicos se han dividido en dos grandes grupos, de tipo Fischer¹² o de tipo Schrock¹³ (Figura 2.4).

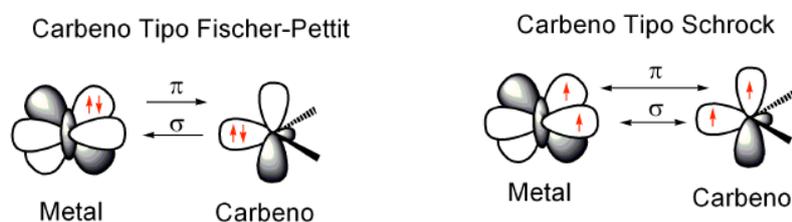


Figura 2.4. Enlace metal-carbeno.

Los carbenos de tipo Fischer,¹⁴ en los que el carbeno se encuentra estabilizado por heteroátomos con pares de electrones libres (oxígeno, nitrógeno o azufre) o por grupos arilo, tienen carácter electrofílico en el átomo de carbono, por lo que son susceptibles de ataque por nucleófilos, siendo buenos aceptores σ y pobres retrodonadores π . Esto se debe a que para los carbenos de tipo Fisher, el orbital ocupado de máxima energía (HOMO) se encuentra centrado en el metal y por lo tanto el orbital desocupado de más baja energía (LUMO) se localiza en el carbono, de ahí su electrofilia.

Este tipo de carbenos suele formar enlaces con metales en bajo estado de oxidación (ricos en electrones), como los d^6 , que son sistemas de 18 electrones. En los carbenos

tipo Fisher tiene lugar una doble donación electrónica ligando-metal y metal-ligando que involucra la donación desde el orbital σ del carbeno en estado singlete y la retrodonación desde un orbital d ocupado del metal al orbital p vacante.

Los carbenos de tipo Schrock,¹⁴ en los que el carbono del carbeno se encuentra estabilizado por grupos hidrógeno o alquilo, tienen carácter nucleofílico en el átomo de carbono, por lo que son susceptibles de ataque por electrófilos, siendo buenos aceptores σ y buenos retrodonadores π . Esto se debe a que para los carbenos de tipo Schrock el orbital HOMO se encuentra situado en el carbono, proporcionándole dicho carácter nucleofílico. Este tipo de carbenos suele formar enlaces con metales en alto estado de oxidación, deficientes en electrones, como los d^2 o d^{10} , que son sistemas de 16 o 14 electrones, respectivamente (Figura 2.5).

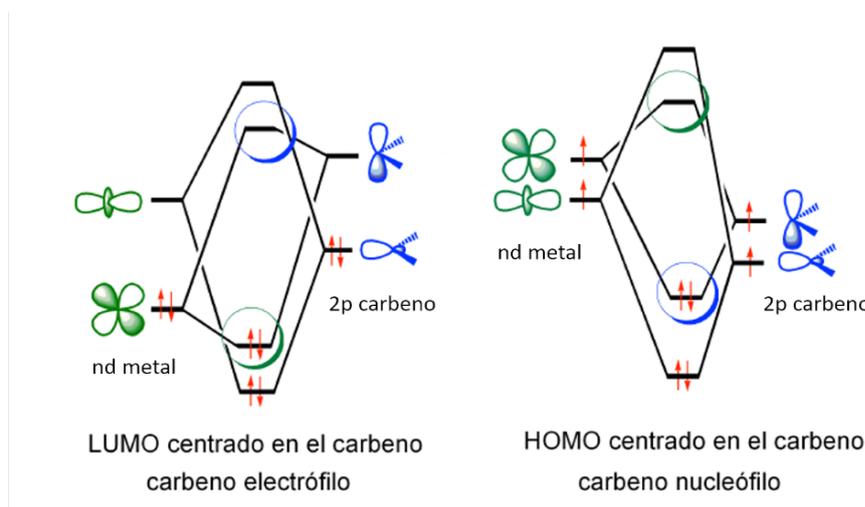


Figura 2.5. Distribución electrónica en el enlace metal-carbeno.⁶

Como ya hemos comentado, la mayor diferencia de reactividad entre ambos tipos de carbenos se encuentra en el carbono carbénico. El diagrama de orbitales es similar para ambos tipos de carbeno, produciéndose una donación σ del carbeno al metal y retrodonación π de los orbitales “ d ” del metal al “ $2p$ ” del carbono del carbeno. No se debe olvidar que el comportamiento de los complejos carbeno depende también en gran medida de las propiedades electrónicas del fragmento metálico, en particular de la capacidad del metal para aceptar electrones σ del carbeno, y su capacidad para retrodonar al orbital vacío de tipo “ p ”. Como hemos comentado brevemente en el párrafo anterior, en los carbenos de Fischer la diferencia de energías relativas de los

orbitales “nd” del metal y “2p” del carbeno es grande, por lo que el solapamiento que se produce es débil, con una retrodonación desde el metal al carbono del C=N poco eficiente. Por tanto, éste posee cierta deficiencia de carga que le hace susceptible de ataque nucleofílico.

Por el contrario, los carbenos de Schrock tienen los orbitales “nd” más altos en energía, lo que permite un solapamiento fuerte con los orbitales “2p”. La eficacia de la retrodonación del metal al carbono polariza el enlace “p” en la dirección M⁺-C⁻, así el carbono adquiere propiedades nucleofílicas.

2.1.3. Carbenos N-acíclicos de oro(I)

Hasta hace unos treinta años la atención prestada hacia los complejos de oro como catalizadores era muy escasa, por suerte hoy en día ya son reconocidos como compuestos muy activos en muchas transformaciones orgánicas. Se han llevado a cabo numerosas investigaciones de complejos de oro con ligandos de fosfina, aunque en los últimos años los ligandos carbeno N-heterocíclicos (NHC) han despertado gran atención, debido a que presentan la ventaja frente a las fosfinas de no ser propensos a la oxidación. En la última década, Bertrand y colaboradores han utilizado con éxito complejos catiónicos de oro(I) con ciclos de cinco miembros con ligandos alquil-amino-carbeno (CAAC) como catalizadores en algunas transformaciones orgánicas.¹⁵

A los catalizadores NHC de oro(I) ampliamente utilizados y a los CAAC mucho menos explotados, se agregaron en las últimas décadas otros dos tipos carbenos, los llamados complejos heterocíclicos unidos por hidrógeno (HBHC)^{16,17} y los complejos acíclicos de nitrógeno (NAC).¹⁸

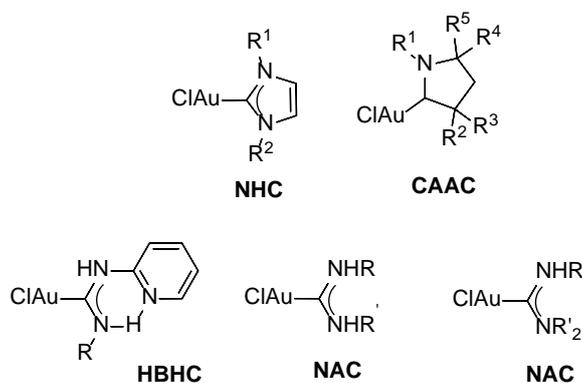


Figura 2.6. Tipos de carbenos de oro(I).

Podemos definir carbeno N-acíclico (NAC) como aquel carbeno en el que el átomo de carbono no está contenido en un anillo; el primer carbeno N-acíclico (NAC) de oro fue preparado por Bonati y Minghetti en 1971¹⁹ (Figura 2.7), mediante la adición de metanol a un complejo cloro-isocianuro de oro que dio lugar a un derivado carbeno con nitrógeno y oxígeno como átomos vecinos del carbono del carbeno. Dos años más tarde, en 1973, los mismos autores describieron la síntesis de los primeros carbenos N-acíclicos de oro, obtenidos por adición de aminas primarias a cloro-isocianuros de oro.²⁰

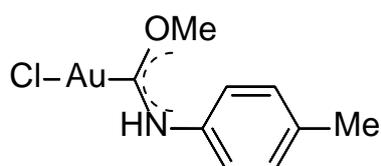


Figura 2.7. Primer NAC de oro(I), sintetizado por Bonati y Minghetti.¹⁹

La fácil síntesis de complejos metálicos NAC por ataque nucleofílico simple de aminas a complejos de isocianuro de oro (I) (incluso de isocianuros y aminas comerciales) hace que los carbenos N-acíclicos sean una opción más conveniente frente a los carbenos N-heterocíclicos a la hora de sintetizar catalizadores de oro fácilmente ajustables en sus características electrónicas y estéricas.²¹



Figura 2.8. Adición de aminas primarias a cloroisocianuros de oro(I) para la obtención de NAC.²¹

2.1.3.1. Catálisis Homogénea con carbenos NAC de oro (I)

Los primeros ejemplos de carbenos acíclicos de oro(I) datan de la década de los setenta²² pero no fue hasta hace una década que aumentó considerablemente el interés por este tipo de derivados, ya que mostraban una interesante actividad catalítica en diversos tipos de reacciones.

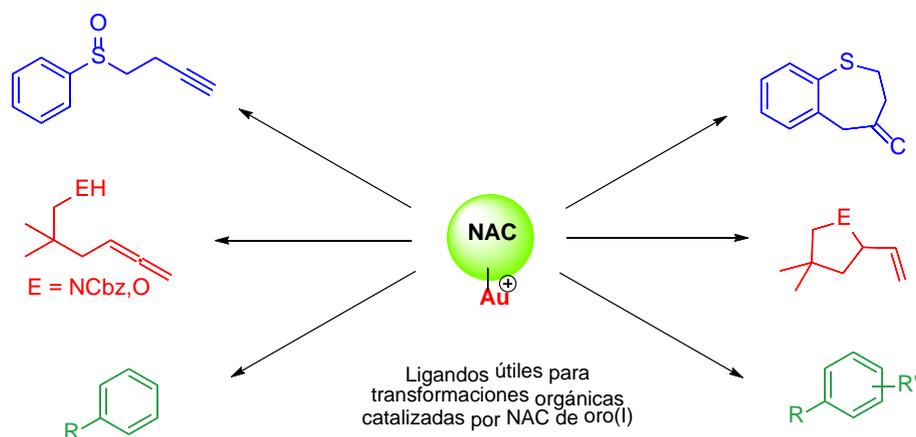
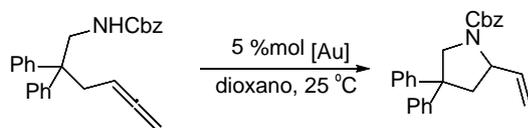


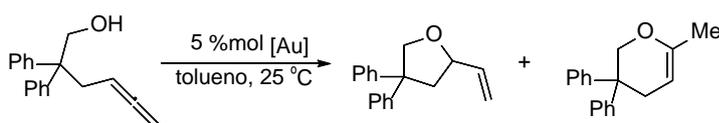
Figura 2.9. Ejemplos de algunas transformaciones orgánicas llevadas a cabo por complejos NAC de oro(I).¹⁸

Entre otros, Echavarren,¹⁷ Espinet¹⁸ y Hashmi²³ han preparado complejos carbeno N-acíclicos de oro(I) a partir de aminas e isocianuros con un amplio rango de sustituyentes aromáticos y alquílicos, que han mostrado alta actividad catalítica en distintos tipos de reacciones orgánicas.

Exo-hidroaminacióⁿ de N-alenil carbamato:



Hidroalquilacióⁿ intramolecular del 2,2-difenil-4,5-hexadienol:



Hidroarilación de ácido aceticarboxílico éster:

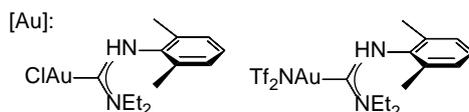
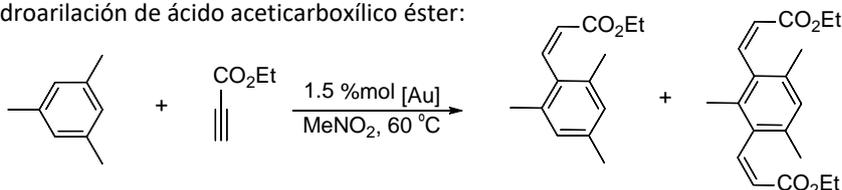


Figura 2.10. Diversas reacciones catalizadas por complejos carbeno N-acíclicos de oro(I) preparados por Espinet y colaboradores.¹⁸

Los compuestos con aminocarbenos acíclicos muestran interesantes características ya que se pueden coordinar a una gran variedad de sustratos, así como a sustituyentes muy voluminosos. Esto es debido por un lado al amplio ángulo N-Carbeno-N y por otro a la flexibilidad conformacional inherente de estos NACs. Es por todo ello por lo que los NACs ofrecen características estructurales y electrónicas, que son significativamente diferentes a las proporcionadas por los conocidos NHCs, tan utilizados en catálisis homogénea hasta ahora.²⁴

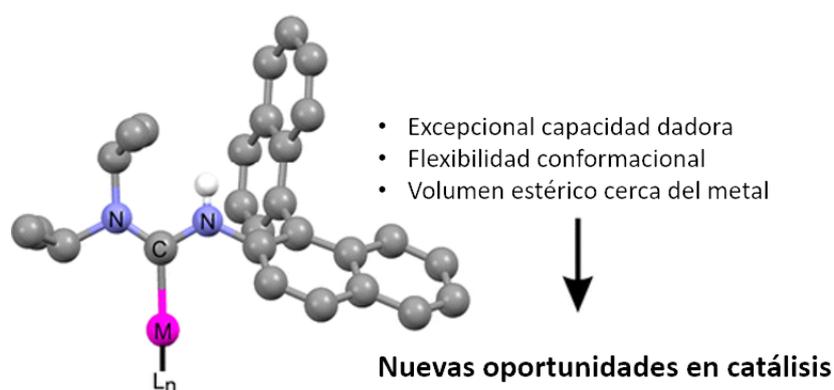


Figura 2.11. Características de los carbenos NACs.²⁴

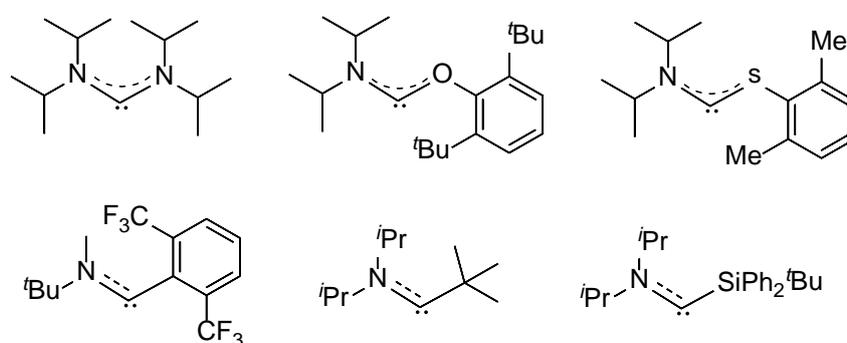


Figura 2.12. Tipos de NACs estables y ejemplos representativos.²⁴

En los últimos tiempos la química del oro está atrayendo el interés de muchos grupos de investigación debido a las propiedades presentadas por sus complejos que cubren diferentes áreas de investigación, como la medicina como agentes anticancerígenos,^{25,26,27,28,29,30,31, 32,33, 34} en la química de los materiales por sus propiedades ópticas,^{35,36, 37} o en catálisis, ya que el oro es capaz de promover varias transformaciones orgánicas.^{38,39, 40, 41,42,43,44,45,46,47} En este campo, los carbenos N-heterocíclicos

(NHCs)^{48,49} pueden considerarse un tipo de ligandos muy eficientes en compuestos de oro con aplicaciones en catálisis,^{50,51} medicina^{52,53} y materiales ópticos.⁵⁴ Sin embargo, algunos de estos NHCs todavía presentan algunos inconvenientes, como su limitación estérica a la hora de incorporarles sustituyentes o la inestabilidad en su preparación. Hoy en día, los diaminocarbenos acíclicos (ADC) se han convertido en una alternativa prometedora a los NHC para las transformaciones orgánicas catalizadas por metales de transición.⁵⁵ Los ADC están libres de algunas desventajas que en los carbenos N-heterocíclicos están presentes, como su preparación, que es muy difícil cuando los NHC están sustituidos asimétricamente o son quirales, o cuando se utilizan ligandos con gran impedimento estérico. Cabe destacar que los complejos diaminocarbena acíclicos de oro (I) han recibido menos atención en comparación con sus análogos cíclicos. Por lo tanto, la búsqueda de nuevos ejemplos interesantes sigue siendo una desafiante área abierta de investigación.^{24,56}

La conjunción de carbenos y metales de transición es un excelente tándem para el desarrollo de catalizadores eficaces. Las interacciones metal-carbena son muy variadas, y dependen tanto de los sustituyentes del carbena, sobre todo si son heteroátomos, como de la densidad electrónica y estado de oxidación del metal. La estabilización aportada por el metal al carbena modula la electrofilia del mismo, determinando a su vez la estabilidad, y con ello la actividad catalítica. Este diferente comportamiento convierte a los carbenos metálicos en excelentes catalizadores para una serie de transformaciones, entre las que se incluyen: reacciones de inserción C-H, cicloisomerización de eninos⁵⁷, polimerización de olefinas, o activación de ésteres propargílicos, entre otras.⁵⁸

Cicloisomerización de eninos

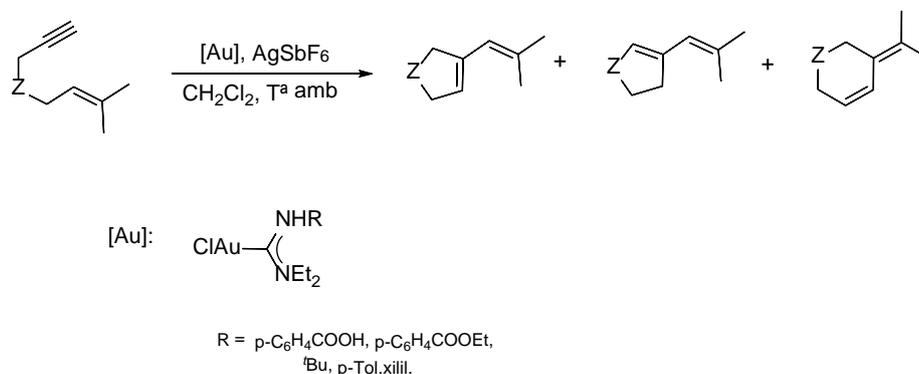


Figura 2.13. Reacciones de cicloisomerización catalizadas por NACs de oro(I).⁵⁷

La facilidad de modulación, tanto de los sustituyentes del carbeno como de los ligandos del metal, abre nuevas oportunidades de mejora para reacciones ya estudiadas, y para el descubrimiento de otras nuevas. La aplicación de los NACs en reacciones catalizadas por oro parece ser muy amplia. Esta catálisis no se ve entorpecida por la presencia de los enlaces N-H del carbeno como se pensaba en un principio, lo que unido a la flexibilidad que poseen en cuanto a la modificación de los sustituyentes, los convierte en idóneos y una buena alternativa para catálisis frente a los NHCs.

2.1.3.2. Aplicaciones biológicas de carbenos NAC de oro (I)

Es conocido que los carbenos N-heterocíclicos coordinados con oro presentan una alta actividad citotóxica frente a diferentes líneas tumorales.^{59,60} Sin embargo, a pesar de la poca atención prestada a los carbenos NAC-oro(I) como agentes antitumorales, son varios los grupos de investigación que recientemente han llevado a cabo estudios citotóxicos de dichos compuestos en diferentes líneas celulares. Entre ellos cabe destacar el trabajo de Bochmann, Bertrand y colaboradores en 2017, en dicho estudio midieron la actividad citotóxica de diversos carbenos N-acíclicos de metales del grupo 11 frente a las líneas celulares A-549, carcinoma pulmonar, HL 60, leucemia, y MCF-7, cáncer de mama,⁶¹ a pesar de no obtener resultados muy alentadores.

Recientemente el grupo de Gimeno y colaboradores llevó a cabo diferentes estudios de citotoxicidad de complejos NAC-oro(I) y oro(III) frente a diferentes líneas tumorales: Jurkat, linfocitos T, MiaPaca2, línea celular de cáncer de páncreas humano, A549, carcinoma pulmonar; obteniéndose excelentes resultados.⁶²

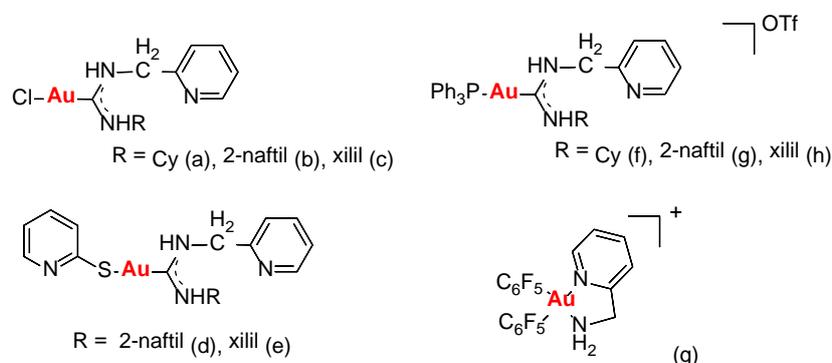


Figura 2.14. Diversos complejos NAC-oro(I) cuya actividad biológica fue estudiada en las líneas celulares Jurkat, MiaPaca2 y A549.⁶²

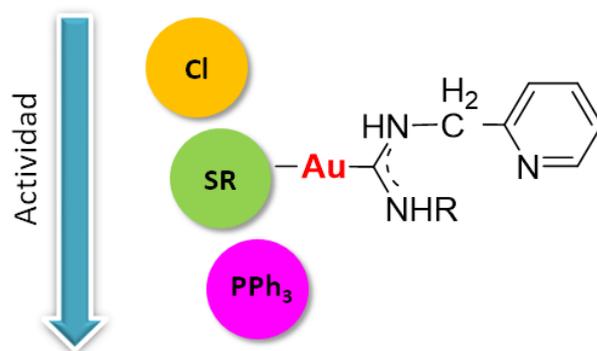


Figura 2.15. Variación de la actividad biológica para complejos NAC-oro(I) con diferentes sustituyentes cloruro, tiolato y fosfina.⁶²

Se han desarrollado numerosos complejos de oro(I) con ligandos fosfina y tiolato que han mostrado actividad antitumoral,^{63,64,65} además los carbenos NAC poseen una capacidad dadora semejante a las de las fosfinas, por lo que podemos esperar un comportamiento similar siendo los complejos NAC-oro(I) buenos candidatos para ser utilizados como agentes antitumorales.

Uno de los objetivos que nos hemos marcado es la síntesis de cloro derivados de oro(I) con ligandos carbeno N-acíclicos, la sustitución de estos ligandos cloro por grupos tiolato y la investigación de la actividad citotóxica de ambos tipos de derivados.

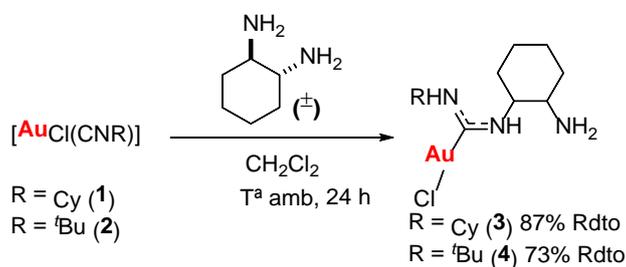
Con el objetivo de obtener derivados de oro(I) con actividad catalítica y citotóxica en este capítulo se llevaron a cabo los siguientes puntos:

- Preparación de distintas familias de carbenos N-acíclicos de oro(I), a partir de los precursores isocianuro correspondientes, previamente sintetizados.
- Síntesis y caracterización de tiolato-carbenos de oro(I).
- Estudio de las propiedades catalíticas de cuatro carbenos de oro(I) en distintas reacciones orgánicas.
- Estudio de las propiedades biológicas de una selección de los compuestos preparados, mediante la medida del IC₅₀, en distintas líneas celulares tumorales.

2. 2. Síntesis de compuestos de oro con ligandos diamino carbeno acíclicos (ADC)

La síntesis común de diamino carbenos metálicos acíclicos se basa en el ataque nucleófilo de una amina sobre un complejo metálico de isocianuro. Este procedimiento no es sencillo para todas las aminas, y en algunos casos como por ejemplo con grupos arilo o aminas menos activadas, la reacción no funciona.⁶⁶

Los isocianuro complejos de partida **1** y **2**, ya conocidos,⁶⁷ se han preparado por reacción de $[\text{AuCl}(\text{t}h\text{t})]$ con el correspondiente isocianuro, $[\text{AuCl}(\text{CNR})]$ R= Cy (**1**), ^tBu (**2**). Se ha empleado la mezcla racémica *trans* (\pm) -1,2-ciclohexanodiamina, para la síntesis de los diaminocarbenos acíclicos de oro **3** y **4** usando los isocianuros complejos **1** y **2** a través de la reacción representada en el Esquema 2.1, dando lugar a muy buenos rendimientos en ambos casos. Se produce un ataque nucleofílico del NH_2 de la 1,2-ciclohexanodiamina al carbono del isocianuro que es deficiente en electrones, por lo que actúa como centro electrofílico, para formar el aminocarbeno correspondiente. A continuación, se produce la migración del H de la amina sustituida al N del carbeno.



Esquema 2.1. Síntesis de los diaminocarbenos acíclicos de oro **3** y **4**.

Cabe destacar que los complejos mononucleares también se obtienen incluso en el caso de que se use una relación molar de 2:1; esto es debido probablemente a que la alta insolubilidad de los compuestos **3** y **4** en diclorometano constituye la fuerza impulsora para producir únicamente las especies mononucleares. Los complejos **3** y **4** son además poco solubles en otros disolventes orgánicos comunes.

Debido al carácter múltiple que presenta el enlace C-N del carbeno en este tipo de complejos, se produce una restricción importante a la rotación, dando lugar a

estereoisómeros o rotámeros. En la Figura 2.7 se recogen los diferentes posibles rotámeros para complejos obtenidos a partir de aminas primarias.²³

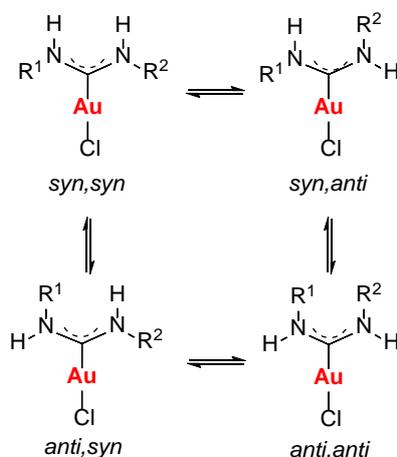


Figura 2.16. Diferentes conformaciones estructurales para diaminocarbenos acíclicos ADC.

Debido a esta falta de rotación, el complejo **3** muestra un espectro de ¹H RMN en CD₃OD muy complicado. Las señales de los protones -CH₂ en el anillo de ciclohexilo aparecen como multipletes. Se puede observar en el área menos congestionada, para los protones -CH correspondientes al anillo ciclohexilo, tres rotámeros diferentes, dos de los cuales aparecen en mayor proporción (Figura 2.17). En el espectro de ¹³C APT RMN se observan dos señales con diferentes intensidades para los átomos de carbono del carbeno, a 191.0 y 190.9 ppm, que corresponden probablemente a los dos rotámeros principales (Figura 2.18).

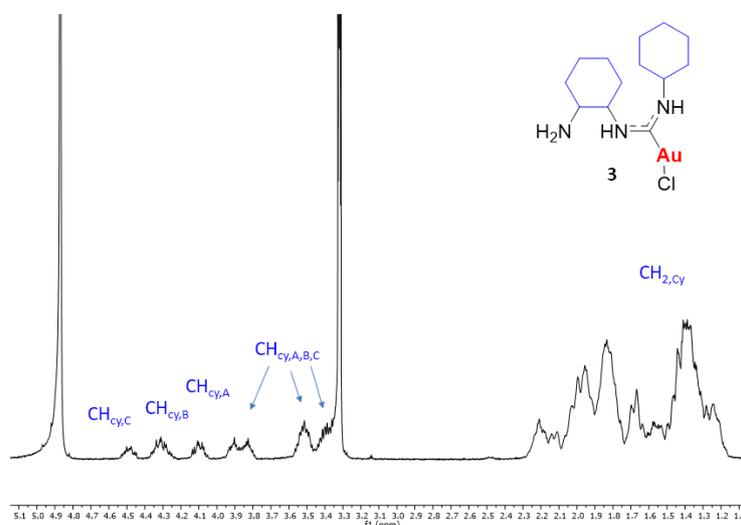


Figura 2.17. ¹H RMN en CD₃OD del compuesto **3**.

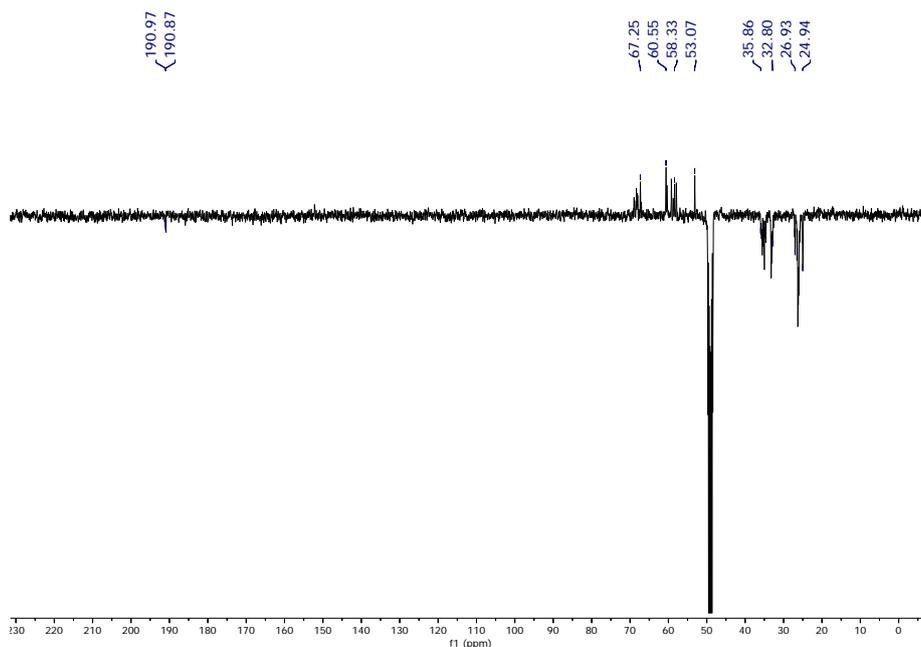


Figura 2.18. ^{13}C RMN en CD_3OD del compuesto **3**.

En el espectro de resonancia magnética nuclear de protón realizado en CD_3OD no se aprecian las señales correspondientes a los NH debido a que se produce un intercambio con el disolvente.

Es conocido que realizando un cambio de disolvente (disolventes con diferente polaridad) o elevando la temperatura, la proporción relativa de los isómeros puede variar, ya que se logran superar las barreras de energía de rotación que llevan asociadas las restricciones conformacionales existentes en la molécula.^{68,69,70} Por ello, se realizó el espectro de ^1H RMN a alta temperatura en $\text{d}_6\text{-DMSO}$ (Figura 2.19). Al utilizar $\text{d}_6\text{-DMSO}$ como disolvente, el espectro se hace algo más complicado, ya que no se produce el intercambio de los protones de los -NH con el disolvente y podemos observar las diferentes señales correspondientes a los diferentes rotámeros. El aumento de la temperatura (377 K) logró provocar una mayor coalescencia, muy bien representada por las señales de los NH, que aparecen como una única banda ancha solapada, mientras que a 298 K aparecían cuatro señales bien definidas.

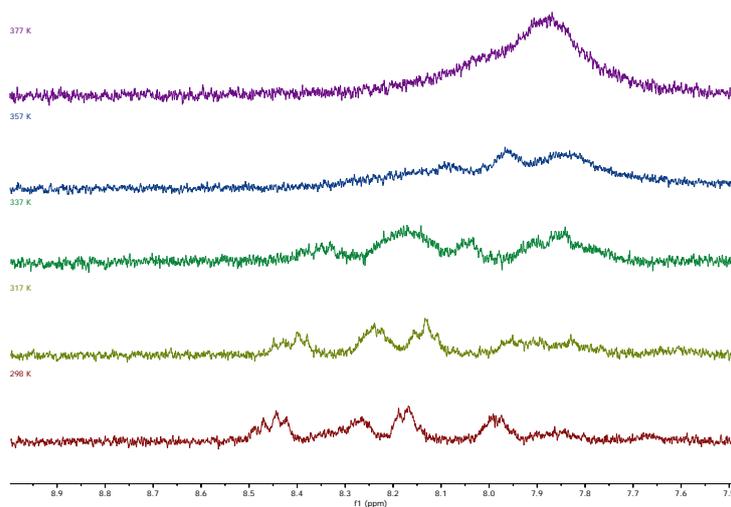


Figura 2. 19. ^1H RMN compuesto **3** a temperatura variable en $\text{d}_6\text{-DMSO}$.

En la Figura 2.19 podemos observar como las diferentes señales correspondientes a los NH convergen en una única señal ancha a 377 K, lo que corrobora nuestra propuesta: al aumentar la temperatura se produce la coalescencia de los diferentes rotámeros.

Los espectros de masas MALDI muestran el pico catiónico que surge de la pérdida del ligando cloro para el complejo **3** con una relación $m/z = 420.1759$ $[\text{M-Cl}]^+$ (100%).

Además, los datos de análisis elemental de este complejo también concuerdan con la formulación propuesta. En el espectro de infrarrojo del complejo **3** se observa la desaparición de la banda $\text{C}\equiv\text{N}$ del isocianuro de partida y la consiguiente aparición de la banda $\text{C}=\text{N}$ a 1600 cm^{-1} , debida al compuesto sintetizado. También se observa la vibración característica $\nu(\text{Au-Cl})$ a 310 cm^{-1} , que varía considerablemente respecto del isocianuro de partida, en el que aparecía a 354 cm^{-1} y las tres bandas $\nu(\text{N-H})$ en el rango de $2600\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ (3068 , 2923 y 2854 cm^{-1}). En los carbenos la banda $\nu(\text{Au-Cl})$ suele desplazarse a valores en torno a 310 cm^{-1} , a diferencia de los isocianuros para los que dicha banda se suele encontrar en torno a 350 cm^{-1} , esto muestra la mayor capacidad σ -dadora de los carbenos frente a los isocianuros.

El espectro de ^1H RMN del complejo **4** realizado en metanol- d_4 muestra las señales esperadas para un solo rotámero, señales correspondientes al anillo de ciclohexil, dos multipletes para los protones $-\text{CH}$, cuatro multipletes para los protones $-\text{CH}_2-$, y un

singlete para los protones de terc-butilo. Los protones correspondientes a la amina no se observan ya que se intercambian con el deuterio del disolvente (Figura 2.11).

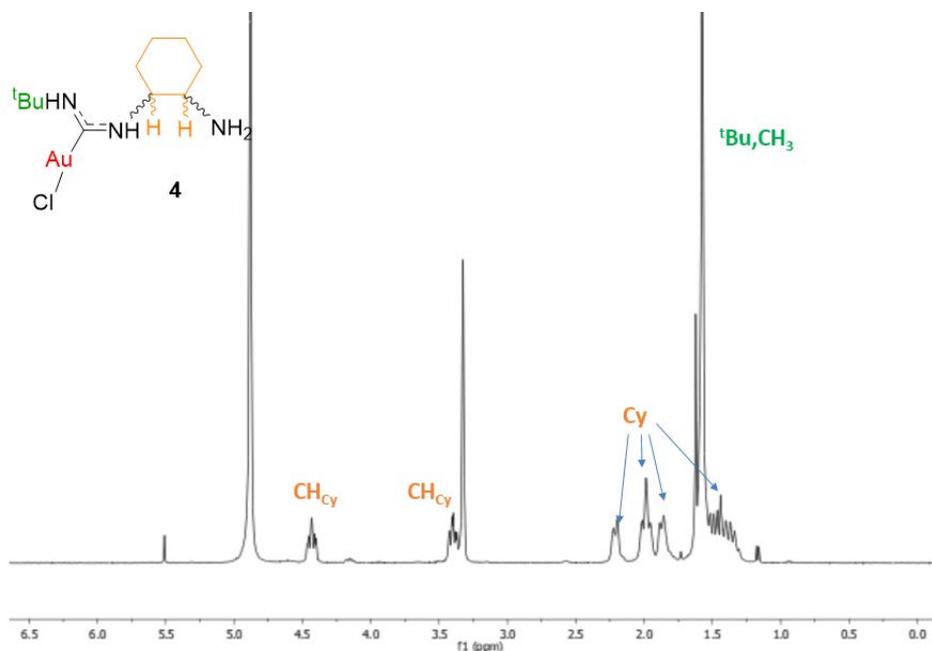


Figura 2.20. ^1H RMN en CD_3OD del compuesto **4**.

En el espectro de ^{13}C APT RMN, todas las señales pueden asignarse fácilmente, y se corrobora la inequivalencia de todos los carbonos en el anillo de ciclohexilo, lo que indica que sólo uno de los átomos de oro ha formado el carbeno acíclico. La resonancia debida al átomo de carbono carbeno aparece a 197.1 ppm (Figura 2.21). Los espectros de masas MALDI muestra el pico $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100%) con relación $m/z= 430.1327$ y el pico catiónico $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ (100%) con relación $m/z= 394.1524$ para el complejo **4**. En el espectro de IR, las absorciones más significativas son la $\nu(\text{Au}-\text{Cl})$, que aparece alrededor de 301 cm^{-1} , la banda para el nuevo carbeno formado $\nu(\text{C}=\text{N})$ que aparece a 1594 cm^{-1} y las tres bandas $\nu(\text{N}-\text{H})$ a 3107 , 2957 y 2885 cm^{-1} .

El espectro de DMSO deuterado muestra la presencia de rotámeros; de nuevo el estudio de resonancia magnética nuclear a temperatura variable muestra en la Figura 2.22 la evolución de las señales de las aminas NH. Éstas convergen en una única señal ancha a 377K, lo que corrobora nuestra propuesta: al aumentar la temperatura se produce la coalescencia de los diferentes rotámeros.

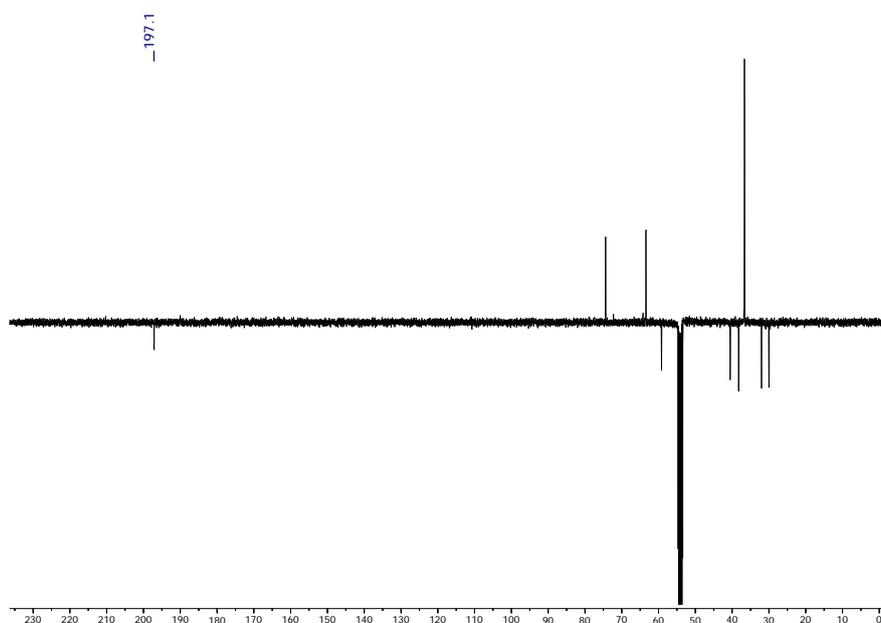


Figura 2. 21. ^{13}C RMN en CD_3OD del compuesto **4**.

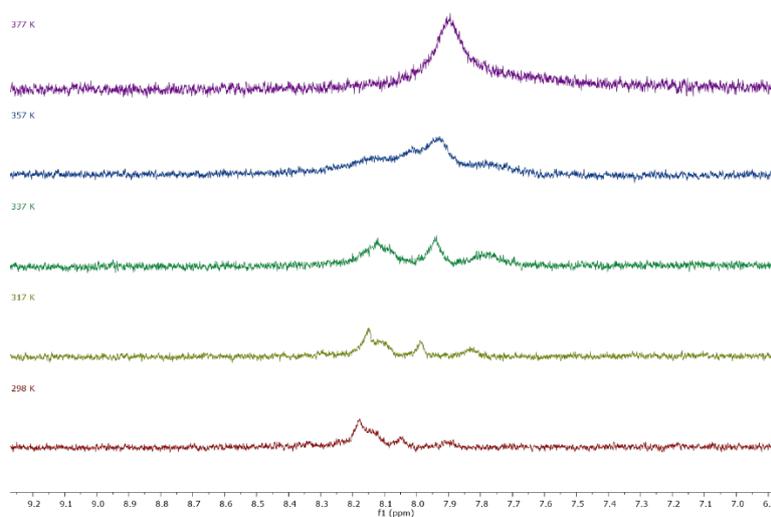
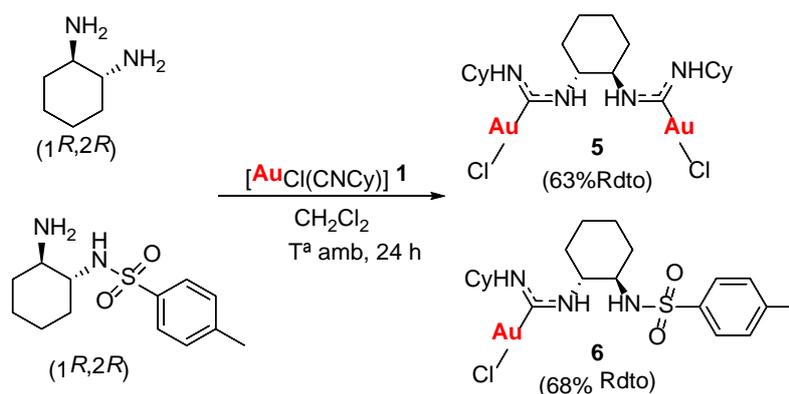


Figura 2. 22. ^1H RMN compuesto **4** a temperatura variable en $\text{d}_6\text{-DMSO}$.

A continuación, abordamos la síntesis de los carbenos quirales **5-8** siguiendo el mismo procedimiento sintético que en los casos anteriores. Para tal fin, se seleccionaron las aminas quirales: (1R,2R)-ciclohexanodiamina, N-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-4-metilbencenosulfonamida, (S)-1-feniletan-1-amina y (1R,2S)-(+)-cis-1-amino-2-indanol. El carbeno simétrico quiral **5** y el carbeno no simétrico **6** se prepararon a través de la reacción del isocianuro complejo **1** y las aminas quirales con muy buenos rendimientos (Esquema 2.2).



Esquema 2.2. Síntesis de los diaminocarbenos acíclicos quirales de oro (I) **5** y **6**.

Sorprendentemente, el complejo quiral **5**, que es análogo a la mezcla racémica **3**, se obtuvo como la especie dinuclear. Como este compuesto tiene una mayor solubilidad en diclorometano, no precipita del medio de reacción y, por tanto, se produce el ataque nucleofílico por parte de ambas aminas. En un intento de comprender mejor qué estaba ocurriendo en dicha reacción, realizamos medidas de rotación óptica a ambos compuestos, el compuesto **3** medido en metanol proporcionaba un valor ligeramente diferente de cero ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} -1.12$), mientras que el correspondiente para el complejo **5** resultó ser $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -26,07$. Por lo tanto, proponemos que se haya producido un ligero enriquecimiento en uno de los enantiómeros (1*S*, 2*S*) debido a la alta insolubilidad de esta especie mononuclear en comparación con el compuesto **5**, el dinuclear, que es el enantiómero 1*R*,2*R*.

El espectro de masas MALDI muestra el pico $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ (100%) con relación $m/z = 761.1910$.

En el espectro de IR para el compuesto **5**, las absorciones más significativas son la $\nu(\text{Au}-\text{Cl})$, que aparece alrededor de 322 cm^{-1} , la banda para el nuevo carbeno formado $\nu(\text{C}=\text{N})$ que aparece a 1566 cm^{-1} y las tres bandas $\nu(\text{N}-\text{H})$ a 3048 , 2926 y 2851 cm^{-1} . Para el compuesto **6** cabría destacar las mismas bandas en el espectro infrarrojo a frecuencias muy similares.

El complejo **5** muestra espectros de RMN muy similares, con una relación integral diferente para los protones del ciclohexilo a los de la mezcla racémica **3**, además con la presencia de rotámeros.

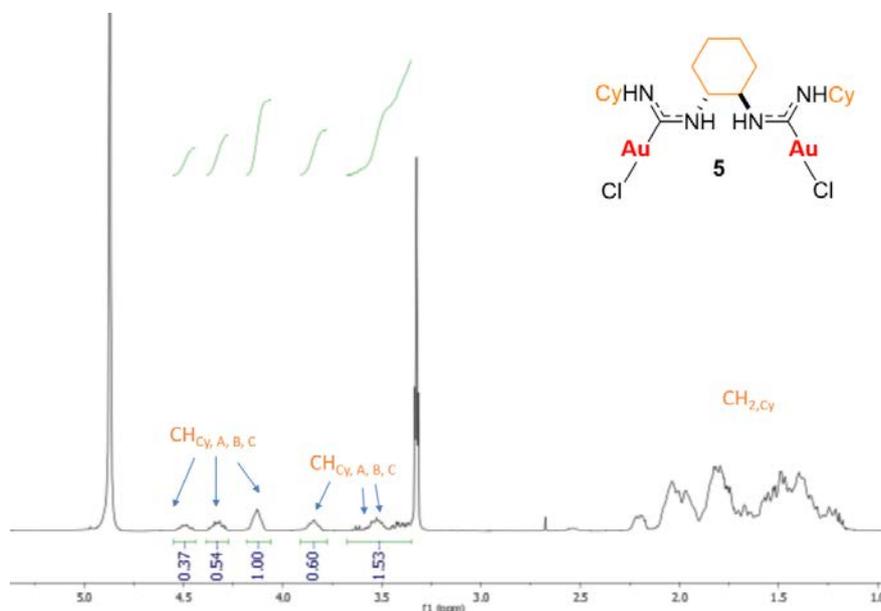


Figura 2.23. ^1H RMN en CD_3OD del compuesto **5**.

En este caso, se observan claramente tres resonancias para el átomo de carbono carbeno a 190.9, 185.9 y 185.8 ppm, como se puede observar en el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 2.15), lo que indica también la presencia de tres rotámeros diferentes. Para corroborar que se trataba de diferentes rotámeros, se realizó el espectro de ^1H RMN a alta temperatura en d_6 -DMSO (Figura 2.16). En el espectro de resonancia magnética nuclear de protón realizado en CD_3OD no se aprecian las señales correspondientes a los NH debido a que se produce un intercambio con el disolvente, pero al cambiar de disolvente y emplear DMSO ya pudimos apreciar las señales correspondientes a los NHs. El aumento de la temperatura (394 K) logró provocar una mayor coalescencia, muy bien representada por las señales de los NH, que aparecen como tres bandas anchas solapadas, mientras que antes aparecían como varias señales bien definidas.

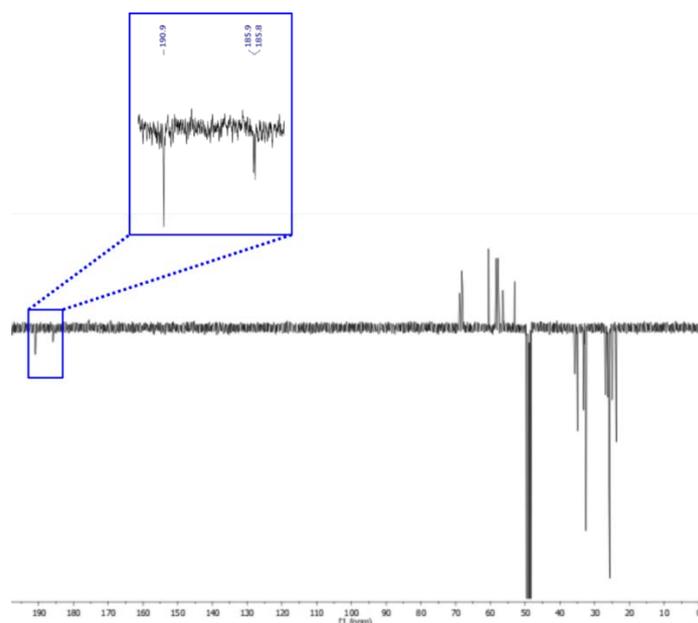


Figura 2.24. ^{13}C RMN en CD_3OD del compuesto **5**.

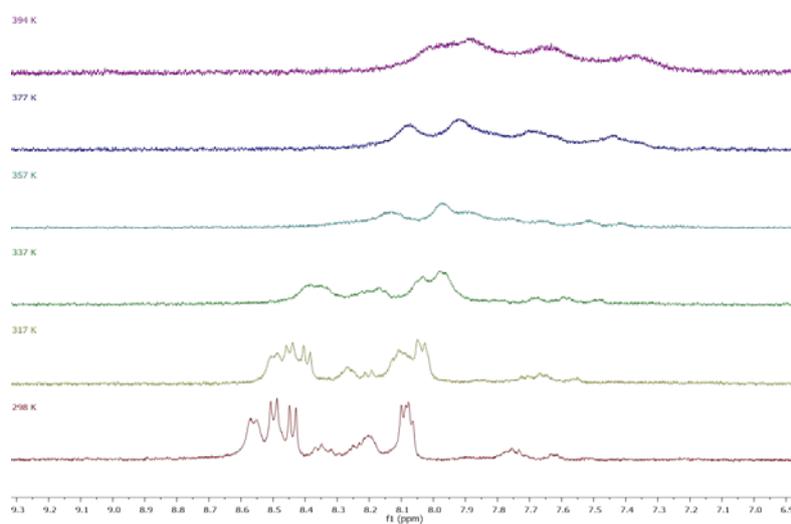


Figura 2.25. ^1H RMN del compuesto **5** a temperatura variable en $\text{d}_6\text{-DMSO}$.

Para el complejo **6** también se observan claramente tres rotámeros en el espectro de ^1H RMN para las resonancias del grupo tolilo (Figura 2.26).

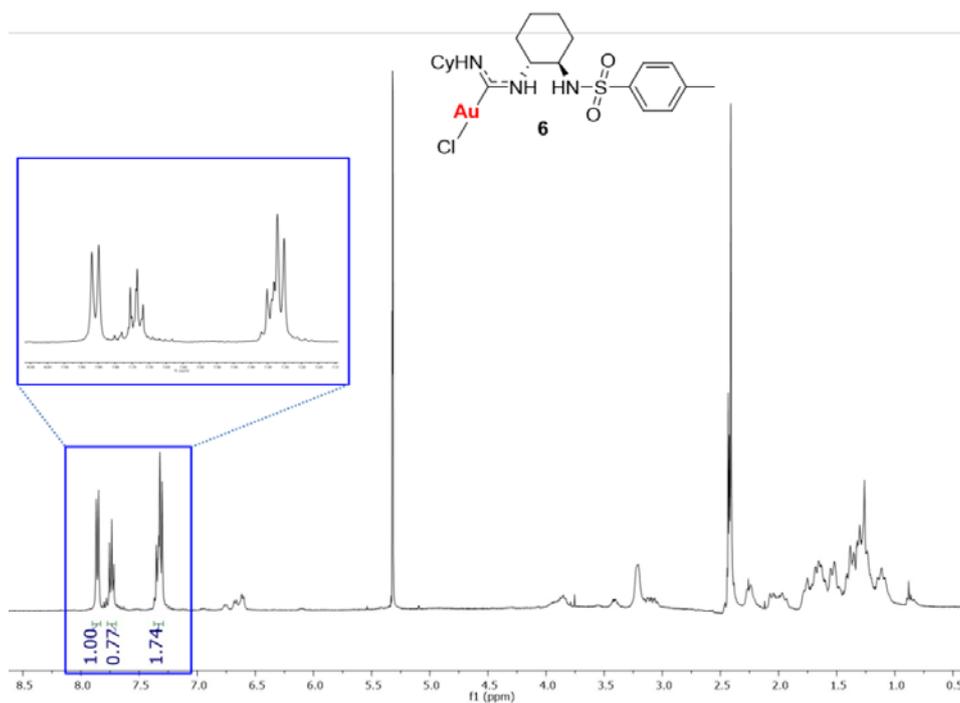


Figura 2.26. ^1H RMN en CD_2Cl_2 del compuesto 6.

Podemos comprobar que estas señales se simplifican al realizar el espectro de ^1H RMN a alta temperatura en d_6 -DMSO (Figura 2.18), lo que corrobora la existencia de rotámeros. El espectro de masas MALDI muestra el pico del fragmento $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ (100%) con relación $m/z = 574.1829$.

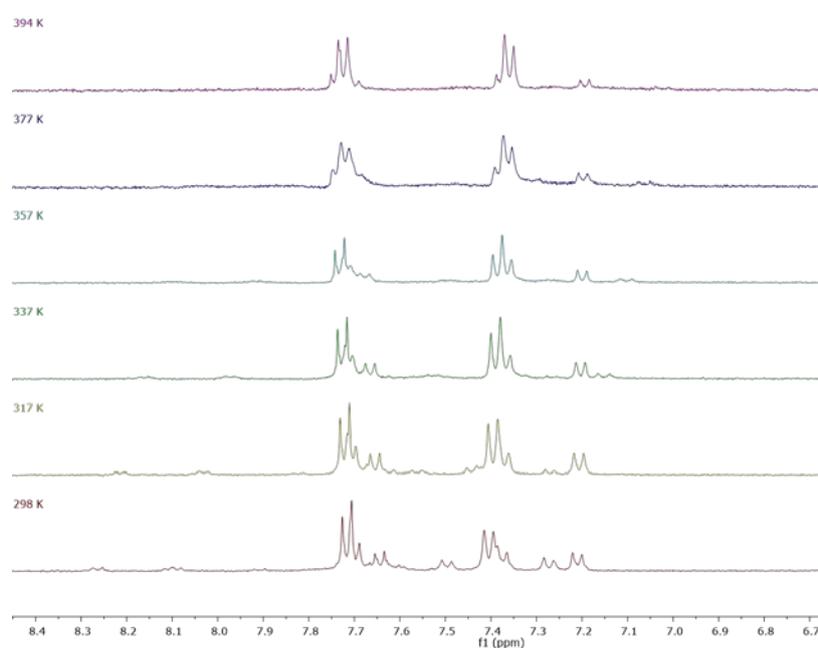
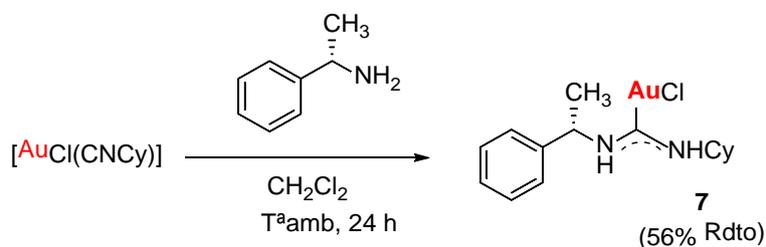


Figura 2.27. ^1H RMN del compuesto 6 a temperatura variable en d_6 -DMSO.

El carbeno acíclico **7** se preparó fácilmente mediante la reacción del cloruro isocianuro de oro(I) con (S)-1-feniletan-1-amina a temperatura ambiente en diclorometano (Esquema 2.3).



Esquema 2.3. Síntesis del diaminocarbeno acíclico quirale de oro(I) **7**.

El espectro de 1H RMN del complejo **7** realizado en diclorometano- d_2 muestra las señales esperadas para dos rotámeros mayoritarios, se observan dos dobletes que integrarían por 3H a 1.36 ppm y 1.54 ppm que corresponderían al grupo CH_3 de cada uno de los rotámeros, y cuatro multipletes, dos correspondientes a los protones CH de los ciclohexilos y dos CH a los adyacentes al grupo metilo.

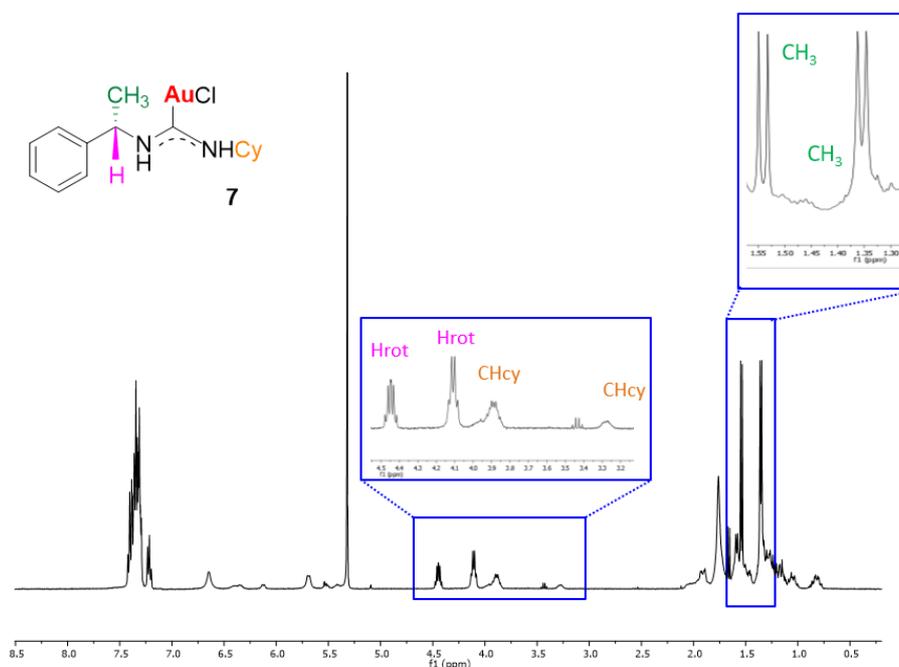
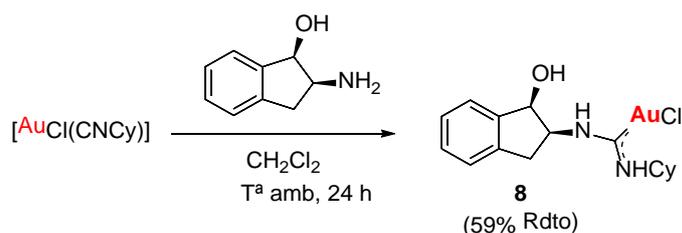


Figura 2.28. 1H RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **7**.

El espectro de masas MALDI muestra el pico $[M+Na+H]$ (100%) con relación $m/z=485.1029$. En el espectro de IR, las absorciones más significativas son la $\nu(\text{Au-Cl})$, que aparece alrededor de 301 cm^{-1} , la banda para el nuevo carbeno formado $\nu(\text{C=N})$ que aparece a 1567 cm^{-1} y las dos bandas $\nu(\text{N-H})$ a 3027 y 2926 cm^{-1} .

El carbeno **8** se preparó mediante la reacción de (1R,2S)-(+)-cis-1-amino-2-indanol con el isocianuro de oro a través de la reacción representada en el Esquema 2.4.



Esquema 2.4. Síntesis del diaminocarbeno acíclico quiral de oro(I) **8**.

El espectro de ^1H RMN del complejo **8** realizado en diclorometano- d_2 muestra las señales esperadas para un solo rotámero, presentado las señales correspondientes al anillo de ciclohexil, un multiplete para los protones $-\text{CH}$, tres multipletes para los protones $-\text{CH}_2$ y dos multipletes para los protones adyacentes a los grupos OH y NH , que aparecen como un sistema AB. Los protones correspondientes a la amina no se observan, ni los correspondientes al grupo alcohol, ya que se intercambian con el deuterio del disolvente.

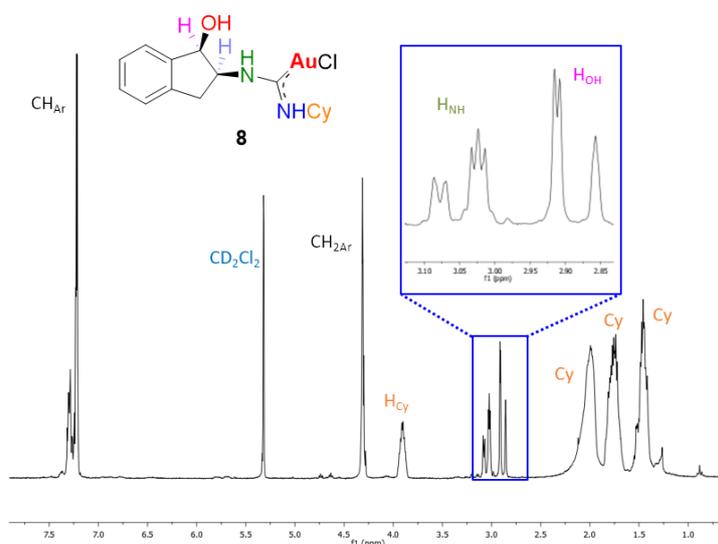


Figura 2.29. ^1H RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **8**.

En el espectro de ^{13}C APT RMN, todas las señales pueden asignarse fácilmente, y se corrobora la equivalencia de todos los carbonos en el anillo de ciclohexilo por parejas, lo que indica la capacidad de rotación del enlace simple C-C por el que el ciclohexilo está unido al grupo NH.

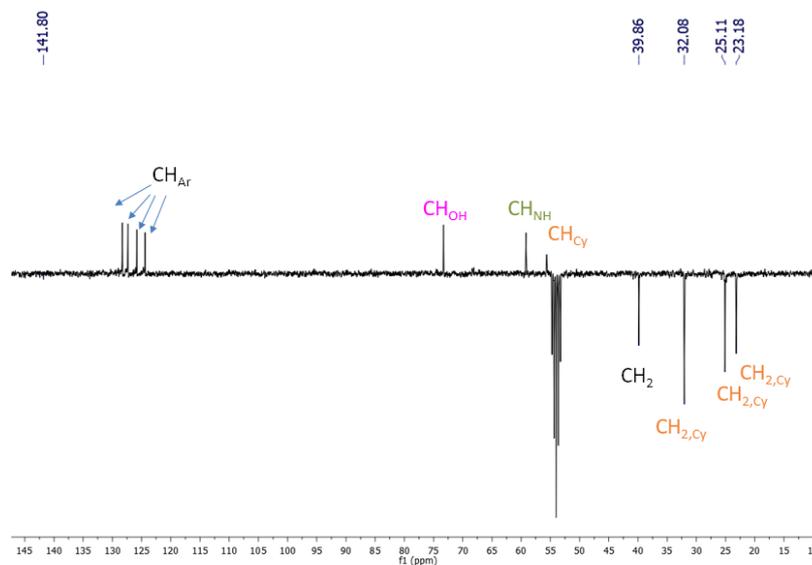
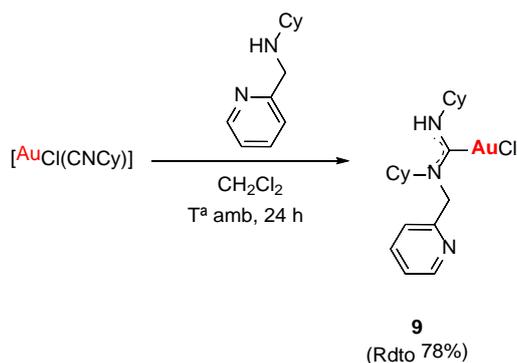


Figura 2.30. ^{13}C RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **8**.

En el espectro de masas MALDI podemos observar el pico $[\text{M}-\text{Cl}-\text{H}]$ (100%) con relación $m/z = 455.1392$. En el espectro de IR, las absorciones más significativas son la $\nu(\text{Au}-\text{Cl})$, que aparece alrededor de 310 cm^{-1} , la banda para el nuevo carbeno formado $\nu(\text{C}=\text{N})$ que aparece a 1567 cm^{-1} y las dos bandas $\nu(\text{N}-\text{H})$ a 3314 y 2933 cm^{-1} .

Curiosamente, con estas cuatro estructuras quirales hemos demostrado la posibilidad de alcanzar fácilmente diaminocarbenos acíclicos quirales, sustituidos de forma asimétrica, o el uso de ligandos con propiedades estéricas, que aún conforma una tarea difícil en la preparación de carbenos N-heterocíclicos.

Además de todos los complejos de oro que hemos preparado con diaminas y aminas quirales, nos propusimos la síntesis de otro derivado con un diaminocarbeno N-acíclico con mejores propiedades de solubilidad y sin tanto impedimento estérico, para no tener presencia de rotameros en el compuesto. Mediante el ataque nucleofílico del N de una amina secundaria, N-(piridilmetil)ciclohexanamina, al C electrofílico del isocianuro de oro(I) $[\text{Au}(\text{CN}-\text{Cy})\text{Cl}]$ (**1**) se obtiene el aminocarbeno **9** del Esquema 2.5.



Esquema 2.5. Síntesis del diaminocarbeno acíclico de oro(I) **9**.

En el espectro de IR, las absorciones más significativas son la $\nu(\text{Au-Cl})$, que aparece alrededor de 325 cm^{-1} , la banda para el nuevo carbeno formado $\nu(\text{C=N})$ que aparece a 1587 cm^{-1} y la banda NH en torno a 2932 cm^{-1} . El espectro de masas MALDI muestra el pico catiónico $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%) con relación $m/z = 554.1608$, y el pico correspondiente al fragmento $[\text{2M}-\text{Cl}]^-$ (100%) con relación $m/z = 1027.3737$.

El espectro de ^1H -RMN del complejo **9** realizado en diclorometano- d_2 muestra las señales esperadas para el compuesto, sin observarse la presencia de otros rotámeros minoritarios. Observamos las señales correspondientes a los anillos de ciclohexilo, por un lado, dos multipletes para los protones $-\text{CH}$ con centro en 4.82 y 4.11 ppm, respectivamente, y por otro un gran multiplete para los protones $-\text{CH}_2-$. Podemos observar también un singlete para los protones CH_2- cercanos a la piridina, y en este caso también se puede apreciar un pequeño multiplete a campo bajo correspondiente a la amina.

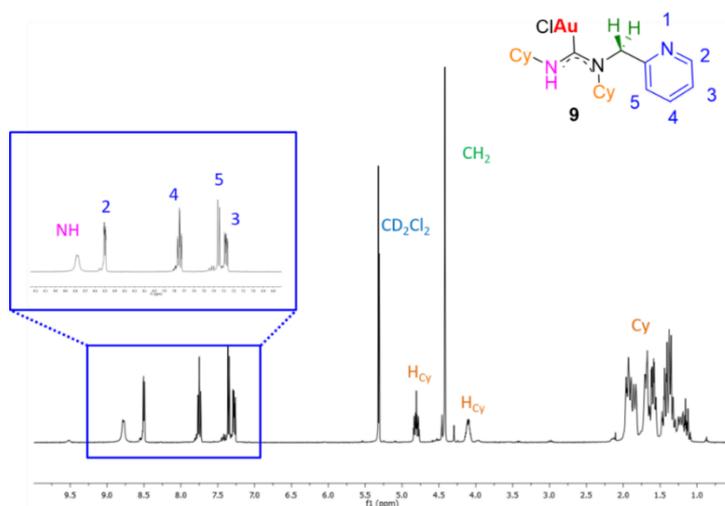


Figura 2.31. ^1H RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **9**.

En el espectro de ^{13}C APT RMN, todas las señales pueden asignarse fácilmente, se observan 5 señales correspondientes a los carbonos CH_2 de los ciclohexilos y otras dos para los carbonos CH , además de las cinco señales para los carbonos de la piridina, incluyendo el carbono *ipso*. La resonancia debida al átomo de carbono carbeno aparece a 192.8 ppm.

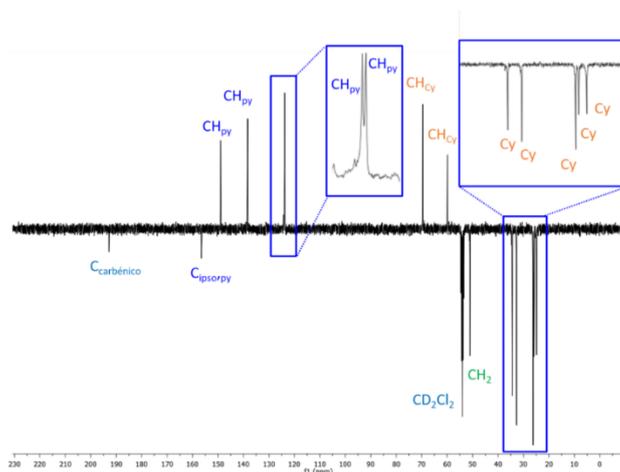


Figura 2.32. ^{13}C RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **9**.

Se han obtenido cristales adecuados para ser estudiados por difracción de rayos X del complejo **9**. Se obtuvieron por lenta difusión de hexano sobre una disolución del complejo en diclorometano. El compuesto cristaliza en el sistema triclinico, grupo espacial P-1, con una molécula por unidad asimétrica (Figura 2.33). El átomo de oro se encuentra en el entorno lineal, típico del oro en estado de oxidación I, algo distorsionado de la linealidad como muestra el ángulo C7-Au1-Cl1 de $175.7(2)^\circ$. Las distancias de enlace Au-C y Au-Cl son similares a las encontradas en otros cloro derivados organometálicos de oro(I).⁶⁸ Las distancias de los enlaces del grupo carbeno, N1-C7 de $1.334(12) \text{ \AA}$ y N2-C7 de $1.331(12) \text{ \AA}$, muestran claramente su carácter de enlace múltiple y el ángulo de N2-C7-N1 de $117.6(9)^\circ$, próximo a 120° , el carácter sp^2 del carbono carbénico. Como se puede apreciar en la Figura 2.24 hay un enlace de hidrógeno intramolecular entre el N3 de la piridina y la amina N2-H2A del grupo carbeno ($\text{N2-H2A} \cdots \text{N3}$ 2.088 \AA , 147.05°).

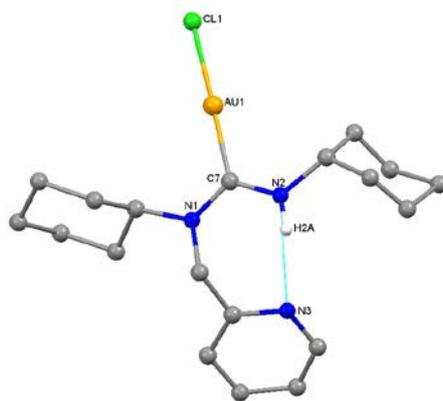


Figura 2.33. Estructura del complejo **9** (P-1). Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) más representativos: Au1-C7 1.993(9), Au1-Cl1 2.284(3), N1-C7 1.334(12), N2-C7 1.331(12), C7-Au1-Cl1 175.7(2), N2-C7-N1 117.6(9), N2-C7-Au1 121.0(7), N1-C7-Au1 121.4(6). Enlace de hidrógeno: N2-H2A...N3 2.088 Å, 147.05°.

Hay que destacar la existencia de un enlace inter-metálico (“aurofilico”) entre los dos átomos de oro de dos moléculas vecinas, que se sitúan a una distancia Au1...Au1 (-x,-y+1,-z) de 3.4384(9) Å, más corta que la suma de los radios de Van der Waals de los átomos de oro (Figura 2.34).

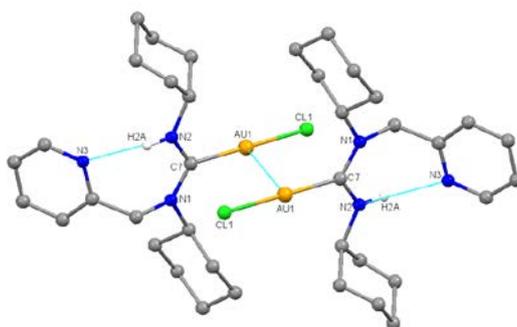


Figura 2.34. Dos moléculas del complejo **9** (P-1) unidas a través de un enlace Au...Au. Distancia: Au1...Au1(-x,-y+1,-z) 3.4384(9) Å.

Una forma estructural distinta cristalizó de una muestra diferente, obtenida también por difusión de hexano en una disolución en diclorometano. En este caso el compuesto cristalizó en el sistema ortorrómbico, grupo espacial I2/c. Cada unidad asimétrica está compuesta por una molécula del compuesto **9** y una molécula de diclorometano. La molécula (Figura 2.35) es esencialmente la misma que la triclinica, con distancias de enlace similares. Una diferencia importante es que en este cristal no hay interacciones “aurofilicas” entre los átomos de oro, los más próximos se encuentran a más de 5 Å de distancia. Quizás la ausencia de estas interacciones hace que el átomo de oro se

encuentre en un entorno prácticamente lineal, menos distorsionado que en el cristal triclinico, C7-Au1-Cl1 179.3(4)°. Se observa también la existencia de un enlace de hidrógeno intra-molecular entre el nitrógeno piridínico y el NH del grupo carbeno.

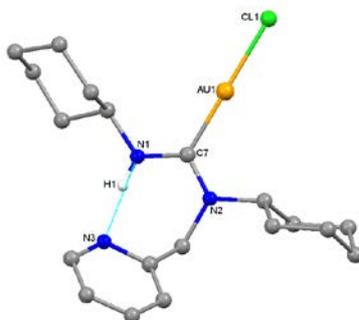


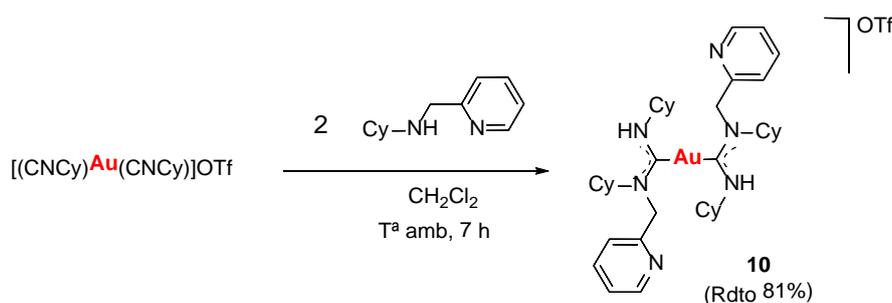
Figura 2.35. Estructura del compuesto **9** (I2/c). Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) más representativos: Au1-C7 2.000(16), Au1-Cl1 2.296(4), N1-C7 1.355(18), N2-C7 1.348(18), C7-Au1-Cl1 179.3(4), N2-C7-N1 115.7(13), N2-C7-Au1 122.8(10), N1-C7-Au1 121.4(10). Enlace de hidrógeno: N1-H1·····N3 2.131 Å, 137.71°.

2.3. Síntesis de biscarbenos de oro(I)

Se ha procedido también a la síntesis de biscarbenos de oro(I) con el objetivo de comparar sus propiedades con los monocarbenos. Para ello se ha partido del derivado [Au(CNCy)₂]OTf, ya conocido con el contraión PF₆,⁷¹ que se ha sintetizado por reacción de [Au(tht)₂]OTf con CNCy.

Se han estudiado las reacciones del complejo [(CN-Cy)Au(CN-Cy)]OTf con dos aminas secundarias: N-(piridilmetil)ciclohexanamina (Esquema 2.6) y bis(piridil-2-metil)amina (Esquema 2.7).

El complejo **10** se sintetiza haciendo reaccionar el complejo [(CN-Cy)Au(CN-Cy)] OTf con dos equivalentes de NHCyPy:



Esquema 2.6. Síntesis del biscarbeno acíclico de oro(I) **10**.

En el espectro de IR, las absorciones más significativas son la banda para el nuevo carbeno formado $\nu(\text{C}=\text{N})$ que aparece a 1588 cm^{-1} y la vibración NH en torno a 2927 cm^{-1} , y las absorciones correspondientes al triflato a $1266, 1219, 1137$ y 1030 cm^{-1} .

El espectro de masas MALDI muestra el pico $[\text{M}-\text{OTf}]^+$ (100%) con relación $m/z = 795.4383$.

El espectro de ^1H RMN del complejo **10** realizado en diclorometano- d_2 muestra las señales esperadas, los anillos de piridina aparecen como equivalentes entre sí, así como los grupos $-\text{CH}_2$ y los anillos de ciclohexilo. respectivamente. Es por ello por lo que en el espectro de protón podemos observar dos multipletes para los protones $-\text{CH}$ con centro en 4.57 y 3.99 ppm, respectivamente, y tres multipletes agrupados para los protones $-\text{CH}_2-$. En este caso también podemos observar un singlete para los protones CH_2 -cercanos a la piridina a 4.45 ppm, y un doblete a campo bajo correspondiente a la amina.

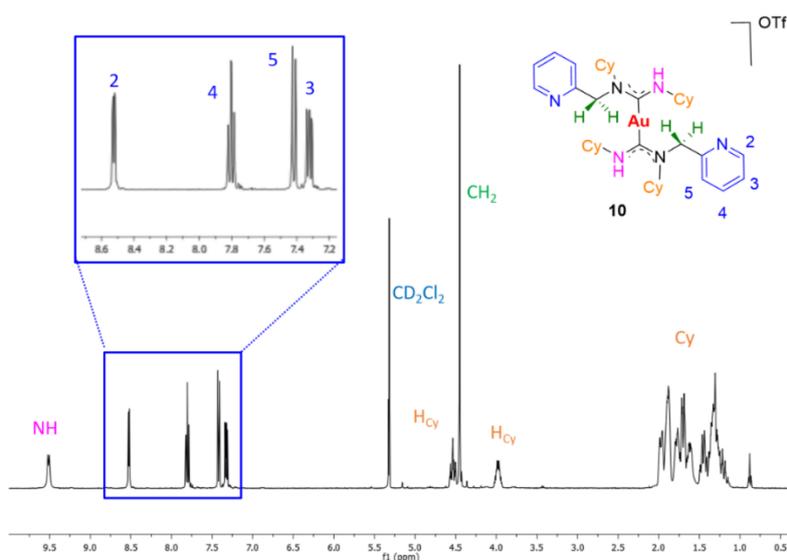


Figura 2.36. ^1H RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **10**.

En el espectro de ^{13}C APT RMN, todas las señales pueden asignarse fácilmente debido a la simpleza del espectro; se observan 5 señales correspondientes a los carbonos CH_2 de los ciclohexilos y otras dos para los carbonos CH , además de cinco señales para los carbonos de la piridina, incluyendo el carbono *ipso*. La resonancia debida al átomo de carbono carbénico aparece a 205.2 ppm.

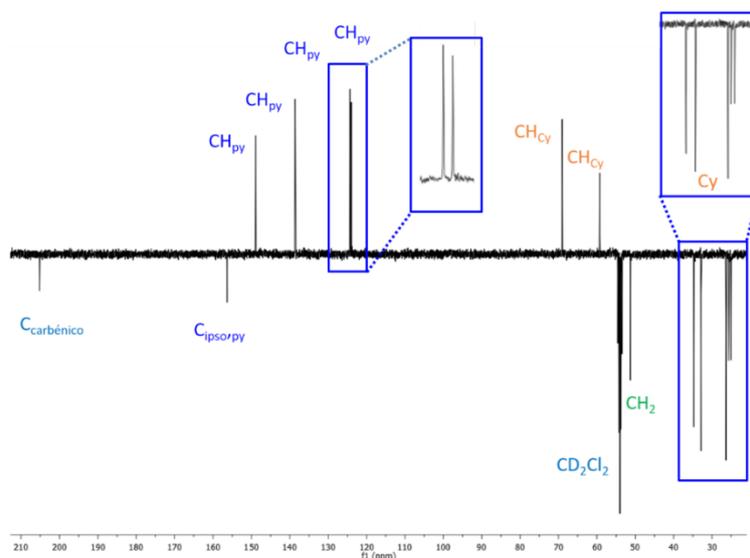
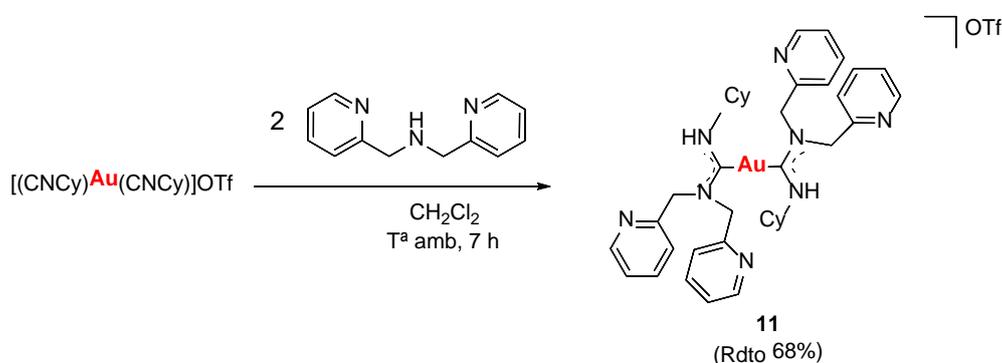


Figura 2.37. ^{13}C RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **10**.

También por ataque nucleofílico de otra amina secundaria, en este caso de la bis(piridil-2-metil)amina, al C electrofílico del isocianuro de oro(I) $[(\text{CN-Cy})\text{Au}(\text{CN-Cy})]\text{OTf}$ se obtiene el complejo aminocarbeno **11** correspondiente (Esquema 2.7).



Esquema 2.7. Síntesis del biscarbeno acíclico de oro(I) **11**.

En el espectro de IR, las absorciones más significativas son la banda para el nuevo carbeno formado $\nu(\text{C}=\text{N})$ que aparece a 1547 cm^{-1} , la banda NH en torno a 2987 cm^{-1} y las bandas correspondientes al triflato a 1258 , 1224 , 1136 y 1029 cm^{-1} . El espectro de masas MALDI muestra el pico $[\text{M-OTf}]^+$ (100%) con relación $m/z = 814.3740$.

En el espectro de ^1H RMN del complejo **11** realizado en diclorometano- d_2 vemos que tanto las piridinas como los grupos $-\text{CH}_2$ son inequivalentes entre sí, ya que muestran diferentes

señales; esto es debido a la falta de posibilidad de rotación debido probablemente al impedimento estérico de los anillos.

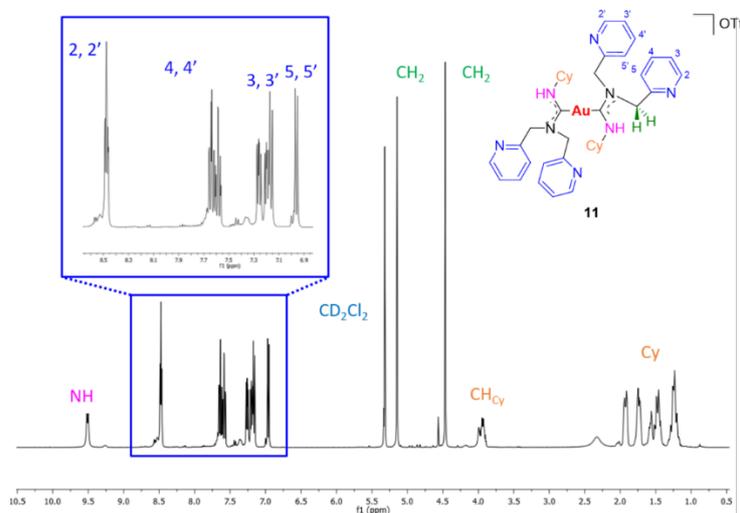


Figura 2.38. ^1H RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **11**

Lo mismo ocurre con el espectro de ^{13}C RMN, en el que podemos observar la inequivalencia de los dos anillos piridínicos entre sí, observando dos carbonos *ipso* a 156.3 y 154.9 ppm y el carbono carbénico aparece a 206.1 ppm.

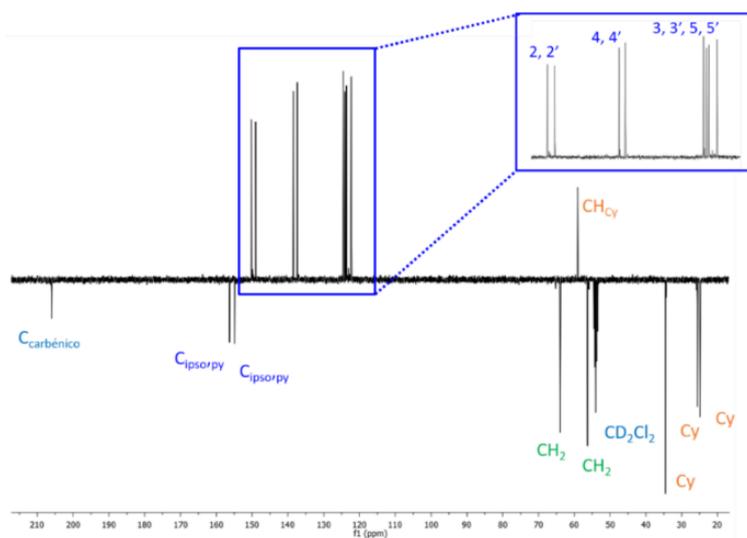
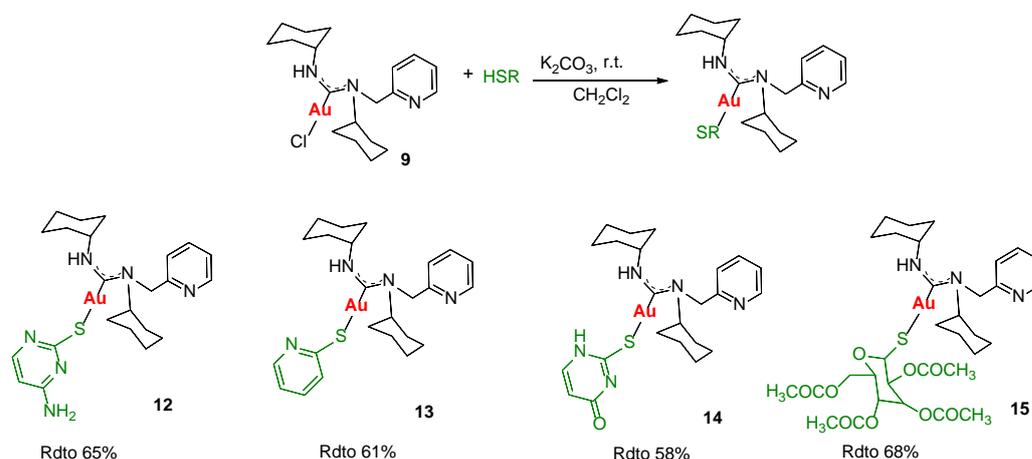


Figura 2.39. ^{13}C RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **11**.

2.4. Reacciones de Sustitución en el complejo $[\text{AuCl}\{\text{C}(\text{NHCy})(\text{NCy-CH}_2\text{py})\}]$, **9**.

4.1. Síntesis de $[\text{Au}(\text{SR})\{\text{C}(\text{NHCy})(\text{NCy-CH}_2\text{py})\}]$

Se ha estudiado la reactividad del complejo $[\text{AuCl}\{\text{C}(\text{NHCy})(\text{NCy-CH}_2\text{py})\}]$ (**9**) con diferentes tioles, con la intención de formar los correspondientes tiolatos de oro(I), mediante una reacción de sustitución o desplazamiento del ligando cloro. En la síntesis de los derivados de oro(I) **12-15** se utiliza una base, por una parte, para desprotonar la 2-tiocitosina, 2-mercaptopiridina, 2-tiouracilo y la 1-tio- β -D-glucosa y, por otra parte, para ayudar a eliminar el Cl, ya que se elimina en forma de KCl, según lo descrito en la parte experimental (Esquema 2.8).



Esquema 2.8. Síntesis de tiolato-carbenos de oro(I) **12-15**.

El espectro de ^1H RMN del complejo **12** realizado en diclorometano- d_2 muestra las señales esperadas para los anillos de ciclohexilo y dos multipletes para los protones $-\text{CH}$ con centro en 5.00 y 4.26 respectivamente; cabría mencionar el desplazamiento de dichas señales a campo bajo con respecto al carbeno de partida (compuesto **9**) en el que dichos multipletes aparecían a unos desplazamientos de 4.79 y 4.10 ppm, esto podría ser debido al desapantallamiento de la 2-tiocitosina sobre los protones del carbeno, debido al mayor carácter sigma dador del tiolato respecto al cloruro.

Podemos observar también un singlete para los protones CH_2 - cercanos a la piridina, y en este caso también se puede apreciar un multiplete a campo bajo correspondiente a

la amina secundaria y uno a campo alto correspondiente a la amina primaria de la citosina.

Si observamos el espectro de IR podemos apreciar la desaparición de la banda Au-Cl debido a la sustitución del cloruro por el ligando tiolato, las absorciones más significativas son la banda para el enlace Au-S a 404 cm^{-1} , la banda para el nuevo carbeno formado $\nu(\text{C}=\text{N})$ que aparece a 1572 cm^{-1} y las dos bandas NH en torno a 2987 y 2901 cm^{-1} . El espectro de masas MALDI muestra el pico $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100%) con relación $m/z = 623.2226$.

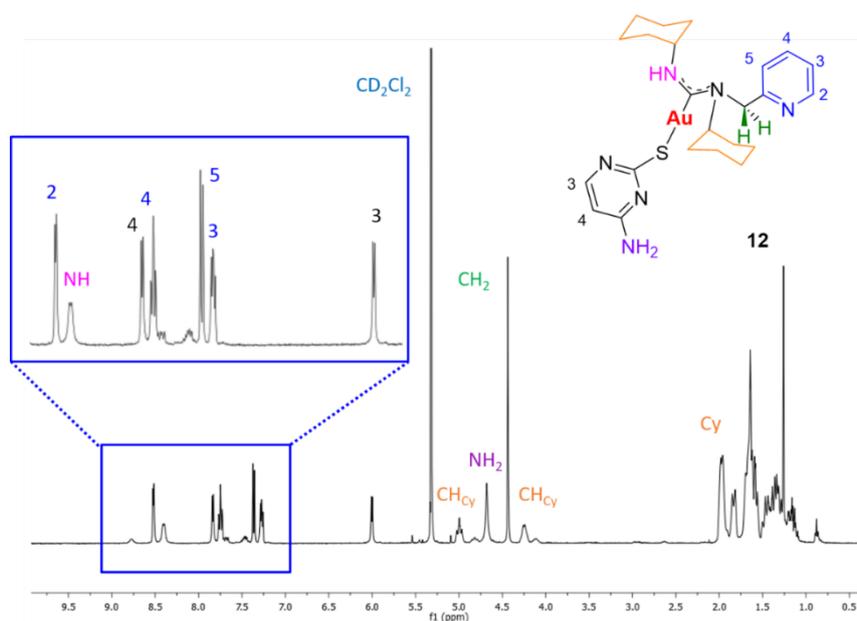


Figura 2.40. ^1H RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **12**.

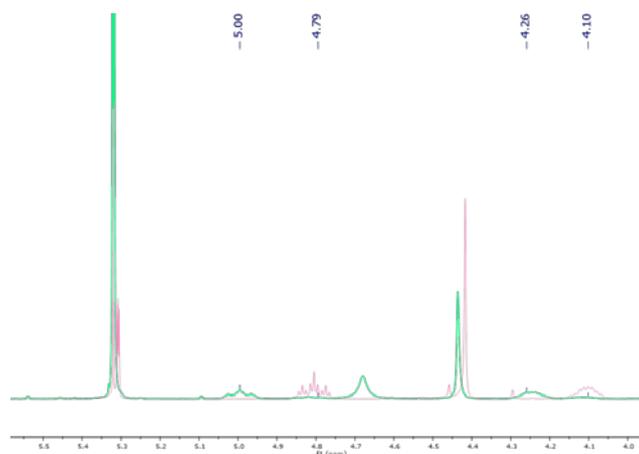


Figura 2.41. ^1H RMN superpuesto de los compuestos **9** y **12** donde se puede apreciar el desplazamiento producido por la coordinación de la 2-tiocitosina.

En el espectro de ^{13}C APT RMN, todas las señales pueden asignarse fácilmente, se observan 6 señales correspondientes a los carbonos CH_2 de los ciclohexilos y otras dos para los carbonos CH , además de cuatro señales (dos de ellas aparecen a desplazamientos muy similares por lo que dan la impresión de ser una única señal si no ampliamos dicha zona) para los carbonos de la piridina como era de esperar. Observamos además dos carbonos *ipso*, el correspondiente a la citosina y el correspondiente a la piridina. La resonancia debida al átomo de carbono carbénico aparece a 202.3 ppm.

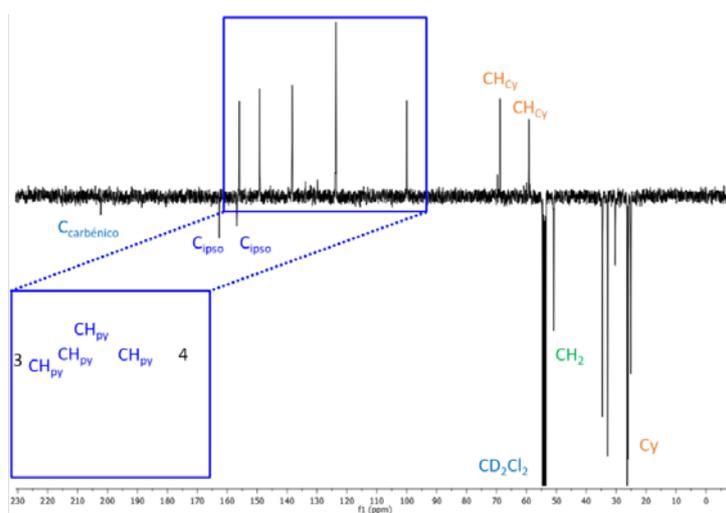


Figura 2.42. ^{13}C RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **12**.

El espectro de ^1H RMN del complejo **13** realizado en diclorometano- d_2 muestra las señales esperadas para los anillos de ciclohexil, en este caso aparecen dos multipletes para los protones $-\text{CH}$ con centro en 4.94 y 4.19 cuyo desplazamiento varía ligeramente con respecto al carbeno de partida (Compuesto **9**).

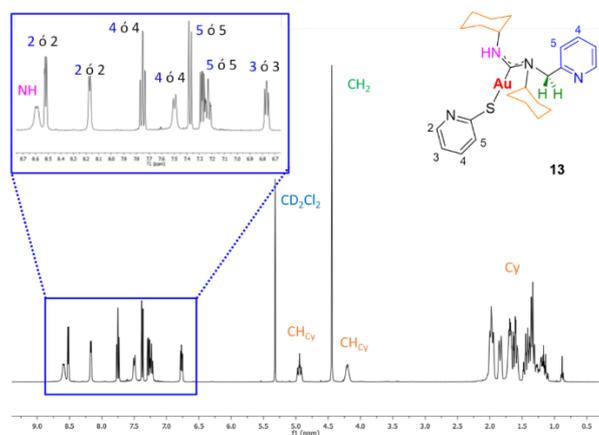


Figura 2.43. ^1H RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **13**.

En el espectro de ^{13}C APT RMN, todas las señales pueden asignarse fácilmente, se observan 5 señales correspondientes a los carbonos CH_2 de los ciclohexilos y otras dos para los carbonos CH, además de ocho señales para los carbonos piridínicos y observamos además dos carbonos *ipso* correspondientes a las diferentes piridinas.

Si observamos el espectro de IR podemos apreciar la banda para el enlace Au-S a 402 cm^{-1} , la banda para el nuevo carbeno formado $\nu(\text{C}=\text{N})$ que aparece a 1571 cm^{-1} y la banda NH en torno a 2925 cm^{-1} . El espectro de masas MALDI muestra el pico $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100%) con relación $m/z = 607.2164$.

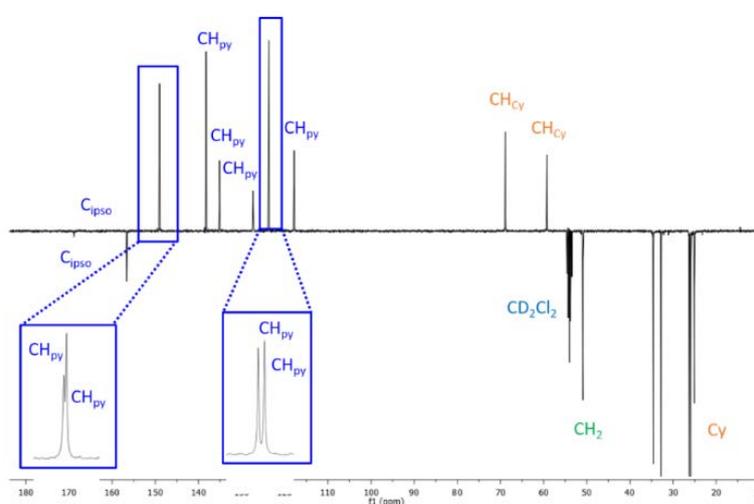


Figura 2.44. ^{13}C RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **13**.

El espectro de ^1H RMN del complejo **14** realizado en diclorometano- d_2 muestra las señales esperadas para los anillos de ciclohexil, por un lado, dos multipletes para los protones $-\text{CH}$, y por otro un gran multiplete para los protones $-\text{CH}_2-$. Podemos observar también un singlete para los protones CH_2- cercanos a la piridina. En este caso también se pueden apreciar dos multipletes correspondientes a las aminas secundarias, la correspondiente al 2-tiouracilo a campo más alto.

En el espectro de ^{13}C APT RMN, todas las señales pueden asignarse fácilmente, se observan 5 señales correspondientes a los carbonos CH_2 de los ciclohexilos y otras dos para los carbonos CH, además de cuatro señales para los carbonos de la piridina y dos para los $-\text{CH}$ del 2-tiouracilo.

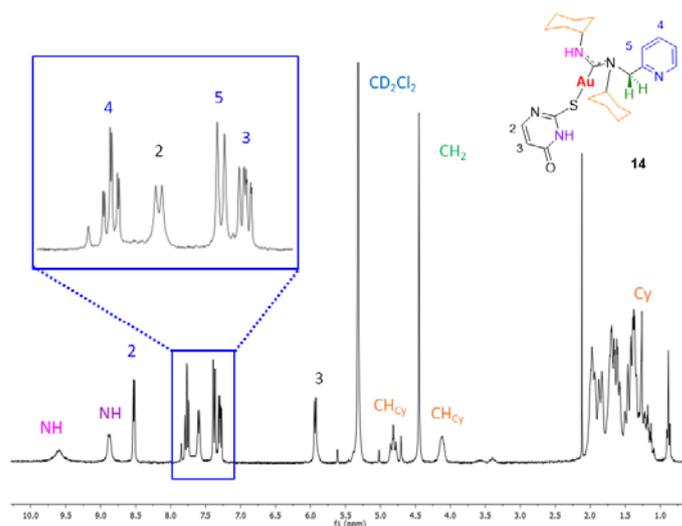


Figura 2.45. ^1H RMN en CD_2Cl_2 compuesto **14**.

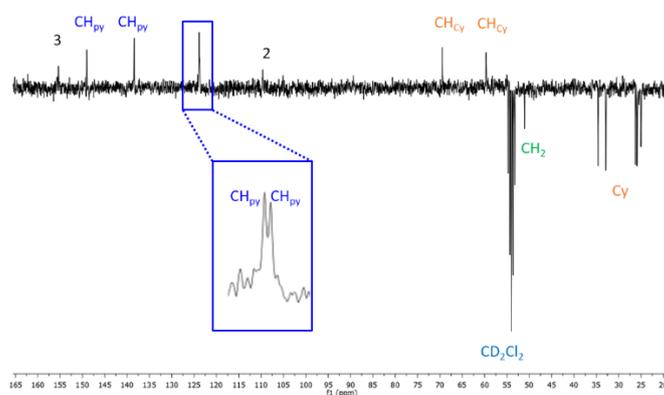


Figura 2.46. ^{13}C RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **14**.

En el espectro de IR podemos apreciar la banda para el enlace Au-S a 404 cm^{-1} , la banda para el nuevo carbeno formado $\nu(\text{C}=\text{N})$ que aparece a 1662 cm^{-1} y la banda NH en torno a 2925 cm^{-1} . El espectro de masas MALDI muestra el pico $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100%) con relación $m/z=624.2066$.

Se resolvió la estructura cristalina del complejo **14** por difracción de rayos X. Los cristales se obtuvieron por difusión lenta de hexano sobre la disolución del compuesto en diclorometano. El compuesto cristalizó en el sistema triclinico, grupo espacial P-1, con una molécula por unidad asimétrica (Figura 2.47). El entorno del átomo de oro es lineal algo distorsionado con un ángulo C1-Au1-S1 de $175.9(3)^\circ$. Las distancias de enlace Au-S (Au1-S1 $2.302(3)\text{ \AA}$) y Au-C (Au1-C1 $1.962(15)\text{ \AA}$) concuerdan bien con las encontradas en otros derivados que contienen el fragmento S-Au(I)-C.⁷² Las distancias C-N del grupo

carbeno (N1-C1 1.360(15), N2-C1 1.366(15) Å) son más cortas que las que corresponden a enlaces simples, lo que está de acuerdo con su carácter de doble enlace. Los ángulos alrededor del C1 del carbeno (112.5, 123.4 y 124.0°) muestran un entorno algo distorsionado del trigonal-plano esperado, que se puede tentativamente atribuir a razones estéricas.

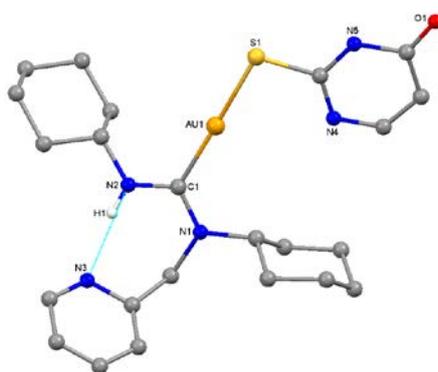


Figura 2.47. Estructura del complejo **14**. Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) más representativos: Au1-C1 1.962(15), Au1-S1 2.302(3), N1-C1 1.360(15), N2-C1 1.366(15), C1-Au1-S1 175.9(3), N1-C1-N2 112.5(12), N1-C1-Au1 124.0(10), N2-C1-Au1 123.4(9) Enlace de hidrógeno intra-molecular: N2-H1·····N3 2.003 Å. 147.56 °.

No hay enlaces metal-metal pero las moléculas se asocian en pares a través de enlaces de hidrógeno inter-moleculares. En la Figura 2.48, se muestran los enlaces entre un nitrógeno y oxígeno del grupo tiouracilo de una molécula y el oxígeno y el nitrógeno del mismo grupo de la otra molécula (N5-H5··· O1 [-x, -y, -z] 1.923 Å, 166.23°). Además, y al igual que en el complejo **9**, existe un enlace de hidrógeno intra-molecular en el que están implicados el NH del carbeno y el nitrógeno de la piridina, N2-H1·····N3 2.003 Å, 147.56 °.

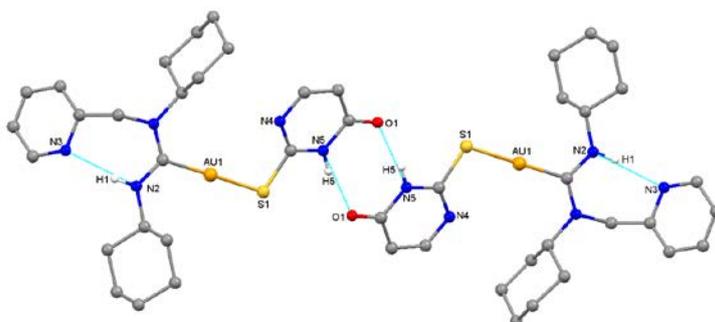


Figura 2.48. Vista del dímero del compuesto **14** formado por enlaces de hidrógeno intermoleculares: N5-H5··· O1 [-x, -y, -z] 1.923 Å, 166.23°.

El espectro de ^1H RMN del complejo **15** realizado en diclorometano- d_2 presenta una mezcla de señales algo más complejas que los tioderivados anteriores debido a la presencia de la 1-tio- β -D-glucosa. Podemos observar la presencia de cuatro singletes a alto campo correspondientes a los grupos metilo de la tioglucosa, además de dos multipletes en torno a 3.69 y 4.95 ppm correspondientes a los protones $-\text{CH}$ de la misma y un multiplete en torno a 4.06 ppm que correspondería al grupo CH_2 de la tioglucosa.

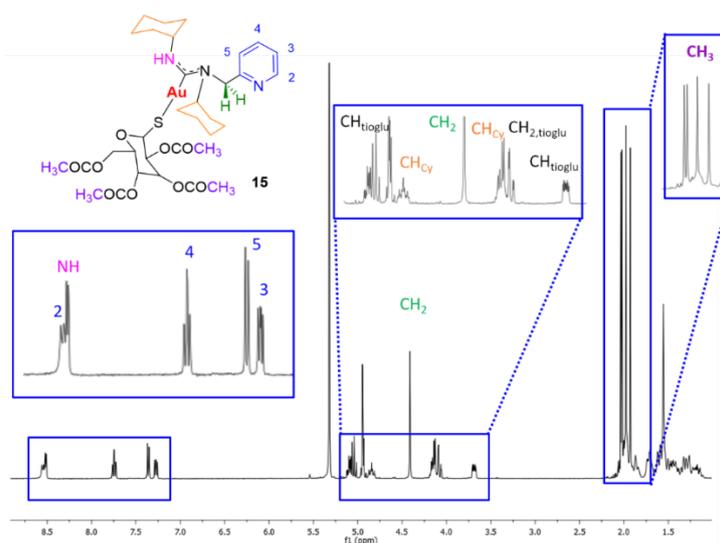


Figura 2.49. ^1H RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **15**.

En el espectro de ^{13}C APT RMN, todas las señales pueden asignarse fácilmente, se observan cuatro señales correspondientes a los grupos metilo de la 1-tio- β -D-glucosa, a continuación, las señales correspondientes al anillo de ciclohexilo tanto los carbonos secundarios como terciarios, y 5 señales correspondientes a los carbonos CH de la 1-tio- β -D-glucosa. Observamos además un carbono *ipso* y el carbono carbénico que en este caso aparece a 202.5 ppm.

En el espectro de IR podemos apreciar la banda para el enlace Au-S a 405 cm^{-1} , la banda para el nuevo carbeno formado $\nu(\text{C}=\text{N})$ que aparece a 1577 cm^{-1} y la banda NH en torno a 2923 cm^{-1} . El espectro de masas MALDI muestra el pico $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%) con relación $m/z = 882.2669$.

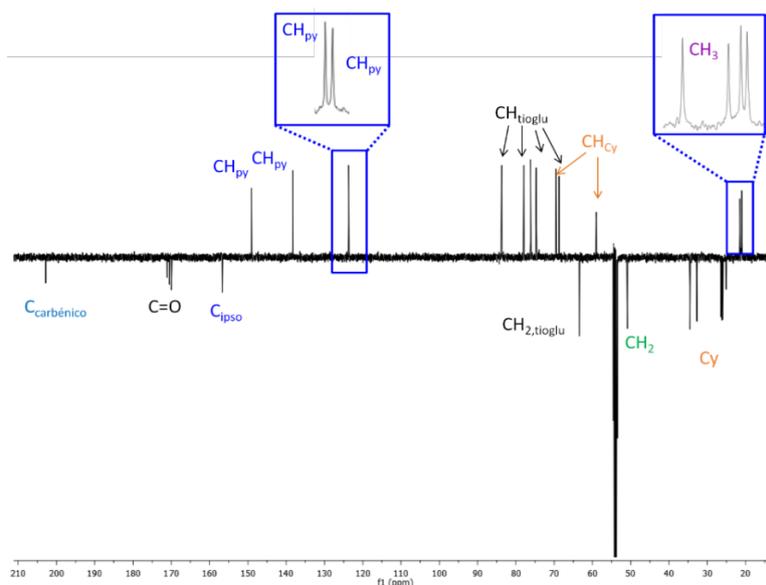
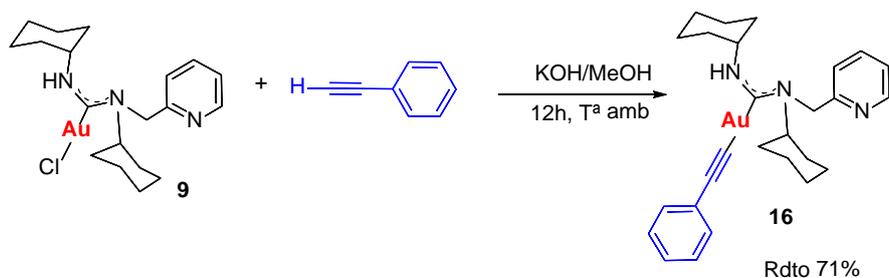


Figura 2.50. ^{13}C RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **15**.

El complejo **16** se preparó haciendo reaccionar el carbeno **9** con propinilbenceno y carbonato de potasio a través de la reacción representada en el Esquema 2.9. Se produce una desprotonación del alquino terminal y consecuentemente un ataque nucleofílico del carbono al átomo de oro produciéndose así la salida del ligando cloruro que se elimina en forma de KCl.



Esquema 2.9. Síntesis del derivado **16**.

Si observamos el espectro de IR podemos apreciar la banda para el nuevo carbeno formado $\nu(\text{C}=\text{N})$ que aparece a 1621 cm^{-1} y la banda NH en torno a 2926 cm^{-1} . El espectro de masas MALDI muestra observar el pico $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%) con relación $m/z=620.2310$. El espectro de ^1H -RMN del complejo **16** realizado en diclorometano deuterado muestra las señales esperadas, de los diferentes multipletes correspondientes a las señales de los anillos de ciclohexilo. En la zona aromática podemos observar una mezcla de señales

correspondientes a los protones de la piridina y a los protones aromáticos del fenilo del grupo alquino.

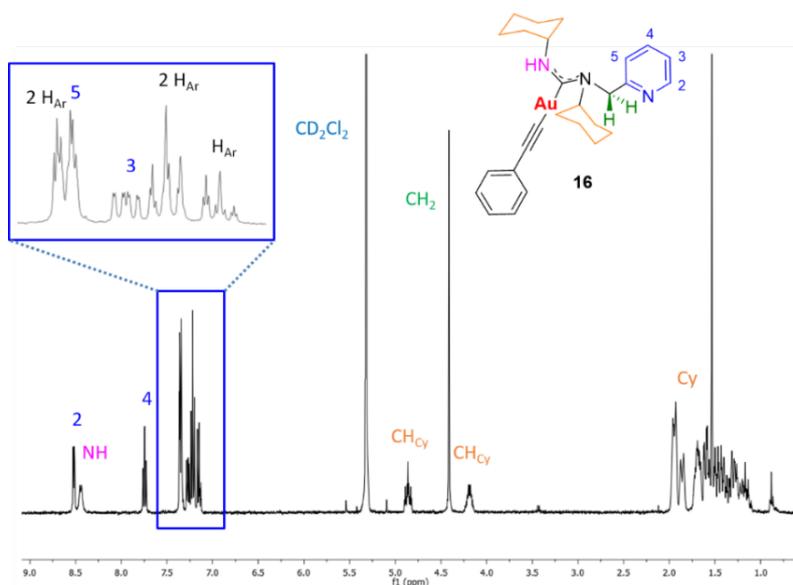


Figura 2.51. ^1H RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **16**.

En el espectro de ^{13}C APT RMN, todas las señales pueden asignarse fácilmente, se observan cinco señales correspondientes a los carbonos CH_2 del anillo de ciclohexilo y otras dos para los CH. Podemos observar también los carbonos aromáticos tanto de piridina como del anillo bencílico y un carbono *ipso* a 157.3 ppm.

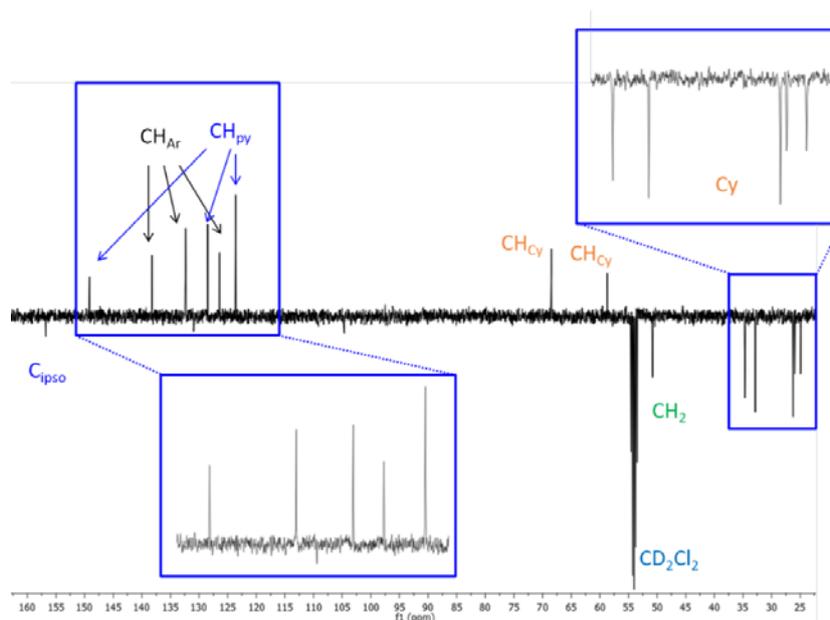


Figura 2.52. ^{13}C RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **16**

Se ha resuelto la estructura cristalina del complejo **16** (Figura 2.53). El compuesto cristaliza en el sistema monoclinico, grupo espacial P2(1)/c, con una molécula por unidad asimétrica. Los cristales se obtuvieron por lenta difusión de hexano en una disolución del complejo en diclorometano. El ángulo de los enlaces C8-Au1-C17 es de 179.7(3)°, muy próximo a la linealidad esperada para complejos di-coordinados de oro(I). Las distancias de enlace C-Au (Au1-C8 2.011(8) Å y Au1-C17 2.046(8) Å) son algo más largas que las encontradas en los complejos **9** y **14**. La diferencia entre ellas, 2.011(8) y 2.046(8), está dentro del error experimental. Las distancias de los enlaces N-C del grupo carbeno (N1-C17 1.342(10) Å y N2-C17 1.333(9) Å) están de acuerdo con el carácter enlace múltiple de los enlaces. Los enlaces entorno al C carbeno, N2-C17-N1 116.2(7), N2-C17-Au1 121.7(6) y N1-C17-Au1 122.0(5), apoyan su carácter sp². Como en los complejos **9** y **14**, hay un enlace de hidrógeno intra-molecular entre el N de la piridina y el grupo NH del carbeno (N2-H1····N3 1.998 Å, 144.90°). No hay enlaces Au··Au.

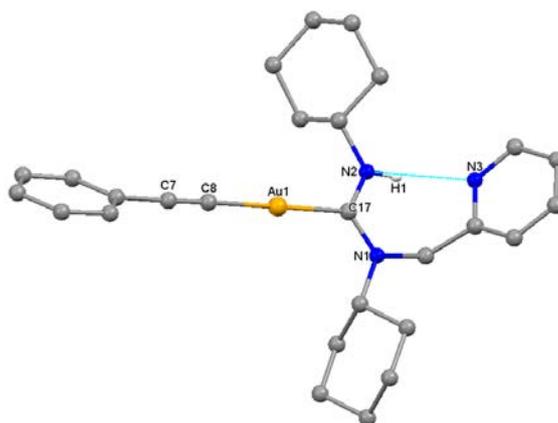
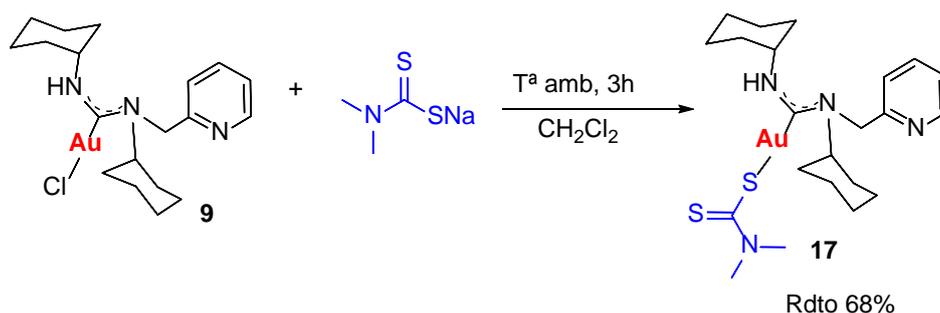


Figura 2.53. Estructura del complejo **16**. Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) más representativos: Au1-C8 2.011(8), Au1-C17 2.046(8), N1-C17 1.342(10), N2-C17 1.333(9), C8-Au1-C17 179.7(3), N2-C17-N1 116.2(7), N2-C17-Au1 121.7(6), N1-C17-Au1 122.0(5). Enlace hidrógeno intramolecular: N2-H1····N3 1.998 Å, 144.90°.

El complejo **17** se preparó por reacción del carbeno **9** con dimetilditiocarbamato de sodio a través de la reacción representada en el Esquema 2.10.

Se produce un ataque nucleofílico del átomo de azufre previamente desprotonado al átomo de oro produciéndose así la salida del ligando cloruro que se elimina en forma de NaCl.



Esquema 2.10. Síntesis del carbeno de oro con un ligando ditiocarbamato **17**.

El espectro de ^1H RMN del complejo **17** realizado en diclorometano deuterado muestra las señales esperadas.

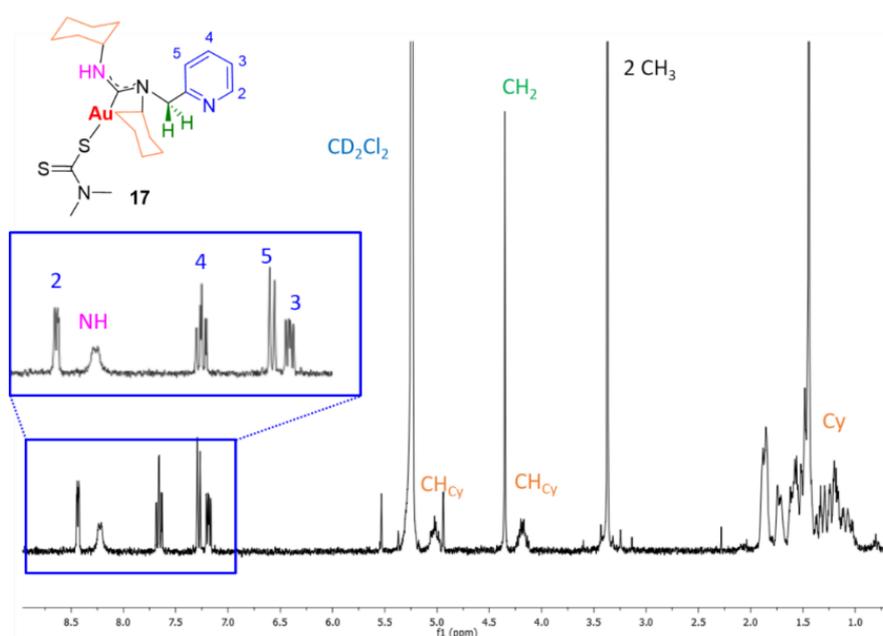


Figura 2.54. ^1H RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **17**.

En el espectro de IR podemos apreciar la banda para el enlace Au-S a 404 cm^{-1} , la banda para el nuevo carbeno formado $\nu(\text{C}=\text{N})$ que aparece a 1557 cm^{-1} y la banda NH en torno a 2928 cm^{-1} . El espectro de masas MALDI muestra el pico catiónico $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100%) con relación $m/z = 615.1885$.

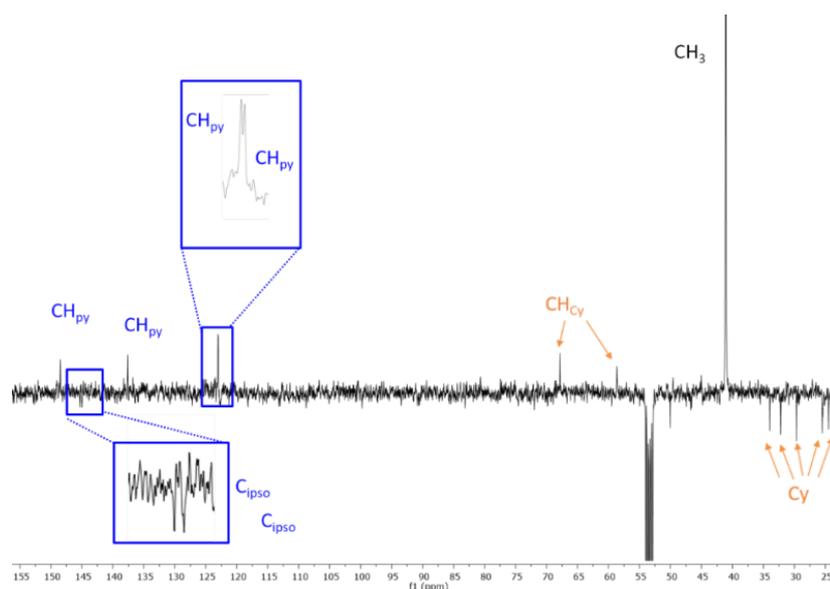
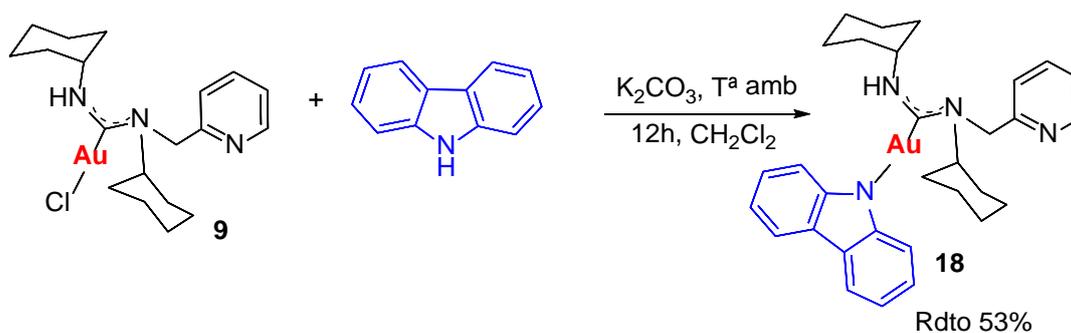


Figura 2.55. ^{13}C RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **17**.

El complejo **18** se preparó de una manera sencilla haciendo reaccionar el carbeno **9** con 9H-carbazol y carbonato de potasio a través de la reacción representada en el Esquema 2. 11.

Se produce la desprotonación de la amina del carbazol y consecuentemente un ataque nucleofílico del nitrógeno al átomo de oro produciéndose así la salida del ligando cloruro que se elimina en forma de KCl.



Esquema 2.11. Síntesis del complejo de oro(I) con ligandos carbeno y carbazol **18**.

En el espectro de IR podemos apreciar la banda para el nuevo carbeno formado $\nu(\text{C}=\text{N})$ que aparece a 1599 cm^{-1} y la banda NH en torno a 2987 cm^{-1} . El espectro de masas MALDI muestra el pico catiónico $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$ (100%) con relación $m/z=689.2787$.

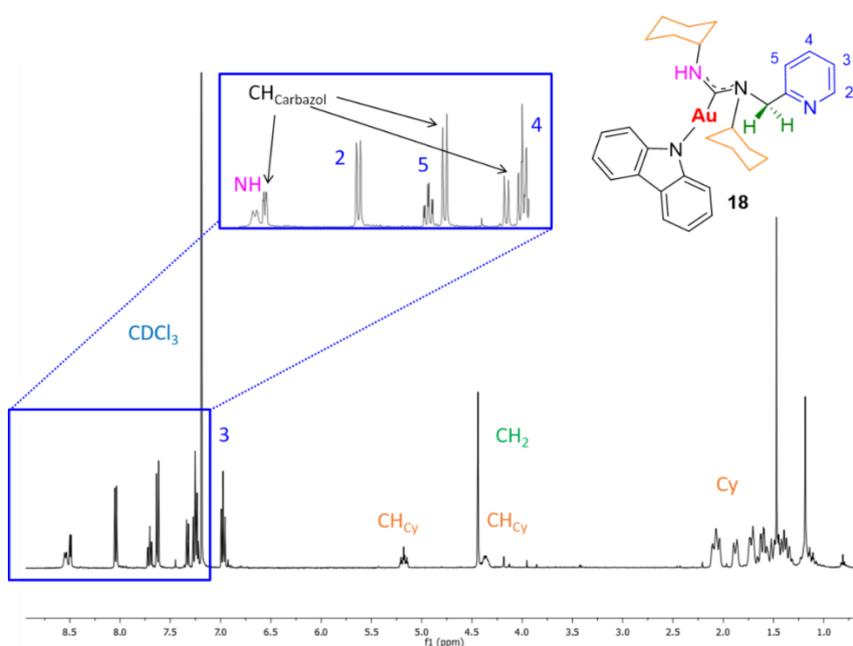


Figura 2.56. ^1H RMN CDCl_3 del compuesto **18**.

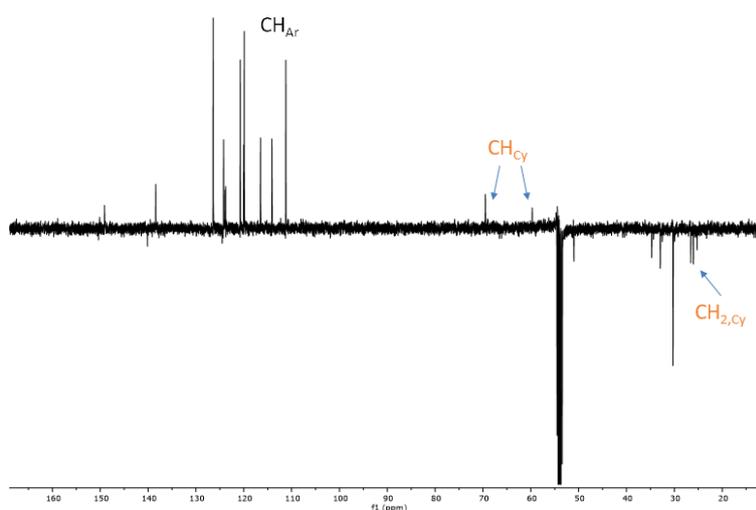


Figura 2.57. ^{13}C RMN CDCl_3 del compuesto **18**.

2.5. Estudio de las propiedades catalíticas

Los procesos multicomponente (MCR) tienen gran interés debido a su eficiencia atómica que proporciona diversidad estructural y complejidad en un solo paso de reacción. Además, las MCR han desempeñado un papel importante en el progreso del descubrimiento de fármacos.^{73,74} Entre estos procesos cabe destacar las reacciones de acoplamiento A3, que constituyen un conjunto interesante de enfoque de continuas

investigaciones.^{75,76,77,78,79} El acoplamiento A3 es una reacción de tres componentes entre un aldehído, una amina y un alquino terminal para generar propargilaminas (Figura 2.58).⁸⁰

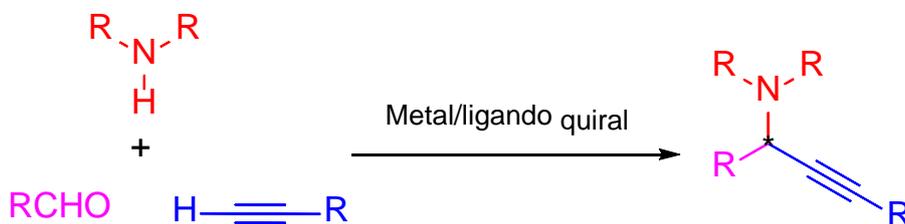


Figura 2.58. Esquema de una reacción de acoplamiento A3.⁸⁰

El primer ejemplo de este tipo de reacciones se remonta a 1953, cuando Guermont describió el proceso para la síntesis de amino éteres propargílicos a partir de alquinos terminales, aminas secundarias y formaldehído.⁸¹

A lo largo de las últimas dos décadas se han estudiado algunas versiones catalíticas de este acoplamiento A3; generalmente, como catalizadores se han utilizado complejos de metales de transición del final de la serie de transición, siendo el cobre uno de los más utilizados.⁸² Estos catalizadores basados en sales metálicas forman un complejo π con un alquino terminal, incrementándose así la acidez del enlace alquinil C-H, promoviendo así su desprotonación por aminas débilmente básicas para generar un acetiluro de metal nucleófilico. Este acetiluro metálico reacciona con iminas o iones de iminio formados in situ a partir de la reacción entre aldehídos y aminas primarias y secundarias, respectivamente. En catálisis asimétrica, tanto la elección del ligando quiral como la del catalizador utilizado, son fundamentales para preparar propargilaminas con una alta enantioselectividad.⁸³ La primera versión enantioselectiva de una reacción de acoplamiento A3 fue llevada a cabo en 2002 por Li y colaboradores,⁸⁴ usando una cantidad catalítica de cobre y ligando Pybox (ligando de bisoxazolona quiral, BOX, con un ligando piridina). Desde entonces ha habido un progreso notable en el campo del acoplamiento asimétrico A3 en términos de diseño de ligando y de catalizador para mejorar la enantioselectividad y alcance del sustrato.

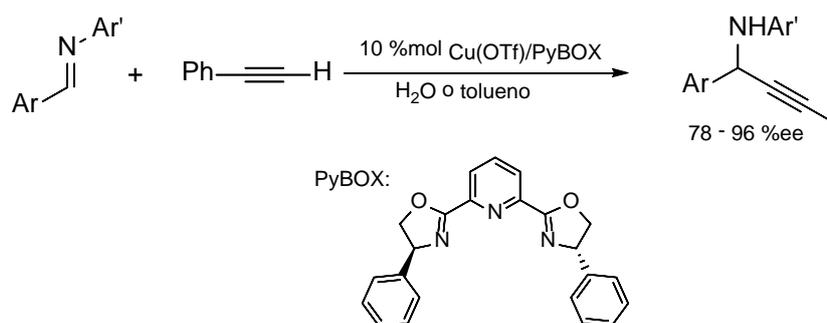


Figura 2.59. Reacción de acoplamiento A3 enantioselectiva catalizada llevada a cabo por Li y colaboradores.⁸⁴

Con complejos de oro se conocen pocos ejemplos de reacciones de acoplamiento A3, Toste y colaboradores publicaron en 2011 un ejemplo de alquínación enantioselectiva de N-aril aldiminas aromáticas y su posterior ciclación 5-exo-dig, mediante una reacción de acoplamiento A3 catalizada por un complejo de oro(I) (Figura 2.60).⁸⁵

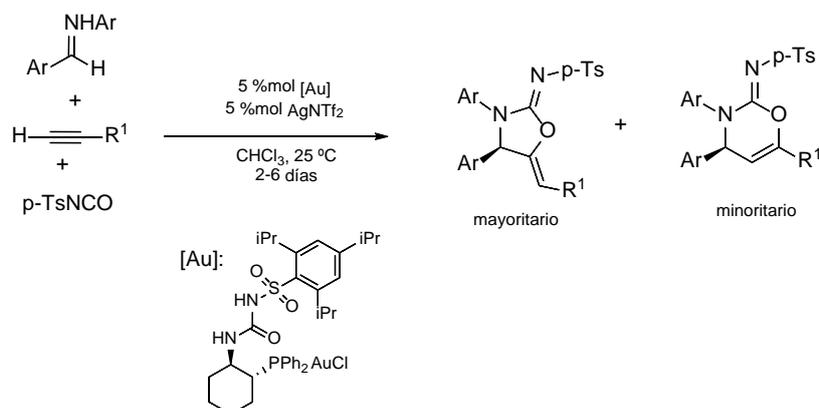


Figura 2.60. Reacción de acoplamiento A3 enantioselectiva catalizada por un complejo de oro(I) descrita por Toste y colaboradores.⁸⁵

Las propargilaminas quirales son unidades estructurales muy importantes en síntesis orgánica, ya que pueden usarse como precursores en la síntesis de compuestos con gran importancia medicinal que contienen nitrógeno. (Figura 2.61).⁸⁰

Además algunos derivados de propargilaminas como pargilina,⁸⁶ rasagilina,⁸⁷ y selegiline,⁸⁸ han resultado ser especies activas en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, como el Parkinson y Alzheimer^{89,90} (Figura 2.62). Por lo tanto, el desarrollo de un nuevo procedimiento sintético para obtener propargilaminas es un objetivo muy atractivo ya que son intermedios útiles. Curiosamente, el uso de catalizadores basados en oro en estos procedimientos de acoplamiento A3 ha sido muy poco explorado.^{91, 92,93,94,95,96, 97,98,99,100,101}

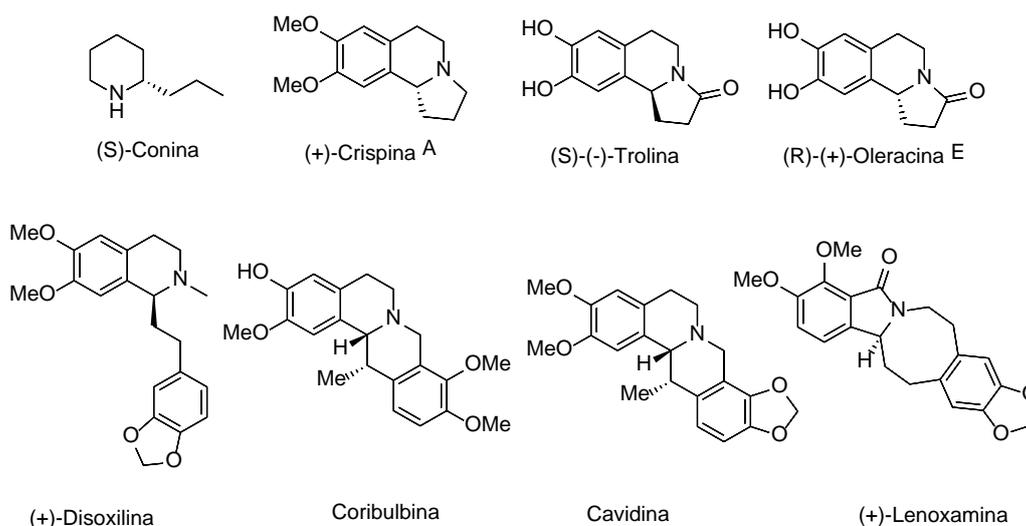


Figura 2.61. Algunos ejemplos de aminas quirales derivadas de propargilaminas.⁸⁰

Un objetivo también muy interesante que no debemos olvidar es la síntesis de indolicinas en una reacción en tándem que involucre un enfoque multicomponente.^{102,103} Las indolicinas, uno de los esqueletos heterocíclicos N-fusionados más importantes, se encuentran en una variedad de compuestos biológicos activos (Figura 2.62), y además muestran un amplio espectro de potenciales actividades farmacológicas y se utilizan en una amplia variedad de aplicaciones en el descubrimiento de nuevos fármacos.¹⁰⁴

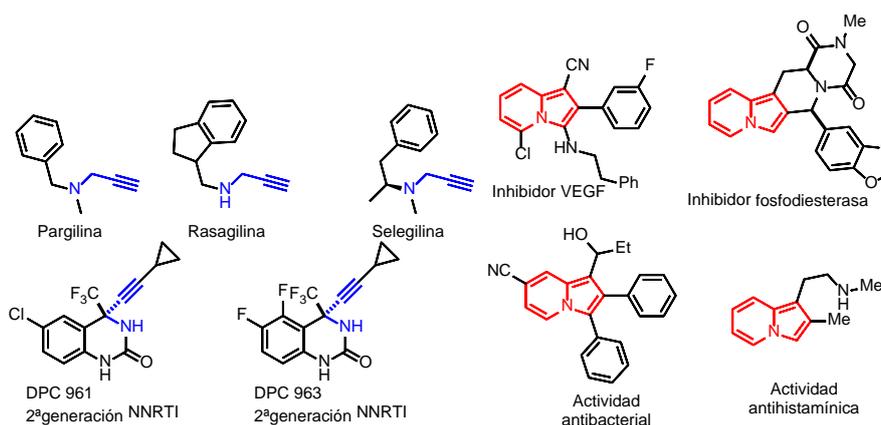


Figura 2.62. Propargilaminas e indolicinas biológicamente activas. INNTR: inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido; VEGT: factor de crecimiento endotelial vascular.

Como componente electrofílico en la reacción de acoplamiento A3, los aldehídos presentan una elevada tolerancia a condiciones catalíticas y grupos funcionales; se han utilizado también aldehídos con varios grupos para el diseño de reacciones en tándem

basadas en el acoplamiento A3 para lograr la síntesis de diversos heterociclos. Un ejemplo de ello fue llevado a cabo por Liu y colaboradores,¹⁰⁵ que lograron la síntesis de indolizinas a través de una reacción de acoplamiento A3 a partir de piridinil-2-aldehído, un alquino terminal y una amina; empleando como catalizador un 1% mol de $\text{NaAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Figura 2.63).

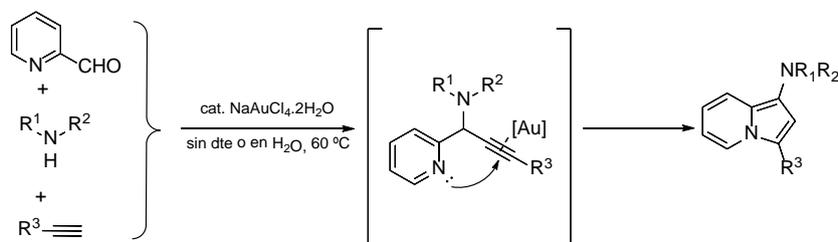
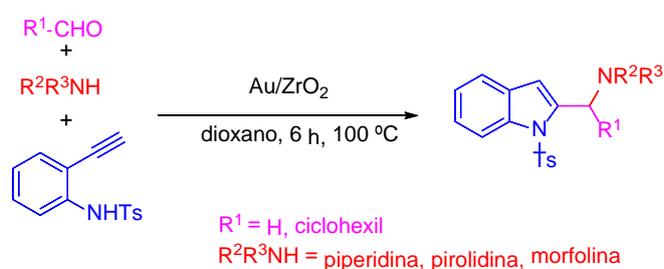


Figura 2.63. Reacción de acoplamiento A3 llevada a cabo por Liu y colaboradores para la síntesis de indolizinas.¹⁰⁵

Los catalizadores de oro apenas se han utilizado para la preparación de indolizinas.
106,107,108,109,110,111

En 2008 Corma y colaboradores describieron la reacción acoplamiento A3 entre un aldehído, una amina y un alquino, para dar lugar a la formación de propargilaminas e indoles multifuncionales con buenos rendimientos (Figura 2.64).¹¹²

Reacción de acoplamiento A3 y ciclación
de un aldehído, amina y etilanilina protegida



Reacción de acoplamiento A3 de un aldehído,
amina y alquino catalizada por oro soportado



Figura 2.64. Reacción de acoplamiento A3 catalizada por oro(III) descrita por Corma y colaboradores.¹¹²

Entre los numerosos ejemplos sintéticos asociados con la química del acoplamiento A³, las reacciones en tándem que involucran acoplamiento A³ como transformación clave han evolucionado enormemente como herramienta versátil para la síntesis estructural de diversos productos heterocíclicos. Estas síntesis generalmente se lograron a través de las transformaciones en las propargilaminas generadas *in situ* en presencia de un segundo grupo funcional ubicado bien en la propargilamina intermedia o bien proporcionado por otro componente adicional.¹⁰²

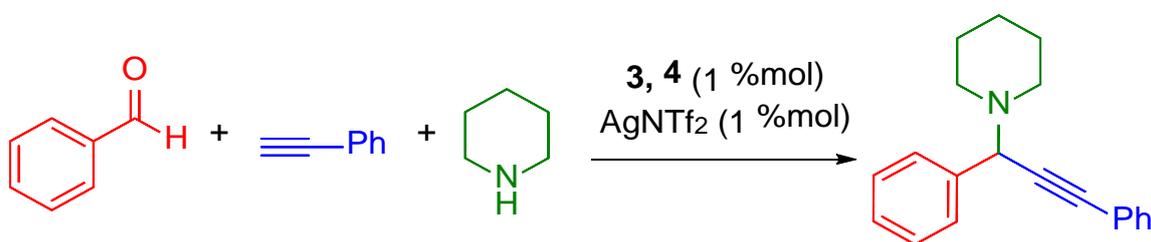
Con todas estas ideas en mente, planeamos utilizar como catalizadores los complejos diaminocarbeno acíclicos de oro(I) **3** y **4**.

A continuación, se muestra el estudio de sus aplicaciones en la síntesis de propargilaminas e indolicinas a través de reacciones multicomponente.

2.5.1. Estudio catalítico de carbenos de oro(I)

Una vez sintetizados los complejos de oro **3** y **4**, y en el contexto de nuestro programa de investigación centrado en el desarrollo de nuevos procesos catalíticos, en primer lugar centramos nuestra atención en la preparación de propargilaminas (**19-30**) a través de la reacción de acoplamiento A³ recogida en el Esquema 2.12, siguiendo un procedimiento sencillo y directo.

Para probar la eficiencia de nuestras estructuras precatalíticas **3a** y **3b**, se exploró inicialmente la viabilidad del modelo de reacción, **Tabla 2.1**.



Esquema 2.12. Reacción de acoplamiento A³

Tabla 2.1. Barrido de la reacción de acoplamiento A³.

Entrada	Cat.	Disolvente	t (h)	T (°C)	Conv. (%) ^b
1	3-AgNTf₂	MeOH- <i>d</i> ₄	5	60	85
2	3-AgNTf₂	CD ₃ CN	5	60	46
3	3-AgNTf₂	CD ₃ CN	5	70	85
4	3-AgNTf₂	Toluene- <i>d</i> ₈	5	60	56
5	3-AgNTf₂	Toluene- <i>d</i> ₈	5	70	70
6	3-AgNTf₂	–	5	60	>99
7	3^c	–	5	60	n.r.
8	AgNTf ₂	–	5	60	20
9	4-AgNTf₂	–	5	60	90

^a Condiciones de reacción: benzaldehído (0.25 mmol), piperidina (0.275 mmol), fenilacetileno (0.3 mmol), **3**, **4** (0.0025 mmol), AgNTf₂ (0.0025 mmol) y disolvente 0.7 mL. ^b Las conversiones de la reacción fueron medidas mediante ¹H NMR utilizando mesitileno como estándar interno. ^c Sin adición de AgNTf₂.

En la primera selección de disolventes a 60 °C, se encontraron resultados alentadores con MeOH-*d*₄ para 1% en mol de catalizador (Tabla 2.1, Entrada 1) después de tiempos de reacción cortos (5 h). En contraste, con CD₃CN y tolueno-*d*₈ solo se lograron mejores conversiones aumentando la temperatura de la reacción hasta 70 °C durante el mismo tiempo de reacción (Entradas 3 y 5). Curiosamente, se observó una conversión completa realizando la reacción en ausencia de disolvente a 60 °C después de 5 h de reacción (Entrada 6).

Cabe destacar que el precatalizador de oro **3** no promueve la reacción en ausencia de especies de plata (Entrada 7). Lo mismo se observa realizando la reacción sólo con el cocatalizador AgNTf₂ (Entrada 8). También se obtuvo un buen resultado utilizando el catalizador **4** (Entrada 9), aunque se registró una conversión ligeramente menor en comparación con el catalizador **3**. Con las mejores condiciones de reacción encontradas,

se exploraron diferentes aldehídos, alquinos y aminas para ampliar el alcance de la reacción. Los resultados se muestran en la Tabla 2.2.

Las propargilaminas sintetizadas (**19-30**) fueron purificadas por cromatografía en columna y se aislaron para calcular sus respectivos rendimientos. La propargilamina nueva (**28**) que no había sido preparada con anterioridad, fue caracterizada mediante espectroscopia magnética nuclear de protón y carbono, y espectrometría de masas, cuyos datos están recogidos en la parte experimental.

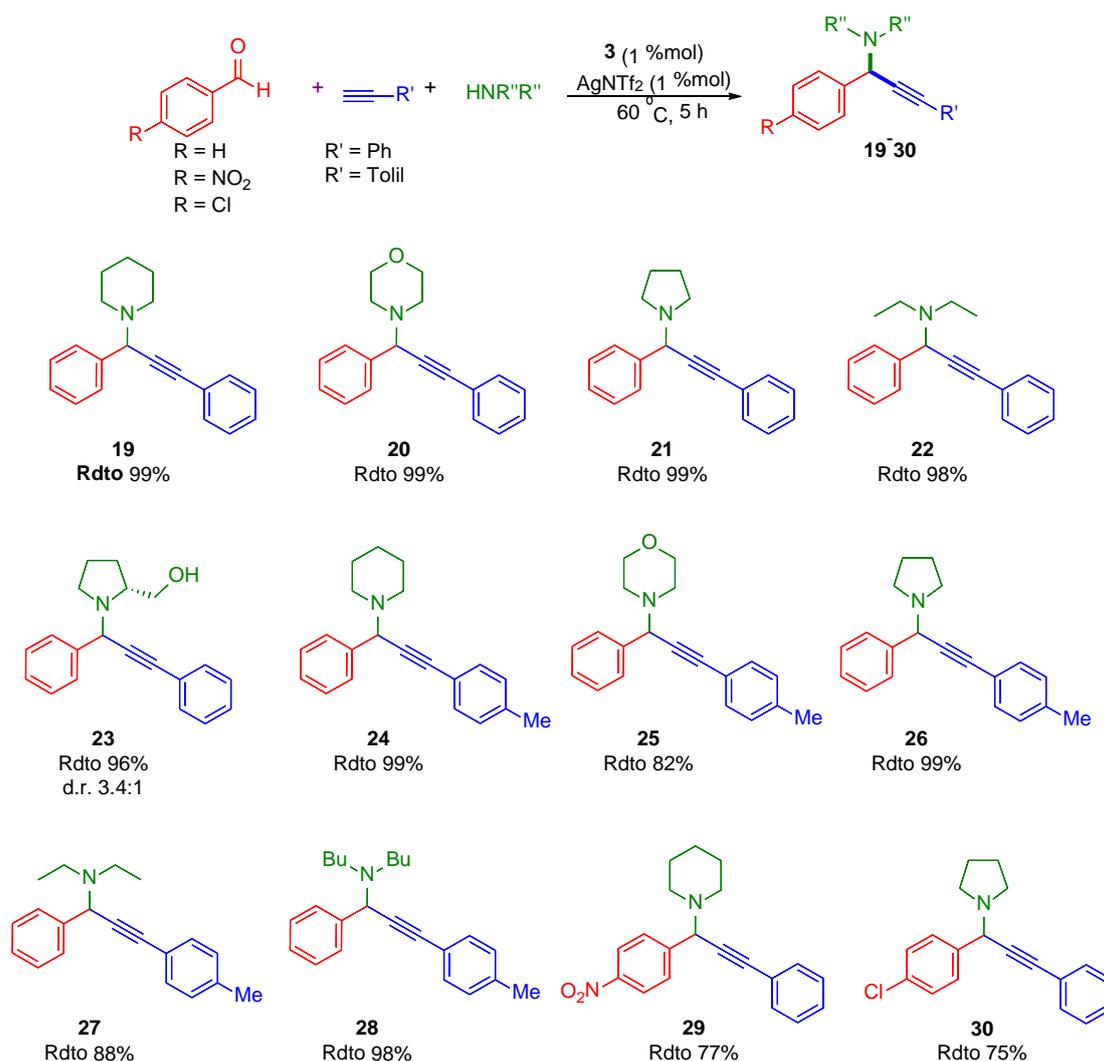


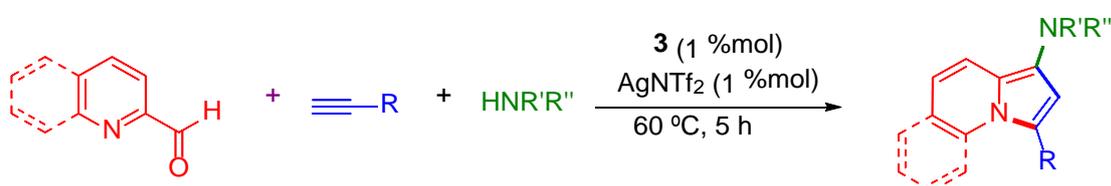
Tabla 2.2. Síntesis catalítica de propargilaminas **19-30** a través de la reacción de adición de tres componentes.

Se obtuvieron resultados muy buenos con rendimientos muy altos usando diferentes aminas cíclicas secundarias como piperidina, morfolina o pirrolidinas, e incluso aminas

secundarias no cíclicas tales como Et₂NH y Bu₂NH. También se lograron buenos resultados para el uso de diferentes aldehídos y alquinos. Para los aldehídos 4-nitrobenzaldehído y 4-clorobenzaldehído, los cuales son sustancias sólidas, fue necesaria la adición de una pequeña cantidad de 100 µl de CH₃CN antes de comenzar la reacción; de lo contrario, el crudo de reacción se tornaba muy denso y la agitación era realmente difícil.

Es destacable que el trabajo aquí presentado es uno de los escasos ejemplos en los que se utiliza el catalizador de oro para promover este proceso y además con una carga catalítica pequeña (1 %mol) y un tiempo de reacción corto (5 h). Este estudio de catálisis representa una mejora en la síntesis de propargilaminas en comparación con otros ejemplos publicados donde se han empleado varios complejos metálicos o sales de metales como Ag(I),¹¹³ Cu(I),¹¹⁴ Zn(II)^{115,116} o Ir(II),¹¹⁷ entre otros, ya que en este caso se logra llevar a cabo la catálisis con una menor carga de catalizador, tiempos de reacción más cortos y una temperatura más baja.

Además, éste es uno de los pocos ejemplos en los que se ha utilizado oro(I) en comparación con los demás ejemplos publicados, los cuales están basados en el uso de oro(III) e incluso en ausencia de disolvente y sin la necesidad de atmósfera inerte. Alentada por estos resultados, siguiendo este método simple y efectivo, el siguiente paso fue aplicar este sistema catalítico en la síntesis de las indolicinas **31-47** (Esquema 2.13).



Esquema 2.13. Reacción de formación de indolicinas

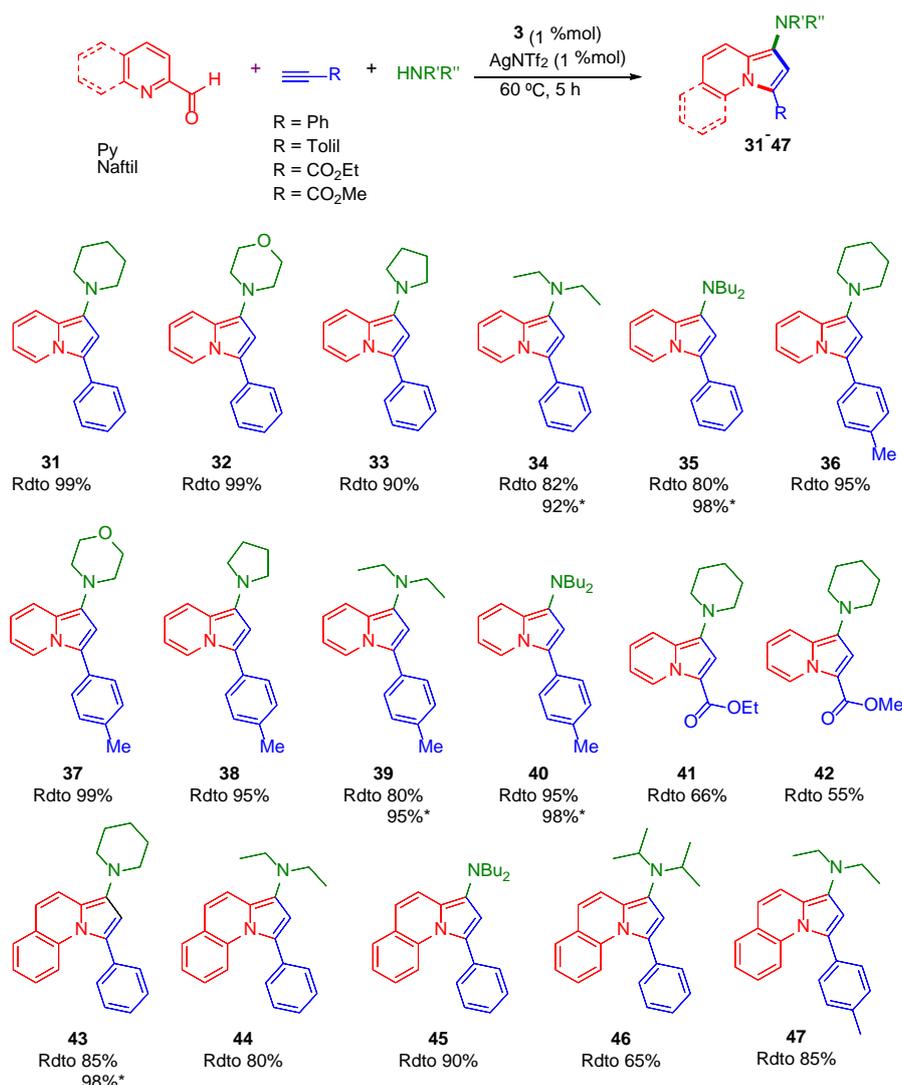


Tabla 2.3. Reactividad para la síntesis multicomponente catalizada con oro(I) de aminoindolizinas. * Resultados obtenidos con el catalizador 4.

Bajo las mismas condiciones de reacción optimizadas, los productos de 1-aminoindolizina correspondientes se obtuvieron con muy buenos rendimientos en tiempos de reacción cortos. La generalidad del protocolo/versatilidad de la catálisis se evaluó mediante la síntesis de 1-aminoindolizinas sustituidas de diferente manera. La reacción entre piridina-2-carboxaldehído y 2-quinolincarboxaldehído con varias aminas secundarias y alquinos terminales como el fenilacetileno proporciona los productos de reacción deseados en todos los casos utilizando 1 % mol de catalizador 3. Curiosamente, los alquinos menos estudiados, etoxiacetileno y metoxiacetileno, también proporcionaron los productos finales correspondientes con rendimientos moderados

(**Compuestos 41 y 42**), aunque quedó material de partida sin reaccionar; quizás con mayores tiempos de reacción se puedan alcanzar mejores rendimientos.

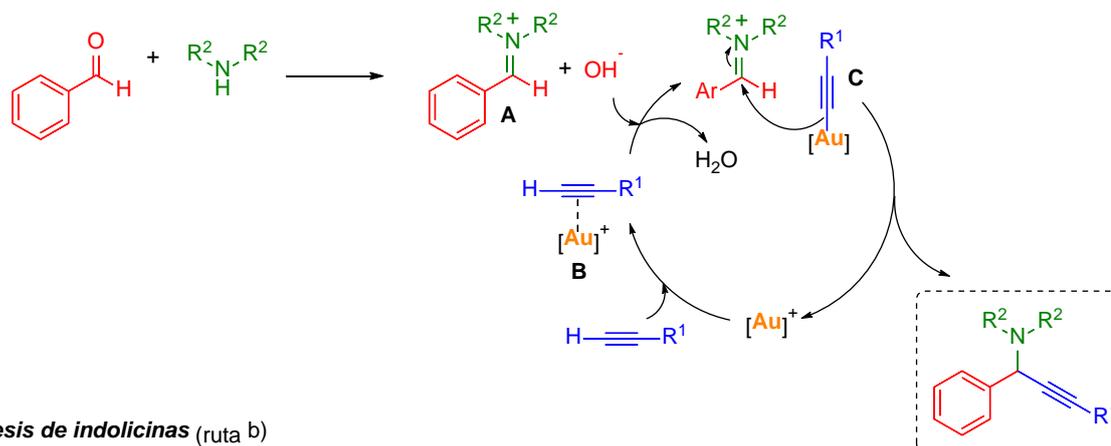
Cuando el proceso se realizó con 2-quinolinacetaldehído, las reacciones funcionaron con aminas secundarias cíclicas (piperidina, morfolina y piridina) e incluso aminas secundarias no cíclicas (dietilamina, dibutilamina y diisopropilamina), más escasamente empleadas hasta ahora en este proceso. Curiosamente, el 2-quinolinacetaldehído también se empleó de manera eficiente en la reacción con piperidina y diferentes aminas secundarias no cíclicas dietilamina, dibutilamina y diisopropilamina con muy buenos resultados. Aunque cuando se usó el 2-naftilquinolinacetaldehído, los productos finales se obtuvieron con valores de rendimiento un poco más bajos en comparación con los obtenidos con 2-quinolinacetaldehído. Para verificar la efectividad del catalizador **3**, probamos algunas reacciones modelo, y en todos ellos también se obtuvieron muy buenos resultados (Tabla 2.3).

Las indolicinas sintetizadas (**31-47**) fueron purificadas por cromatografía en columna y se aislaron para calcular sus respectivos rendimientos. Las indolicinas nuevas (**34, 39-42, 44, 46 y 47**), que no habían sido preparadas con anterioridad, fueron caracterizadas mediante resonancia magnética nuclear de protón y carbono, y espectrometría de masas, cuyos datos están recogidos en la parte experimental.

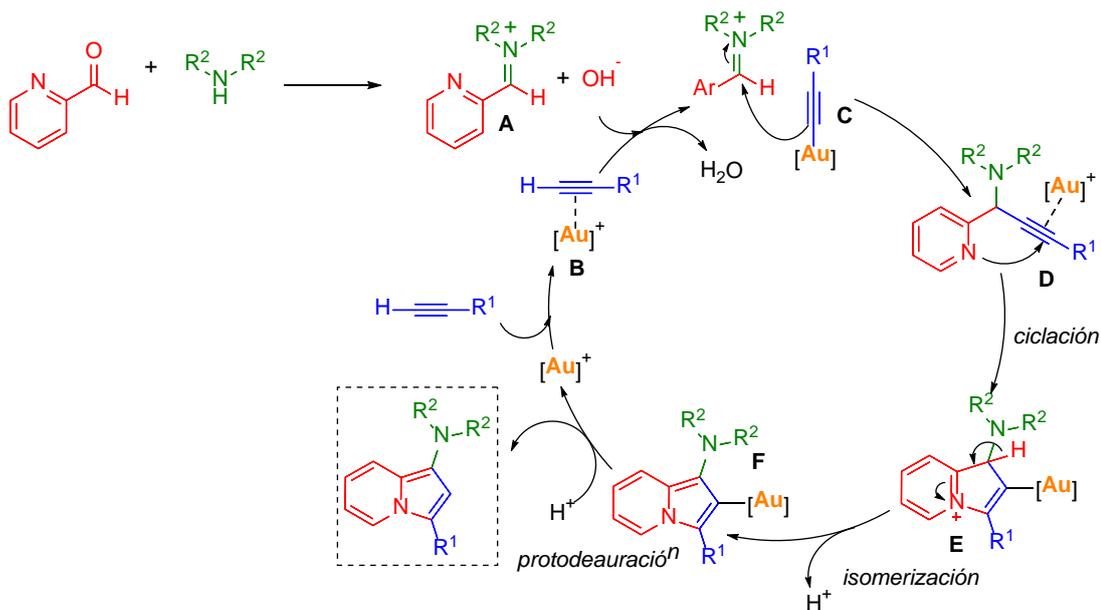
La formación de las propargilaminas y las indolizinas correspondientes puede explicarse mediante el mecanismo representado en el Esquema 2.14 y está basado en la química del oro^{38,39,40,41,42,43,44,45,46,47} (rutas a y b). En ambos casos, el aldehído reacciona inicialmente con la amina secundaria para generar el ion iminio **A**. Como las bases presentes en la reacción no son capaces de desprotonar el alquino terminal por sí mismas, se prevé la formación de un complejo intermedio de metal π -alquino, implicando una activación C – H del alquino por el catalizador de oro. El complejo **B** debería hacer que el protón del alquino sea más ácido y la abstracción se ve favorecida. El acetiluro **C** de metal generado in situ reacciona con el ion iminio **A**, dando lugar a la formación de propargilaminas, liberando el catalizador de oro para el ciclo catalítico posterior (Esquema 2.14, ruta a). De lo contrario, si tenemos un aldehído de piridina (Esquema 2.14, ruta b) una vez que se genera la propargilamina **D** correspondiente, tiene lugar una ciclación 5 endo-dig que produce el intermedio **E**. En esta etapa, se

asume una posible activación del alquino por el metal para permitir la ciclación. Una siguiente isomerización de **E** y la protonación final de **F** liberaría el catalizador de oro para comenzar con el ciclo catalítico.

Síntesis de propargilaminas (ruta a)



Síntesis de indolicinas (ruta b)



Esquema 2.14. Posible mecanismo de reacción.

2.6. Actividad Biológica sobre Células TumORAles Humanas

Desde el descubrimiento de la actividad antitumoral del cisplatino, se han centrado muchos esfuerzos en el diseño racional de agentes anticancerígenos basados en metales que puedan ser usados en quimioterapia. Algunos complejos metálicos poseen propiedades anticancerígenas, como es el caso de derivados de platino, y más recientemente compuestos de rutenio; pero también han sido objeto de atención los complejos de oro, debido a los interesantes efectos antiproliferativos que presentan. Entre ellos se han estudiado derivados tiolato y tiolatofosfina de oro(I) debido a su similitud estructural con el auranofín, un fármaco utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide.¹¹⁸

Hasta la fecha se conocen numerosos ejemplos de carbenos N-heterocíclicos de oro(I) que poseen propiedades antitumorales,^{119,120,121} por lo que es de esperar que los carbenos N-acíclicos (NACs), al tratarse de buenos ligandos σ -dadores, muestren también una excelente actividad citotóxica. Y en nuestro caso al tratarse de NACs con tiolatos similares a las bases nucleicas, es de esperar una gran actividad biológica antitumoral a la par que una menor cantidad de efectos secundarios *in vivo*.

Según la OMS (Organización Mundial de la Salud), el cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo, concretamente es la segunda causa de muerte más importante en Europa, con más de 1.7 millones de muertes cada año. Europa concentra $\frac{1}{4}$ de diagnósticos de cáncer siendo sólo $\frac{1}{8}$ de la población global. A nivel mundial, los diferentes tipos de cáncer causan aproximadamente 7.5 millones de muertes por año. Se cree que el 60% de los casos de cáncer diagnosticados son causados por un estilo de vida poco saludable: mala alimentación, consumo de tabaco y alcohol y baja actividad física.¹²² Se conocen más de 200 tipos diferentes de cáncer, pero los que más defunciones causan cada año son los de pulmón, estómago, hígado, colon y mama, lo que ha despertado gran interés en la investigación de síntesis de compuestos con propiedades anticancerígenas, así como la investigación sobre la patogénesis de la enfermedad.

El cuerpo humano, como cualquier organismo vivo, está compuesto por millones de células que crecen, se dividen y mueren de una manera controlada y sincronizada. La

división celular es un proceso importante durante los primeros años de vida como parte del crecimiento, al llegar a la vida adulta, la mayoría de las células solo se dividirían para reemplazar las células dañadas o moribundas. El cáncer se origina a partir de una mutación en una célula, es decir, es una enfermedad genética. Las mutaciones pueden bien heredarse, lo que supone solo el 10% de las mutaciones, o ser el resultado de algún daño en el ADN por factores ambientales, como las sustancias nocivas en el tabaco, humo (carcinógenos químicos), radiación UV de la luz solar (carcinógenos físicos) o por ejemplo el virus del papiloma humano (carcinógenos biológicos).¹²³

Las mutaciones son inherentes a la vida, y una constante en las células de los organismos vivos, sin embargo, las células tienen muchos mecanismos para reparar el daño del ADN y para evitar la replicación del ADN y la proliferación de la célula. Por lo general, el cáncer suele ser consecuencia de varias mutaciones y fallos para reparar el ADN dañado. El cáncer puede describirse brevemente como la proliferación no controlada de células anormales con la capacidad de invadir otros tejidos e interrumpir sus funciones. En la mayoría de los casos, las células cancerígenas forman un tumor, pero en algunos tipos de cáncer, como es el caso de la leucemia, las células cancerosas se propagan a través del sistema circulatorio.

Las células cancerosas se pueden distinguir de las células normales por algunos rasgos característicos:¹²⁴

- **Proliferación incontrolable:** las células cancerosas no responden a señales de inhibición del crecimiento, que regulan el crecimiento y la división. Así, las células cancerosas continúan reproduciéndose en una velocidad rápida.
- **Anaplasia o falta de diferenciación celular,** es decir, las células cancerosas no se desarrollan o maduran en una función específica, como células normales.
- Las células cancerígenas pueden separarse fácilmente de las células vecinas ya que **carecen** de una **estructura superficial** que las permite mantenerse unidas, una vez separadas es más sencillo que puedan llegar a los sistemas circulatorio y linfático y colonizar otras partes del organismo, lo que llevaría a la formación de tumores secundarios, un proceso que es conocido como metástasis.

- **Angiogénesis tumoral**, es la formación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para los tumores para obtener nutrientes para las células cancerosas y crecer.

En la lucha contra el cáncer se emplean varias estrategias y la elección del tratamiento se basa en: el tipo de cáncer, la etapa de la enfermedad y si existe metástasis (tumores secundarios) o reaparición del cáncer. De entre estas estrategias, la quimioterapia o empleo de compuestos químicos capaces de destruir células cancerígenas ocupa un papel importante, aunque suele combinarse normalmente con cirugía y radioterapia, a lo que se llama tratamiento combinado o multidisciplinar.

Mediante el empleo de compuestos químicos se ha logrado tratar de forma efectiva algunos tipos de cáncer, mientras que en otros casos se ha conseguido alargar la vida o mejorar la calidad de vida del paciente. Los principales compuestos químicos empleados como fármacos en quimioterapia (según tipo de cáncer, estado de desarrollo del cáncer, forma de las células o metástasis) se pueden agrupar de la siguiente manera:

- **Agentes alquilantes**: sustancias que se unen covalentemente al ADN y alteran o evitan la duplicación celular, como la ciclofosfamida, cisplatino o carboplatino.

- **Antimetabolitos**: sustancias análogas a componentes naturales, como metotrexato (análogo del ácido fólico), 6-mercaptopurina (análogo de la purina), o 5-fluoracilo (análogo de la pirimidina) que inhiben la síntesis de ADN.

- **Antitumorales**: que pueden actuar de distintas formas como doxorubicina o bleomicina.

- **Alcaloides**: como el taxol o irinotecan.

Estos compuestos pueden ejercer su actividad citotóxica de diversas formas: como inhibidores de la síntesis y/o transcripción de ADN y ARN, alquilando o fragmentando el ADN, como inhibidores de topoisomerasas y otras enzimas, o inhibiendo alguna etapa del ciclo celular como la mitosis. Otras dianas importantes son proteínas, enzimas o la membrana celular.

Desde el último cuarto de siglo, los complejos de coordinación de platino (cisplatino y análogos) son usados clínicamente en el tratamiento de distintos tipos de cáncer. El cisplatino ejerce su efecto citotóxico al unirse covalentemente al ADN y evitar su

replicación. La búsqueda de nuevos agentes antitumorales, con mayor actividad, selectividad, espectro de acción, menores efectos tóxicos y que no generen resistencia en las células cancerígenas es un campo de investigación muy importante. Una de las grandes problemáticas con las que se topa la investigación en torno al cáncer son los graves efectos secundarios que aparecen, ya que la terapia suele afectar tanto a células tumorales como a las células sanas, por lo que es esencial el estudio de las células tumorales con el fin de encontrar características únicas de dichas células que pueden usarse como dianas farmacológicas específicas.

Con este objetivo, se ha llevado a cabo la preparación de un gran número de complejos de coordinación con metales distintos al platino, que actúen mediante distintos mecanismos de acción y dianas. Algunos complejos de oro(I) presentan excelente actividad antiproliferativa y resultados muy prometedores contra distintas líneas celulares cancerígenas humanas. Concretamente, los complejos de oro(I) coordinados a moléculas orgánicas con actividad biológica han demostrado buenas citotoxicidades, presentando en algunos casos mejor actividad que los complejos de oro(I) de partida y las moléculas orgánicas por separado, indicando algún tipo de efecto sinérgico.^{125,126,127,128}

Se ha encontrado que los complejos de oro poseen actividad como antirreumáticos, pero también como anticancerígenos, inhibiendo las funciones mitocondriales e induciendo apoptosis. Por ello, los complejos de oro han despertado un gran interés, debido a que al actuar sobre la mitocondria pueden proporcionar nuevas estrategias para inducir apoptosis en células tumorales. La derivatización de los complejos de oro(I) con fosfinas y/o tiolatos puede mejorar su selectividad, mejorando la interacción con biomoléculas del organismo, reduciendo la toxicidad del complejo y mejorando las propiedades farmacológicas como la biodistribución o absorción de dichos complejos.¹²⁹

Para evaluar la actividad biológica de algunos de los complejos preparados en este capítulo se han llevado a cabo estudios de citotoxicidad; estos estudios fueron llevados a cabo en el Laboratorio de Apoptosis, Inmunidad y Cáncer, de la Prof. Dra. Isabel Marzo, del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular de la Universidad de Zaragoza, con el que nuestro grupo realiza diversas colaboraciones.

2.6.1. Estudio de la actividad citotóxica. Método MTT

Durante los últimos 50 años la quimioterapia ha jugado un importante papel en el tratamiento del cáncer. Sin embargo, el éxito o fracaso de nuevas drogas para un determinado tipo de cáncer es difícil de predecir. La quimiosensibilidad *in vitro* es un método atractivo para conocer a priori si ese tumor responderá a una pauta de quimioterapia y para determinar la dosis óptima de tratamiento en las personas afectadas con cáncer. Los criterios para medir la sensibilidad pueden expresarse de diversas formas, pero lo más corriente es expresar la concentración de la droga que produce un 50% de reducción de la colonia, IC_{50} .¹³⁰

Dentro de los ensayos más conocidos y utilizados se encuentra el estudio de la citotoxicidad de complejos mediante el método del MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol), que se utiliza para determinar el posible efecto citotóxico de los complejos sobre células tumorales o cultivos primarios de células normales, y fue el que se utilizó para el estudio de la actividad citotóxica de los compuestos sintetizados en este trabajo.

El método del MTT o test de Mosmann fue desarrollado por Mosmann¹³¹ en 1983, y tres años más tarde, en 1986, fue modificado por François Denizot y Rita Lang.¹³² Se trata de un método colorimétrico simple, usado para cuantificar la viabilidad celular, la cual viene determinada por el número de células presentes en el cultivo. Se produce una reacción de reducción del MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol) a formazán, una reacción metabólica que se lleva a cabo en las mitocondrias de las células que sobreviven a la acción citotóxica del complejo.¹³³ El MTT es captado por las células y reducido por la enzima mitocondrial succinato deshidrogenasa a su forma insoluble formazán (Figura 2.65). Esta forma insoluble queda retenida en las células y puede ser liberada por solubilización de las mismas. Así pues, se puede cuantificar la cantidad de MTT reducido mediante un método colorimétrico, ya que se produce un cambio de coloración del amarillo al violeta, como consecuencia de la reacción de reducción.¹³⁴

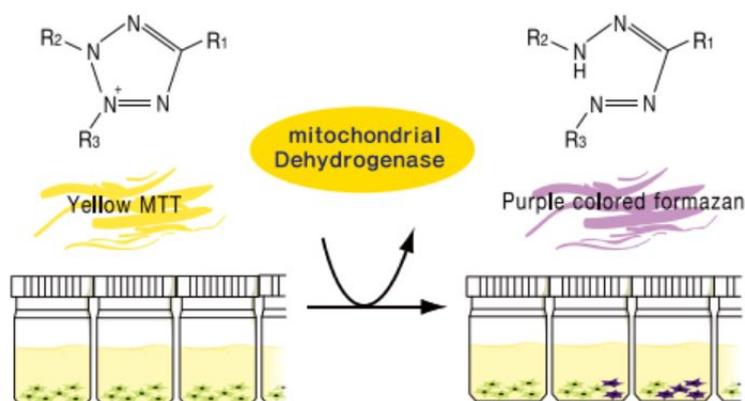


Figura 2.65. Reducción del (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol) a formazán.

La determinación fotométrica del formazán producido está relacionada proporcionalmente con el número de células que sobreviven a la acción citotóxica de nuestro complejo (viabilidad celular). Por tanto, la capacidad de las células para reducir el MTT constituye un indicador de medida de la viabilidad celular (capacidad de las células para crecer y dividirse).

Para los compuestos de este capítulo se realizó el estudio citotóxico en las líneas celulares:

A549: células de adenocarcinoma alveolar humano.¹³⁵

HCT 116 WT, Wild Type: células epiteliales de carcinoma colorectal humano; presentan una mutación en el codón 13 del proto-oncogen Ras. Para el estudio de muerte celular fueron utilizadas junto a la cepa DKO.¹³⁶

HCT 116 DKO, Double Knock Out: células epiteliales de carcinoma colorectal humano donadas por Vidal Jarauta, a las cuales se les ha suprimido el gen Bax y el gen Bak se ha silenciado mediante shRNA. El DKO de Bax y Bak bloquea completamente la apoptosis por vía mitocondrial.

MiaPaca2: células de adenocarcinoma pancreático humano.¹³⁷

Jurkat: es una línea celular inmortalizada de linfocitos T obtenida de la sangre periférica de un niño de 14 años con leucemia linfóide aguda (LLA) la cual fue establecida a finales de los años 70(Figura 2.66).¹³⁸

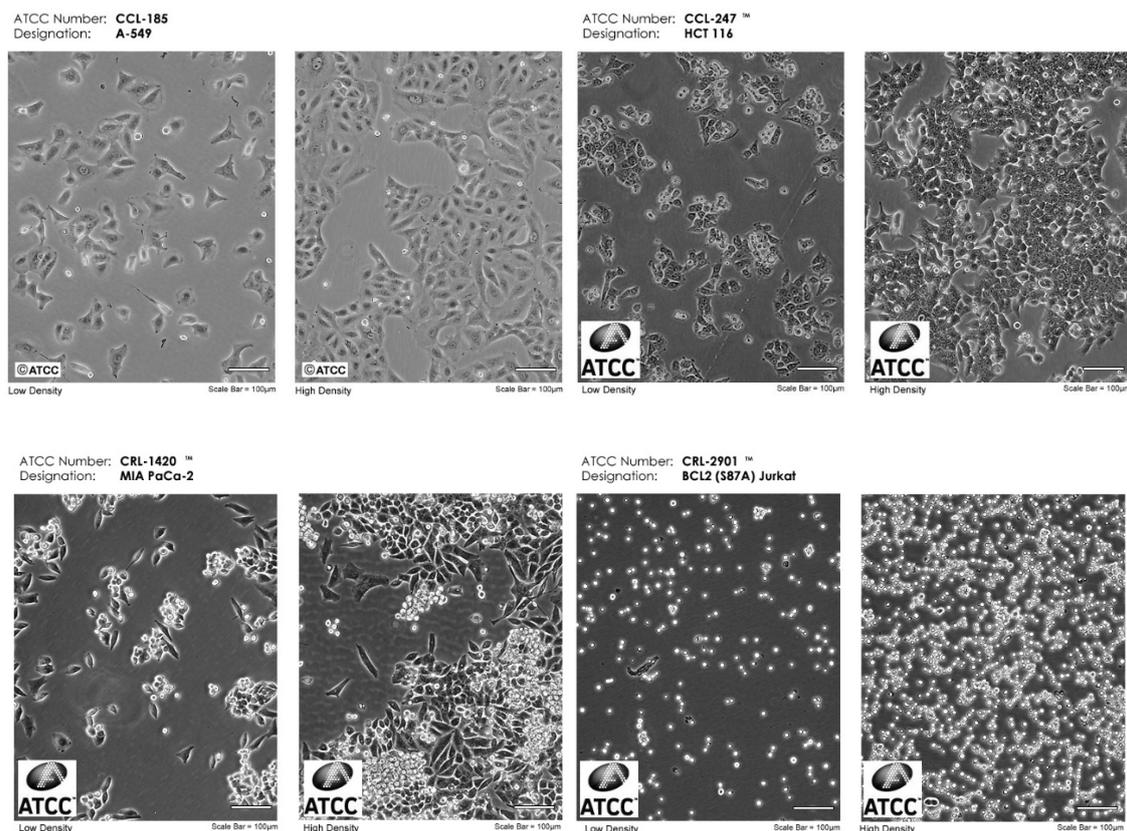


Figura 2.66. Imágenes de las diferentes líneas celulares obtenidas de la biblioteca de imágenes celulares de ATCC.¹³⁹

En la parte experimental se describen con detalle los pasos seguidos previos al ensayo MTT, como el medio de cultivo y la preparación de las células en las placas “multi-well”. Para realizar este análisis se preparan disoluciones de concentración conocida en DMSO que posteriormente se diluirán en el medio de cultivo; por este motivo, antes de realizar cualquier ensayo, tenemos que comprobar la estabilidad de los compuestos. Para ello se prepararon disoluciones 20 mM en DMSO de los compuestos que queríamos estudiar. A continuación, se prepararon disoluciones 10^{-4} M en solución búfer fosfato salino (PBS) y se realizaron medidas de UV-visible a $t=0$ min, $t=1$ h, $t=5$ h y $t=24$ h incubando dichas disoluciones a 37°C , con la finalidad de observar si se produce algún cambio o se generan especies diferentes en el medio en el que se realizaran los ensayos. Todos los compuestos estudiados resultaron ser estables bajo esas condiciones que simulan las condiciones biológicas (Figura 2.46).

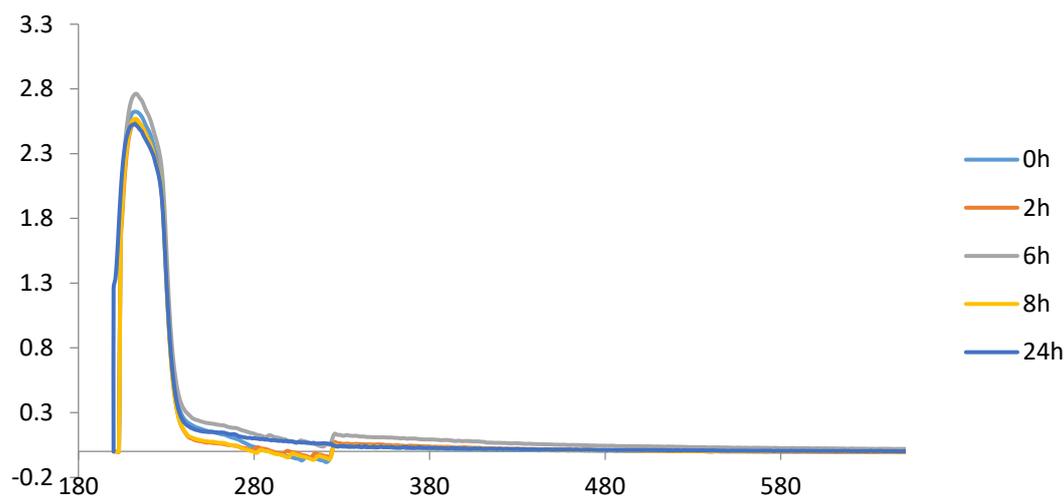


Figura 2.67. Espectro de UV-visible que muestra la evolución de la absorción a lo largo del tiempo.

Una vez comprobada la estabilidad de los diferentes complejos metálicos ya pudimos pasar al estudio de su citotoxicidad mediante el ensayo MTT. Primeramente, se cultivan las células correspondientes en las placas “multiwell” de 96 pocillos y se dejan 24h incubando para que se adhieran al fondo de los pocillos. Posteriormente se preparan disoluciones de los compuestos en DMSO de distintas concentraciones, en nuestro caso inicialmente siempre realizábamos un barrido de concentraciones de 0.5 a 100 μM , preparando disoluciones de cinco concentraciones diferentes: 0.5, 5, 25, 50 y 100 μM .

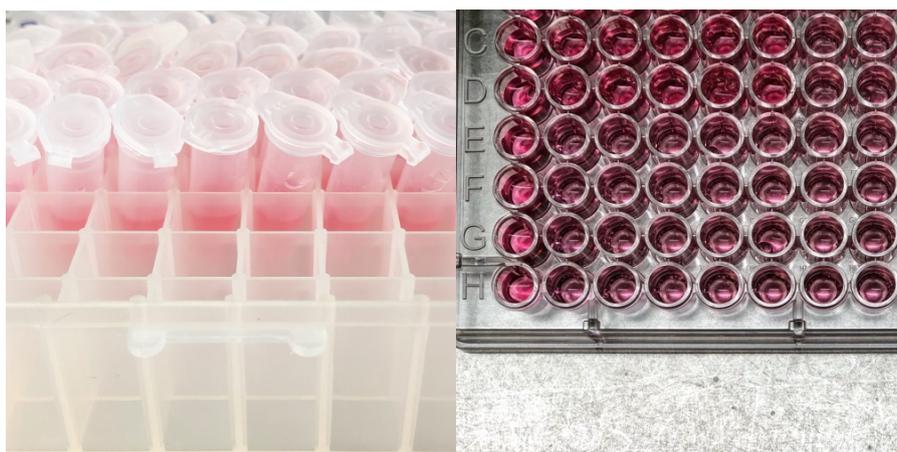


Figura 2.68. Eppendorfs con disoluciones de diferente concentración y placa multiwell de 96 pocillos.

Posteriormente se adicionan las distintas concentraciones de los complejos en estudio.

En la placa se pueden distinguir tres zonas:

- **Control** (8 pocillos, 1ª columna): se adicionan 100 μL de una disolución de 0.5 μL de DMSO en 1 mL de medio de cultivo.
- **Medio de cultivo** (8 pocillos, última columna): se adicionan 200 μL de medio de cultivo sobre pocillos sin células cultivadas.
- **Adición de complejos a distintas concentraciones** (80 pocillos): se adicionan 100 μL de distintas concentraciones (0.5, 1, 5, 10 y 25 μM) de los complejos en estudio, cada medida se realiza por triplicado.

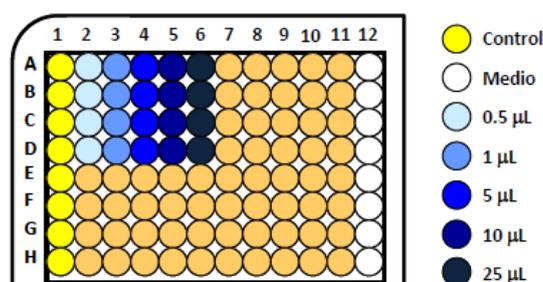


Figura 2.69. Esquema de distribución de concentraciones y control en la placa multiwell.

Una vez añadidas todas las diferentes concentraciones, dejamos incubar la placa en una estufa a 37 °C con un 5% de CO₂ durante 24 horas, ya que la mayoría de compuestos metálicos han penetrado y actuado ya en el interior de la célula a las 16 horas.

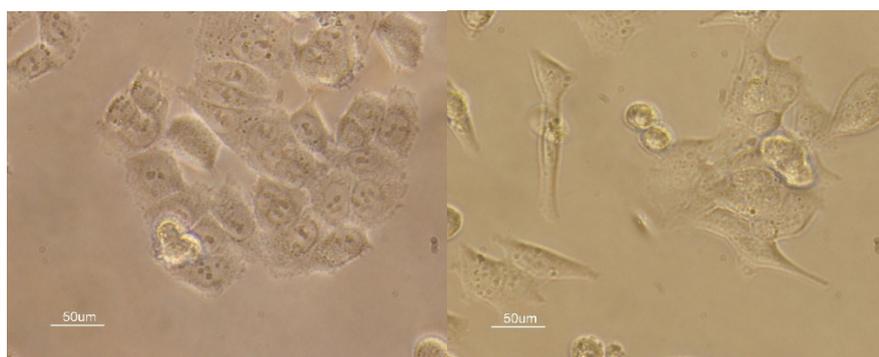


Figura 2.70. Imágenes de microscopio electrónico del control con células HCT 116 (izquierda), células HCT 116 tras 16h de incubación con una concentración de 25 μM del compuesto 6 (derecha).

Transcurrido este tiempo, se adicionan 10 μL de una disolución de MTT sobre cada uno de los pocillos, y se vuelve a dejar incubar la placa en la estufa a 37 $^{\circ}\text{C}$ con un 5% de CO_2 durante 2 horas, que es el tiempo necesario para la reducción del bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol a formazán por la succinato deshidrogenasa mitocondrial, tiempo tras el cual se elimina el medio, se añaden 100 μL de DMSO en cada uno de los pocillos, se agitan las placas para disolver los posibles cristales formados, y se mide la densidad óptica de todos los pocillos en un espectrofotómetro, con una longitud de onda de 570 nm, cercana al color del formazán (violeta).

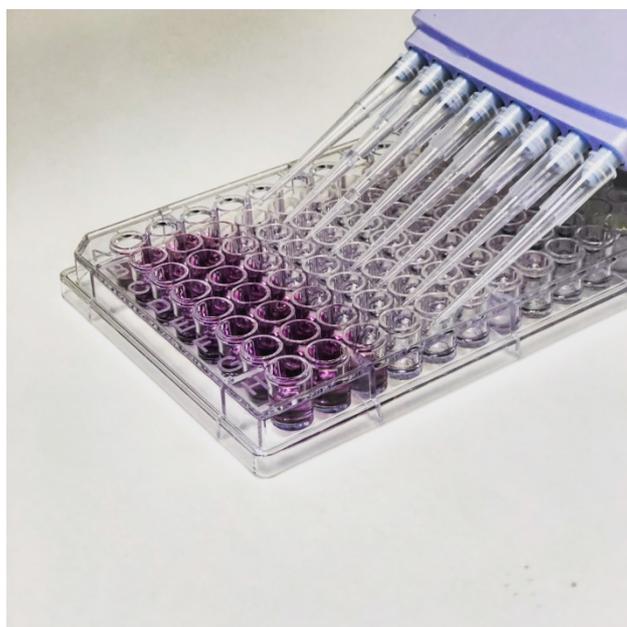


Figura 2.71. Pipeta multicanal añadiendo el DMSO.

Al leer el ensayo MTT, se obtienen unos valores de absorbancia para el control (que se considera el 100% de supervivencia celular) y los valores de absorbancia para cada concentración estudiada del complejo. El % de viabilidad celular (% VC) se calcula de la siguiente forma:

$$\%VC (\text{Concentración } X) = \frac{D.O. (\text{Concentración } X)}{D.O. (\text{Control})} \times 100$$

Donde % VC hace referencia al porcentaje de viabilidad celular y D.O. a la Densidad Óptica medida en el espectrofotómetro. La absorbancia se expresa como tanto por ciento respecto al control.

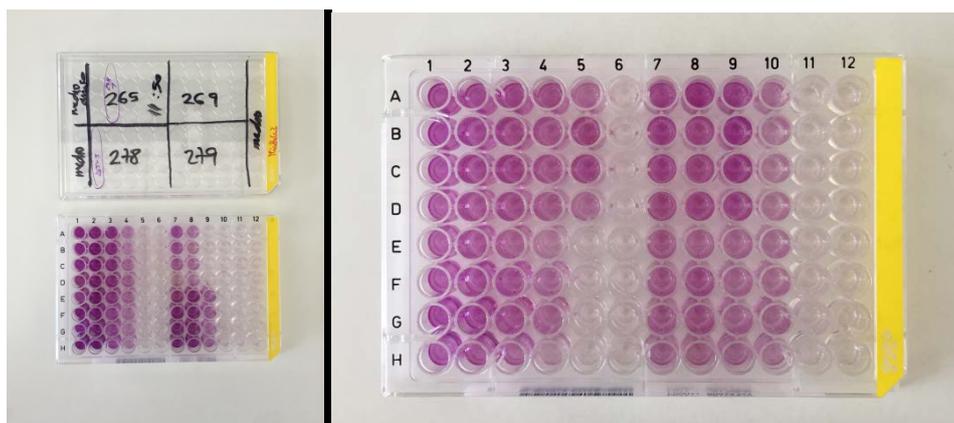


Figura 2.72. Ejemplos de placas “multi-well”, en ellas pueden distinguirse claramente las células vivas, en color violeta debido al metabolismo del formazán, o muertas, incoloras debido a que el efecto tóxico de los complejos añadidos no permite que el MTT sea metabolizado.

La representación de los porcentajes de viabilidad celular frente a las distintas concentraciones de compuesto adicionadas, permite obtener las distintas gráficas dosis-respuesta. Una vez obtenidas estas gráficas, se obtiene el valor del IC_{50} por interpolación en el punto de 50% de Viabilidad Celular. El IC_{50} es el valor de concentración de fármaco añadido que da lugar a una reducción de la población de células del 50%; es un parámetro muy importante y utilizado habitualmente para expresar la citotoxicidad de los compuestos. Cuanto menor sea este parámetro, menor concentración de fármaco es necesaria para reducir la población de células cancerígenas a la mitad y, por tanto, más potente y citotóxico es el complejo.

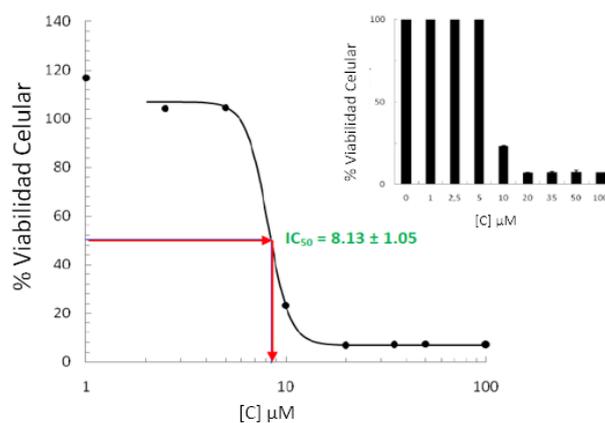


Figura 2.73. Gráfica de viabilidad o supervivencia celular frente a la concentración del complejo, los valores se ajustan a una curva que nos da la concentración que inhibe el 50% del crecimiento celular, IC_{50} .

2.6.2. Estudio de la actividad citotóxica de complejos de oro(I)

Como bien se ha comentado en la introducción anterior, algunos complejos de oro(I) presentan excelentes propiedades antiproliferativas frente a diversas líneas celulares tumorales. Una estrategia habitualmente utilizada en el diseño de nuevos agentes antitumorales que contienen oro(I), consiste en la síntesis de análogos de auranofín, un complejo de oro(I) que contiene trietilfosfina y tioglucosa peracetilada. Por este motivo, parte de la investigación recogida en este capítulo se ha basado en la síntesis de complejos de oro(I) con tioderivados.

Los resultados de las medidas de citotoxicidad de varios complejos de oro(I) sintetizados en el primer capítulo, se recogen a continuación:

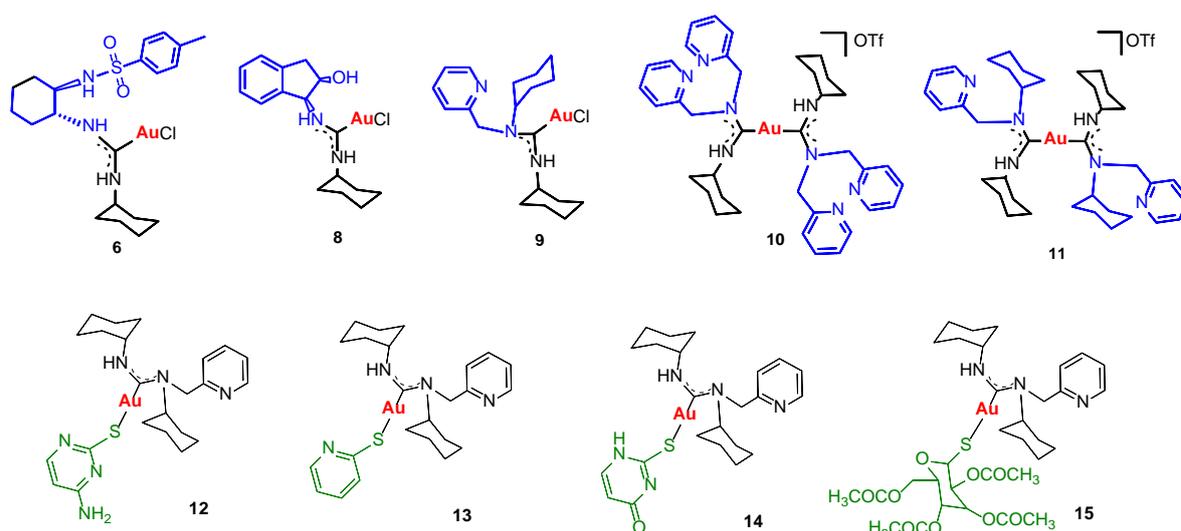


Figura 2.74. Compuestos estudiados en las diferentes líneas celulares.

Se llevó a cabo el estudio de la citotoxicidad de nuestros complejos mediante el método del MTT frente a las líneas celulares humanas A549 (pulmón), MiaPaca2 (páncreas), HCT (colón) y Jurkat (linfocitos T).

Tabla 2.4: Compuestos **6-15** con su respectiva medida de citotoxicidad (IC_{50}) para cada línea celular y error estadístico de la misma.

	A549	HCT WT	Jurkat	MiaPaca2
Compuesto	$IC_{50} \pm \text{error}$	$IC_{50} \pm \text{error}$	$IC_{50} \pm \text{error}$	$IC_{50} \pm \text{error}$
6	21.59 ± 1.39	2.05 ± 0.30	8.07 ± 1.33	9.94 ± 1.07
8	1.26 ± 0.30	9.60 ± 1.70	6.76 ± 0.33	3.44 ± 0.51
9	4.25 ± 0.69	2.45 ± 0.07	0.82 ± 0.13	3.12 ± 0.76
10	0.82 ± 0.05	1.08 ± 0.27	0.50 ± 0.02	0.38 ± 0.10
11	13.44 ± 1.04	0.61 ± 0.11	0.65 ± 0.01	1.75 ± 0.15
12	0.43 ± 0.01	0.95 ± 0.14	5.15 ± 0.95	3.30 ± 0.25
13	2.34 ± 0.47	4.22 ± 0.25	0.79 ± 0.03	2.03 ± 0.53
14	2.04 ± 0.19	2.68 ± 0.30	3.69 ± 0.44	1.60 ± 0.17
15	1.30 ± 0.12	1.09 ± 0.03	0.26 ± 0.03	1.49 ± 0.24

Podemos observar como todos los compuestos medidos presentan una considerable citotoxicidad, resultando especialmente interesantes los tiolato-carbenos de oro(I) debido a sus bajos valores de IC_{50} .

Para la línea celular **A-549 (pulmón)** los resultados de IC_{50} son variables, los valores más destacables corresponden a los complejos **10** y **12**, es decir, al biscalbano de oro(I) con piridina y al tiolato de oro(I) con tiocitosina respectivamente. También hay que destacar el valor de IC_{50} de los complejos **8** y **15** ($IC_{50} = 1.26 \mu\text{M}$ y $1.30 \mu\text{M}$).

Para la línea celular **HCT (Cáncer de colón) WT II** los resultados son bastante prometedores en general, con valores de IC_{50} en torno a $2 \mu\text{M}$ exceptuando los compuestos **8** y **13** con IC_{50} en torno a $4 \mu\text{M}$ y $9 \mu\text{M}$. Son destacables los valores de IC_{50} para el biscalbano de oro(I) con ciclohexilo (compuesto **11**) y el tiolato de oro(I) con tiocitosina (compuesto **12**).

Frente a la línea celular **Jurkat (linfocitos)** los resultados son muy prometedores, es remarcable el valor extraordinariamente bajo de IC_{50} para los complejos **9**, **10**, **11**, **13** y **15** siendo para todos ellos menor de $1 \mu\text{M}$.

En el caso de la línea celular **MiaPaca2** el biscalbano de oro(I) con piridina (compuesto **10**) muestra un valor de IC_{50} muy prometedor, $0.38 \mu\text{M}$, si bien el resto de compuestos

también son muy activos para esta línea ya que a excepción del compuesto **6**, el resto de compuestos presentan todos valores inferiores o iguales a 3 μM .

En líneas generales podemos observar que los complejos orotolato estudiados muestran mayor citotoxicidad que los demás complejos de Au(I) con ligandos cloruro o biscarbenos, podemos por tanto afirmar que los ligandos a los que el metal se encuentra coordinado desempeñan un importante papel en la citotoxicidad, siendo los tiolatos unidos a oro los más activos. Y además los biscarbenos son más activos que los carbenos oro-cloro, por lo que podemos concluir que los cloruros unidos a oro serían los ligandos menos activos citotóxicamente (Figura 2.75).

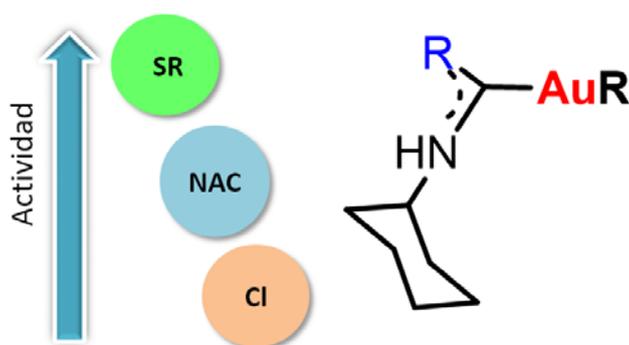


Figura 2.75. Variación de la actividad citotóxica en función del ligando unido al metal.

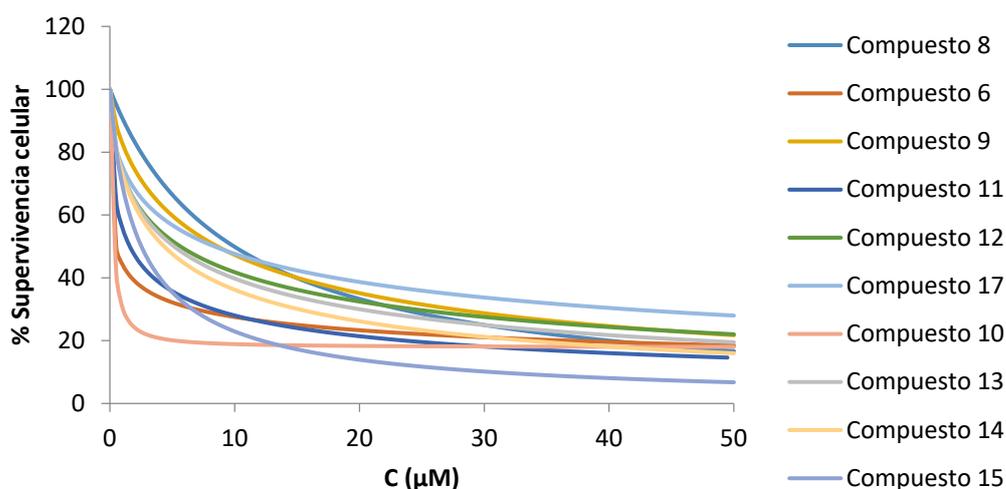


Figura 2.76. Gráfica que muestra los valores de supervivencia celular para los compuestos estudiados en la línea celular **A549**.

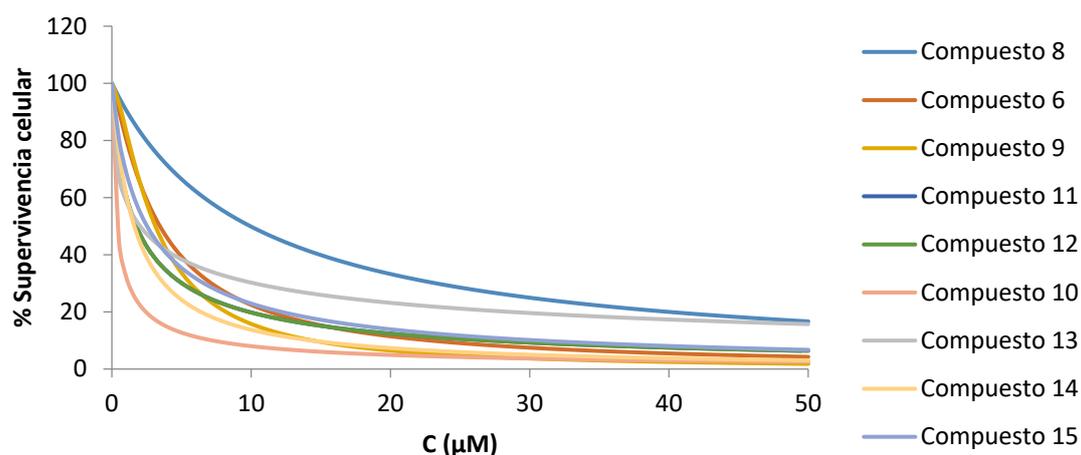


Figura 2.77. Gráfica que muestra los valores de supervivencia celular para los compuestos estudiados en la línea celular **MiaPaca2**.

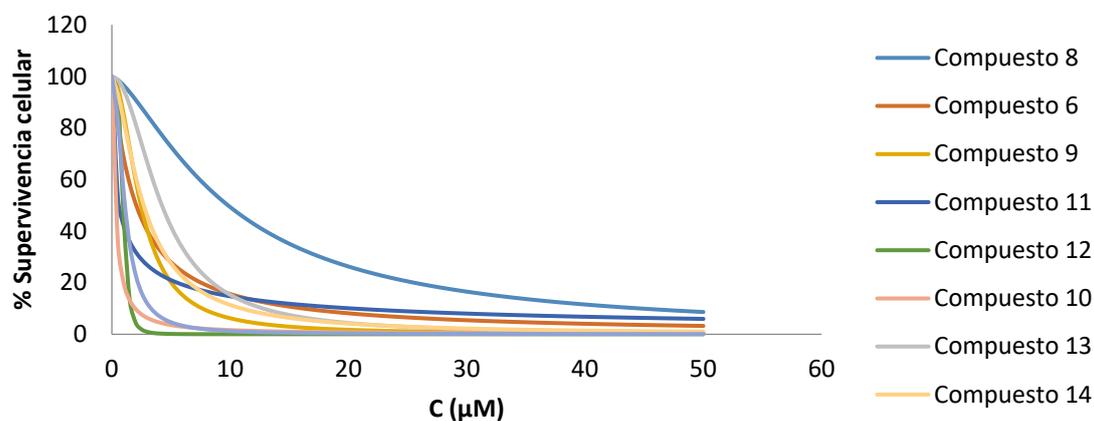


Figura 2.78. Gráfica que muestra los valores de supervivencia celular para los compuestos estudiados en la línea celular **HCT II WT**.

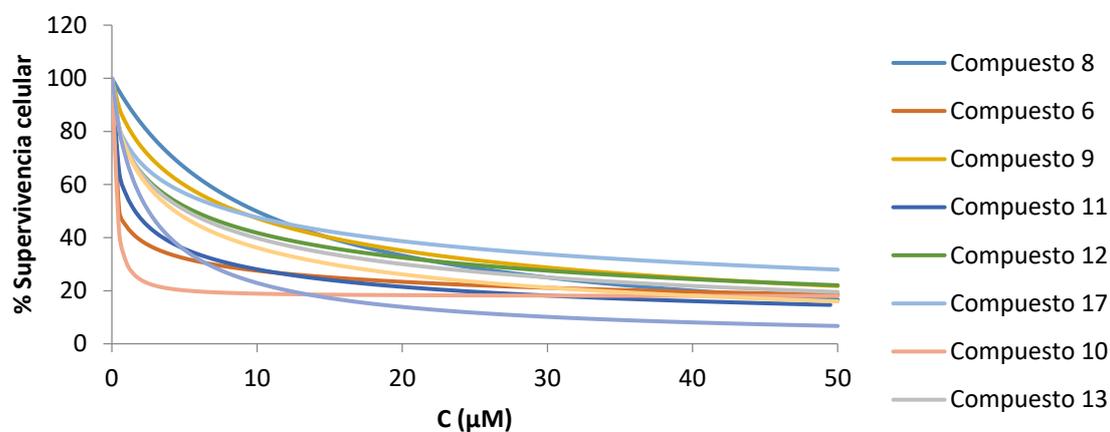


Figura 2.79. Gráfica que muestra los valores de supervivencia celular para los compuestos estudiados en la línea celular **Jurkat**.

Valores IC₅₀ para diferentes líneas celulares

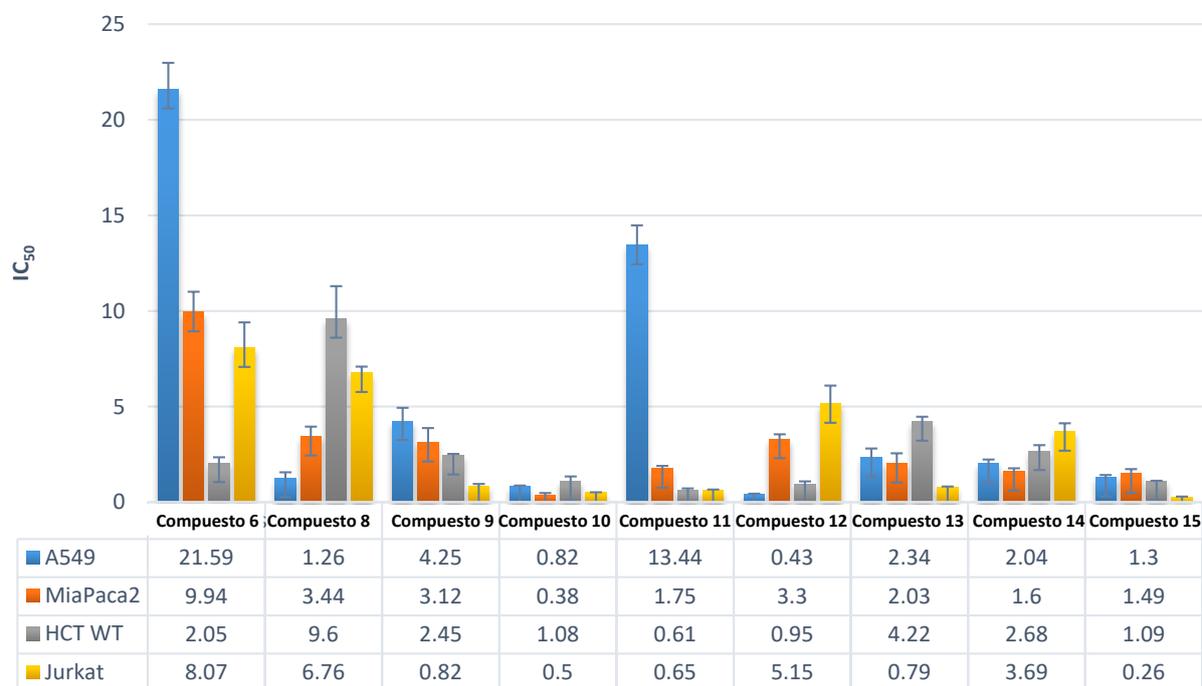


Figura 2.80. Gráfica comparativa de los diferentes valores de IC₅₀ encontrados para las diferentes líneas celulares.

Observando la comparativa entre los valores de IC₅₀ obtenidos para las diferentes líneas celulares, **Figura 2.80**, vemos que los complejos tiolato **12-15** y biscarbena **10** y **11** presentan el mayor carácter antiproliferativo en las líneas estudiadas. Para los biscarbenos, probablemente el carácter catiónico de dichos complejos les facilite la entrada en la mitocondria donde se encuentra la tioredoxina reductasa.

2.6.3. Estudio de la selectividad citotóxica, Jurkat vs. Linfocitos

Realizamos también un estudio en células sanas humanas, linfocitos donados por el Banco de Sangre y Tejidos de Aragón. Comparando los valores de IC₅₀ para los linfocitos en relación a las células Jurkat pudimos analizar la selectividad de nuestros compuestos. De este modo pudimos saber si nuestros compuestos eran selectivos para linfocitos o no. A continuación, mostramos los valores obtenidos.

Compuesto	Jurkat	linfocitos
	IC50 ± error	IC50 ± error
6	8.07 ± 1.33	49.44 ± 1.24
8	6.76 ± 0.33	10.64 ± 1.12
9	0.82 ± 0.13	3.86 ± 0.25
10	0.50 ± 0.02	1.51 ± 0.16
11	0.65 ± 0.01	5.86 ± 0.74
12	5.15 ± 0.95	11.69 ± 1.16
13	0.79 ± 0.03	58.21 ± 0.94
14	3.69 ± 0.44	0.52 ± 0.11
15	0.26 ± 0.03	2.19 ± 0.01

Tabla 2.5. Valores de IC₅₀ para los compuestos estudiados en la línea celular de Jurkat y linfocitos T.

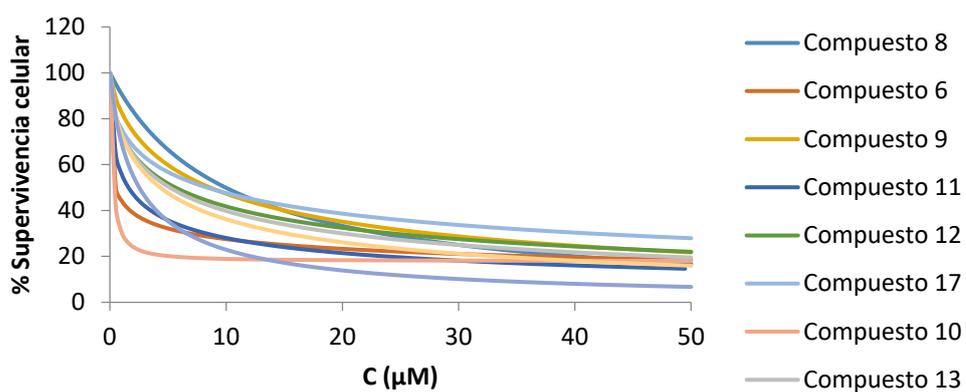


Figura 2.81. Gráfica con los valores de supervivencia celular para los compuestos estudiados en la línea celular Jurkat.

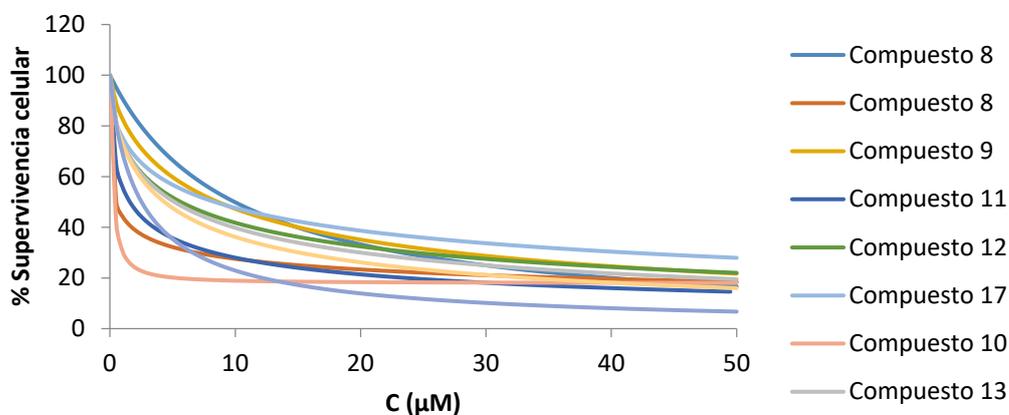


Figura 2.82. Gráfica con los valores de supervivencia celular para los compuestos estudiados en linfocitos.

Compuesto	IC ₅₀ linfocitos/IC ₅₀ Jurkat
6	6.13
8	1.58
9	4.67
10	3.04
11	9.05
12	2.27
13	73.07
14	0.14
15	8.38

Tabla 2.6. Valores de selectividad calculados a partir de los IC₅₀.

Con excepción del complejo **14**, todos los compuestos estudiados presentan mayor toxicidad para las células tumorales en comparación con células sanas. Hay que destacar que los complejos **11**, **13** y **15** presentan una muy alta selectividad e IC₅₀ remarcablemente bajos para las células tumorales estudiadas.

2.6.4. Estudio de muerte celular

Una célula se considera que está muerta cuando se da una de las siguientes situaciones:¹⁴⁰

- Pérdida de la membrana celular.
- Fragmentación del núcleo y de la célula.
- Fagocitosis de la célula o fragmentos de la misma por células próximas.

“The Nomenclature Committee on Cell Death”¹⁴⁰ define varios tipos de muerte celular, entre las cuales la apoptosis resulta la más interesante, ya que se trata de una muerte por así decirlo limpia, que no desencadena una respuesta inflamatoria. Las células apoptóticas no producen inflamación, sino que se produce un desmontaje de la célula de forma ordenada manteniendo la integridad de la membrana celular.

En 1972 Kerr y colaboradores utilizaron por primera vez el término apoptosis;¹⁴¹ en su publicación describían un mecanismo de muerte controlado que se desarrollaba en dos partes, una primera parte en la que el DNA se condensaba y la célula se dividía en fragmentos con una estructura definida, mientras que en la segunda parte los cuerpos

apoptóticos eran fagocitados por las células próximas (Figura 2.83).¹⁴² Tras esta primera descripción de la apoptosis, ésta siguió siendo estudiada durante las décadas de los 80 y 90, y se describieron características nuevas del proceso como la fragmentación del DNA o la aparición de fosfatilserina en el exterior de la membrana celular.

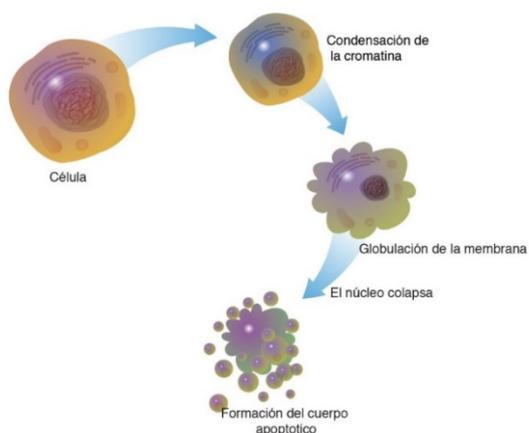


Figura 2.83. Proceso de apoptosis.¹⁴²

La apoptosis engloba dos vías distintas de actuación; una **vía extrínseca** que desarrolla el fenotipo apoptótico en respuesta a señales extracelulares y una **vía intrínseca o mitocondrial** en la que la mitocondria desempeña un papel clave (Figura 2.84).¹⁴³ Como ya se ha comentado en la introducción general del Capítulo 1, diferentes estudios indican que, a diferencia del platino, el oro no parece interactuar con el DNA y se ha descrito la tiorredoxina reductasa (TrxR) como principal diana de los complejos de oro (I) y oro(III), induciendo éstos la apoptosis por vía mitocondrial.¹⁴⁴

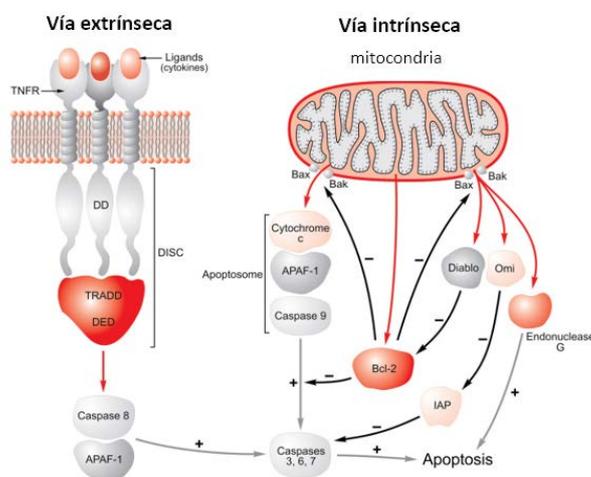


Figura 2.84. Dos vías de apoptosis.¹⁴³

Es por ello por lo que decidimos realizar un ensayo MTT para las dos líneas celulares HCT 116 WT y DKO, siendo esta últimas una cepa de células epiteliales de carcinoma colorectal humano resistentes a la apoptosis por vía mitocondrial; de manera que pudiésemos probar si nuestros compuestos inducían la muerte celular vía apoptosis o bien mediante otro mecanismo de muerte celular. A continuación, se muestran los valores obtenidos:

Compuesto	HCT WT	HCT DKO
	IC ₅₀ ± error	IC ₅₀ ± error
6	2.05 ± 0.30	2.94 ± 0.60
8	9.60 ± 1.70	13.45 ± 1.20
9	2.45 ± 0.07	3.74 ± 1.03
10	1.08 ± 0.27	0.58 ± 0.06
11	0.61 ± 0.11	1.53 ± 0.24
12	0.95 ± 0.14	2.95 ± 0.55
13	4.22 ± 0.25	4.53 ± 0.78
14	2.68 ± 0.30	5.92 ± 0.85
15	1.09 ± 0.03	1.59 ± 0.13

Tabla 2.7. Valores de IC₅₀ para los compuestos estudiados en la línea celular de HCT WT y DKO.

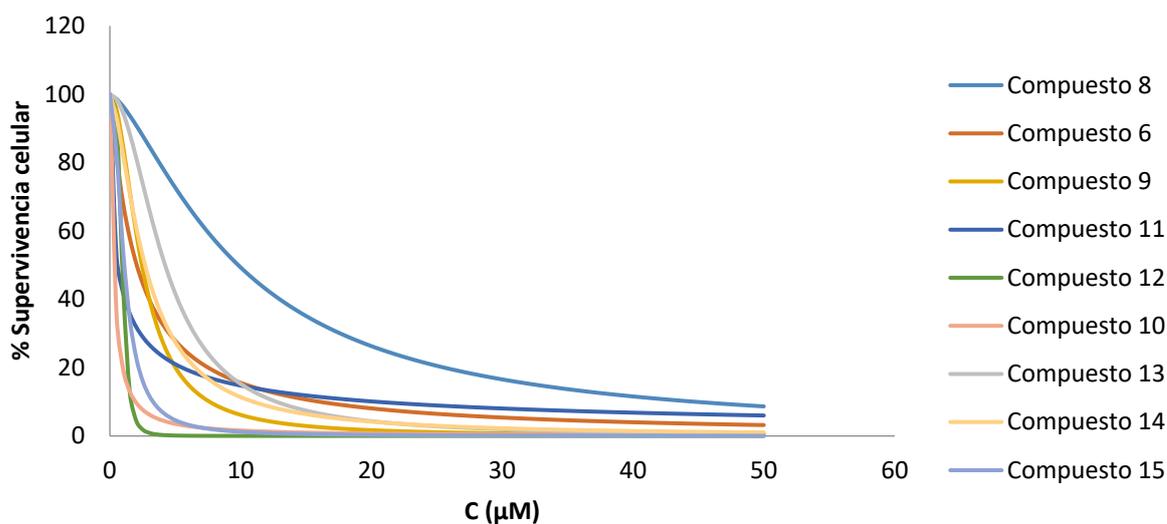


Figura 2.85. Gráfica que muestra los valores de supervivencia celular para los compuestos estudiados en la línea celular HCT II WT.

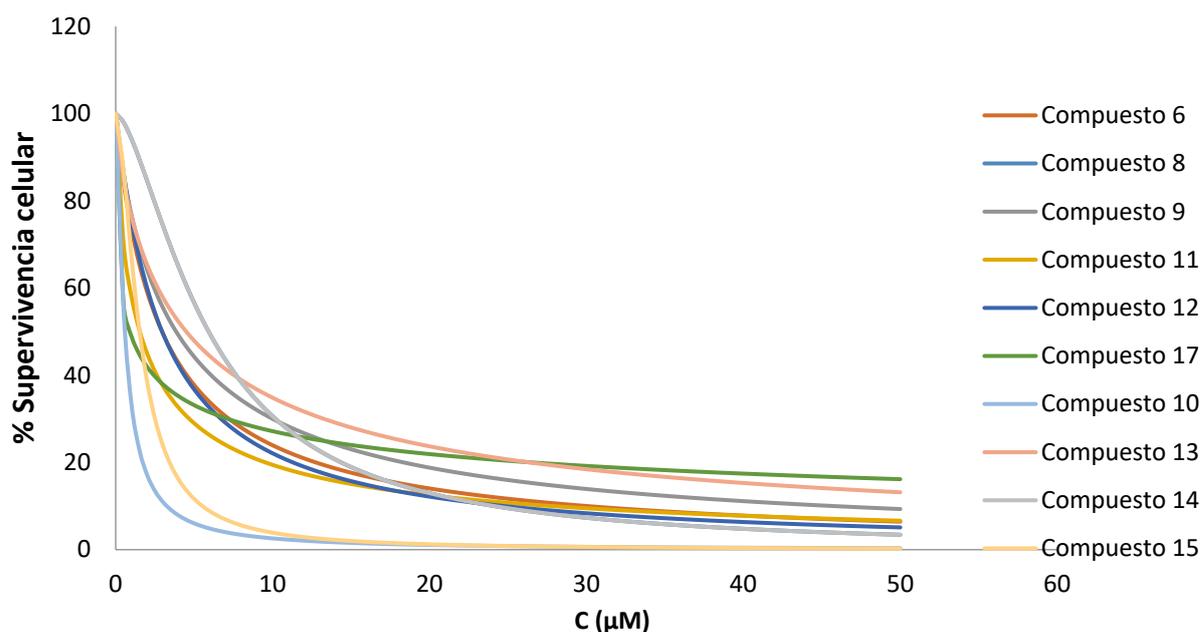


Figura 2.86. Gráfica que muestra los valores de supervivencia celular para los compuestos estudiados en la línea celular **HCT DKO**.

Al comparar los valores de IC_{50} entre los dos tipos de **líneas celulares HCT WT y DKO** resultan relativamente similares como para poder concluir que nuestros compuestos actúan por una vía diferente a la apoptosis. Observamos que los valores de IC_{50} cuando sembramos nuestros compuestos en la línea celular **HCT DKO** son en general ligeramente superiores a los obtenidos para la línea HCT WT, pero no muy diferentes. La interpretación más lógica nos llevaría a pensar que nuestros compuestos pueden activar la apoptosis, pero también otros mecanismos de muerte celular que no dependan de las proteínas Bax y Bak, ya que cuando la muerte es por apoptosis las células **HCT DKO** suelen ser muy resistentes.

Es por ello por lo que decidimos llevar a cabo un estudio de **citometría de flujo** para obtener algo más de información sobre el tipo de muerte celular que inducen los complejos de oro(I) estudiados. La citometría de flujo es una tecnología biofísica basada en la utilización de luz láser, empleada en el recuento y clasificación de células según sus características morfológicas, presencia de biomarcadores, y en la ingeniería de proteínas. El objetivo de este estudio es averiguar si nuestros complejos inducen la muerte por apoptosis en las células tumorales.

Al iniciarse el proceso de apoptosis se modifica la disposición de los fosfolípidos de la membrana, de forma que el fosfolípido fosfatidil serina (PS) de la membrana pasa de la cara interna a la externa de dicha membrana, quedando expuesta al medio externo. La Anexina V es una proteína que presenta gran afinidad por las PS, de manera que se une a las células apoptóticas, que poseen la PS en la parte externa, en una reacción dependiente de los iones Ca^{2+} . La Anexina se conjuga con un fluorocromo (DY-634), para identificar mediante citometría de flujo, el grado de apoptosis de la población celular.

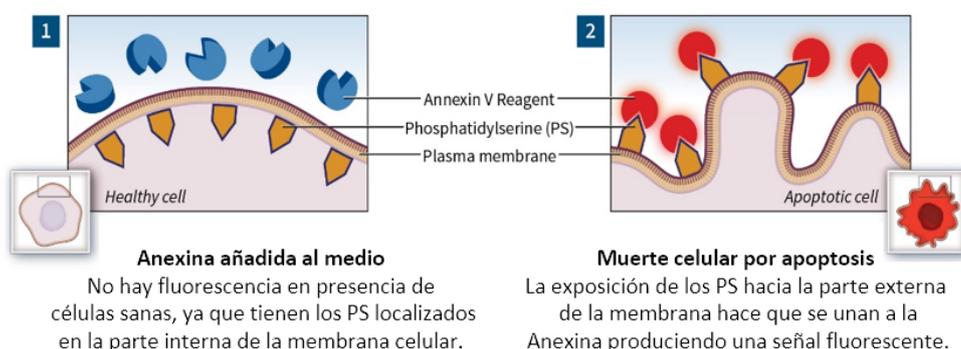


Figura 2.87. Unión de la Anexina a los fosfolípidos fosfatidil serina (PS) de la membrana.¹⁴⁵

Una vez que las células exponen sus PS, éstas permanecen en la superficie celular y las células que están muertas son pues Anexina V- DY-634 positivas. De esta manera, podemos distinguir las células que se encuentran en apoptosis (Anexina V- DY-634 positivas) y las células vivas que serán negativas. Estos datos son recogidos en representaciones denominadas Dot Plot; este tipo de representaciones son gráficas que representan en el eje de abscisas la intensidad de emisión de fluorescencia en el canal FL4, y en el eje de ordenadas el tamaño celular de las células estudiadas, FSC-H, Forward Scatter (Figura 2.88).

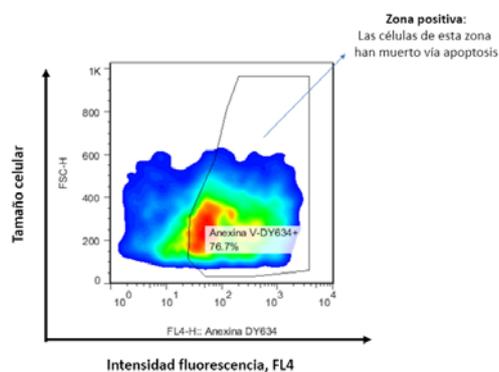
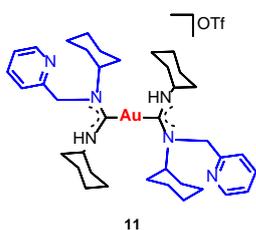


Figura 2.88. Esquema de gráfica Dot Plot utilizada en citometría de flujo.

A continuación, se muestran los resultados obtenidos para los complejos estudiados:

Compuesto 11



Inicialmente se realizó un estudio de nuevo a dos concentraciones diferentes sobre la línea celular **Jurkat** y sobre **Jurkat shBak**, una cepa resistente a la apoptosis por vía mitocondrial, para ello se realizaron 6 medidas,

- **Control**, células Jurkat vector y Jurkat shBak sin añadir nuestro compuesto.
- Compuesto **11** a una concentración de **10 μ M** sobre **Jurkat vector** y **Jurkat shBak**
- Compuesto **11** a concentración de **20 μ M** sobre **Jurkat vector** y **Jurkat shBak**

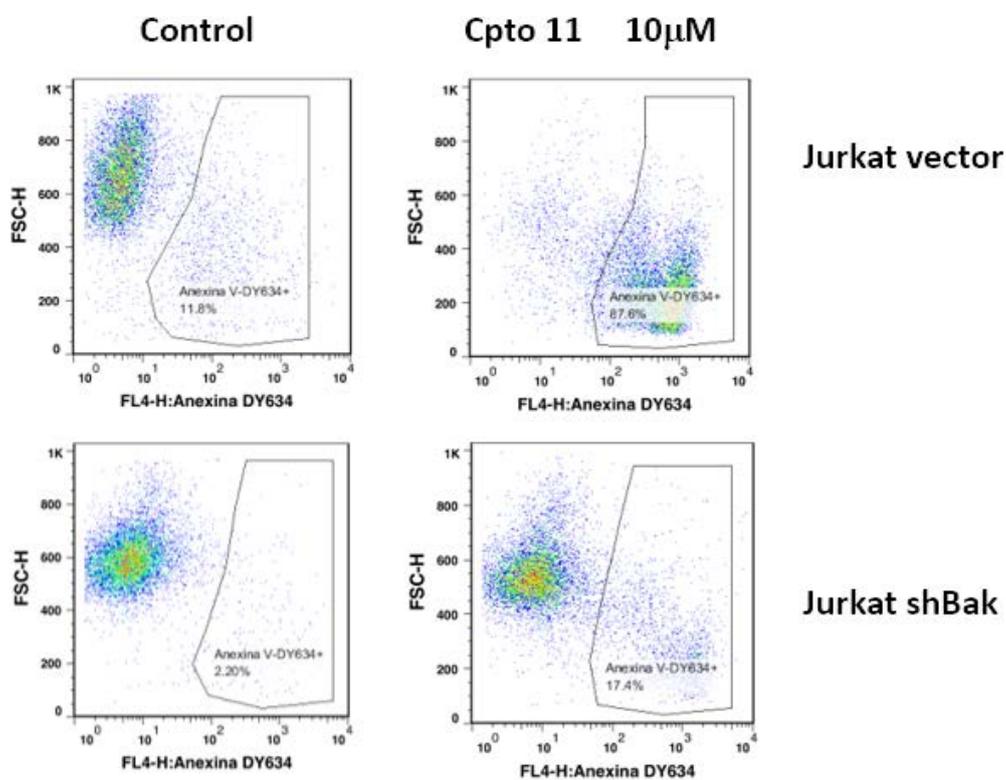


Figura 2.89. Gráficas tio Dot Plot obtenidas para el estudio del compuesto **11** por citometría de flujo en la línea **Jurkat** y **Jurkat shBak**.

Observando las gráficas podríamos concluir que, **a dosis bajas**, la línea celular Jurkat shBak se ve protegida de alguna manera frente a la línea Jurkat vector, lo que quiere decir que la muerte celular probablemente sea por apoptosis por vía mitocondrial. **A dosis altas**, sin embargo, no hay apenas diferencias entre las dos líneas celulares, lo que querría decir que se activan otros mecanismos de muerte celular a concentraciones altas. Jurkat shBak protege a concentraciones de 10-20 μM , pero a mayores concentraciones deja de tener efecto, esto se aprecia en la distancia entre ambas gráficas de la Figura 2.90.

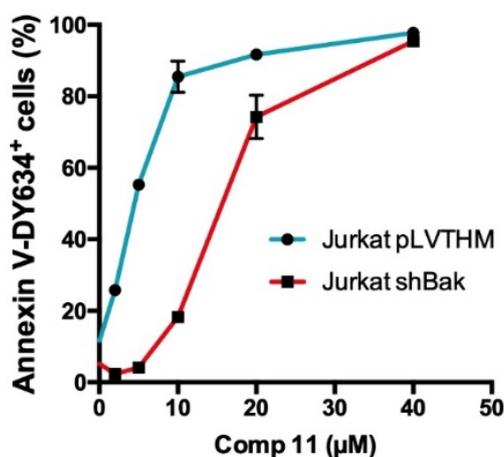


Figura 2.90. Gráfica obtenida para el estudio del compuesto 11 por citometría de flujo en la línea Jurkat y Jurkat shBak.

Posteriormente se realizaron 3 medidas:

- **Control**, células Jurkat sin añadir nuestro compuesto.
- Compuesto **11** a una concentración de **10 μM** + células Jurkat **Z-VAD-fmk**, que es un inhibidor de caspasas que retrasa la apoptosis mitocondrial cuando ésta es dependiente de caspasas.
- Compuesto **11** a concentración de **20 μM** + células Jurkat **Z-VAD-fmk**.

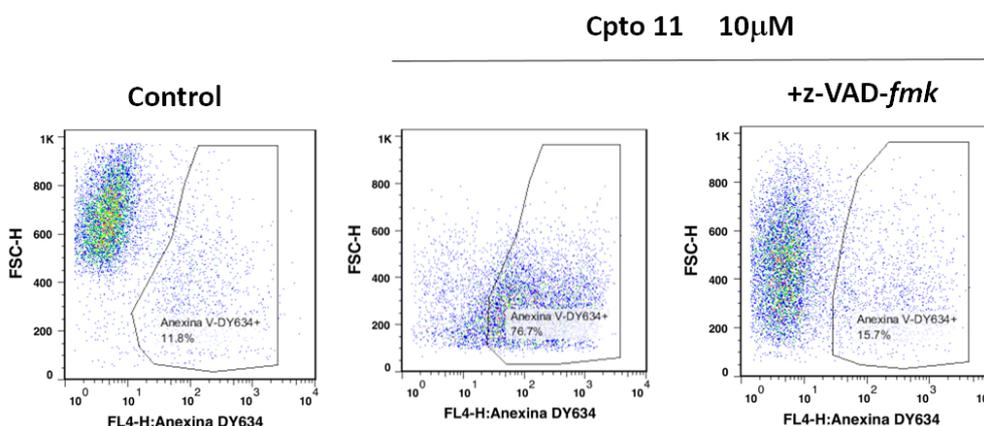


Figura 2.91. Gráficas tipo Dot Plot obtenidas para el estudio del compuesto **11** por citometría de flujo en la línea Jurkat y Jurkat + Z-VAD-fmk.

Interpretando las gráficas obtenidas podemos concluir que en el control están todas en el mismo tamaño y al añadir nuestro compuesto podemos ver como el tamaño disminuye drásticamente, esto quiere decir que están muertas. A **bajas concentraciones** podemos observar que el inhibidor de caspasas Z-VAD-fmk protege frente a la apoptosis, ya que podemos observar que la mayoría de las células se encuentran fuera de la zona positiva. Sin embargo, a **altas concentraciones** esta protección es menor. Esto podemos observarlo mejor en la gráfica de la Figura 2.92, donde vemos una gran horquilla entre la gráfica para el control y la gráfica para el Z-VAD-fmk para bajas concentraciones y sin embargo a altas concentraciones vemos que esta horquilla disminuye. Esto quiere decir que a bajas concentraciones tiene lugar la muerte celular por apoptosis mitocondrial dependiente de caspasas, pero a altas concentraciones se activan otros mecanismos de muerte celular.

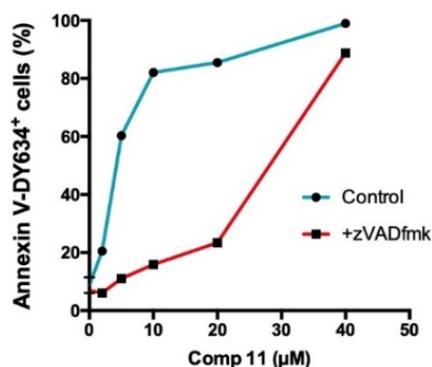
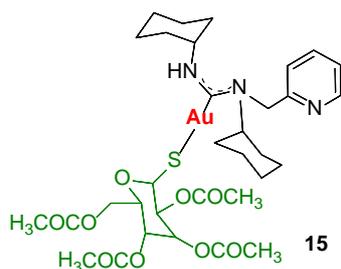


Figura 2.92. Gráfica obtenida para el estudio del compuesto **11** por citometría de flujo en la línea Jurkat y Jurkat + Z-VAD-fmk.

Compuesto **15**



Se realizó un estudio de nuevo a dos concentraciones diferentes sobre la línea celular **Jurkat** y sobre **Jurkat shBak**, una cepa resistente a la apoptosis por vía mitocondrial, para ello se realizaron 6 medidas:

- **Control** sobre Jurkat vector y Jurkat shBak
- Compuesto **15** a una concentración de **10 μM** sobre Jurkat vector y Jurkat shBak
- Compuesto **15** a concentración de **20 μM** sobre Jurkat vector y Jurkat shBak

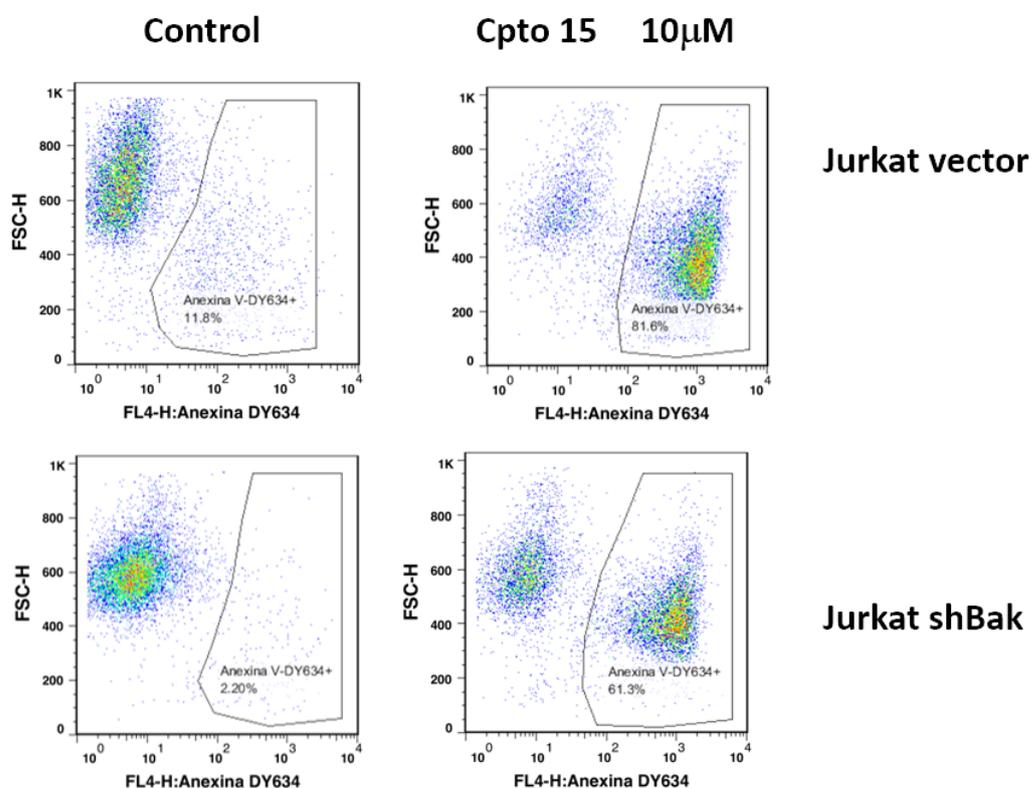


Figura 2.93. Gráficas tio Dot Plot obtenidas para el estudio del compuesto 15 por citometría de flujo en la línea **Jurkat** y **Jurkat shBak**.

En este caso, tanto para **concentraciones bajas** como para **concentraciones altas**, no observamos un gran cambio entre la línea celular Jurkat vector y la línea Jurkat shBak, en la gráfica de la Figura 2.94, de nuevo vemos como ambas representaciones son casi idénticas sin existir una protección de la línea Jurkat shbak. Por lo que podríamos concluir que el compuesto **15** no induce la muerte por apoptosis vía mitocondrial, sino que induce otro tipo de mecanismo diferente.

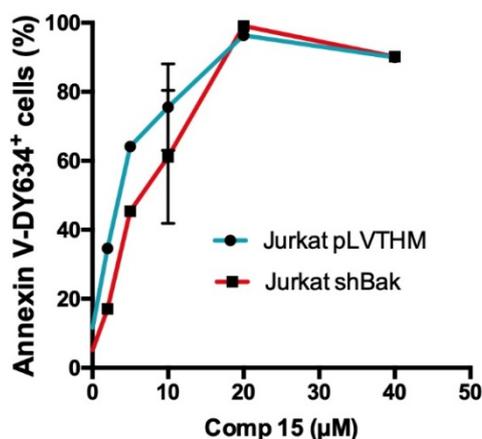


Figura 2.94. Gráfica obtenida para el estudio del compuesto 15 por citometría de flujo en la línea Jurkat y Jurkat shBak.

Posteriormente se realizaron 3 medidas:

- **Control** células Jurkat sin añadir nuestro compuesto.
- Compuesto **15** a una concentración de **10 µM** + células Jurkat **Z-VAD-fmk**, que es un inhibidor de caspasas que retrasa la apoptosis cuando ésta es dependiente de caspasas.
- Compuesto **15** a concentración de **20 µM** + células Jurkat **Z-VAD-fmk**

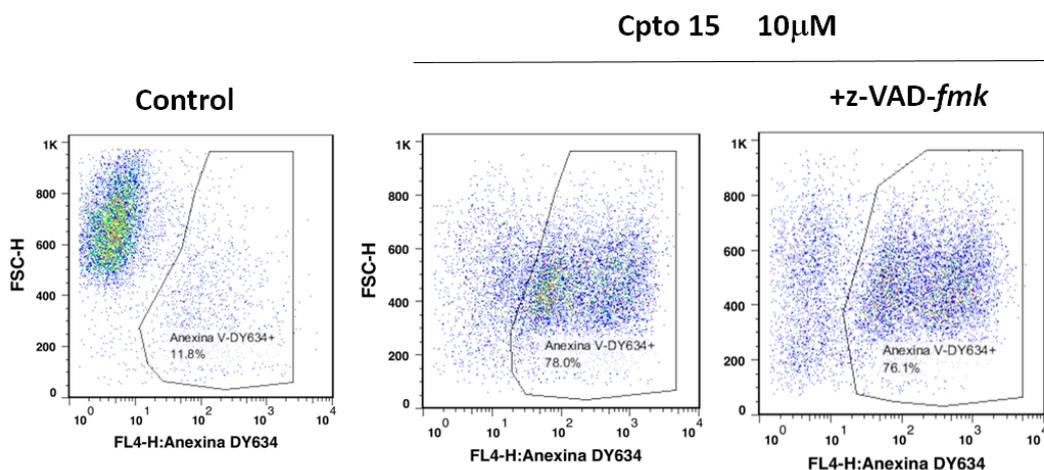


Figura 2.95. Gráficas obtenidas para el estudio del compuesto **15** por citometría de flujo en la línea Jurkat y Jurkat + Z-VAD-fmk.

Interpretando las gráficas obtenidas podemos concluir que en el control están todas en el mismo tamaño y sin embargo al añadir nuestro compuesto podemos ver como el tamaño disminuye drásticamente, por lo que nuestro compuesto **15** también induce la muerte celular. Pero en este caso la muerte celular estará inducida por un mecanismo diferente a la apoptosis, ya que no observamos diferencia entre la línea celular Jurkat vector y la inhibida con Z-VAD-fmk. Podemos observar en la gráfica de la Figura 2.96 que ambas representaciones son prácticamente idénticas y no existe horquilla entre sí.

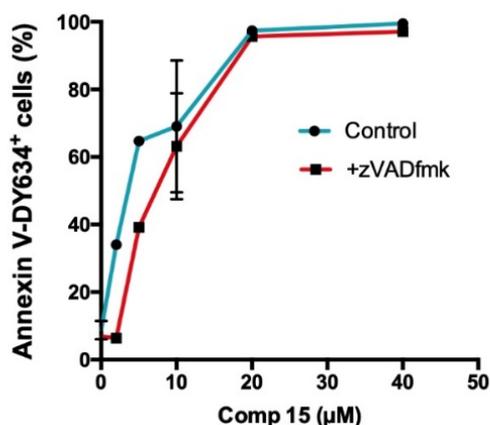


Figura 2.96. Gráfica obtenida para el estudio del compuesto **15** por citometría de flujo en la línea Jurkat y Jurkat + Z-VAD-fmk.

2.7. Conclusiones

A lo largo de este capítulo se ha llevado a cabo la síntesis de diversos carbenos N-acíclicos de oro(I), así como el estudio de procesos multicomponente (MCR) catalizados por los complejos diaminocarbeno acíclicos de oro(I). Se probó la eficiencia de los compuestos **3** y **4** como precatalizadores en la preparación de propargilaminas mediante reacciones de acoplamiento A3. Se obtuvieron resultados muy buenos con rendimientos muy altos usando diferentes aminas cíclicas secundarias como piperidina, morfolina o pirrolidina, e incluso también con algunas no cíclicas como Et₂NH o Bu₂NH. Cabe destacar que el trabajo recogido en este capítulo es uno de los escasos ejemplos en los que se utiliza un catalizador de oro(I) para promover reacciones de acoplamiento A3 y además con una carga catalítica pequeña (1 %mol) y un tiempo de reacción corto (5 h). Debido a los buenos resultados obtenidos, se aplicó el mismo sistema catalítico para la síntesis de indolicinas bajo las mismas condiciones de reacción optimizadas. La versatilidad de esta catálisis se evaluó mediante la síntesis de aminoindolicinas sustituidas de diferente manera, obteniéndose muy buenos resultados. Se propuso también un mecanismo de reacción basado en la química del oro de activación de enlaces múltiples C-C.

Por otro lado, en este mismo capítulo se desarrolló la síntesis de los complejos biscarbeno oro(I) y tiolato basados en bases púricas y pirimidínicas del ADN y derivados de azúcares, que presentan una buena internalización y distribución celular. Se procedió al estudio de la actividad citotóxica en diferentes líneas celulares (A549, HCT WT, HCT DKO, Jurkat, linfocitos y MiaPaca2); en líneas generales todos muestran unos valores de IC₅₀ excelentes, observando la tendencia de cada línea celular podemos afirmar que los ligandos a los que el metal se encuentra coordinado desempeñan un importante papel en la citotoxicidad, siendo los tiolatos unidos a NAC-oro(I) los más activos, seguidos por los biscarbenos NAC-oro(I). Realizamos también estudios de selectividad de todos ellos utilizando para ello linfocitos sanos cedidos por el Banco de Sangre y Tejidos de Aragón. Podemos concluir que, a excepción del complejo **14**, todos los complejos resultaban más tóxicos para las células tumorales que para las sanas, destacando una alta selectividad para los compuestos **11**, **13** y **15**. Nuestros compuestos resultaron muy activos y selectivos a su vez, por lo que escogimos dos compuestos representativos y decidimos

estudiar el tipo de muerte celular que inducían. Para ello se llevó a cabo una citometría de flujo con diferentes concentraciones de los complejos **11** y **15** sobre células Jurkat con Anexina-DY634. El compuesto **11** resultó que a bajas concentraciones inducía la muerte por apoptosis mitocondrial dependiente de caspasas, sin embargo, el compuesto **15** inducía la muerte celular por otro mecanismo diferente a la apoptosis.

2.8. Parte Experimental

2.8.1. Instrumentación

2.8.1.1. Análisis Cuantitativo

Para los compuestos **3-6** hemos realizado análisis cuantitativo elemental de carbono, hidrógeno, nitrógeno y azufre (este último en los compuestos que lo poseen). Dichos análisis fueron realizados con microanalizadores *Perkin-Elmer* (240B o 2400).

2.8.1.2. Espectroscopia de RMN

La realización de los espectros 1D RMN de ^1H , $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, ^{19}F y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, y los espectros 2D RMN de COSY(^1H - ^1H), HSQC(^1H - ^{13}C) y HMBC(^1H - ^{13}C), se han efectuado con la ayuda de espectrofotómetros: *Bruker ARX-300* y *Bruker AV-400*. Como disolventes se han utilizado: cloroformo deuterado (CDCl_3), diclorometano deuterado (CD_2Cl_2), metanol deuterado (CD_3OD), acetonitrilo deuterado (CD_3CN), tolueno deuterado (tolueno- d_8) y dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO}-d_6$), y como estándar interno: mesitileno ($\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_3$) para calcular la conversión en catálisis mediante ^1H RMN.

2.8.1.3. Espectrometría de Masas

La realización de los espectros de masas se ha llevado a cabo en un espectrómetro *VG Autoespec*, mediante la técnica de ionización ESI (Electrospray), y como analizador se empleó el analizador de tiempo de vuelo (Q-TOF). Como matriz se ha empleado 3-nitrobencilalcohol (nba) y diclorometano o cloroformo como disolvente.

2.8.1.4. Espectroscopia de Infrarrojo

Los espectros de infrarrojo se realizaron utilizando un espectrofotómetro *Perkin-Elmer 100 FT-IR Spectrometer*, que cubre un rango entre 4000 y 200 cm^{-1} , con accesorio de sólidos (ATR).

2.8.1.5. Estudios de espectroscopia

Los estudios de absorbancia fueron registrados en un espectrómetro Unicam UV-4 y Evolution 600.

2.8.1.6. Estudios Estructurales por Difracción de Rayos X

El estudio mediante esta técnica ha sido realizado por la Dra. M^a Dolores Villacampa y la Dra. M^a Concepción Gimeno. Para su resolución se han utilizado los difractómetros *Bruker Smart APEX CCD* y *Xcalibur Oxford Diffraction*.

2.8.1.7. Estudios de Citotoxicidad

Los pasos previos a la técnica MTT son:

- Crecimiento celular en el medio de cultivo
- Contar las células del cultivo
- Siembra de las células en placas “multi-well” de cultivo
- Adición de los complejos en estudio
- Técnica MTT

Cultivos celulares

Las células **Jurkat** se cultivaron en medio RPMI suplementado con un 5% de suero fetal bovino, L-glutamina 2 mM y antibióticos. Las **células A-549, MiaPaca2, HCT 116** se cultivaron en medio DMEM suplementado con un 5% de suero fetal bovino (SFB), 100 mg·mL⁻¹ de piruvato, 2.2 g·L⁻¹ de bicarbonato de sodio, 5 mL de aminoácidos no esenciales (Invitrogen), L-glutamina 2mM y antibióticos.

Todas las células se cultivaron a 37 °C en atmósfera al 5% de CO₂. Las líneas celulares: A-549, MiaPaca2, HCT 116 son adherentes por lo que para trabajar con las células vivas será necesario despegar las células del frasco mediante un tratamiento previo con tripsina.

Medida de la proliferación celular mediante el método MTT

Este método se utiliza para determinar el posible efecto citotóxico de los complejos sobre células tumorales o cultivos primarios de células normales, mediante la relación entre el número de células viables en los cultivos con la cantidad de cristales de azul

formazán producidos por oxidación del bromuro del MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol).

Las células se cultivaron a $2 \cdot 10^5$ células/mL (MiaPaca2, A-549 y HCT 116) o 10000 células/mL (Jurkat, linfocitos), en placas de 96 pocillos, con 3 réplicas por punto experimental o concentración, para cuatro concentraciones diferentes de los fármacos obtenidas mediante distintas diluciones.

La preparación de los compuestos químicos se realizó el mismo día del ensayo, ya que los compuestos de oro por lo general son más estables en estado sólido que en disolución. Se pesó una cantidad de 3 mg de cada compuesto y se añadió el volumen adecuado de DMSO para obtener una concentración de 10 mM. Dado que el DMSO es una sustancia tóxica para las células si se presenta a más de un 1% en volumen en el medio, las siguientes disoluciones se realizaron con el medio completo, a fin de disminuir la concentración de DMSO. Se preparó una disolución stock 1 mM (10% DMSO) a partir de la anterior, con dicho stock se prepararon para cada compuesto las cinco concentraciones a estudiar, 0.5 μ M, 1 μ M, 5 μ M, 10 μ M, 25 μ M. Estas diluciones luego se añadirán a un volumen semejante de medio de cultivo con células por lo que las concentraciones se reducirán a la mitad.

El cultivo se incubó durante 24 horas a 37 °C. Después, se añadieron 10 μ L de MTT (5 mg·mL⁻¹) a cada pocillo. Las placas volvieron a incubarse durante 2 horas a 37 °C, esta vez en presencia del MTT. Los cristales de azul formazán generados se disolvieron añadiendo a cada pocillo 10 μ L de DMSO. Por último, se agitaron las placas en agitadores específicos para disolver los posibles cristales de formazán generados, y se midió la absorbancia de los pocillos a 490 nm con un lector de placas UV-Visible ELISA.

- Los procesos que requieren de centrifugación se realizaron en una centrífuga modelo Allegra X-15R (Beckmancoulter).

- Los estudios del mecanismo de muerte celular requirieron del uso de un citómetro modelo BD FACS Calibur (BD Biosciences), los datos obtenidos se analizaron con el programa CellQuest Pro.

- Se tomaron imágenes de las células estudiadas utilizando en microscopio Nikon eclipse TE300, el análisis de dichas imágenes se realizó mediante el programa Nikon ACT-1.

- El mantenimiento de los cultivos se realizó en un incubador termostatzado modelo HERA cell 150 (Thermo Fisher Scientific).

Estudio de muerte celular por citometría de flujo

Para el trabajo con células Jurkat se utilizaron placas de 24 pocillos y sembradas a $5 \cdot 10^4$ células por pocillo (500 μ l). Tras 24 horas de incubación se añadieron a la mitad de los pocillos un inhibidor general de caspasas (z-VAD-fmk) quedando este a una concentración de 50 μ M. Una hora más tarde, se añadía el compuesto a estudiar a diferentes concentraciones, marcadas por el IC₅₀ obtenido en el ensayo anterior.

2.8.1.8. Estudio de las Propiedades Catalíticas

La purificación de los productos de reacción se realizó por cromatografía en columna usando gel de sílice (0.063-0.200 mm). La cromatografía analítica en capa fina se realizó en placas de gel sílica 60-F de 0.25 mm.

Los experimentos de resonancia magnética nuclear ¹H y ¹³C{¹H}-APT se realizaron a temperatura ambiente en un espectrómetro BRUKER AVANCE 400 (¹H, 400 MHz; ¹³C, 100.6 MHz) y BRUKER AVANCE II 300 (¹H, 300 MHz; ¹³C, 75.5 MHz), con desplazamientos químicos (ppm) referenciados respecto a los disolventes deuterados: CDCl₃, CD₂Cl₂, CD₃COCD₃ y CD₃OD. Los desplazamientos químicos de RMN fueron descritos en la escala relativa δ a las referencias: CHCl₃ (7.28 ppm), CH₂Cl₂ (5.32 ppm), CH₃COCH₃ (2.05 ppm) and MeOH (3.31) para ¹H RMN, y para la línea central de CDCl₃ (77 ppm), CD₂Cl₂ (54 ppm), CD₃COCD₃ (29.84 ppm) and CD₃OD (49.0 ppm) para ¹³C APT RMN. Los espectros de masas se llevaron a cabo en un espectrómetro BRUKER ESQUIRE 3000 PLUS, con la técnica electroespray (ESI). Los espectros de infrarrojo en estado sólido fueron obtenidos mediante un espectrómetro PerkinElmer FT-IR equipado con un accesorio universal de muestreo ATR.

2.8.2. Preparación de los productos de partida.

La preparación de los productos de partida se ha llevado a cabo mediante los métodos indicados en las correspondientes referencias bibliográficas:

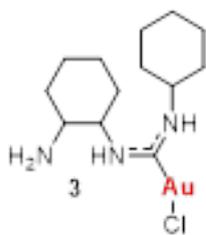
- **[AuCl(tht)]** ¹⁴⁶ (tht= tetrahidrotiofeno)

- Los isocianuro complejos de partida ya conocidos¹⁴⁷ $[\text{AuCl}(\text{CNR})]$ (R = cyclohexyl (**1**), ^tBu (**2**)), se han preparado por reacción en diclorometano de $[\text{AuCl}(\text{tht})]$ y una cantidad equimolecular del isocianuro correspondiente CNR. Todos los reactivos eran comerciales, y los disolventes no fueron purificados ni secados.
- **AgO₂**, por un lado, se prepara una disolución de AgNO₃ (11 mmol, 1.88 g) en 10mL de H₂O destilada, por otro otra disolución de NaOH (11.2 mmol, 0.45 g) en otros 10mL de H₂O destilada y se añade sobre la primera disolución; dejándolo reaccionar durante dos minutos fuera del alcance de la luz. Transcurrido ese tiempo se produce la formación de un precipitado de color marrón, se filtra la disolución y se lava el precipitado con agua destilada (2 veces con 5mL), éter dietílico (2 veces con 5mL) y acetona (2 veces con 5mL) y se seca al aire.
- **[(CNCy)Au(CNCy)]OTf** A una disolución de preparada *in situ* de $[\text{Au}(\text{tht})_2](\text{OTf})$ en 20mL de diclorometano, se le añade (447μL, 3.6mmol) de isocianuro de ciclohexilo y se mantiene bajo agitación durante dos horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo el volumen se reduce a vacío a 5 mL, y posteriormente mediante la adición de n-hexano se logra la precipitación de $[(\text{CNCy})\text{Au}(\text{CNCy})]\text{OTf}$ que es obtenido mediante filtración.
- **$[\text{Au}(\text{tht})_2](\text{OTf})$** ¹⁴⁸

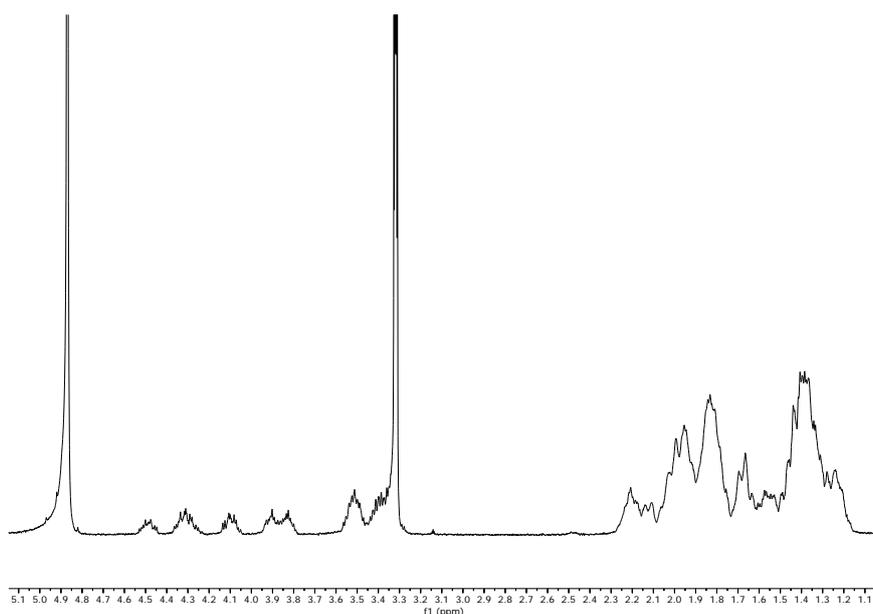
2.8.3. Preparación Nuevos Compuestos

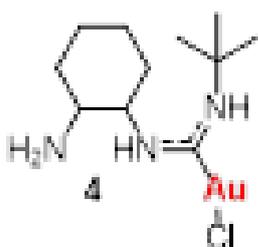
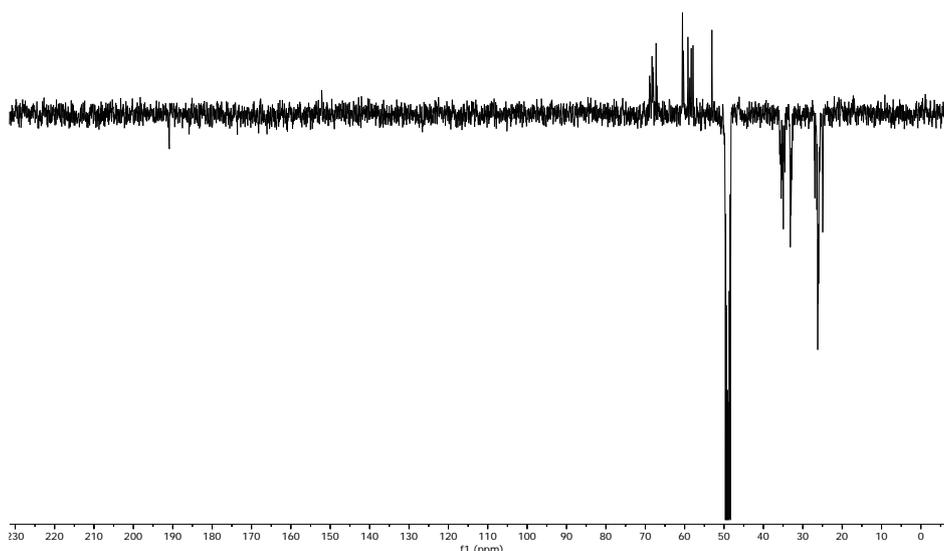
Procedimiento general para la síntesis de los complejos **3** y **4**.

A una disolución de $[\text{AuCl}(\text{CNR})]$ (R = Cy (0.0683 g, 0.2 mmol), R = ^tBu (0.0613 g, 0.2 mmol) en 20 mL diclorometano se le añade 1,2-ciclohexanodiamina (0.0228 g, 0.2 mmol) y se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Transcurrido ese tiempo aparece un precipitado blanco, este sólido se separa por filtración, se lava con n-hexano y se seca, dando lugar a los compuestos **3** y **4** respectivamente.

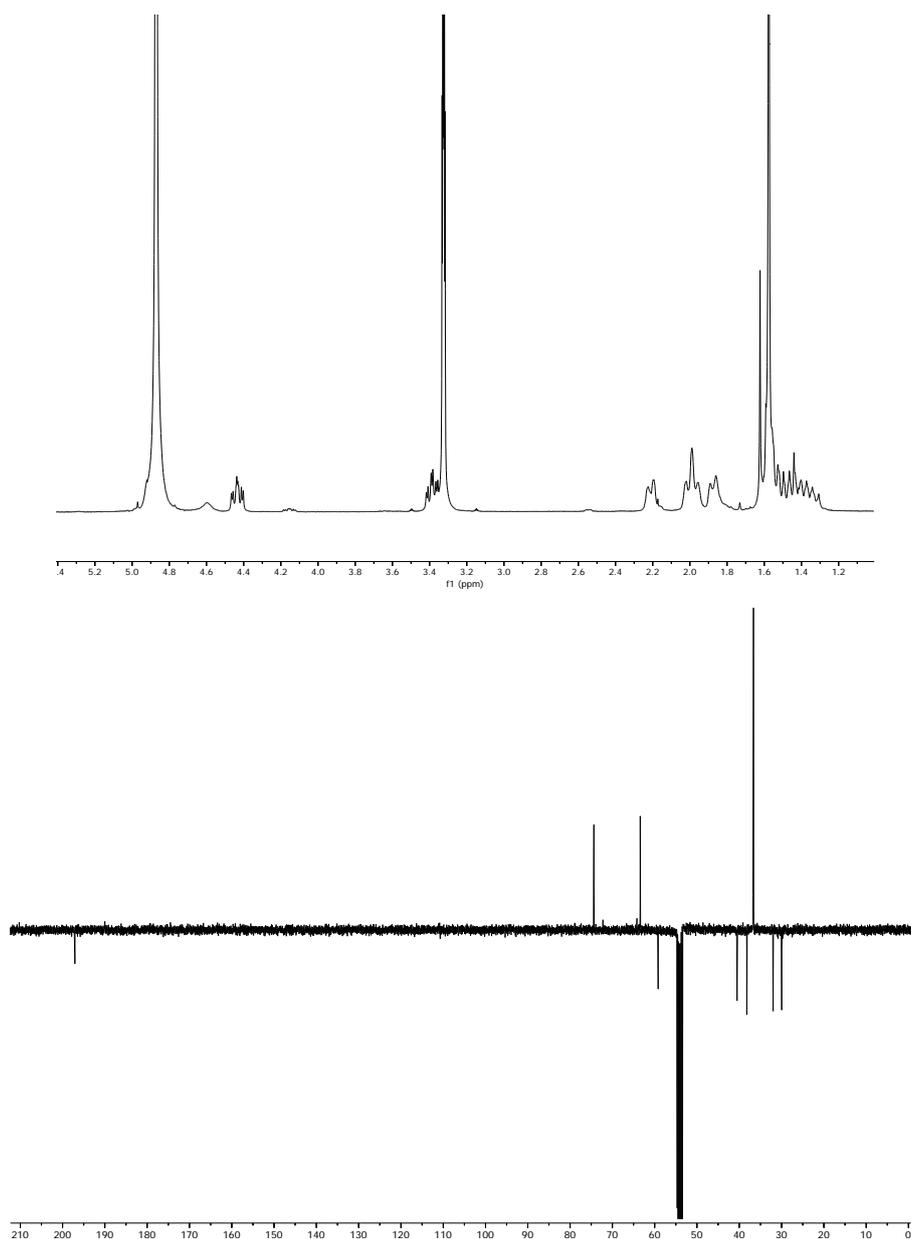


Complejo 3. Rendimiento: 0.0793 g (87%). Análisis elemental para $C_{13}H_{25}AuClN_3$ (455.78 g/mol). Calculado: C 34.26, H 5.53, N 9.22. Encontrado: C 33.95, H 5.35, N 9.14. 1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 4.53-4.43 (m, CHcy), 4.36-4.22 (m, CHcy), 4.14-4.04 (m, CHcy), 3.94-3.86 (m, CHcy), 3.85-3.77 (m, CHcy), 3.56-3.46 (m, CHcy), 3.42-3.34 (m, CHcy), 2.28-1.17 (m, CH_2cy). ^{13}C -APT RMN (CD_3OD , 101 MHz) δ 191.0 (s, $C_{carbeno}$), 190.9 (s, $C_{carbeno}$), 68.9 (s, CH), 68.7 (s, CH), 68.3 (s, CH), 68.1 (s, CH), 67.9 (s, CH), 67.7 (s, CH), 67.2 (s, CH), 67.0 (s, CH), 60.5 (s, CH), 60.3 (s, CH), 60.2 (s, CH), 59.2 (s, CH), 59.1 (s, CH), 58.7 (s, CH), 58.4 (s, CH), 58.3 (s, CH), 57.9 (s, CH), 53.1 (s, CH), 53.0 (s, CH), 35.9 (s, CH_2), 35.8 (s, CH_2), 35.7 (s, CH_2), 35.6 (s, CH_2), 35.5 (s, CH_2), 35.4 (s, CH_2), 35.3 (s, CH_2), 35.0 (s, CH_2), 34.9 (s, CH_2), 34.8 (s, CH_2), 34.6 (s, CH_2), 34.5 (s, CH_2), 33.2 (s, CH_2), 33.1 (s, CH_2), 33.0 (s, CH_2), 33.0 (s, CH_2), 32.9 (s, CH_2), 32.8 (s, CH_2), 32.5 (s, CH_2), 27.0 (s, CH_2), 26.9 (s, CH_2), 26.4 (s, CH_2), 26.2 (s, CH_2), 26.1 (s, CH_2), 25.9 (s, CH_2), 25.7 (s, CH_2), 25.0 (s, CH_2), 24.9 (s, CH_2), 24.8 (s, CH_2). HRMS (ESI-QTOF) m/z (%): $[M-Cl]^+$ (100 %) calculado para $C_{13}H_{25}AuN_3$ 420.1709; encontrado 420.1759. IR: ν (NH): 3068, 2923, 2854; ν (Au-Cl): 310 cm^{-1} . $[\alpha]_D^{20}$ -1.12 (c 0.23, MeOH).



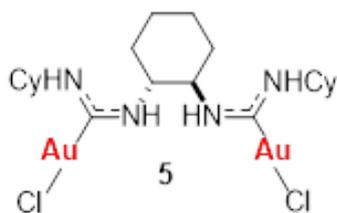


Complejo 4. Rendimiento: 0.0627 g (73%). Análisis Elemental para $C_{11}H_{23}AuClN_3$ (429.74 g/mol). Calculado: C 30.74, H 5.39, N 9.78. Encontrado: C 30.48, H 5.31, N 9.79. 1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 4.47-4.37 (m, 1H, CHcy), 3.43-3.34 (m, 1H, CHcy), 2.24-2.15 (m, 1H, CH_2cy), 2.03-1.91 (m, 2H, CH_2cy), 1.90-1.81 (m, 1H, CH_2cy), 1.56 (s, 9H, CH_3), 1.64-1.27 (m, 4H, CH_2cy). ^{13}C -APT RMN (CD_3OD , 101 MHz) δ 192.0 (s, 1C, $C_{carbena}$), 69.4 (s, 1C, CH), 58.3 (s, 1C, CH), 54.1 (s, 1C, CMe_3), 35.5 (s, 1C, CH_2), 33.2 (s, 1C, CH_2), 31.6 (s, 3C, CH_3), 26.9 (s, 1C, CH_2), 24.9 (s, 1C, CH_2). HRMS (ESI-QTOF) m/z (%): $[M+H]^+$ (100%) calculado para $C_{11}H_{24}AuClN_3$ con m/z = 430.1319, encontrado: 430.1327; $[M-Cl]^+$ (100%) calculado para $C_{11}H_{23}AuN_3$ 394.1552, encontrado 394.1524. IR: ν (NH): 3107, 2957, 2885; ν (Au-Cl): 301 cm^{-1} .

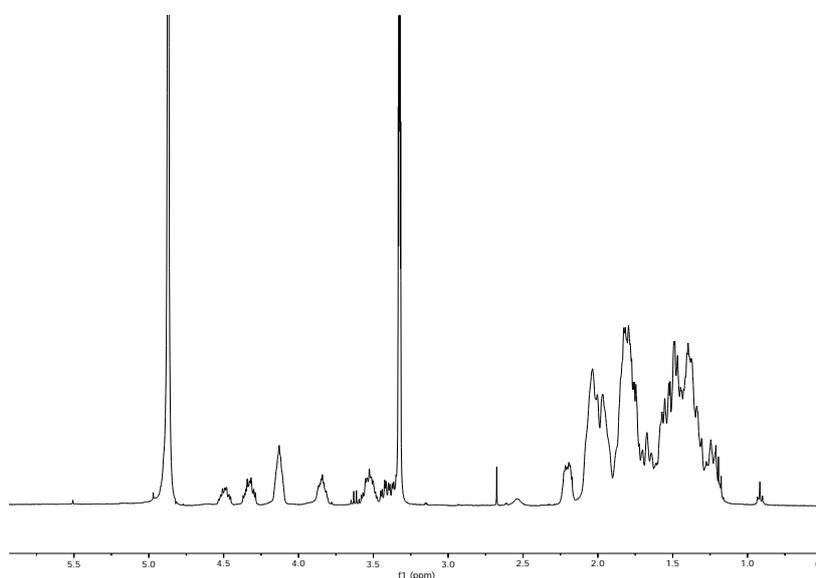


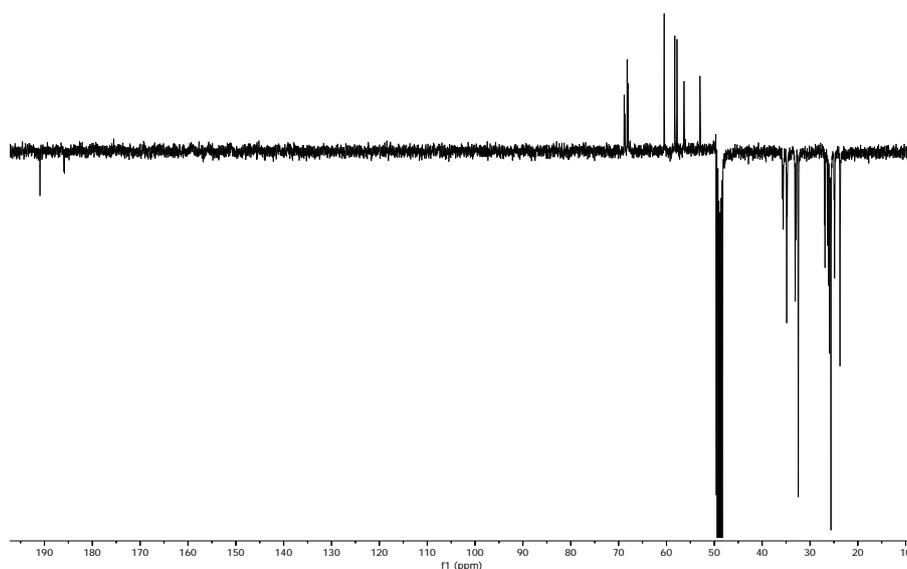
Procedimiento para la síntesis de los complejos 5 y 6.

A una disolución de $[\text{AuCl}(\text{CNR})]$ ($\text{R} = \text{Cy}$) (0.0683 g, 0.2 mmol) en 20 mL diclorometano se le añade (1*R*,2*R*)-1,2-ciclohexanodiamina (0.0114 g, 0.1 mmol) y se mantiene en agitación a temperatura ambiente 4 días. Transcurrido ese tiempo el volumen se reduce a vacío a 5 mL, y posteriormente mediante la adición de hexano se logra la precipitación de **5** que es obtenido mediante filtración.

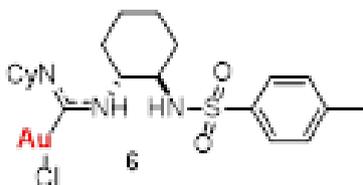


Complejo 5. Rendimiento: 0.0502 g (63%). Análisis Elemental para $C_{20}H_{36}Au_2Cl_2N_4$ (797.38 g/mol) Calculado: C 30.13, H 4.55, N 7.03. Encontrado: C 30.54, H 4.80, N 6.94. 1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 4.53-4.42 (m, CHcy), 4.37-4.26 (m, CHcy), 4.19-4.06 (m, CHcy), 3.89-3.77 (m, CHcy), 3.56-3.45 (m, CHcy), 3.44-3.33 (m, CHcy), 2.25-1.13 (m, CH_2cy). ^{13}C -APT RMN (CD_3OD , 101 MHz) δ 190.9 (s, $C_{carbeno}$), 185.9 (s, $C_{carbeno}$), 185.8 (s, $C_{carbeno}$), 68.9 (s, CH), 68.7 (s, CH), 68.3 (s, CH), 68.1 (s, CH), 60.5 (s, CH), 58.3 (s, CH), 58.3 (s, CH), 57.8 (s, CH), 56.4 (s, CH), 56.4 (s, CH), 56.3 (s, CH), 53.1 (s, CH), 53.0 (s, CH), 35.8 (s, CH_2), 35.7 (s, CH_2), 35.6 (s, CH_2), 35.6 (s, CH_2), 35.0 (s, CH_2), 34.9 (s, CH_2), 34.8 (s, CH_2), 33.2 (s, CH_2), 33.1 (s, CH_2), 33.0 (s, CH_2), 32.9 (s, CH_2), 32.5 (s, CH_2), 27.0 (s, CH_2), 26.9 (s, CH_2), 26.4 (s, CH_2), 26.2 (s, CH_2), 26.0 (s, CH_2), 25.7 (s, CH_2), 25.0 (s, CH_2), 24.9 (s, CH_2), 23.8 (s, CH_2). HRMS (ESI-QTOF) m/z (%): $[M-Cl]^+$ (100 %) Calculado para $C_{20}H_{36}Au_2ClN_4$ 761.1954; Encontrado 761.1910. IR: ν (NH): 3048, 2926, 2851; ν (Au-Cl): 322 cm^{-1} . $[\alpha]_D^{20}$ -26.07 (c 0.21, MeOH).



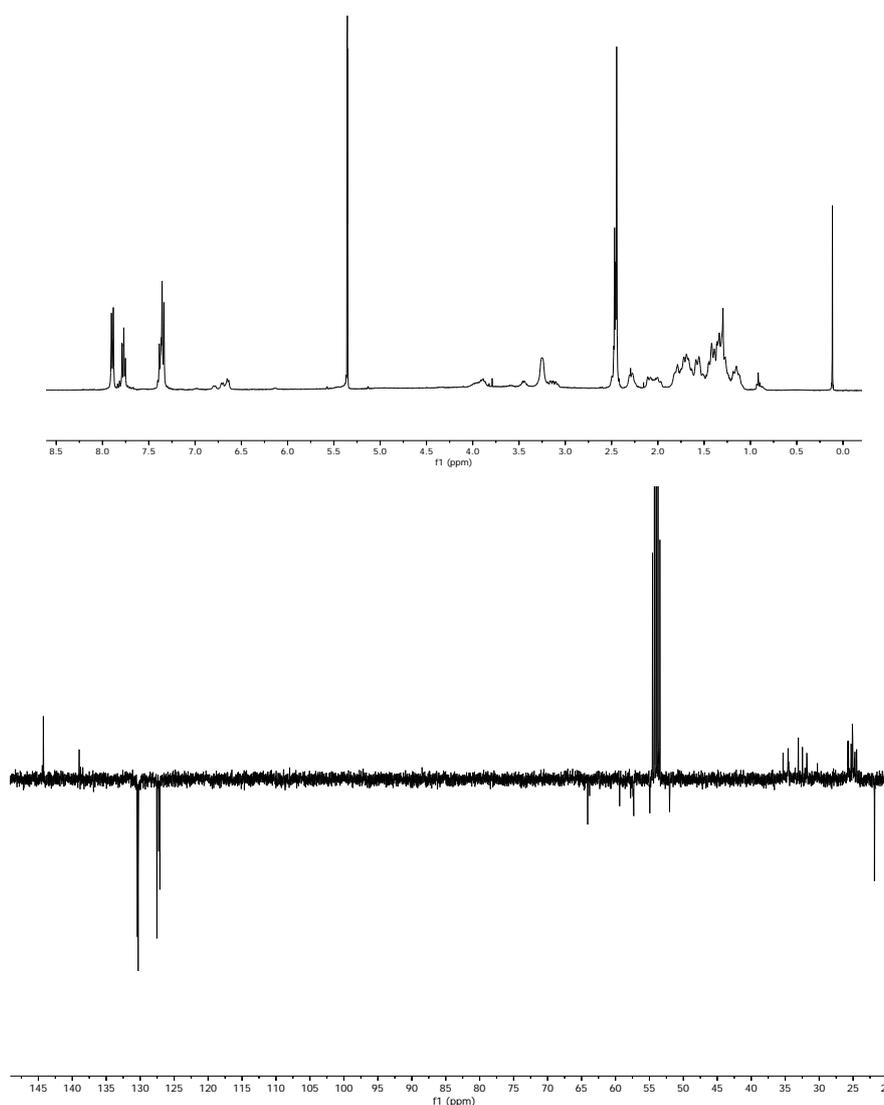


A una disolución de $[\text{AuCl}(\text{CNR})]$ ($\text{R} = \text{Cy}$) (0.0683 g, 0.2 mmol) en 20 mL diclorometano se le añade (1*R*,2*R*)-(-)-*N*-*p*-tosil-1,2-ciclohexanodiamina (0.0537 g, 0.2 mmol) y se mantiene en agitación a temperatura ambiente 24 horas. Transcurrido ese tiempo el volumen se reduce a vacío a 5 mL, y mediante la adición de hexano se logra la precipitación de **6** que es obtenido mediante filtración.



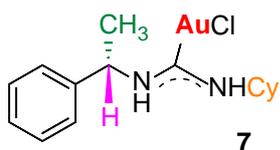
Complejo 6. Rendimiento: 0.0829 g (68%). Análisis Elemental para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{AuClN}_3\text{O}_2\text{S}$ (609.97 g/mol): C 39.38, H 5.12, N 6.90. Encontrado: C 39.17, H 5.12, N 6.69. $^1\text{H RMN}$ (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 7.89-7.83 (m, rotámero A, Ph), 7.77-7.70 (m, rotámero B, rotámero C, Ph), 7.38-7.28 (m, rotámero A, rotámero B, rotámero C, Ph), 4.00-3.79 (m, CHcy), 3.47-3.34 (m, CHcy), 3.29-3.00 (m, CHcy), 2.43 (s, rotámero B o C, CH_3), 2.42 (s, rotámero B o C, CH_3), 2.41 (s, rotámero A, CH_3), 2.30-1.02 (m, CH_2cy). $^{13}\text{C-APT RMN}$ (CD_2Cl_2 , 101 MHz) δ 144.4 (s, Ph), 144.3 (s, Ph), 139.0 (s, Ph), 138.8 (s, Ph), 138.5 (s, Ph), 130.4 (s, Ph), 130.3 (s, Ph), 127.5 (s, Ph), 127.3 (s, Ph), 127.1 (s, Ph), 64.1 (s, CH), 63.8 (s, CH), 59.4 (s, CH), 57.8 (s, CH), 57.4 (s, CH), 57.3 (s, CH), 54.9 (s, CH), 52.0 (s, CH), 35.3 (m, CH_2cy), 34.6 (m, CH_2cy), 34.5 (m, CH_2cy), 33.1 (m, CH_2cy), 32.5 (m, CH_2cy), 32.1 (m, CH_2cy), 31.8 (m,

CH₂cy), 25.8 (m, CH₂cy), 25.7 (m, CH₂cy), 25.6 (m, CH₂cy), 25.4 (m, CH₂cy), 25.3 (m, CH₂cy), 25.1 (m, CH₂cy), 25.0 (m, CH₂cy), 24.8 (m, CH₂cy), 24.7 (m, CH₂cy), 24.5 (m, CH₂cy), 21.8 (s, 1C, CH₃). [M-Cl]⁺ (100%) Calculado para C₂₀H₃₁AuN₃O₂S 574.1797; Encontrado 574.1829. IR: (NH): 3084, 2926, 2855; (Au-Cl): 312 cm⁻¹.



Procedimiento para la síntesis de los complejos 7-9.

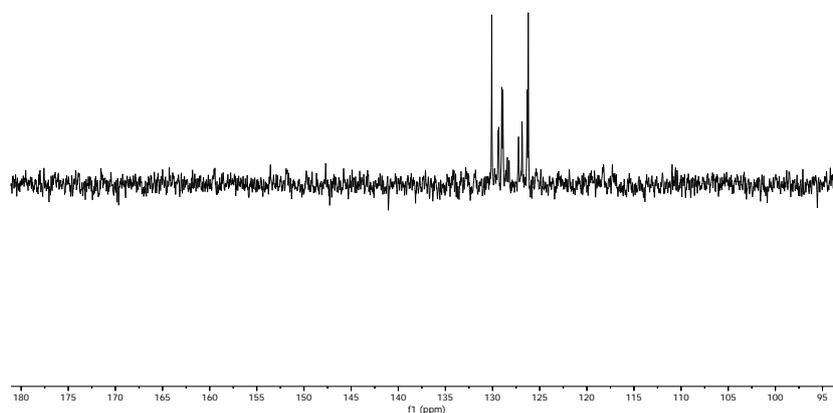
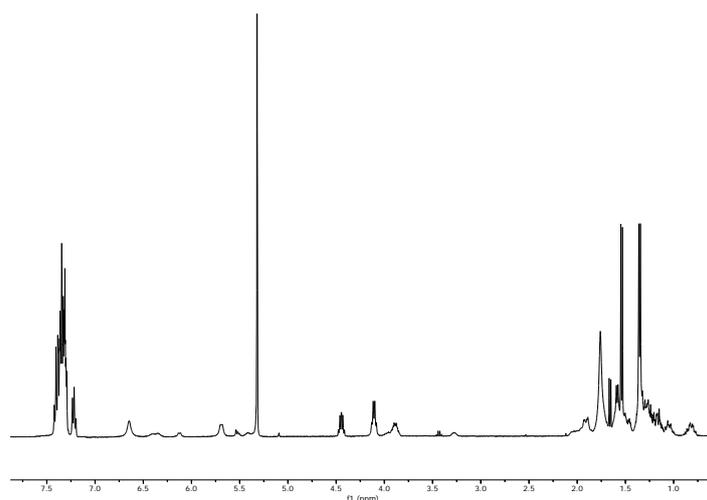
A una disolución que contiene 0.0342 g (0.1 mmol) de [AuCl(CNCy)] en 25 mL de diclorometano se le añaden 12.88 μ L (0.21 mmol) de (S)-1-feniletan-1-amina a temperatura ambiente y se deja agitando 24 horas. Transcurrido ese tiempo el volumen se reduce a vacío a 5 mL, y posteriormente mediante la adición de n-hexano se logra la precipitación de **7** que es obtenido mediante filtración.



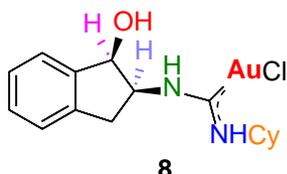
Rendimiento: 0.0110 g (56%). $^1\text{H RMN}$ (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 7.42-7.20 (m, CH_{Ar}), 6.66 (s, NH), 5.68 (s, NH), 4.45 (s, CH_{rot}), 4.11 (s, CH_{rot}), 3.97-3.82 (m, $\text{CH}_{\text{cy,rot}}$), 3.33-3.23 (m, $\text{CH}_{\text{cy,rot}}$), 1.38-1.62 (m, $\text{CH}_{2\text{cy}}$), 1.26-0.74 (m, $\text{CH}_{2\text{cy}}$), 1.54 (d, $\text{CH}_{3,\text{rot}}$), 1.36 (d, $\text{CH}_{3,\text{rot}}$).

$^{13}\text{C-APT RMN}$ (CD_2Cl_2 , 101 MHz) δ 130.1 (s, CH_{Ar}), 129.4 (s, CH_{Ar}), 129.3 (s, CH_{Ar}), 129.0 (s, CH_{Ar}), 128.9 (s, CH_{Ar}), 127.2 (s, CH_{Ar}), 126.9 (s, CH_{Ar}), 126.3 (s, CH_{Ar}), 126.2 (s, CH_{Ar}), 59.9 (s, $\text{CH}_{\text{cy,rot}}$), 59.1 (s, $\text{CH}_{\text{cy,rot}}$), 54.4 (s, $\text{CH}_{\text{CH}_3,\text{rot}}$), 50.9 (s, $\text{CH}_{\text{CH}_3,\text{rot}}$), 26.0 (s, $\text{CH}_{3,\text{rot}}$), 24.6 (s, $\text{CH}_{3,\text{rot}}$), 25.5 (s, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$), 25.2 (s, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$), 24.9 (s, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$), 24.3 (s, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$), 24.2 (s, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$).

HRMS (ESI-QTOF) m/z (%): $[\text{M}+\text{Na}+\text{H}]^+$ (100 %) Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{AuClN}_2$ 485.0998; Encontrado 485.1029. IR: ν (C=N): 1567 cm^{-1} , ν (NH): $3027, 2926\text{ cm}^{-1}$, ν (Au-Cl): 301 cm^{-1} .

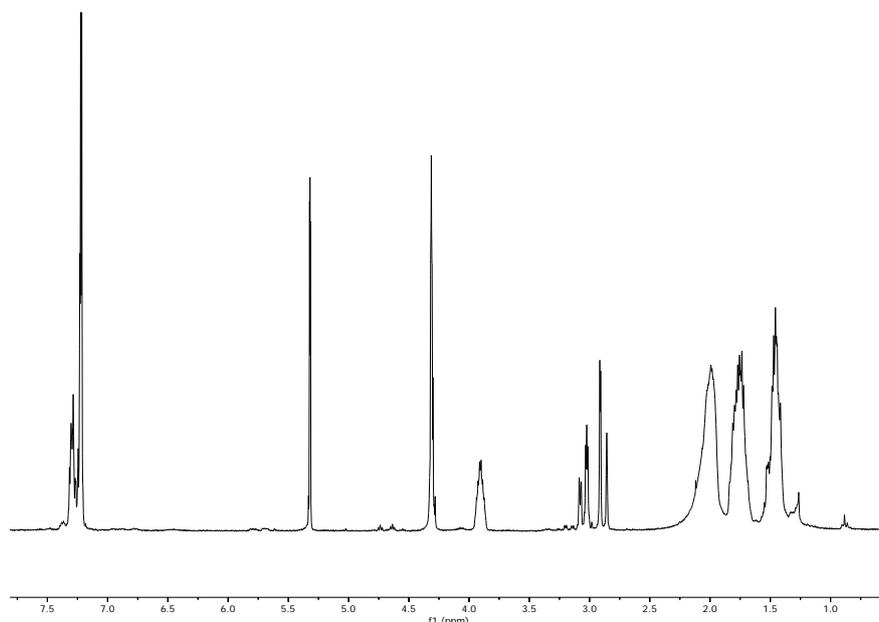


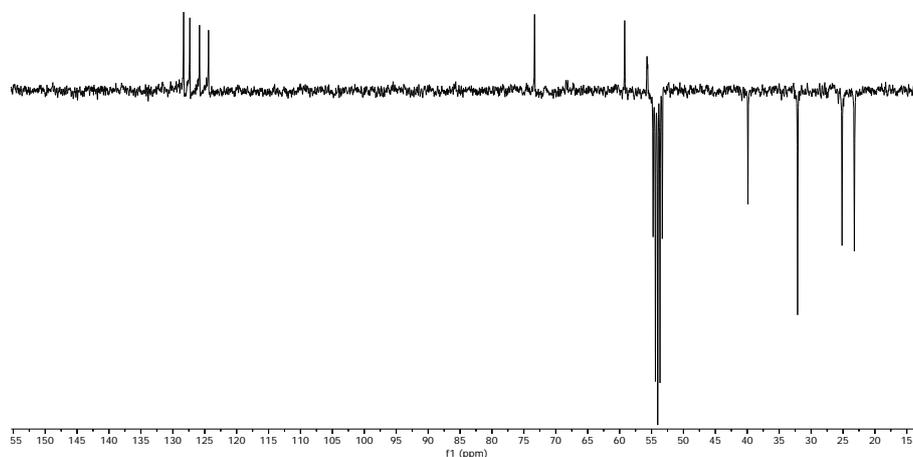
A una disolución que contiene 0.0683 g (0.2 mmol.) de [AuCl(CNCy)] en 25 mL de diclorometano se le añaden 0.0299 g (0.2 mmol) de (1R, 2S)-(+)-cis-1-amino-2-indanol a temperatura ambiente y se deja agitando 24 horas. Transcurrido ese tiempo el volumen se reduce a vacío a 5 mL, y posteriormente mediante la adición de n-hexano se logra la precipitación de **8** que es obtenido mediante filtración.



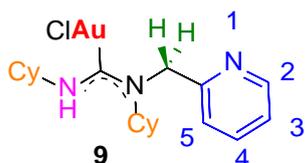
Rendimiento: 0.0578 g (59%). $^1\text{H RMN}$ (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 7.32-7.22 (m, CH_{Ar}), 4.31 (m, $\text{CH}_{2,\text{Ar}}$), 3.96-3.87(m, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$), 3.05 (m, CH_{NH}), 2.82 (m, CH_{OH}), 2.85 (s. OH), 2.22-1.90 (s, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$), 1.86-1.66 (s, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$), 1.53-1.36 (s, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$). $^{13}\text{C-APT RMN}$ (CD_2Cl_2 , 101 MHz) δ 128.3 (s, CH_{Ar}), 127.3 (s, CH_{Ar}), 125.8 (s, CH_{Ar}), 124.4 (s, CH_{Ar}), 73.3 (s, CH_{OH}), 59.3 (s, CH_{NH}), 55.6 (s, CH_{ipso}), 39.9 (s, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$), 32.1 (s, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$), 25.1 (s, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$), 23.2 (s, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$).

HRMS (ESI-QTOF) m/z (%): $[\text{M-Cl-H}]$ (100 %) Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{AuClN}_2\text{O}$ 455.1392; Encontrado 455.1391. IR: ν (C=N):1567 cm^{-1} , ν (NH): 3314, 2933 cm^{-1} , ν (Au-Cl): 310 cm^{-1} .

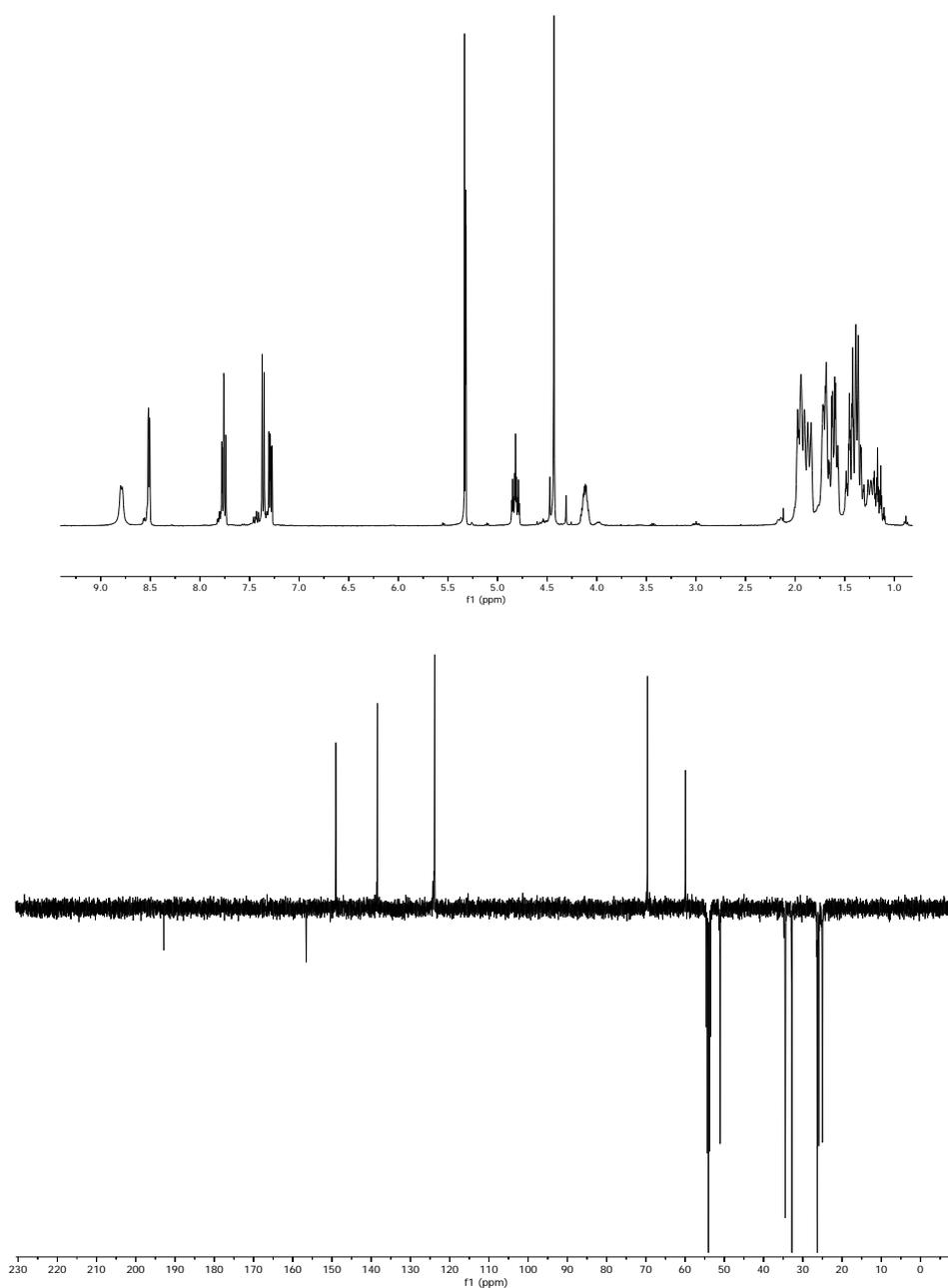




A una disolución que contiene 0.1024 g (0.3 mmol.) de $[\text{AuCl}(\text{CNCy})]$ en 25 ml de diclorometano se le añaden 0.0570 g (0.3 mmol) de N-(piridilmetil)ciclohexano a temperatura ambiente y se deja agitando 24 horas. Transcurrido ese tiempo el volumen se reduce a vacío a 5 mL, y posteriormente mediante la adición de n-hexano se logra la precipitación de **9** que es obtenido mediante filtración.

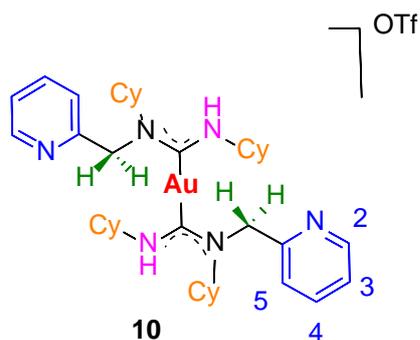


Rendimiento: 0.1242 g (78%). $^1\text{H RMN}$ (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 8.79 (s, NH), 8.51 (d, $\text{CH}_{\text{Ar},2}$), 7.76 (t, $\text{CH}_{\text{Ar},4}$), 7.36 (d, $\text{CH}_{\text{Ar},5}$), 7.28 (t, $\text{CH}_{\text{Ar},3}$), 4.86-4.74 (m, H_{Cy}), 4.14-4.05 (m, CH_{Cy}), 2.03-1.02 (m, CH_2_{Cy}). $^{13}\text{C-APT RMN}$ (CD_2Cl_2 , 101 MHz) δ 192.8 (s, $\text{C}_{\text{carbeno}}$), 156.5 (s, $\text{C}_{\text{ipso,py}}$), 149.0 (s, CH_{py}), 138.4 (s, CH_{py}), 123.8 (s, CH_{py}), 123.7 (s, CH_{py}), 69.6 (s, CH_{Cy}), 59.9 (s, CH_{Cy}), 51.0 (s, CH_2), 34.4 (s, CH_2_{Cy}), 32.8 (s, CH_2_{Cy}), 26.3 (s, CH_2_{Cy}), 25.9 (s, CH_2_{Cy}), 24.9 (s, CH_2_{Cy}). HRMS (ESI-QTOF) m/z (%): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100 %) Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{AuClN}_3$ 554.1608; Encontrado 554.1604, $[\text{2M}-\text{Cl}]^-$ (100 %) Calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{Au}_2\text{Cl}_2\text{N}_6$ 1027.3737; Encontrado 1027.3760 IR: ν (C=N): 1587 cm^{-1} , ν (NH): 2932 cm^{-1} , ν (Au-Cl): 325 cm^{-1} .

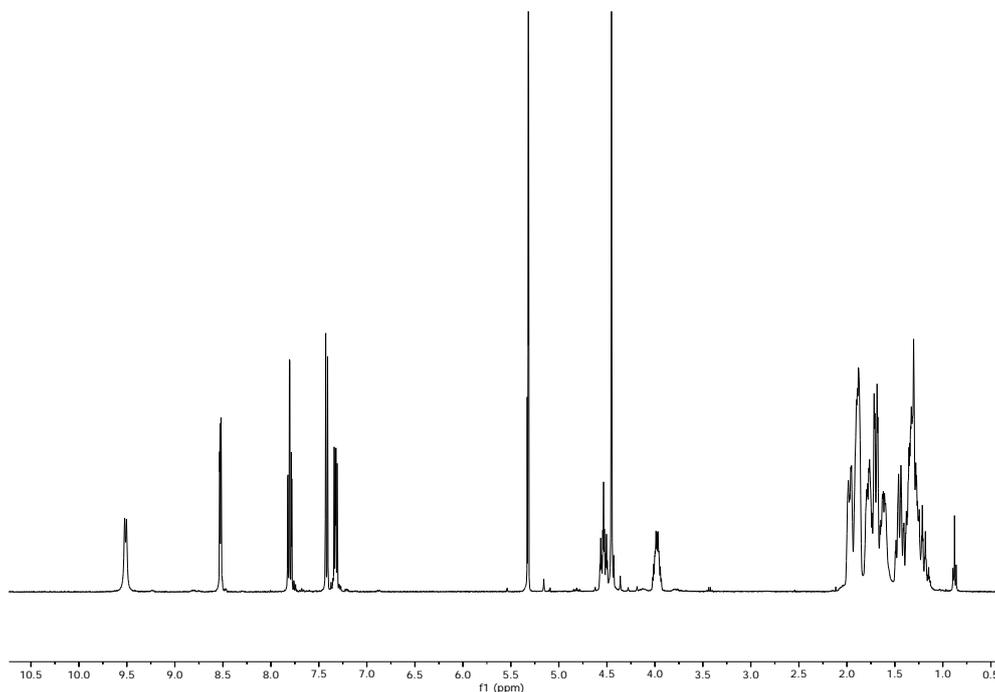


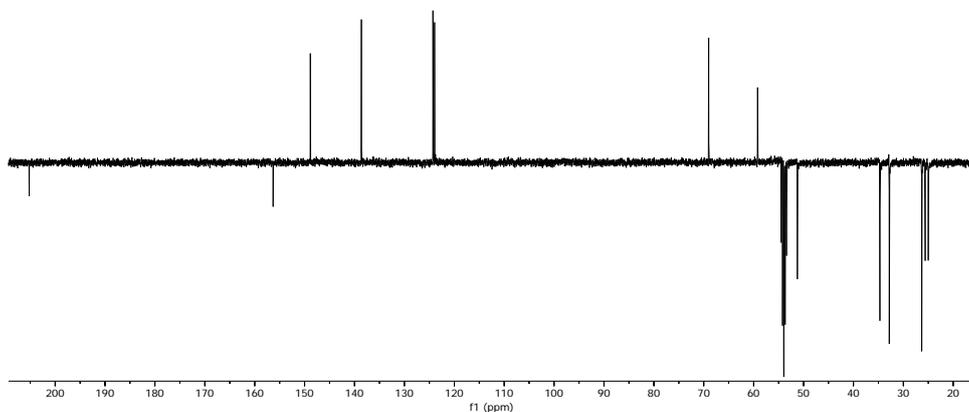
Procedimiento para la síntesis de los complejos 10-11.

A una disolución que contiene 0.2070 g (0.5 mmol) de $[(\text{CNCy})\text{Au}(\text{CNCy})]\text{OTf}$ en 25 ml de diclorometano se le añaden 0.1903 g (1.0 mmol) de N-(piridilmetil)ciclohexano a temperatura ambiente y se deja agitando 7 horas. Transcurrido ese tiempo el volumen se reduce a vacío a 5 mL, y posteriormente mediante la adición de n-hexano se logra la precipitación de **10** que es obtenido mediante filtración.

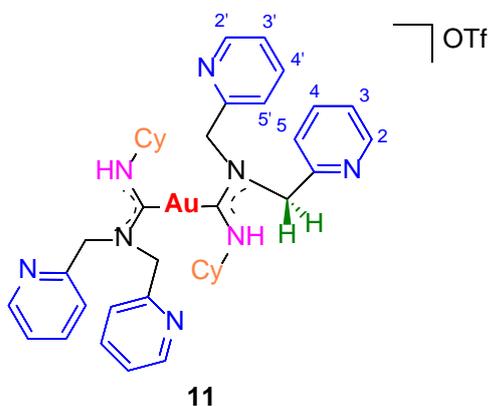


Rendimiento: 0.4013 g (81%). $^1\text{H RMN}$ (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 9.51 (s, NH), 8.53 (d, $\text{CH}_{\text{Ar},2}$), 7.80 (t, $\text{CH}_{\text{Ar},4}$), 7.42 (d, $\text{CH}_{\text{Ar},5}$), 7.33 (t, $\text{CH}_{\text{Ar},3}$), 4.57-4.51 (m, CH_{Cy}), 4.45 (s, CH_2), 4.04-3.09 (m, CH_{Cy}), 2.07-1.09 (m, CH_2_{Cy}). $^{13}\text{C-APT RMN}$ (CD_2Cl_2 , 101 MHz) δ 205.2 (s, $\text{C}_{\text{carbeno}}$), 156.3 (s, $\text{C}_{\text{ipso,py}}$), 149.0 (s, CH_{py}), 138.7 (s, CH_{py}), 123.4 (s, CH_{py}), 124.0 (s, CH_{py}), 69.1 (s, CH_{Cy}), 59.3 (s, CH_{Cy}), 51.4 (s, CH_2), 34.8 (s, CH_2_{Cy}), 32.8 (s, CH_2_{Cy}), 26.4 (s, CH_2_{Cy}), 25.7 (s, CH_2_{Cy}), 25.1 (s, CH_2_{Cy}). HRMS (ESI-QTOF) m/z (%): $[\text{M-OTf}]^+$ (100 %) Calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{58}\text{AuN}_6$ 795.4383; Encontrado 795.4414, IR: ν (C=N): 1588 cm^{-1} , ν (NH): 2927 cm^{-1} , ν (OTf): 1266 , 1219 y 1030 cm^{-1} .



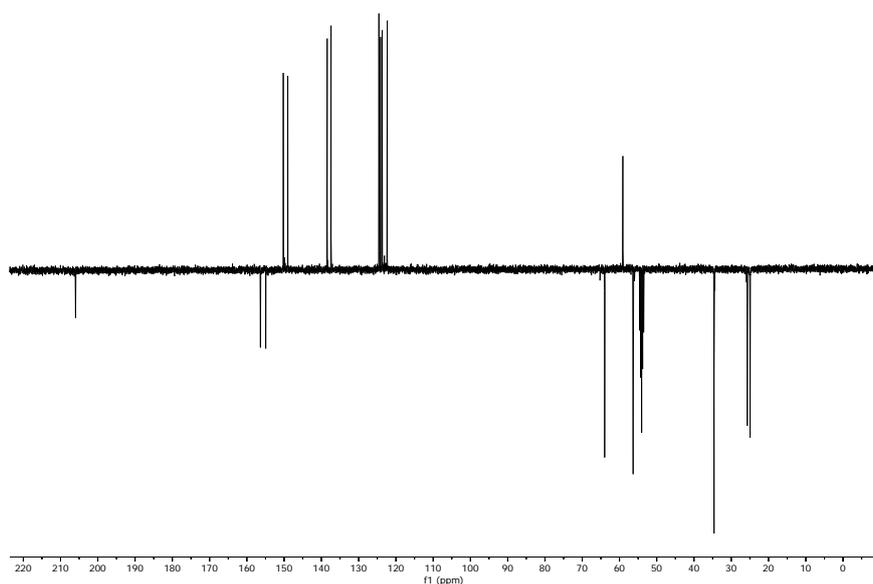
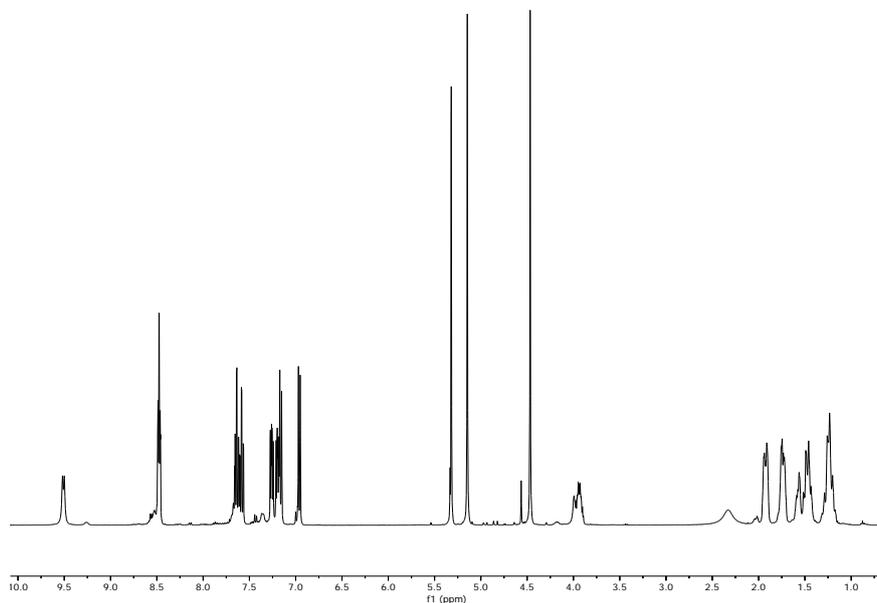


A una disolución que contiene 0.2070 g (0.5 mmol) de $[(\text{CNCy})\text{Au}(\text{CNCy})]\text{OTf}$ en 25 ml de diclorometano se le añaden 0.2000 g (1.0 mmol) de N-(piridilmetil)-2-piridina a temperatura ambiente y se deja agitando 7 horas. Transcurrido ese tiempo el volumen se reduce a vacío a 5 mL, y posteriormente mediante la adición de n-hexano se logra la precipitación de **11** que es obtenido mediante filtración.



Rendimiento: 0.6857 g (68%). $^1\text{H RMN}$ (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 9.51 (s, NH), 8.49 (d, $\text{CH}_{\text{Ar},2}$), 8.47 (d, $\text{CH}_{\text{Ar},2'}$), 7.64 (t, $\text{CH}_{\text{Ar},4}$), 7.59 (t, $\text{CH}_{\text{Ar},4'}$), 7.26 (d, $\text{CH}_{\text{Ar},3}$), 7.19 (d, $\text{CH}_{\text{Ar},3'}$), 7.17 (d, $\text{CH}_{\text{Ar},3'}$), 6.69 (t, $\text{CH}_{\text{Ar},5}$), 5.15 (s, CH_2), 4.47 (s, CH_2), 4.00-3.86 (m, H_{Cy}), 1.97-1.16(m, CH_2, Cy). $^{13}\text{C-APT RMN}$ (CD_2Cl_2 , 101 MHz) δ 206.1 (s, $\text{C}_{\text{carbeno}}$), 156.3 (s, $\text{C}_{\text{ipso,py}}$), 154.9 (s, $\text{C}_{\text{ipso,py}}$), 150.2 (s, CH_{py}), 148.9 (s, CH_{py}), 138.4 (s, CH_{py}), 137.4 (s, CH_{py}), 124.5 (s, CH_{py}), 124.1 (s, CH_{py}), 123.6 (s, CH_{py}), 122.3(s, CH_{py}), 63.9 (s, CH_2), 59.0 (s, CH_{Cy}), 56.3 (s, CH_2), 34.6

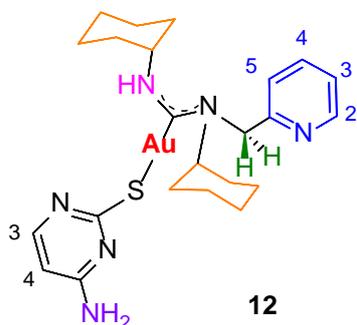
(s,CH_{2,cy}), 25.6 (s,CH_{2,cy}), 24.9 (s,CH_{2,cy}). HRMS (ESI-QTOF) m/z (%): [M-OTf]⁺ (100 %) Calculado para C₃₉H₄₉AuN₈ 814.3740; Encontrado 814.366 IR: ν (C=N):1547 cm⁻¹, ν (NH): 2987cm⁻¹, ν (OTf): 1258, 1224,1136 y 1029 cm⁻¹.



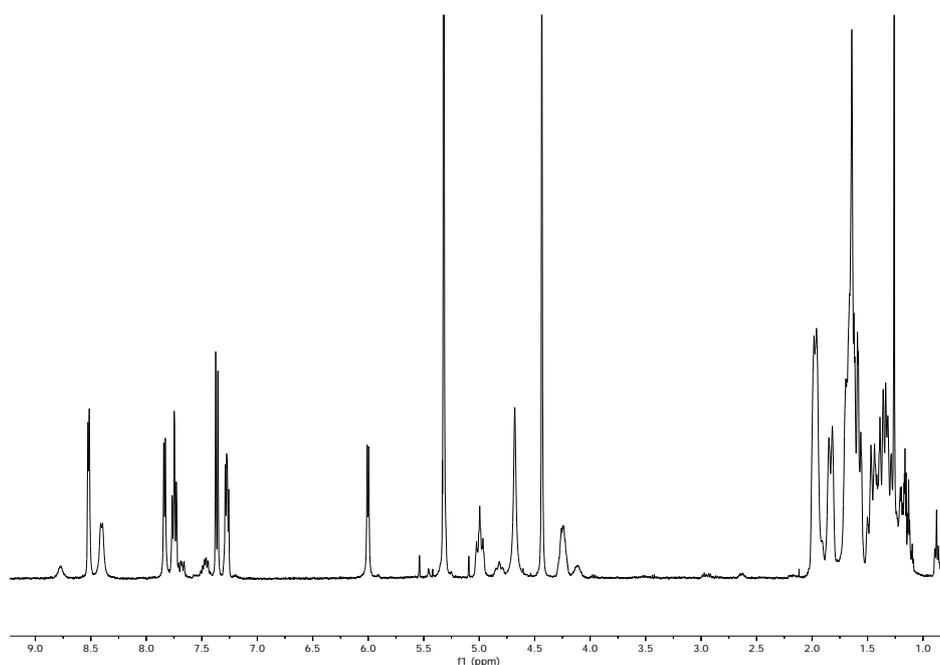
Procedimiento para la síntesis de los complejos 12-15.

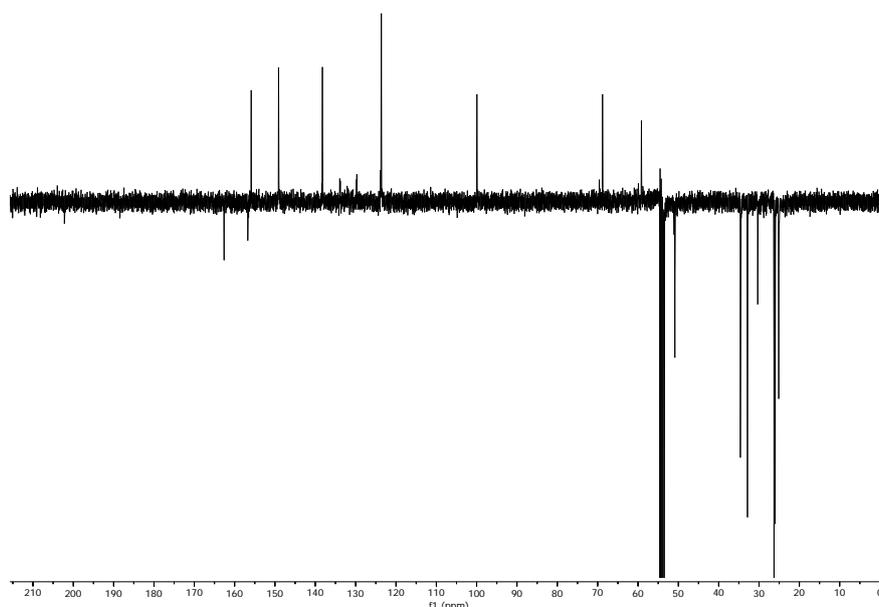
A una disolución que contiene 0.0530 g (0.1 mmol.) del complejo **9** en 25 ml de diclorometano se le añaden 0.1400 g (1.5mmol) de carbonato de potasio como agente desprotonante, y 0.0128 g (0.1 mmol) de 2-tiocitosina a temperatura ambiente y se deja agitando 3 horas. Transcurrido ese tiempo, la disolución resultante se filtra a través de

tierra de diatomeas para eliminar el cloruro de potasio formado, y la disolución filtrada se reduce a vacío a 5 mL, y posteriormente mediante la adición de n-hexano se logra la precipitación de **12** que es obtenido mediante filtración.

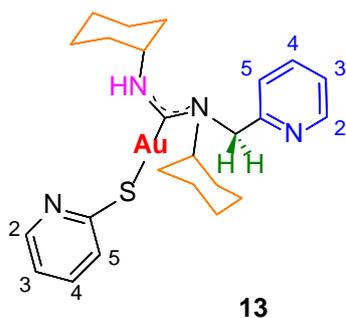


Rendimiento: 0.0405 g (65%). $^1\text{H RMN}$ (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 8.52 (d, $\text{CH}_{\text{py},2}$), 8.41 (s, NH), 7.85 (t, $\text{CH}_{\text{Ar},4'}$), 7.76 (t, $\text{CH}_{\text{Ar},4}$), 7.37 (d, $\text{CH}_{\text{Ar},5}$), 7.26 (t, $\text{CH}_{\text{Ar},3}$), 6.00 (d, $\text{CH}_{\text{Ar},3'}$), 5.00 (m, H_{cy}), 4.68 (s, NH), 4.44 (s, CH_2), 4.26 (m, H_{cy}), 2.10-1.04 (m, CH_2 , cy). $^{13}\text{C-APT RMN}$ (CD_2Cl_2 , 101 MHz) δ 202.3 (s, $\text{C}_{\text{carbeno}}$), 162.5 (s, $\text{C}_{\text{ipso,py}}$), 156.8 (s, $\text{C}_{\text{ipso,}}$), 155.9 (s, $\text{CH}_{\text{citosina}}$), 149.1 (s, CH_{py}), 138.2 (s, CH_{py}), 123.6 (s, CH_{py}), 123.6 (s, CH_{py}), 99.9 (s, $\text{CH}_{\text{citosina}}$), 68.8 (s, CH_{cy}), 59.2 (s, CH_2), 50.8 (s, CH_2), 34.6 (s, CH_2 , cy), 32.8 (s, CH_2 , cy), 30.2 (s, CH_2 , cy), 26.1 (s, CH_2 , cy), 25.9 (s, CH_2 , cy), 25.0 (s, CH_2 , cy). HRMS (ESI-QTOF) m/z (%): $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100 %) Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{AuN}_3$ 623.2260; Encontrado 623.2226 IR: ν (C=N): 1572 cm^{-1} , ν (NH): 2987 y 2901 cm^{-1} , ν (Au-S): 404 cm^{-1} .



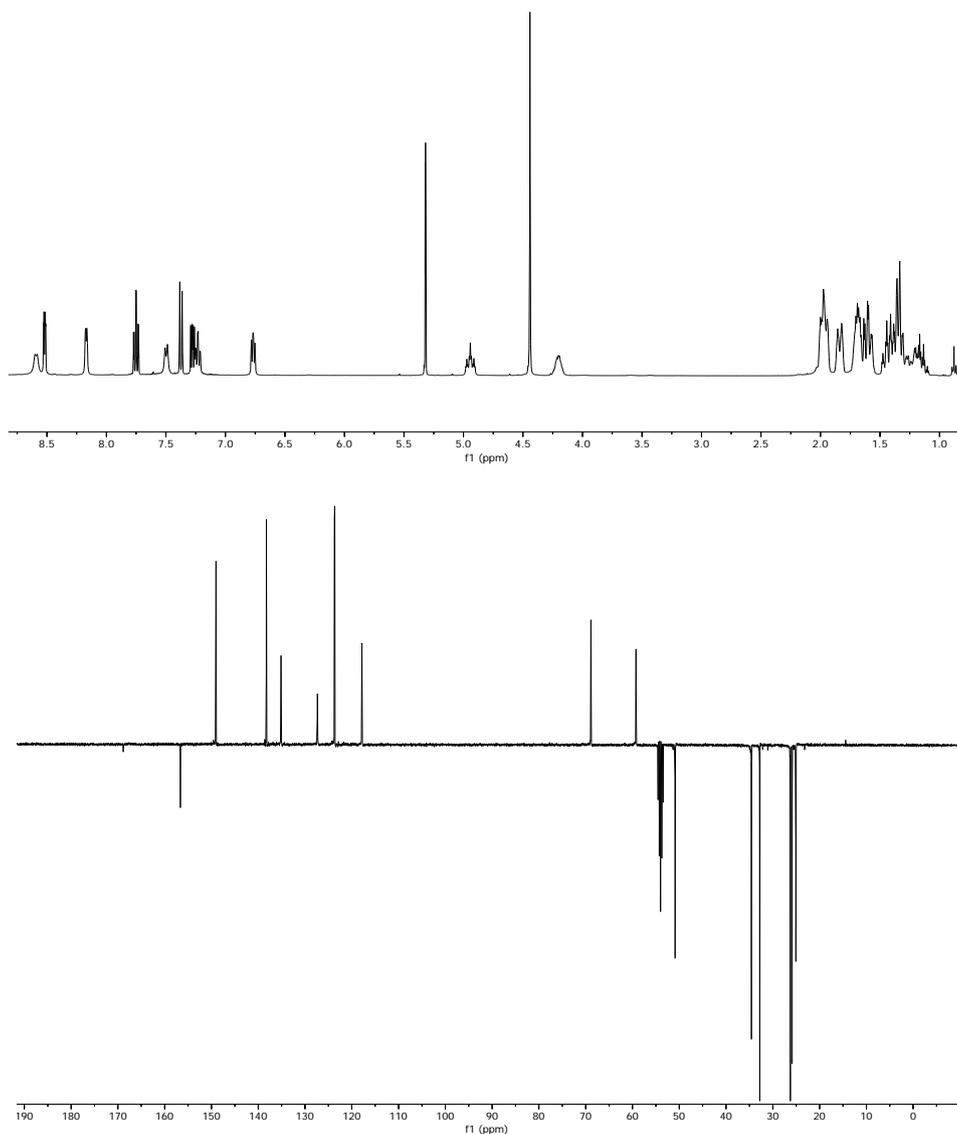


A una disolución que contiene 0.0530 g (0.1 mmol.) del complejo **9** en 25 ml de diclorometano se le añaden 0.1400 g (1.5mmol) de carbonato de potasio como agente desprotonante, y 0.0111 g (0.1 mmol) de 2-mercaptopiridina a temperatura ambiente y se deja agitando 3 horas. Transcurrido ese tiempo, la disolución resultante se filtra a través de tierra de diatomeas para eliminar el cloruro de potasio formado, y la disolución filtrada se reduce a vacío a 5 mL, y posteriormente mediante la adición de n-hexano se logra la precipitación de **13** que es obtenido mediante filtración.



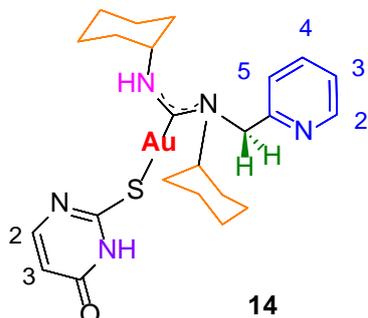
Rendimiento: 0.03705 g (61%). $^1\text{H RMN}$ (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 8.59 (s, NH), 8.51 (d, $\text{CH}_{\text{Ar},2}$), 8.17 (d, $\text{CH}_{\text{Ar},2'}$), 7.75 (t, $\text{CH}_{\text{Ar},4}$), 7.50 (t, $\text{CH}_{\text{Ar},4'}$), 7.38 (d, $\text{CH}_{\text{Ar},5}$), 7.28 (d, $\text{CH}_{\text{Ar},5'}$), 7.17 (d, $\text{CH}_{\text{Ar},5'}$), 6.77 (t, $\text{CH}_{\text{Ar},5}$), 5.00-4.89 (m, H_{cy}), 4.44 (s, CH_2), 4.21-4.17 (m, H_{cy}), 2.03-1.15(m, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$). $^{13}\text{C-APT RMN}$ (CD_2Cl_2 , 101 MHz) δ 168.6 (s, $\text{C}_{\text{ipso,py}}$), 156.7 (s, $\text{C}_{\text{ipso,py}}$), 149.0 (s, CH_{py}), 138.4 (s, CH_{py}), 135.0 (s, CH_{py}), 127.2 (s, CH_{py}), 123.7 (s, CH_{py}), 123.6 (s, CH_{py}), 117.8 (s, CH_{py}), 68.8 (s, CH_{cy}), 59.1 (s, CH_{cy}), 50.9 (s, CH_2), 34.5 (s, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$), 32.8 (s, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$), 36.2 (s, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$), 25.9 (s, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$), 25.0 (s, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$). HRMS (ESI-QTOF) m/z (%): $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100 %)

Calculado para $C_{24}H_{34}AuN_4S$ 607.2164; Encontrado 607.2175 IR: ν (C=N): 1571 cm^{-1} , ν (NH): 2925 cm^{-1} , ν (Au-S): 402 cm^{-1} .

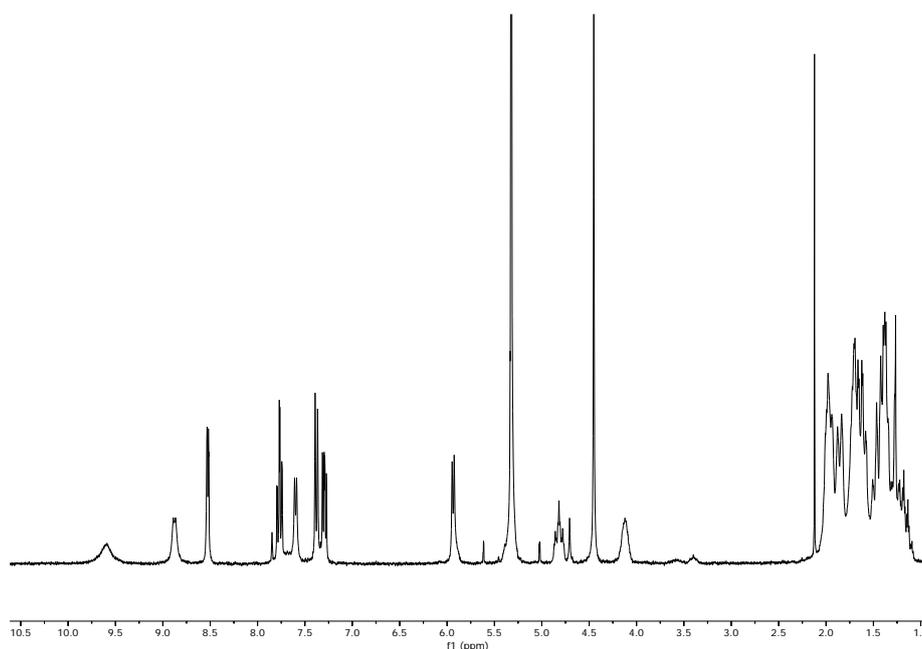


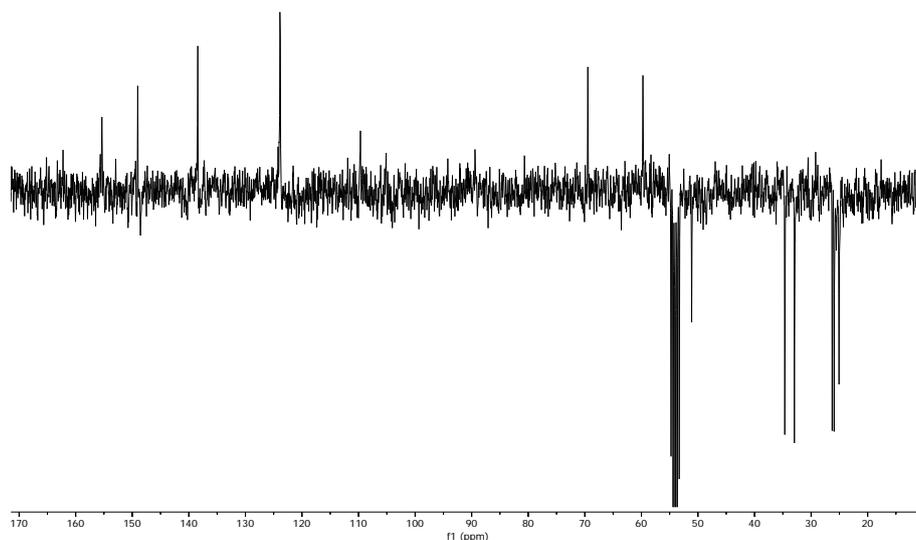
A una disolución que contiene 0.0530 g (0.1 mmol.) del complejo **9** en 25 ml de diclorometano se le añaden 0.1400 g (1.5mmol) de carbonato de potasio como agente desprotonante, y 0.0128 g (0.1 mmol) de 2-tiouracilo a temperatura ambiente y se deja agitando 3 horas. Transcurrido ese tiempo, la disolución resultante se filtra a través de tierra de diatomeas para eliminar el cloruro de potasio formado, y la disolución filtrada

se reduce a vacío a 5 mL, y posteriormente mediante la adición de una mezcla 1:1 de n-hexano/éter dietílico se logra la precipitación de **14** que es obtenido mediante filtración.

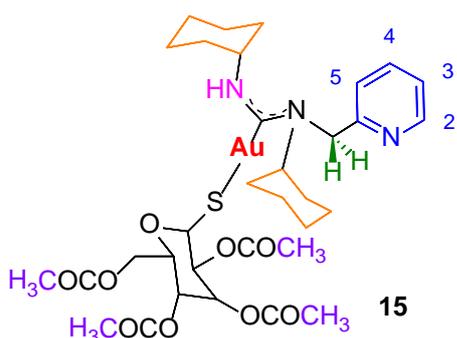


Rendimiento: 0.0364 g (58%). $^1\text{H RMN}$ (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 9.66 (s, NH), 8.87 (s, NH), 8.55 (d, $\text{CH}_{\text{Ar},2}$), 7.76 (t, $\text{CH}_{\text{Ar},4}$), 7.69d, $\text{CH}_{\text{Ar},2'}$), 7.31 (t, $\text{CH}_{\text{Ar},5}$), 7.29 (d, $\text{CH}_{\text{Ar},3}$), 5.95 (d, $\text{CH}_{\text{Ar},3'}$), 4.87-4.76 (m, H_{cy}), 4.44 (s, CH_2), 4.16-4.05 (m, H_{cy}), 2.00-1.04 (m, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$). $^{13}\text{C-APT RMN}$ (CD_2Cl_2 , 101 MHz) δ 155.4 (s, $\text{CH}_{\text{tiouracilo},3'}$), 149.03 (s, CH_{py}), 138.4 (s, CH_{py}), 123.9 (s, CH_{py}), 123.9 (s, CH_{py}), 123.8 (s, CH_{py}), 123.8 (s, CH_{py}), 110.0 (s, $\text{CH}_{\text{tiouracilo},2'}$), 69.4 (s, CH_{cy}), 59.7 (s, CH_{cy}), 51.0 (s, CH_2), 34.6 (s, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$), 32.9 (s, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$), 26.2 (s, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$), 25.9 (s, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$), 25.0 (s, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$). HRMS (ESI-QTOF) m/z (%): $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100 %) Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{AuN}_5\text{OS}$ 624.2299; Encontrado 624.2066 IR: ν (C=N): 1662 cm^{-1} , ν (NH): 2925 cm^{-1} , ν (Au-S): 404 cm^{-1} .



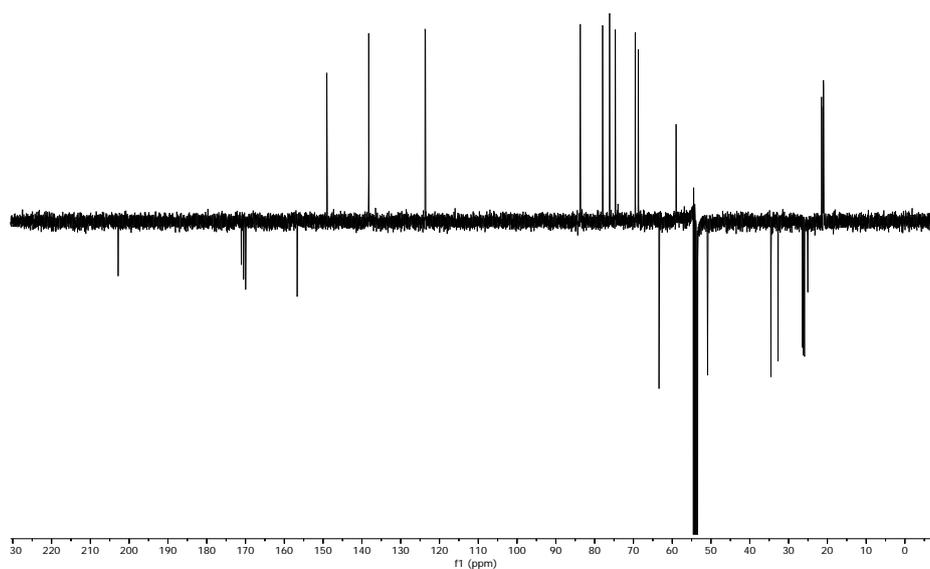
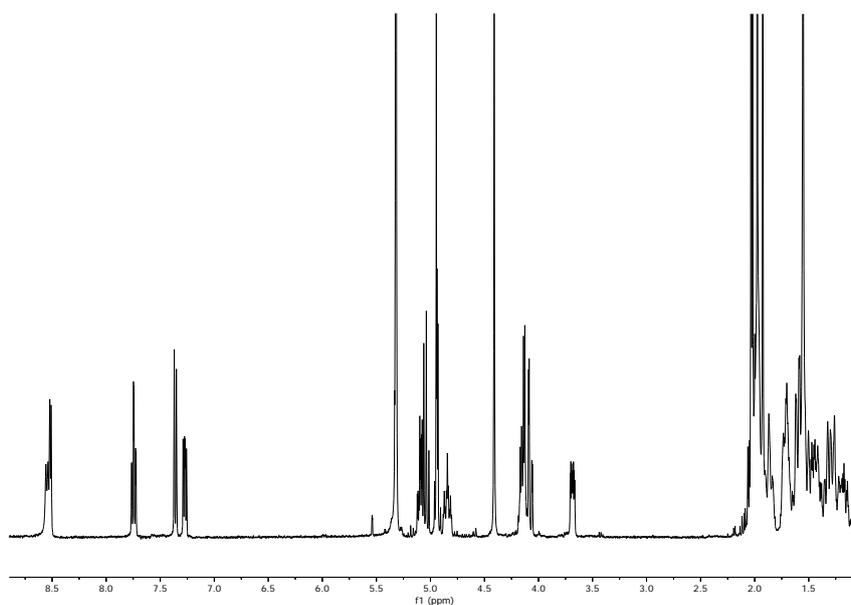


A una disolución que contiene 0.0532 g (0.1 mmol.) del complejo **9** en 25 ml de diclorometano se le añaden 0.1400 g (1.5mmol) de carbonato de potasio como agente desprotonante, y 0.0364 g (0.1 mmol) de 1-tio-β-D-glucosa a temperatura ambiente y se deja agitando 3 horas. Transcurrido ese tiempo, la disolución resultante se filtra a través de tierra de diatomeas para eliminar el cloruro de potasio formado, y la disolución filtrada se reduce a vacío a 5 mL, y posteriormente mediante la adición de una mezcla 1:1 de n-hexano/éter dietílico se logra la precipitación de **15** que es obtenido mediante filtración.



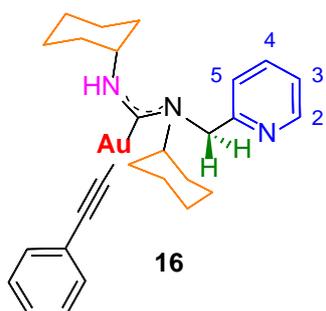
Rendimiento: 0.0584 g (68%). $^1\text{H RMN}$ (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 8.59-8.50 (m, $\text{CH}_{\text{py},2}$ + NH), 7.74 (td, $J_{\text{H-H}}$, $\text{CH}_{\text{py},4}$), 7.36 (d, $\text{CH}_{\text{py},5}$), 7.28 (td, $\text{CH}_{\text{py},3}$), 5.13-4.93 (m, $\text{CH}_{\text{tioglucosa}}$), 4.88-4.80 (m, CH_{cy}), 4.41 (s, CH_2), 4.18-4.11 (m, CH_{cy}), 4.101-4.04 (m, $\text{CH}_{2,\text{tioglucosa}}$), 3.72-3.67 m, $\text{CH}_{\text{tioglucosa}}$), 2.0 (s, CH_3), 2.0 (s, CH_3), 1.9 (s, CH_3), 1.9 (s, CH_3), 1.78-1.20 (m, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$). $^{13}\text{C-APT RMN}$ (CD_2Cl_2 , 101 MHz) δ 202.5 (s, $\text{C}_{\text{carbeno}}$), 170.9 (s, $\text{C}_{\text{C=O}}$), 170.7 (s, $\text{C}_{\text{C=O}}$), 169.9 (s,

$C_{C=O}$, 169.8 (s, $C_{C=O}$), 156.6 (s, $C_{ipso,py}$), 149.0 (s, CH_{py}), 138.2 (s, CH_{py}), 123.5 (s, CH_{py}), 123.7 (s, CH_{py}), 83.8 (s, $CH_{tioglucosa}$), 78.1 (s, $CH_{tioglucosa}$), 75.9 (s, $CH_{tioglucosa}$), 69.7 (s, CH_{py}), 68.6 (s, $CH_{tioglucosa}$), 63.3 (s, $CH_{2,tioglucosa}$), 58.9 (s, CH_{py}), 50.8 (s, $CH_{tioglucosa}$), 34.5 (s, $CH_{2,cy}$), 26.4 (s, $CH_{2,cy}$), 26.2 (s, $CH_{2,cy}$), 25.9 (s, $CH_{2,cy}$), 25.8 (s, $CH_{2,cy}$), 25.1 (s, $CH_{2,cy}$), 24.9 (s, $CH_{2,cy}$), 21.5 (s, CH_3), 21.1 (s, CH_3), 21.0 (s, CH_3), 20.9 (s, CH_3). HRMS (ESI-QTOF) m/z (%): $[M+H]^+$ (100 %) Calculado para $C_{33}H_{48}AuN_3O_9S$ 882.2761; Encontrado 882.2669 IR: ν (C=N):1557 cm^{-1} , ν (NH): 2923 cm^{-1} , ν (Au-S) 405 cm^{-1} .

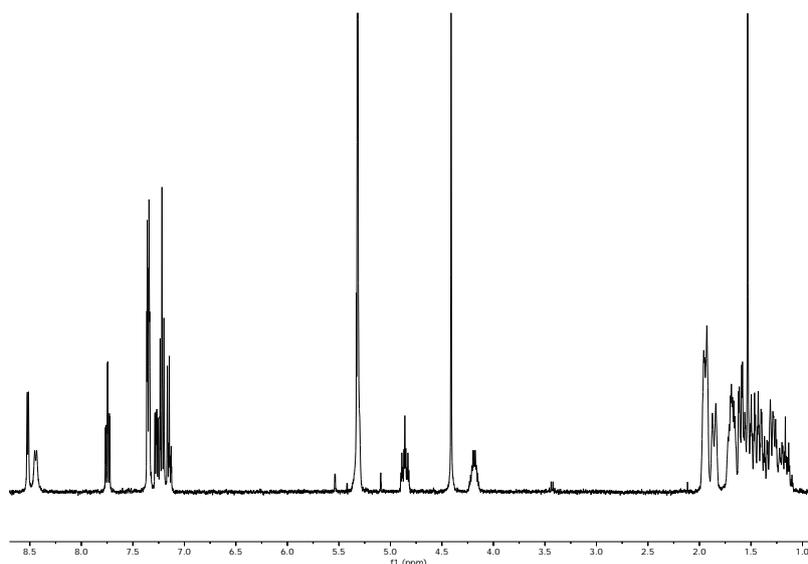


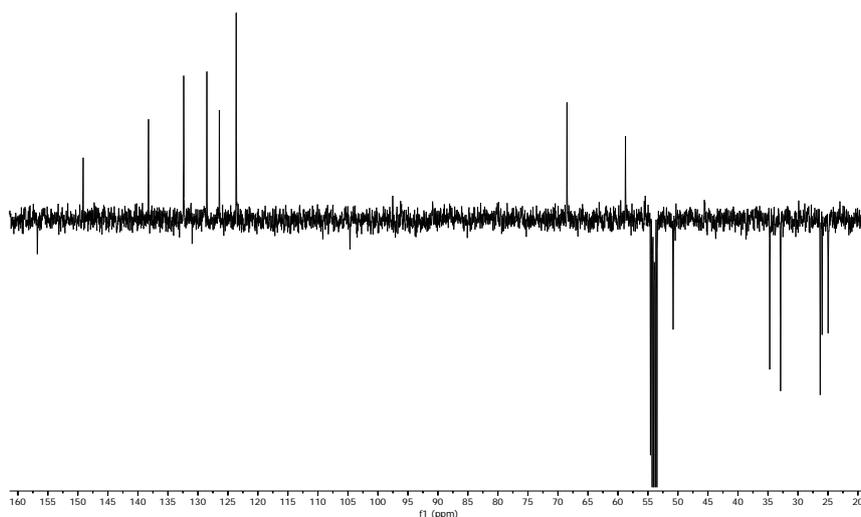
Procedimiento para la síntesis de los complejos 16-18.

A una disolución que contiene 0.0795 g (0.15 mmol) del complejo **9** en 25 mL de metanol se le añaden 0.0120 g (0.3 mmol) de hidróxido de potasio como agente desprotonante, y 0.0153 g (0.15 mmol) de fenilacetileno a temperatura ambiente y se deja agitando una noche. Transcurrido ese tiempo, la disolución resultante se reduce a vacío a 5 mL, y posteriormente mediante la adición de n-hexano se logra la precipitación de **16** que es obtenido mediante filtración

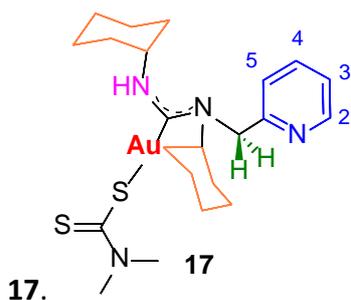


Rendimiento: 0.0637 g (71%). ¹H RMN (CD₂Cl₂, 400 MHz) δ 8.52 (d, CH_{py,2}), 8.44 (s, NH), 7.74 (td, CH_{py,4}), 7.37-7.33 (m, CH_{py,5} + CH_{Ar}), 7.29-7.25 (m, CH_{py,3}), 7.24-7.19 (m, CH_{Ar}), 7.17-7.12 (m, CH_{Ar}), 4.92-4.82 (m, CH_{cy}), 4.23-4.15 (m, CH_{cy}), 2.00-1.11 (m, CH_{2,cy}). ¹³C-APT RMN (CD₂Cl₂, 101 MHz) δ 157.3 (s, C_{ipso}), 149.3 (s, CH_{py}), 138.1 (s, CH_{Ar}), 132.4 (s, CH_{Ar}), 128.4 (s, CH_{py}), 126.8 (s, CH_{Ar}), 123.6 (s, CH_{py}), 68.4 (s, CH_{cy}), 58.7 (s, CH_{cy}), 50.9 (s, CH₂), 34.7 (s, CH_{2,cy}), 32.8 (s, CH_{2,cy}), 26.2 (s, CH_{2,cy}), 25.9 (s, CH_{2,cy}), 24.9 (s, CH_{2,cy}). HRMS (ESI-QTOF) m/z (%): [M+Na]⁺ (100 %) Calculado para C₂₇H₂₉AuN₅ 620.2083; Encontrado 620.2281 IR: υ (C=N):1621 cm⁻¹, υ (NH): 2926cm⁻¹.



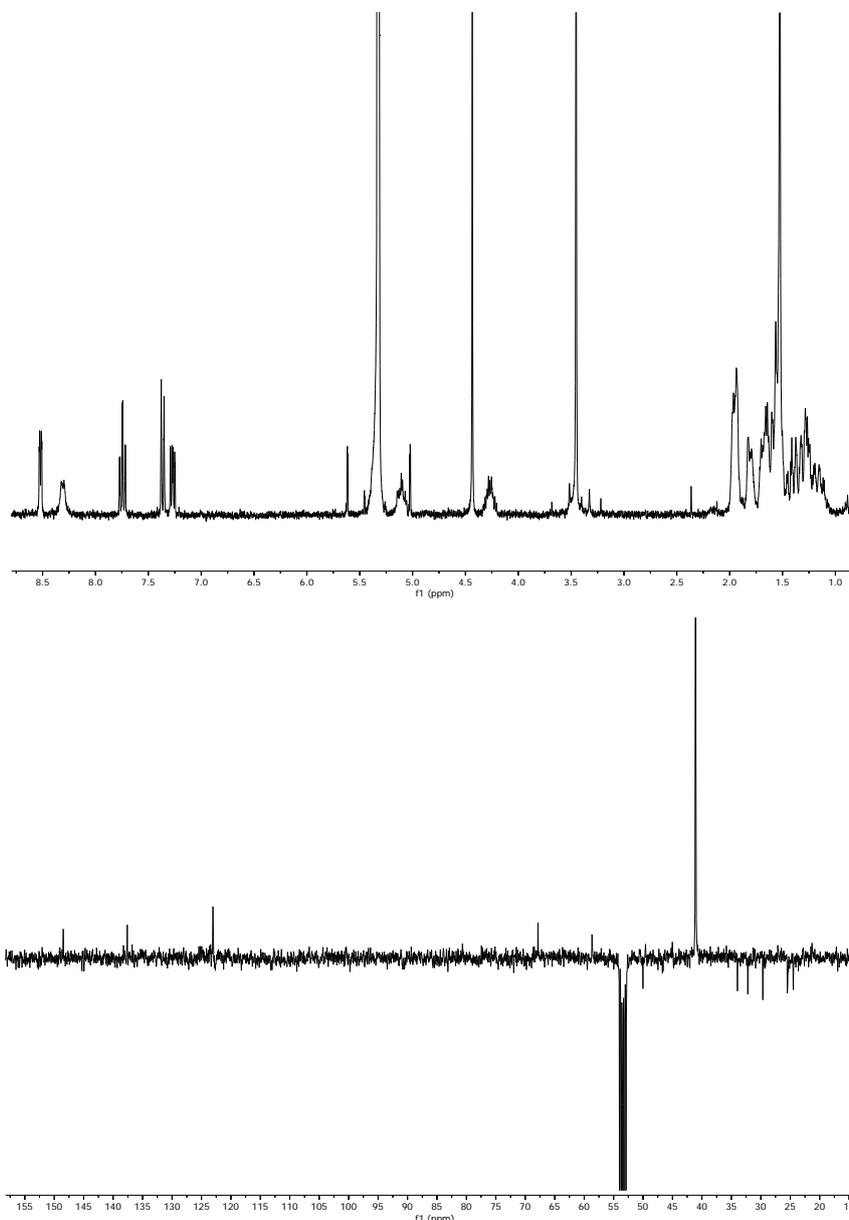


A una disolución que contiene 0.0530 g (0.1 mmol.) del complejo **9** en 25 ml de diclorometano se le añaden 0.0143 g (0.1 mmol) de dimetilditiocarbamato de sodio y se deja agitando tres horas. Transcurrido ese tiempo, la disolución resultante se reduce a vacío a 5 mL, y posteriormente mediante la adición de una mezcla 1:1 de n-hexano/éter dietílico se logra la precipitación de **17** que es obtenido mediante filtración como un sólido ligeramente amarillo.

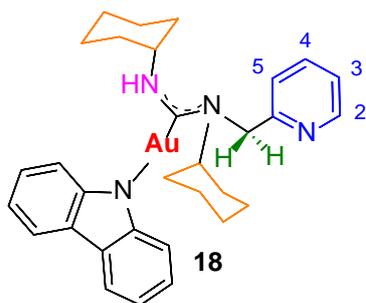


Rendimiento: 0.0419 g (68%). $^1\text{H RMN}$ (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 8.52 (d, $\text{CH}_{\text{py},2}$), 8.30 (s, NH), 7.75 (td, $\text{CH}_{\text{py},4}$), 7.36 (d, $\text{CH}_{\text{py},5}$), 7.27 (d, $\text{CH}_{\text{py},3}$), 5.17-5.04 (m, CH_{cy}), 4.44 (s, CH_3), 4.32-4.20 (m, CH_{cy}), 3.46 (s, CH_3), 3.47 (s, CH_3), 2.02-1.06 (m, CH_2_{cy}). $^{13}\text{C-APT RMN}$ (CD_2Cl_2 , 101 MHz) δ 149.2 (s, CH_2_{py}), 145.9 (s, C_{ipso}), 145.5 (s, C_{ipso}), 138.1 (s, CH_2_{py}), 123.6 (s, CH_2_{py}), 123.5 (s, CH_2_{py}), 68.4 (s, CH_{cy}), 59.2 (s, CH_{cy}), 50.6 (s, CH_2), 41.7 (s, CH_3), 34.5 (s, CH_2_{cy}), 32.85 (s, CH_2_{cy}), 30.2 (s, CH_2_{cy}), 26.0 (s, CH_2_{cy}), 25.0 (s, CH_2_{cy}). HRMS (ESI-QTOF) m/z (%):

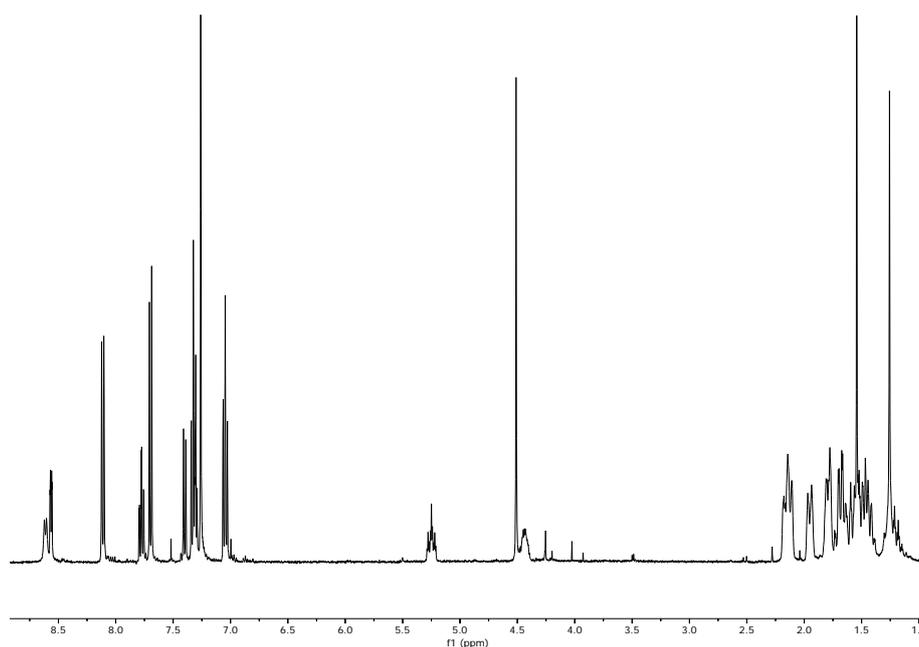
$[M+H]^+$ (100 %) Calculado para $C_{22}H_{34}AuN_4S_2$ 615.1885; Encontrado 615.2098 IR: ν (C=N): 1557 cm^{-1} , ν (NH): 2928 cm^{-1} , ν (Au-S) 404 cm^{-1} .

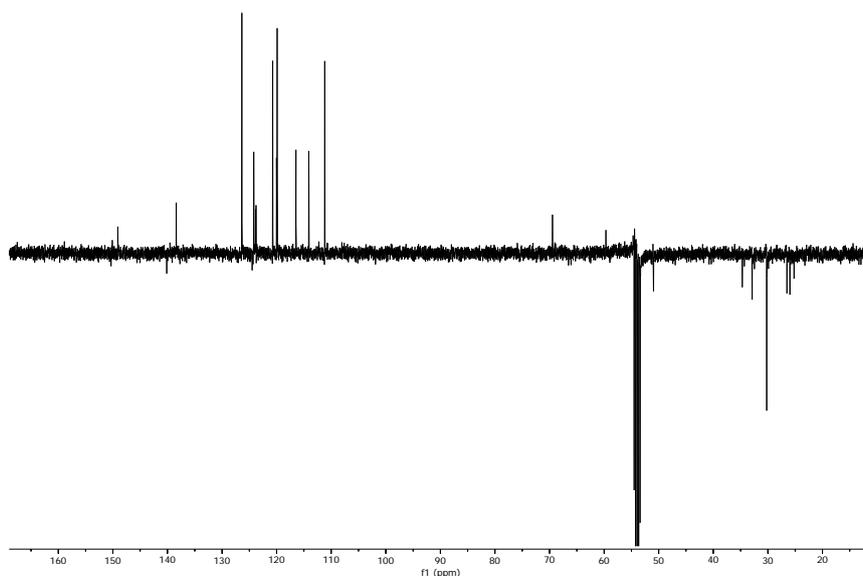


A una disolución que contiene 0.0795 g (0.15 mmol.) del complejo **9** en 25 ml de metanol se le añaden 0.0120 g (0.3 mmol) de hidróxido de potasio como agente desprotonante, y 0.0260 g (0.15 mmol) de carbazol y se deja agitando una noche horas. Transcurrido ese tiempo, la disolución resultante se evapora a sequedad, y se redissuelve en diclorometano, para posteriormente realizar una extracción diclorometano-agua. Se recoge la fracción orgánica de diclorometano, se seca con sulfato de magnesio anhidro y se filtra. A continuación se evapora la disolución filtrada a sequedad, obteniéndose así un sólido blanco correspondiente al compuesto **18**.



Rendimiento: 0.0527 g (53%). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.62 (s, NH), 8.56 (d, $\text{CH}_{\text{carbazol}}$), 8.11 (d, $\text{CH}_{\text{py},2}$), 7.76 (td, $\text{CH}_{\text{py},5}$), 7.70 (m, $\text{CH}_{\text{carbazol}}$), 7.41 (m, $\text{CH}_{\text{carbazol}}$), 7.40 (td, $\text{CH}_{\text{py},4}$), 7.04 (td, $\text{CH}_{\text{py},3}$), 5.31-5.21 (m, CH_{cy}), 4.50 (s, CH_2), 4.45-4.37 (m, CH_{cy}), 2.22-1.14 (m, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$). $^{13}\text{C-APT RMN}$ (CDCl_3 , 101 MHz) δ 140.2 (s, $\text{C}_{\text{ipso,py}}$), 69.3 (s, CH_{py}), 60.2 (s, CH_{py}), 51.00 (s, CH_2), 34.7 (s, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$), 33.0 (s, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$), 30.3 (s, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$), 26.6 (s, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$), 26.0 (s, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$), 25.3 (s, $\text{CH}_{2,\text{cy}}$). HRMS (ESI-QTOF) m/z (%): $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$ (100 %) Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{AuN}_4$ 689.2787; Encontrado 689.2316 IR: ν (C=N): 1559 cm^{-1} , ν (NH): 2987 cm^{-1} .

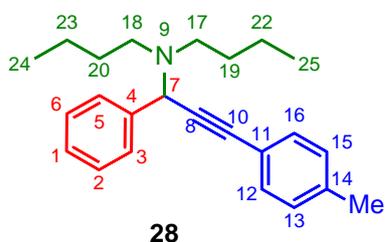




Procedimiento general para la síntesis multicomponente catalizada por oro(I), de propargilaminas, 19-30.

A una mezcla del compuesto de oro **3** (2.00 mg, 0.0025 mmol) y AgNTf₂ (0.97 mg, 0.0025 mol) se añade sin disolvente los correspondientes: aldehído (0.250 mmol), amina (0.275 mmol) y acetileno (0.300 mmol). La reacción resultante se deja agitando a 60 °C durante 5 h y es seguida por cromatografía de capa fina. Una vez finalizada la reacción, los productos fueron aislados mediante cromatografía flash (columna de SiO₂, utilizando una mezcla Hex/Et₂O 95:5 como eluyente). Los rendimientos están recogidos en la Tabla 2.2.

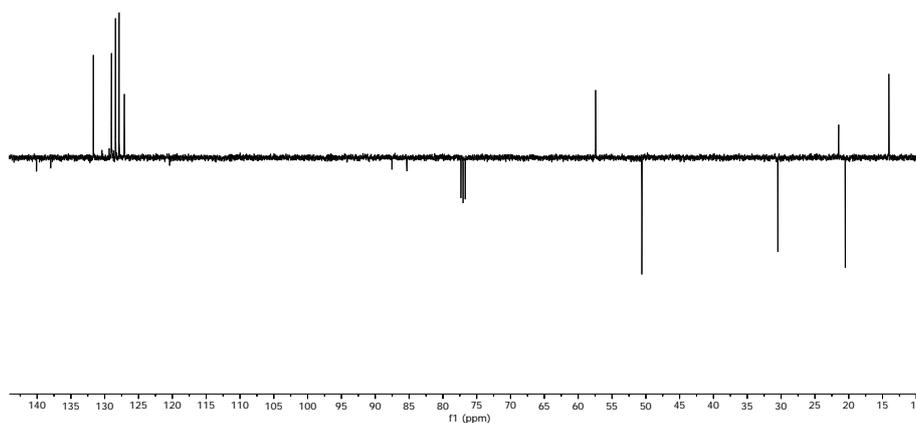
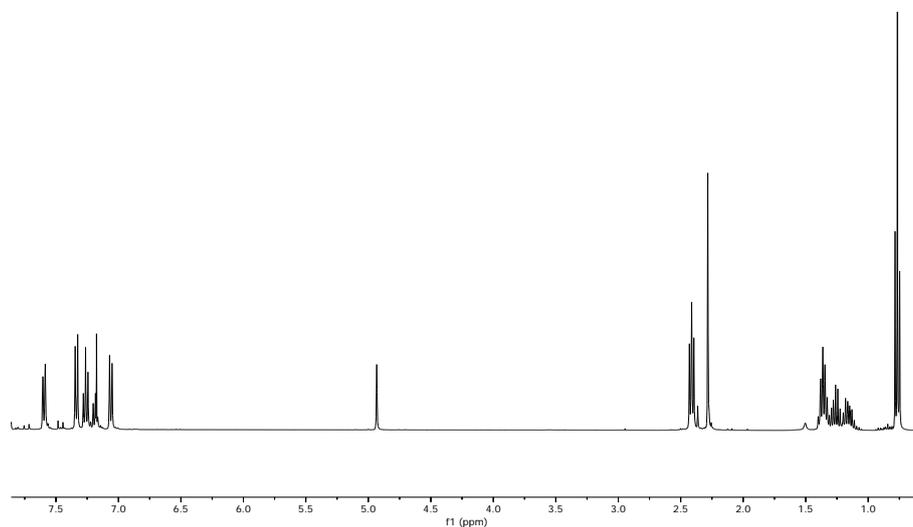
***N*-butil-*N*-(1-fenil-3-*p*-tolilprop-2-inil)butan-1-amina (**28**)**



¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.63-7.56 (m, 2H, CH, H_{3,5}), 7.33 (d, ¹J_{H-H} = 8.1 Hz, 2H, CH, H_{12,16}), 7.26 (t, ¹J_{H-H} = 7.4 Hz, 2H, CH, H_{2,6}), 7.19-7.15 (m, 1H, CH, H₁), 7.05 (d, ¹J_{H-H} = 7.8 Hz, 2H, CH, H_{13,14}), 4.93 (s, 1H, CH, H₇), 2.41(t, ¹J_{H-H} = 7.2 Hz, 4H, CH₂, H_{17,18}), 2.29 (s, 3H, CH₃, H₂₁), 1.36-1.17 (m, 8H, CH₂, H_{19,20,22,23}), 0.77 (t, ¹J_{H-H} = 7.3 Hz,

6H, CH₃, H_{24,25}). ¹³C-APT RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 140.1 (s, 1C, C_q), 138.0 (s, 1C, C_q), 131.7 (s, 2C, C_{Ar}), 129.0 (s, 2C, C_{Ar}), 128.4 (s, 2C, C_{Ar}), 127.9 (s, 2C, C_{Ar}), 127.1 (s, 1C, C_{Ar}), 120.4

(s, 1C, C_q), 87.5 (s, 1C, C₈), 85.3 (s, 1C, C₁₀), 57.4 (s, 1C, C₇), 50.6 (s, 2C, C_{17,18}), 30.4 (s, 2C, C_{19,20}), 21.4 (s, 1C, C₂₁), 20.5 (s, 2C, C_{22,23}), 14.0 (s, 2C, C_{24,25}). HRMS (ESI-QTOF) m/z (%): [M+H]⁺ Calculado: C₂₄H₃₂N 334.2529; encontrado: 334.2569.

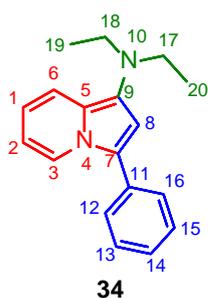


Procedimiento general para la síntesis multicomponente catalizada por oro(I), de indolicinas, 31-47.

A una mezcla del compuesto de oro **3** (3.99 mg, 0.005 mmol) y AgNTf₂ (1.94 mg, 0.005 mol) se añade sin disolvente los correspondientes: aldehído (0.500 mmol), amina (0.55

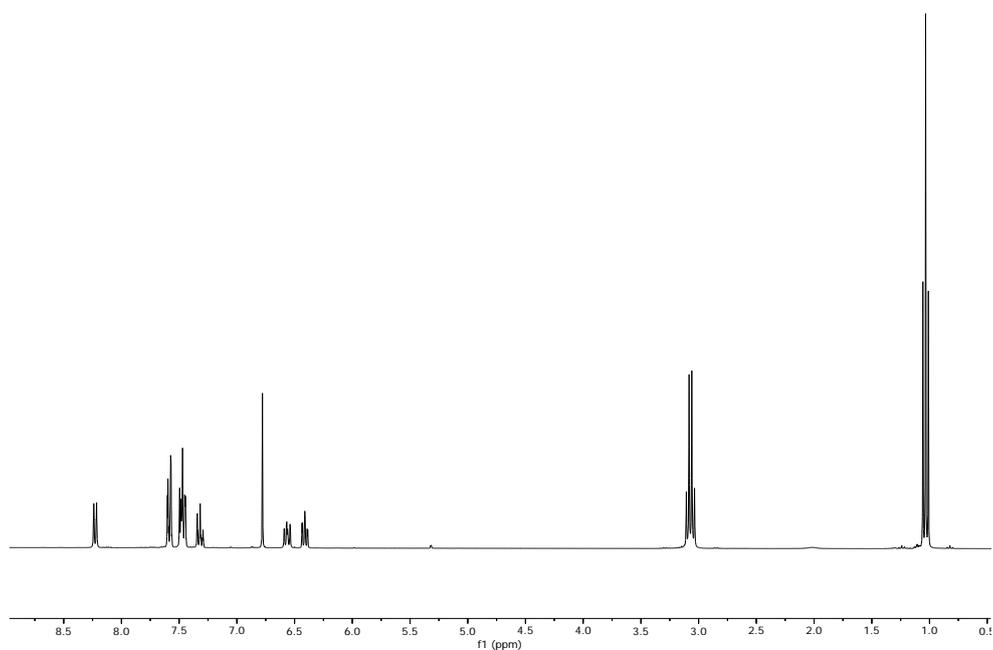
mmol) y acetileno (0.60 mmol). La reacción resultante se deja agitando a 60 °C durante 5 h y es seguida por cromatografía de capa fina. Una vez finalizada la reacción, los productos fueron aislados mediante cromatografía flash (columna de SiO₂, utilizando una mezcla Hex/Et₂O 95:5 como eluyente). Los rendimientos están recogidos en la Tabla 2.3.

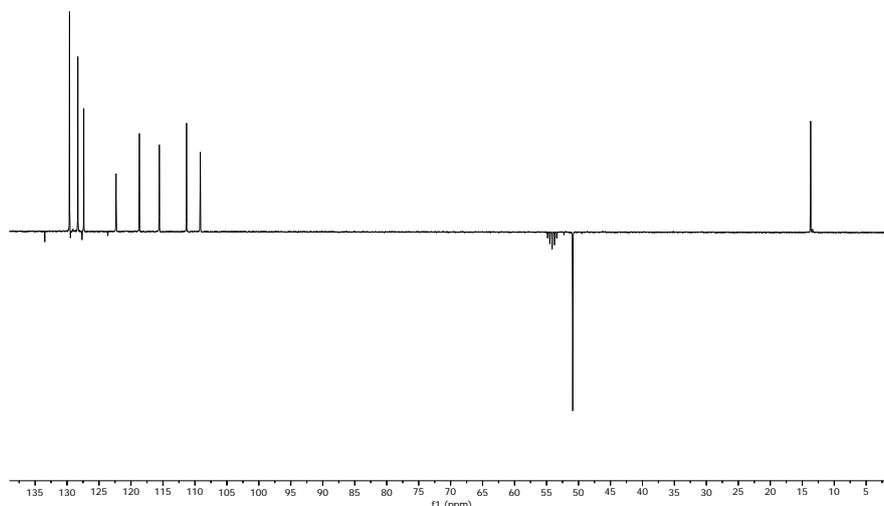
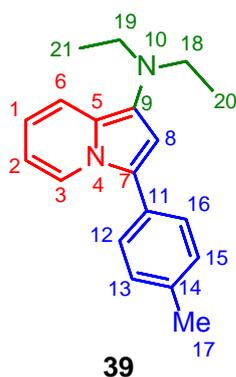
***N,N*-dietil-3-fenilindolicina-1-amina (34)**



¹H RMN (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ 8.24 (d, ¹J_{H-H} = 7.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.60-7.57 (m, 2H, H_{Ar}), 7.50-7.45 (m, 3H, H_{Ar}), 7.34-7.29 (m, 1H, H_{Ar}), 6.78 (s, 1H, H₈), 6.59-6.54 (m, 1H, H₂), 6.44-6.39 (m, 1H, H₁), 3.09 (c, 4H, H_{17,18}), 1.04 (t, ¹J_{H-H} = 7.1 Hz, 6H, H_{19,20}). ¹³C-APT RMN (CD₂Cl₂, 75 MHz) δ 133.5 (s, 1C, C_q), 129.6 (s, 2C, C_{13,15}), 129.5 (s, 1C, C_q), 128.3 (s, 2C, C_{12,16}), 127.7 (s, 1C, C_q), 127.4 (s, 1C, C₁₄), 123.6 (s, 1C, C_q), 122.3 (s, 1C, C₃),

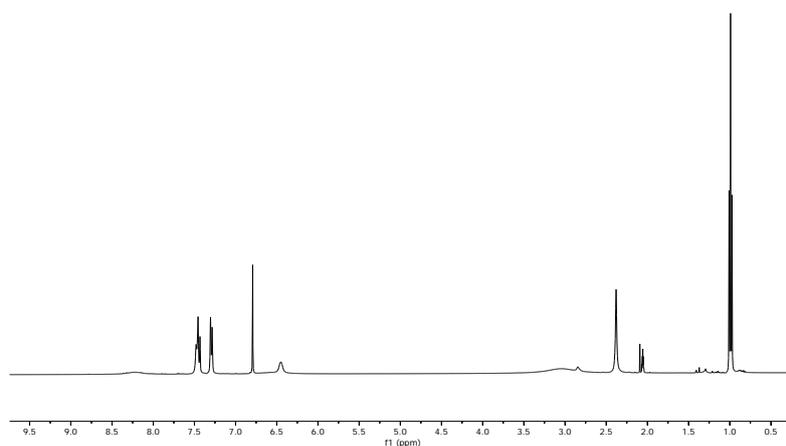
118.7 (s, 1C, C₆), 115.6 (s, 1C, C₂), 111.3 (s, 1C, C₁), 109.2 (s, 1C, C₈), 50.9 (s, 2C, C_{17,18}), 13.7 (s, 2C, C_{19,20}). HRMS (ESI-QTOF) m/z (%): [M]⁺ Calculado: C₁₈H₂₀N₂ 264.1621; Encontrado: 264.1622.

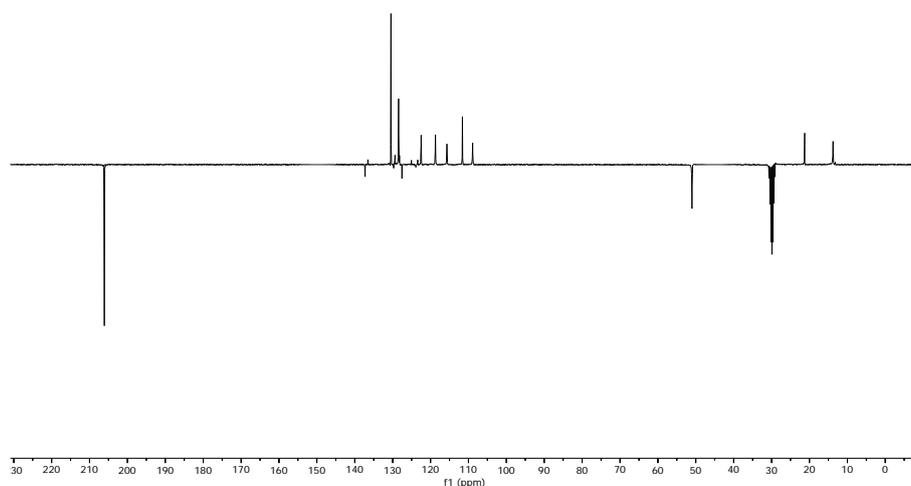



***N,N*-dietil-3-*p*-tolilindolina-1-amina (39)**


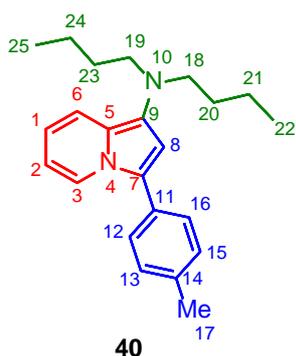
^1H RMN (CD_3COCD_3 , 400 MHz) δ 8.24 (br s, $^1J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.53-7.40 (m, 3H, H_{Ar}), 7.35-7.25 (m, 2H, H_{Ar}), 6.79 (s, 1H, H_8), 6.51-6.38 (m, 1H, H_1), 3.40-2.70 (m, 4H, $\text{H}_{18,19}$), 2.38 (s, 3H, H_{17}), 0.98 (t, $^1J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 6H, $\text{H}_{20,21}$). ^{13}C -APT RMN (CD_3COCD_3 , 75 MHz) δ 137.2 (s, 1C, C_q), 130.4 (s, 2C, $\text{C}_{13,15}$), 129.7 (s, 1C, C_q), 128.4 (s, 2C, $\text{C}_{12,16}$), 127.5 (s, 1C, C_q), 123.8 (s, 1C, C_q), 122.5 (s, 1C, C_6), 118.7 (s, 1C, C_3), 115.6 (s, 1C, C_2), 111.6 (s, 1C, C_1), 108.9 (s, 1C, C_8), 51.0 (s, 2C, $\text{C}_{18,19}$),

21.2 (s, 1C, C_{17}), 13.7 (s, 2C, $\text{C}_{20,21}$). HRMS (ESI-QTOF) m/z (%): $[\text{M}]^+$ Calculado: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2$ 278.1778; encontrado: 278.1769.



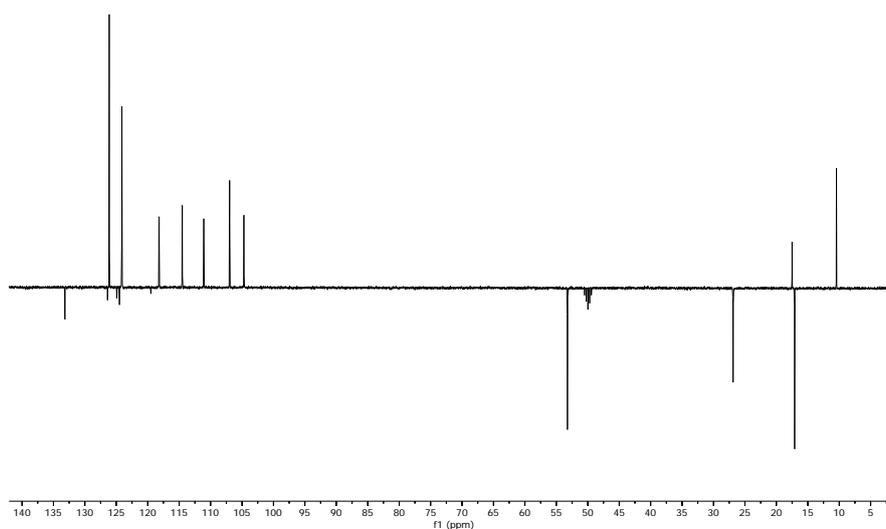
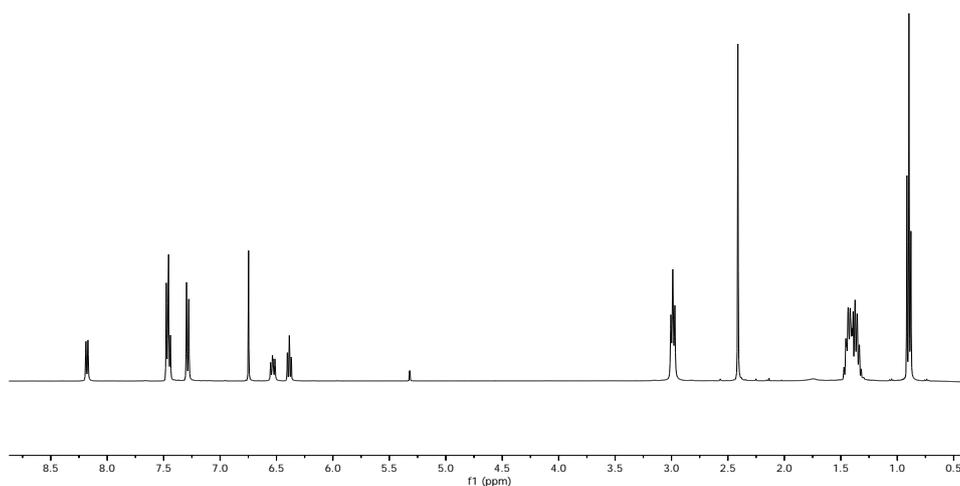


***N,N*-dibutil-3-*p*-tolilindolicina-1-amina (40)**

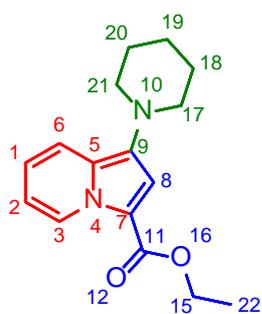


¹H RMN (CD₂Cl₂, 400 MHz): δ 8.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₃), 7.53-7.42 (m, 3H, H_{6,12,16}), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{13,15}), 6.75 (s, 1H, H₈), 6.53 (dd, *J* = 8.8 Hz, 6.4 Hz, 1H, H₂), 6.41-6.36 (m, 1H, H₁), 2.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H, H_{19,20}), 2.41 (s, 3H₁₇), 1.50-1.30 (m, 8H, H_{20,21,23,24}), 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H_{22,25}). **¹³C-APT RMN** (CD₂Cl₂, 100 MHz): δ 133.2 (s, 1C, C_q), 126.4 (s, 1C, C_q), 126.1 (s, 2C, C_{13,15}), 124.9 (s, 1C, C_q), 124.5 (s, 1C, C_q), 124.1 (s, 2C, C_{12,16}),

119.5 (s, 1C, C_q), 118.2 (s, 1C, C₆), 114.5 (s, 1C, C₃), 111.1 (s, 1C, C₂), 107.0 (s, 1C, C₁), 104.7 (s, 1C, C₈), 53.3 (s, 2C, C_{18,19}), 26.9 (s, 2C, C_{20,23}), 17.5 (s, 1C, C₁₇), 17.0 (s, 2C, C_{21,24}), 10.5 (s, 2C, C_{22,25}). HRMS (ESI-QTOF) *m/z* (%): [M+H]⁺ Calculado: C₂₃H₃₁N₂ 335.2482; encontrado: 335.2482.



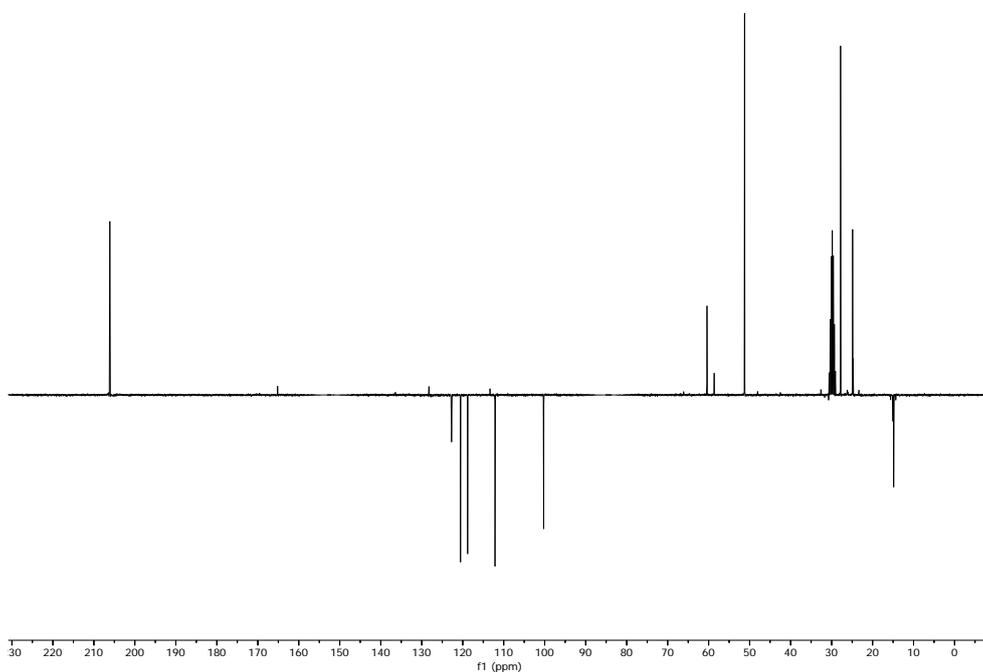
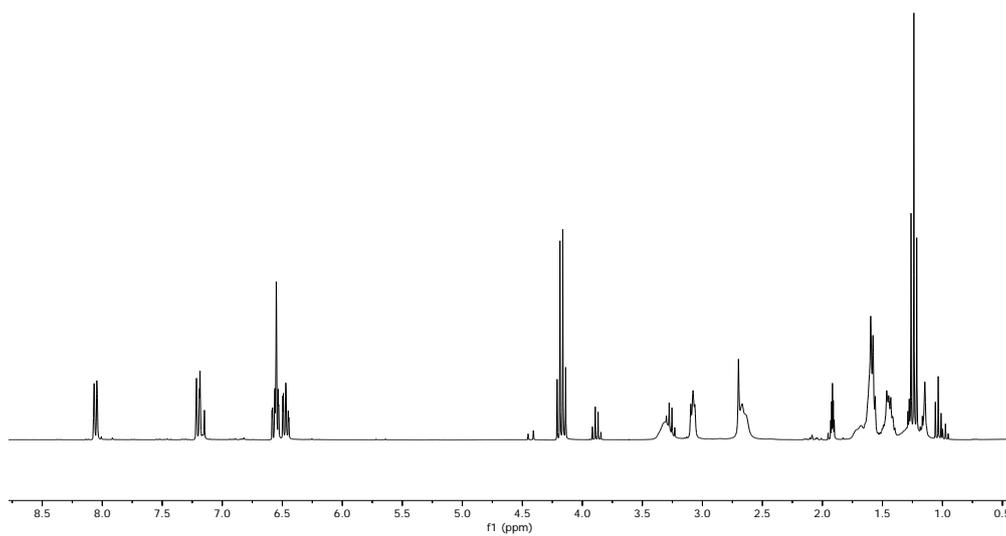
Etil 1-(piperidin-1-il)indolicina-3-carboxilato (41)

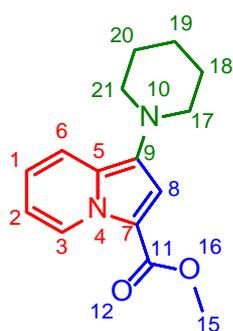


41

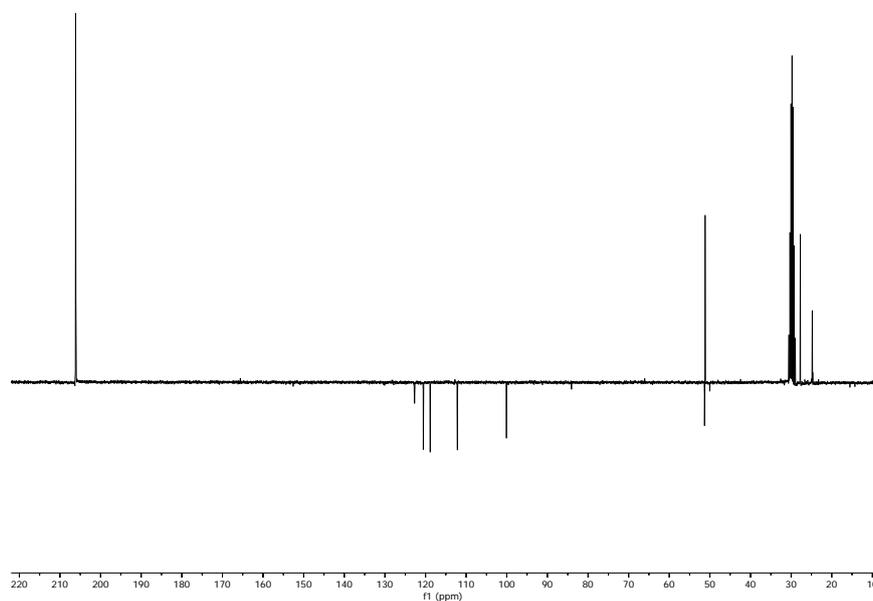
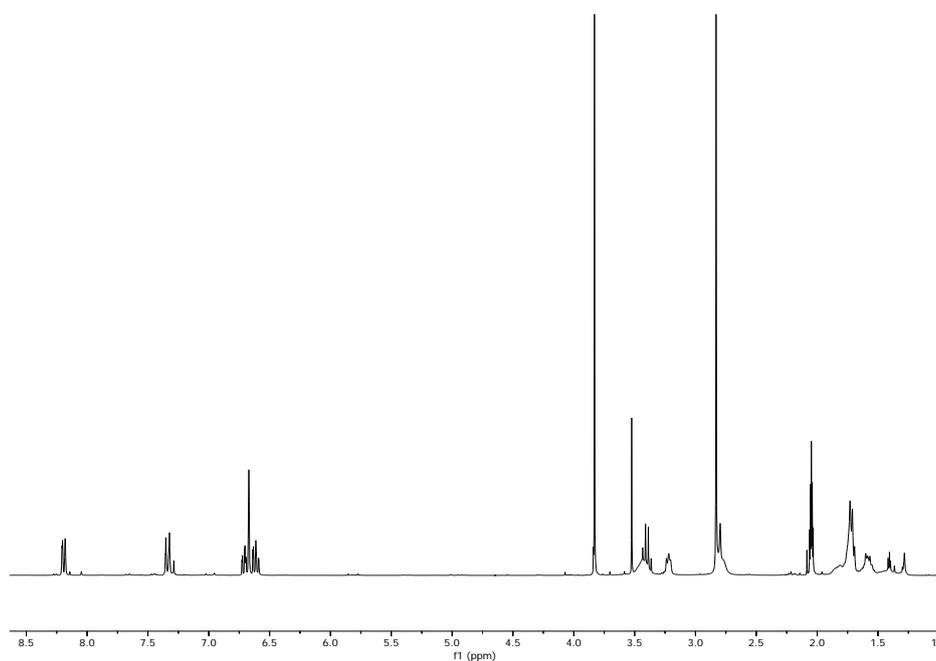
$^1\text{H RMN}$ ($\text{CD}_3\text{C}(\text{O})\text{CD}_3$, 300 MHz) δ 8.19 (d, $^1J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.33 (d, $^1J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.74-6.56 (m, 3H, H_{Ar}), 4.31 (q, $^1J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 2H, H_{15}), 3.45-3.36 (m, 1H, $\text{H}_{17,21}$), 3.27-3.15 (m, 1H, $\text{H}_{17,21}$), 2.88-2.70 (m, 2H, $\text{H}_{17,21}$), 1.85-1.51 (m, 6H, $\text{H}_{18,19,20}$), 1.37 (t, $^1J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 6H, $\text{H}_{19,20}$). **$^{13}\text{C-APT RMN}$** ($\text{CD}_3\text{C}(\text{O})\text{CD}_3$, 75 MHz) δ 165.2 (s, 1C, C_{11}), 136.4 (s, 1C, C_q), 128.2 (s, 1C, C_q), 122.7 (s, 1C, C_6), 120.5 (s, 1C, C_3), 118.8 (s, 1C, C_2), 113.4 (s, 1C, C_q), 112.1 (s,

1C, C₁), 100.3 (s, 1C, C₈), 60.4 (s, 1C, C₁₅), 51.2 (s, 2C, C_{17,21}), 27.8 (s, 2C, C_{18,20}), 24.9 (s, 1C, C₁₉), 14.9 (s, 1C, C₂₂). HRMS (ESI-QTOF) m/z (%): [M+Na]⁺ Calculado: C₁₆H₂₀N₂NaO₂ 295.1417; encontrado: 295.1424.

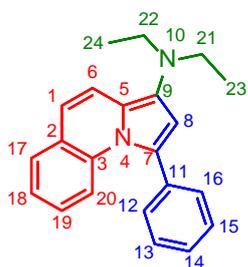


Metil 1-(piperidin-1-il)indolicina-3-carboxilato (42)

42

$^1\text{H RMN}$ ($\text{CD}_3\text{C}(\text{O})\text{CD}_3$, 300 MHz) δ 8.19 (d, $^1J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.34 (d, $^1J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.74-6.57 (m, 3H, H_{Ar}), 3.83 (s, 3H, H_{15}), 3.50-3.37 (m, 1H, $\text{H}_{17,21}$), 3.28-3.18 (m, 1H, $\text{H}_{17,21}$), 2.88-2.77 (m, 2H, $\text{H}_{17,21}$), 1.91-1.50 (m, 6H, $\text{H}_{18,19,20}$). $^{13}\text{C-APT RMN}$ ($\text{CD}_3\text{C}(\text{O})\text{CD}_3$, 75 MHz) δ 165.6 (s, 1C, C_{11}), 128.3 (s, 1C, C_q), 122.8 (s, 1C, C_6), 120.6 (s, 1C, C_3), 118.9 (s, 1C, C_2), 112.8 (s, 1C, C_q), 112.2 (s, 1C, C_1), 100.1 (s, 1C, C_8), 51.4 (s, 1C, C_{15}), 51.2 (s, 2C, $\text{C}_{17,21}$), 27.8 (s, 2C, $\text{C}_{18,20}$), 24.9 (s, 1C, C_{19}), 14.9 (s, 1C, C_{22}). HRMS (ESI-QTOF) m/z (%): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculado $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_2$ 281.1260; encontrado: 281.1253.



***N,N*-dietil-1-fenilpirrolo[1,2-*a*]quinolin-3-amina (44)**

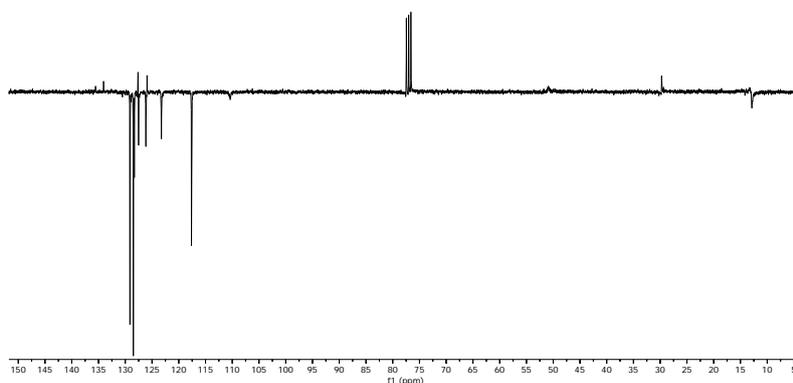
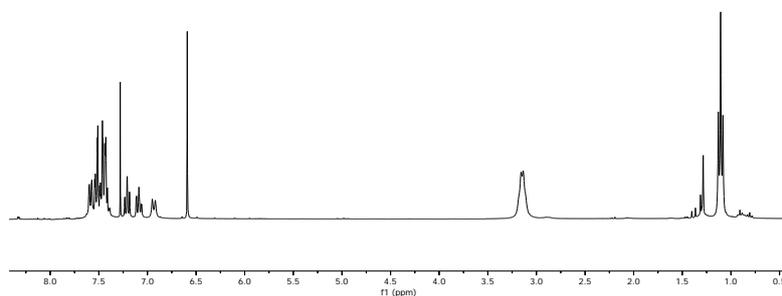


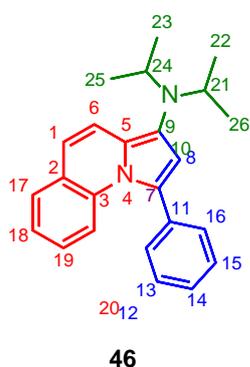
44

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.64-7.37 (m, 8H, H_{Ar}), 7.25-7.17 (m, 1H, H_{Ar}), 7.13-7.05 (m, 1H, H_{Ar}), 6.93 (d, $^1J_{\text{H-H}} = 9.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.59 (s, 1H, H_8), 3.24-3.04 (m, 4H, $\text{H}_{20,21}$), 1.11 (t, $^1J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 6H, $\text{H}_{23,24}$).

$^{13}\text{C-APT RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 135.6 (s, 1C C_q), 134.1 (s, 1C C_q), 129.1 (s, 2C C_{Ar}), 128.5 (s, 2C, C_{Ar}), 128.3 (s, 1C, C_{Ar}), 127.6 (s, 1C, C_q), 127.5 (s, 1C, C_{Ar}), 126.1 (s, 1C, C_{Ar}), 125.9 (s, 1C, C_q), 123.2 (s,

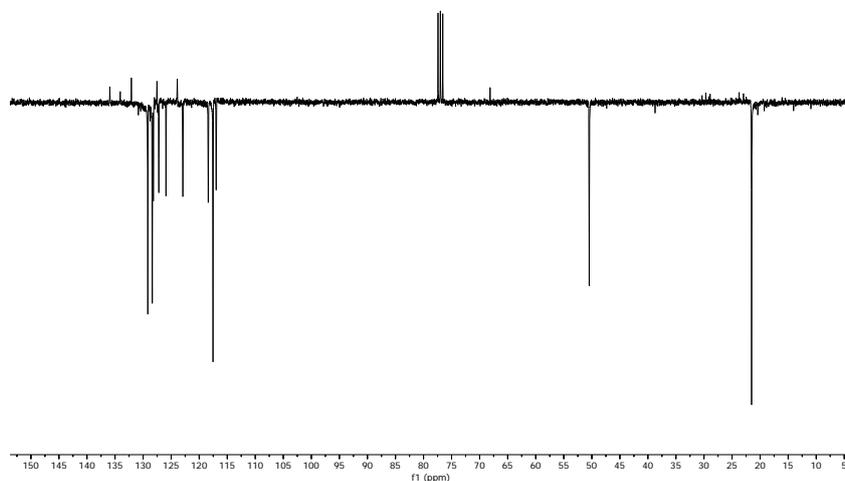
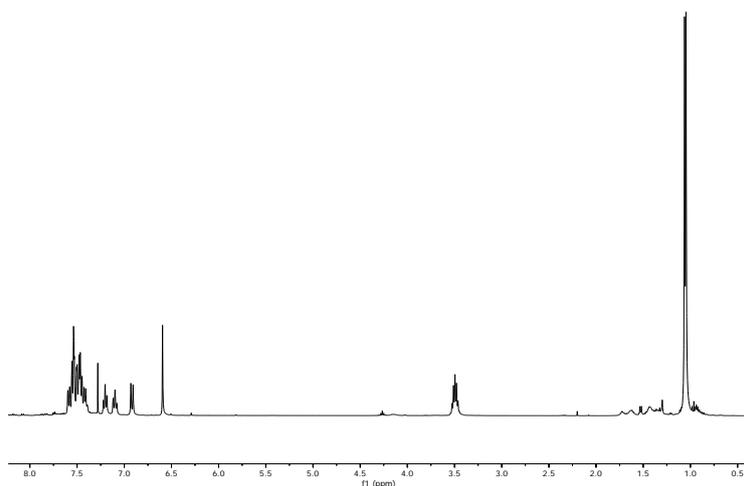
1C, C_{Ar}), 117.6 (s, 1C, C_{Ar}), 117.6 (s, 1C, C_{Ar}), 110.4 (s, 1C, C_{Ar}), 29.69 (s, 2C, $\text{C}_{21,22}$), 12.8 (s, 2C, $\text{C}_{23,24}$). HRMS (ESI-QTOF) m/z (%): $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2$ 315.1856; encontrado: 315.1846.



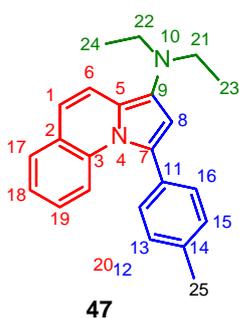
***N,N*-diisopropil-1-fenilpirrolo[1,2-*a*]quinolin-3-amina (46)**


^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.60-7.41 (m, 8H, H_{Ar}), 7.20 (t, $^1J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.10 (t, $^1J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.92 (d, $^1J_{\text{H-H}} = 9.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.59 (s, 1H, H_8), 3.59-3.41 (m, 2H, $\text{H}_{21,24}$), 1.05 (d, $^1J_{\text{H-H}} = 6.4$ Hz, 12H, $\text{H}_{22,23,25,26}$). **^{13}C -APT RMN** (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 135.9 (s, 1C, C_q), 134.1 (s, 1C, C_q), 132.1 (s, 1C, C_q), 129.2 (s, 2C, C_{Ar}), 128.4 (s, 2C, C_{Ar}), 128.2 (s, 1C, C_{Ar}), 127.5 (s, 1C, C_q), 127.2 (s, 1C, C_{Ar}), 125.9 (s, 1C, C_{Ar}), 123.9 (s, 1C, C_q), 122.9 (s, 1C, C_{Ar}), 118.4 (s, 1C,

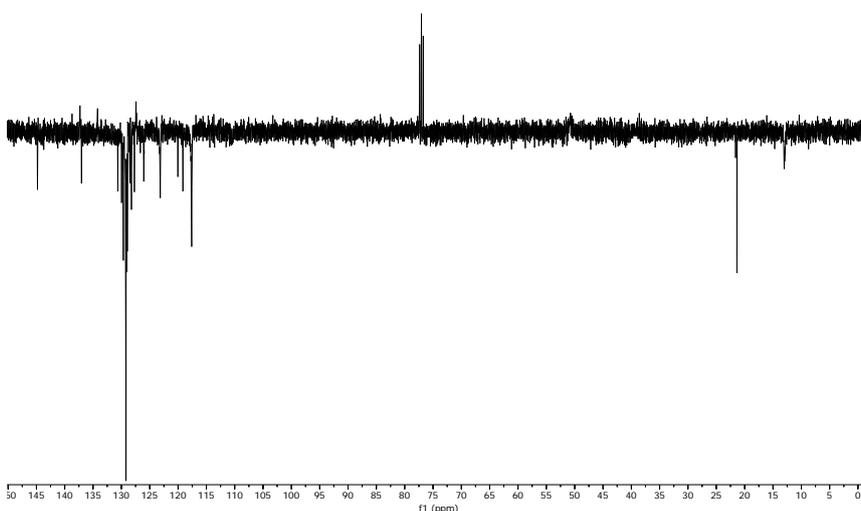
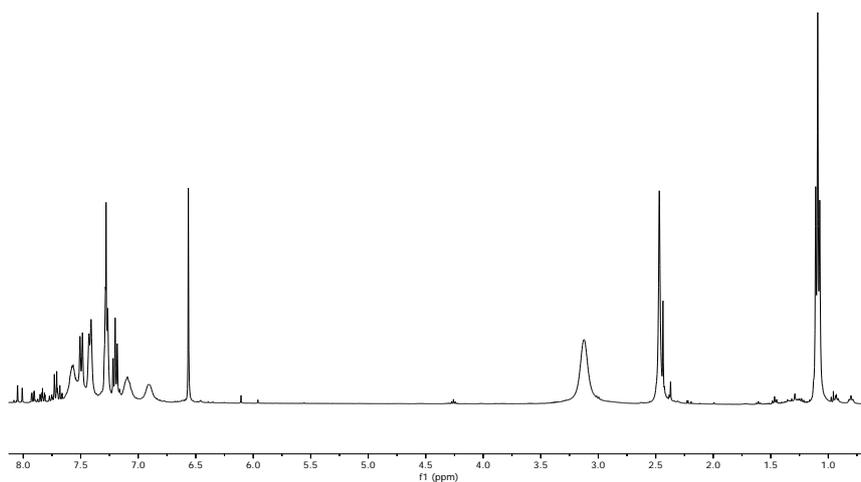
C_{Ar}), 117.5 (s, 2C, C_{Ar}), 117.0 (s, 1C, C_{Ar}), 50.5 (s, 2C, $\text{C}_{21,24}$), 21.5 (s, 4C, $\text{C}_{22,23,25,26}$). HRMS (ESI-QTOF) m/z (%): $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2$ 343.2169; encontrado: 343.2185.



***N,N*-dietil-1-*p*-tolilpirrolo[1,2-*a*]quinolin-3-amina (47)**



$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.56-7.49 (m, 3H, H_{Ar}), 7.41 (d, $^1J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.26 (d, $^1J_{\text{H-H}} = 7.87$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.19 (t, $^1J_{\text{H-H}} = 7.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.08 (t, $^1J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.89 (d, $^1J_{\text{H-H}} = 9.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.55 (s, 1H, H_8), 3.17-3.05 (m, 4H, $\text{H}_{21,22}$), 2.46 (s, 3H, H_{25}), 1.08 (t, $^1J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 6H, $\text{H}_{23,24}$). **$^{13}\text{C-APT RMN}$** (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 137.4 (s, 1C, C_q), 134.2 (s, 1C, C_q), 132.6 (s, 1C, C_q), 129.2 (s, 2C, C_{Ar}), 129.1 (s, 2C C_{Ar}), 128.2 (s, 1C, C_{Ar}), 127.4 (s, 1C, C_q), 126.1 (s, 1C, C_{Ar}), 125.9 (s, 1C, C_q), 123.2 (s, 1C, C_{Ar}), 117.6 (s, 2C, C_{Ar}), 110.2 (s, 1C, C_{Ar}), 51.0 (s, 2C, $\text{C}_{21,22}$), 21.3 (s, 1C, C_{25}), 12.8 (s, 2C, $\text{C}_{23,24}$). HRMS (ESI-QTOF) m/z (%): $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2$ 329.2012; encontrado: 329.2002.



2.8.4. Estudios Biológicos

2.8.4.1. Estudio de la actividad citotóxica.

Método del MMT (reducción metabólica del bromuro de 3-(4,5dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol).

El método del MTT se utiliza para determinar el posible efecto citotóxico de los complejos sobre células tumorales ó cultivos primarios de células normales. Para el estudio de los complejos se utilizaron las células tumorales humanas:

A549: células de adenocarcinoma alveolar humano.

HCT 116 WT, Wild Type: células epiteliales de carcinoma colorectal humano; presentan una mutación en el codón 13 del proto-oncogen Ras. Para el estudio de muerte celular fueron utilizadas junto a la cepa DKO.

HCT 116 DKO, Double Knock Out: células epiteliales de carcinoma colorectal humano donadas por Vidal Jarauta, a las cuales se les ha suprimido el gen Bax y el gen Bak se ha silenciado mediante shRNA. El DKO de Bax y Bak bloquea completamente la apoptosis por vía mitocondrial.

MiaPaca2: células de adenocarcinoma pancreático humano.

Jurkat: es una línea celular inmortalizada de linfocitos T obtenida de la sangre periférica de un niño de 14 años con leucemia linfoide aguda (LLA) la cual fue establecida a finales de los años 70.

Los pasos previos a la técnica MTT son:

1. Crecimiento celular en el medio de cultivo.
2. Cuenta de las células del cultivo.
3. Siembra de las células en placas “multi-well” de cultivo.
4. Adición de los complejos en estudio.
5. Técnica MTT.

Todo este proceso se realiza en condiciones estrictamente estériles.

1. Crecimiento celular.

Para el cultivo de las células elegidas se utiliza un medio de cultivo que cubra las necesidades fisiológicas necesarias para el crecimiento de las células:

- Medio Mínimo Esencial de Eagle (MEM). Es el medio de uso más corriente. Se usa para casi todo tipo de cultivos y requiere la adición de suero (10 %).
- Medio MEM modificado por Dulbecco (DMEM). Contiene mayor concentración de aminoácidos y vitaminas.

Todo medio de cultivo está formado por los siguientes elementos:

1. Disoluciones salinas.
2. Aminoácidos.
3. Vitaminas. El medio MEM sólo aporta vitaminas del grupo B, siendo los demás grupos aportados por el suplemento de suero. En medios más definidos se aportan todas las vitaminas. La limitación de vitaminas se manifiesta en la supervivencia de las células y en la reducción de la tasa de crecimiento más que en la densidad celular.
4. Otros suplementos orgánicos de bajo peso molecular.
5. Hormonas y factores de crecimiento (suero). El tipo de suero empleado en este caso es suero bovino fetal (SBF).
6. Inhibidores del crecimiento de los contaminantes (antibióticos y antifúngicos). La combinación utilizada en este estudio es P/S: Penicilina (100 U/ml)/Streptomycin (100 µg/ml) (combinación anti-microbiana).

Para obtener el cultivo celular:

- Se aspira el medio del flash (ver figura 169) y se lava con 2x5 ml de PBS (tampón fosfato salino) para eliminar las células muertas.
- Se aspira el PBS y se añaden 2 ml de tripsina (enzima digestiva que disgrega las células de la pared del flash). Se incuba a 37°C durante 5 minutos.

- Se añaden X ml del medio de cultivo de cada célula y se aspira con una pipeta Pasteur: esta es nuestra suspensión celular (cultivo líquido).

Añadimos 1 o 2 ml del cultivo celular en un nuevo flash, añadimos 20 ml de medio e incubamos a 37°C durante 48 horas.

Preparación de PBS (tampón fosfato salino)

Se prepara una disolución 10 veces concentrada (PBS 10x) según la siguiente receta:

- Cloruro sódico 80 g
- Cloruro potásico 2 g
- Fosfato sódico 11.5 g
- Fosfato de potasio 2 g
- Agua destilada 900 g

En un matraz aforado, se ajusta el volumen a 1 litro con agua destilada y se ajusta el pH a 7.2. Se conserva a temperatura ambiente.

Para preparar el PBS se disuelven 100 ml de PBS 10x en 900 ml de agua destilada. Se conserva a temperatura ambiente.

2. Cuenta de las células del cultivo líquido.

Para contar las células de un cultivo líquido se utiliza la cámara de Neubauer.

La cámara de Neubauer es una cámara de contaje adaptada al microscopio. Se trata de un portaobjetos con una depresión en el centro, en el fondo de la cual se ha marcado, con la ayuda de un diamante, un cuadrado con una separación entre dos líneas consecutivas de forma que cuando se cubre con un cubreobjetos se conoce el volumen que cabe en su interior (0.1µl). Se agrega una gota del cultivo entre estas dos placas y se observa al microscopio óptico la cantidad de células presentes en el cuadrado dibujado.

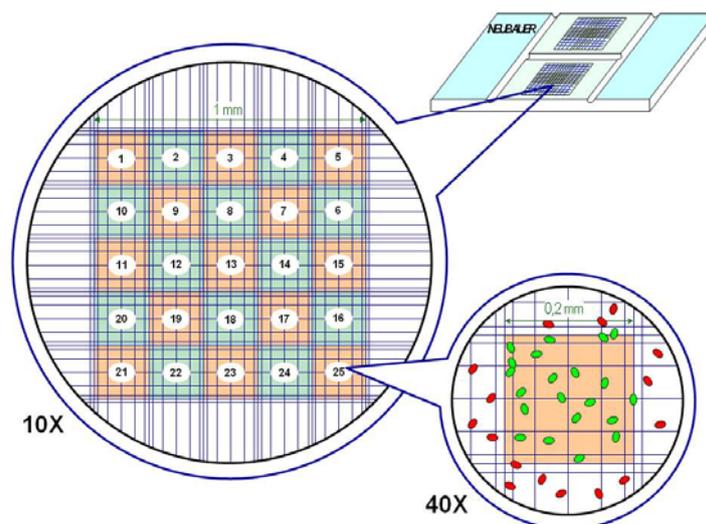


Figura 2.97. Ejemplo de cámara de Neubauer para el conteo de células.

Conociendo el número de células contenidas en el cuadrado y el volumen de líquido que admite la cámara de Neubauer, se calcula la concentración de células por unidad de volumen de la disolución de medio de cultivo inicial.

3. Cultivo celular en placas multi-well.

A partir del cultivo celular inicial se hace la dilución necesaria para tener la concentración adecuada para el cultivo de las células tumorales en placas multi-well (96 pocillos).

1. Se añaden 0.1 ml de la dilución en cada pocillo, y se incuba durante 2 horas a 37 °C para que las células se fijen en el fondo de los pocillos.
2. Se añaden 100 µl del medio de cultivo (DMEM o RPMI) y se incuba a 37 °C durante 48 horas.
3. Se elimina el medio y se añaden 100 µl de los complejos en estudio en distintas concentraciones.

Para las disoluciones de nuestros complejos empleamos el medio adecuado para cada tipo de células (DMEM o RPMI) a partir de disoluciones en DMSO 1M. El rango de concentraciones estudiado fue de 1µM a 25 µM.

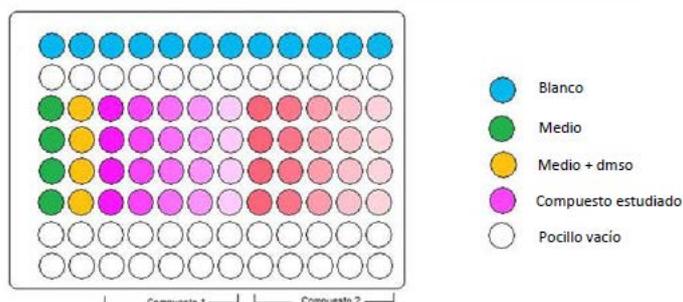


Figura 2.98. Ejemplo de distribución de los complejos en estudio en una placa “multi-well”.

4. Adición de los compuestos en estudio.

Se incuban los compuestos con las células tumorales a 37 °C durante 48 h, tiempo tras el cual se procede a realizar el ensayo del MTT.

5. Ensayo del MTT.

Este ensayo se basa en la reducción metabólica del bromuro de 3-(4,5dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol (MTT) realizada por la enzima mitocondrial succinato-deshidrogenasa en un compuesto coloreado de color azul (formazán), permitiendo determinar la funcionabilidad mitocondrial de las células tratadas. Este método ha sido muy utilizado para medir supervivencia y proliferación celular. La cantidad de células vivas es proporcional a la cantidad de formazán producido.

Para realizar el ensayo:

1. Se elimina el medio con los compuestos de los pocillos y se añade 10 µl de disolución MTT en cada uno de los pocillos.
2. Se incuba a 37 °C durante 2 h.
3. Se elimina el medio y se añade DMSO
4. Se agita
5. Se lee la absorbancia a 570 nm.

Cada ensayo se realiza por triplicado y con controles de medio como blanco. Los valores de comparación se hacen sobre una base de 50 % de inhibición de crecimiento (IC₅₀) en las células tratadas con los agentes específicos.

2.8.4.2. Estudio de la muerte celular.

Para el trabajo con células Jurkat se utilizaron placas de 24 pocillos y sembradas a $5 \cdot 10^4$ células por pocillo (500 μ L). Tras 24 horas de incubación se añadieron a la mitad de los pocillos un inhibidor general de caspasas (z-VAD-fmk) quedando este a una concentración de 50 μ M. Una hora más tarde, se añadía el compuesto a estudiar a diferentes concentraciones, 10 μ M y 20 μ M.

Tras un día en el incubador, se recogía el medio de cada pocillo en un tubo eppendorf (para tomar las células muertas) y se tripsinizaban las células vivas que quedaban pegadas al pocillo, una vez separadas, las células de cada pocillo se depositaban en el tubo dónde se había recogido previamente el medio de cultivo y las células muertas.

Como sonda de marcaje se utilizó la Anexina V. La fosfatidilserina es un fosfolípido que usualmente se encuentra en el interior de la membrana plasmática, no obstante, durante el proceso de apoptosis, esta es translocada a la capa exterior como un factor señalizador para que los macrófagos fagociten la célula. De modo que pueden utilizarse sondas que se unan específicamente a la fosfatidilserina para marcar células apoptóticas, en nuestro caso la sonda que reconoce a este fosfolípido es la anexinaV, la cual se produce de forma recombinante unida al fluoróforo DY634, su fluorescencia es detectada por el canal FL-4 del citómetro.

2.9. Referencias

- ¹ a) D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 39-92; b) P. de Frémont, N. Marion, S. P. Nolan, *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, *253*, 862-892.
- ² a) M. Herrmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1855**, *95*, 211-225; b) W. von E. Doering, A. K. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 6162-6165.
- ³ A. Igau, H. Grützmacher, A. Baceiredo, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 6463-6466.
- ⁴ G. C. Fortman, S. P. Nolan, *Chem Soc Rev.* **2011**, *40*, 5151-5169.
- ⁵ A. J. Arduengo III, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 361-363.
- ⁶ R. Castarlenas, *Rev. Real Academia de Ciencias Zaragoza*, **2011**, *66*, 7-29.
- ⁷ R. R. Schrock, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 145-180.
- ⁸ S. Díez-González, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 3612
- ⁹ a) W. W. Schoeller, D. Eisner, S. Grigoleit, A. B. Rozhenko, A. Alijah, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 10115; b) Y. Canac, M. Soleilhavoup, S. Conejero, G. Bertrand, *J. Organomet. Chem.*, **2004**, *689*, 3857.
- ¹⁰ J. F. Harrison, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 4112.
- ¹¹ K. K. Irikura, W.A. Goddard, J. L. Beauchamp, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 48.
- ¹² a) E. O. Fischer, A. Maasböl, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1964**, *3*, 580-581; b) E. O. Fischer, A. Maasböl, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1964**, *76*, 6162-6165.
- ¹³ R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 6796-6797.
- ¹⁴ A. J. Elías, *Resonance*, **2008**, 456-467.
- ¹⁵ a) V. Lavallo, G. D. Frey, B. Donnadieu, M. Soleilhavoup, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 5224-5228; b) X. Zeng, G. D. Frey, S. Kousar, G. Bertrand, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3056-3060; c) V. Lavallo, G. D. Frey, S. Kousar, B. Donnadieu, G. Bertrand, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2007**, *104*, 13569-13573; d) X. Zeng, G. D. Frey, R. Kinjo, B. Donnadieu, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 8690-8696; e) X. Zeng, M. Soleilhavoup, G. Bertrand, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3166-3169; f) X. Zeng, R. Kinjo, B. Donnadieu, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 942-945.
- ¹⁶ C. Bartolomé, M. Carrasco-Rando, S. Coco, C. Cordovilla, J. M. Martín-Álvarez, P. Espinet, *Inorg. Chem.*, **2008**, *47*, 1616-1624.

- ¹⁷ C. Bartolomé, Z. Ramiro, P. Pérez-Galán, C. Bour, M. Raducan, A. M. Echavarren, P. Espinet, *Inorg. Chem.*, **2008**, *47*, 11391–11397.
- ¹⁸ C. Bartolomé, D. García-Cuadrado, Z. Ramiro, P. Espinet, *Organometallics*, **2010**, *29*, 3589-3592.
- ¹⁹ F. Bonati, G. Minghetti, *Synth. Inorg. Met.Org. Chem.*, **1971**, *1*, 299-302.
- ²⁰ a) F. Bonati, G. Minghetti, *J. Organomet. Chem.*, **1973**, *59*, 403-410; b) F. Bonati, G. Minghetti, *Gazz. Chim. Ital.*, **1973**, *103*, 373-386.
- ²¹ a) R. A. Michelin, A. J. L. Pombeiro, M. F. C. Guedes da Silva, *Coord. Chem. Rev.*, **2001**, *218*, 75–112; b) J. Vignolle, X. Cattoe, D. Bourissou, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 3333–3384.
- ²² R. Usón, A. Laguna, J. Vicente, J. García, B. Bergareche, P. Brun, *Inorg. Chim. Acta.*, **1978**, *28*, 237-243.
- ²³ A. S. K. Hashmi, T. Hengst, C. Lothschütz, F. Rominger, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 1315-1337.
- ²⁴ L. M. Slaughter, *ACS Catal.*, **2012**, *2*, 1802-1816.
- ²⁵ E. R. T. Tiekink. *Gold Bull.* **2003**, *36*, 117–124.
- ²⁶ P. I. da Silva Maia, V. M. Deflon, U. Abram, *Future Med. Chem.*, **2014**, *6*, 1515–1536.
- ²⁷ S. J. Berners-Price, A. Filipovska, *Metallomics*, **2011**, *3*, 863–873.
- ²⁸ I. Ott, *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, *253*, 1670–1681.
- ²⁹ B. Bertrand, A. Casini, *Dalton Trans.*, **2014**, *43*, 4209–4219.
- ³⁰ T. Zou, C. T. Lum, C. N. Lok, J. J. Zhang, C. M. Che, *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, *44*, 8786–8801.
- ³¹ C. I. Yeo, K. K. Ooi, E. R. T. Tiekink, *Molecules*, **2018**, *23*, 1410.
- ³² R. Visbal, V. Fernández-Moreira, I. Marzo, A. Laguna, M. C. Gimeno, *Dalton Trans.*, **2016**, *45*, 15026–15033.
- ³³ A. Gutiérrez, L. Gracia-Fleta, I. Marzo, C. Cativiela, A. Laguna, M. C. Gimeno, *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 17054–17066.
- ³⁴ H. Goitia, Y. Nieto, M. D. Villacampa, C. Kasper, A. Laguna, M. C. Gimeno, *Organometallics*, **2013**, *32*, 6069–6078.

- ³⁵ O. Crespo, M. C. Gimeno, A. Laguna, C. Larraz, M. D. Villacampa, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 235–246.
- ³⁶ R. Czerwieniec, T. Hofbeck, O. Crespo, A. Laguna, M. C. Gimeno, H. Yersin, *Inorg. Chem.*, **2010**, *49*, 3764–3767.
- ³⁷ O. Crespo, M. C. Gimeno, P. G. Jones, A. Laguna, J. M. López-de-Luzuriaga, M. Monge, J. L. Pérez, M. A. Ramón, *Inorg. Chem.*, **2003**, *42*, 2061–2068.
- ³⁸ A. S. K Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 7896–7936.
- ³⁹ A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 3180–3211.
- ⁴⁰ A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 3410–3449.
- ⁴¹ Z. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3239–3265.
- ⁴² A. Arcadi, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3266–3325.
- ⁴³ E. Jiménez-Nuñez, A. Echavarren, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3326–3350.
- ⁴⁴ D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3351–3378.
- ⁴⁵ D. Garayalde, C. Nevado, *J. Org. Chem.*, **2011**, *7*, 767–780.
- ⁴⁶ A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 2448–2462.
- ⁴⁷ S. Sengupta, X. Shi, *ChemCatChem.*, **2010**, *2*, 609–619.
- ⁴⁸ I. J. B. Lin, C. S. Vasam, *Can. J. Chem.*, **2005**, *83*, 812–825.
- ⁴⁹ O. Schuster, L. Yang, H. G. Raubenheimer, M. Albrecht, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 3445–3478.
- ⁵⁰ S. Díez-González, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 3612–3676.
- ⁵¹ S. P. Nolan, *Acc. Chem. Res.*, **2011**, *44*, 91–100.
- ⁵² L. Oehninger, R. Rubbiani, I. Ott, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 3269–3284.
- ⁵³ W. Liu, R. Gust, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 755–773.
- ⁵⁴ R. Visbal, M. C. Gimeno, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 3551–3574.
- ⁵⁵ V. P. Boyarskiy, K. V. Luzyanin, V. Y. Kukushkin, *Coord. Chem. Rev.*, **2012**, *256*, 2029–2056.
- ⁵⁶ M. Barbazanges, L. Fensterbank, *ChemCatChem.*, **2012**, *4*, 1065–1066.

- ⁵⁷ C. Bartolomé, Z. Ramiro, D. García-Cuadrado, R. Pérez-Galán, M. Raducan, C. Bour, A. M. Echavarren, P. Espinet, *Organometallics*, **2010**, *29*, 951-956
- ⁵⁸ H. M. Landgraf, **1999**, Ed. H. Schmidbaur, John Wiley & Sons.
- ⁵⁹ I. Ott, *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, *253*, 1670-1681.
- ⁶⁰ E. Schuh, C. Pflüger, A. Citta, A. Folda, M. P. Rigobello, A. Bindoli, A. Casini, F. Mohr, *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 5518-5528.
- ⁶¹ B. Bertrand, A. S. Romanov, M. Brooks, J. Davis, C. Schmidt, I. Ott, M. O'Connell, M. Bochmann, *Dalton Trans.*, **2017**, *46*, 15875.
- ⁶² S. Montanel-Pérez, R. Elizalde, A. Laguna, M. D. Villacampa and M. C. Gimeno, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2019**. <https://doi.org/10.1002/ejic.201900606> (en prensa).
- ⁶³ E. R. T. Tiekink, *Bioinorg. Chem. Appl.*, **2003**, *1*, 53-67.
- ⁶⁴ J. C. Lima, L. Rodríguez, *Anticancer Agents Med. Chem.*, **2011**, *11*, 921-928.
- ⁶⁵ L. Ortego, F. Cardoso, S. Martins, M. F. Fillat, A. Laguna, M. Meireles, M. D. Villacampa, M. C. Gimeno, *J. Inorg. Biochem.*, **2014**, *130*, 32-37.
- ⁶⁶ O. Crespo, M. C. Gimeno, A. Laguna, S. Montanel-Pérez, M. D. Villacampa, *Organometallics*, **2012**, *31*, 5520-5526.
- ⁶⁷ a) R. L. White-Morris, M. M. Olmstead, A. L. Balch, O. Elbjeirami, M. A. Omary, *Inorg. Chem.*, **2003**, *42*, 6741-6748; b) A. S. K. Hashmi, Y. Yu, F. Rominger, *Organometallics.*, **2012**, *31*, 895-904; c) J. A. McCleverty, M. M. M. da Mota, *J.C.S. Dalton.*, **1973**, 2571-2574.
- ⁶⁸ A. S. K. Hashmi, T. Hengst, C. Lothschütz, F. Rominger, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 1315-1337.
- ⁶⁹ P. Marshall, R. L. Jenkins, W. Clegg, R. W. Harrington, S. K. Callear, S. J. Coles, I. A. Fallis, A. Dervisi, *Dalton Trans.*, **2012**, *41*, 12839-12846
- ⁷⁰ A. M. Echavarren, P. Espinet, *Inorg. Chem.*, **2008**, *47*, 11391-11397.
- ⁷¹ R. I. Whit-Morris, M. M. Olmstead, A. L. Balch, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 1033-1040
- ⁷² a) O. Dada, D. Curran, C. O'Beirne, H. Müller-Bunz, X. Zhu, M. Tacke, *J. Organomet. Chem.*, **2017**, *840*, 30-37; b) R. Visbal, V. Fernández-Moreira, I. Marzo, A. Laguna, M. C. Gimeno, *Dalton Trans.*, **2016**, *45*, 15026-15033.
- ⁷³ J. Zhu, H. Bienaymé, *Multicomponent Reactions*, Eds. Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.

- ⁷⁴ R. P. Herrera, E. Marqués-López, *Multicomponent Reactions. Concepts and Applications for Design and Synthesis*, Eds. John Wiley & Sons, New Jersey, **2015**.
- ⁷⁵ C. Wei, Z. Li, C. J. Li, *Synlett*, **2004**, 1472–1483.
- ⁷⁶ W. Y. Yoo, L. Zhao, C. J. Li. *Aldrichimica Acta.*, **2011**, *44*, 43–51.
- ⁷⁷ V. A. Peshkov, O. P. Pereshivko, E. V. Van der Eycken, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 3790–3807.
- ⁷⁸ G. Abbiati, E. Rossi, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2014**, *10*, 481–513.
- ⁷⁹ K. Lauder, A. Toscani, N. Scalacci, D. Castagnolo, *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, 14091–14200.
- ⁸⁰ B. V. Rokade, J. Barker, P. J. Guiry *Chem. Soc. Rev.*, **2019**, *48*, 4766.
- ⁸¹ J. P. Guermont, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1953**, 386.
- ⁸² L. Zani, C. Bolm, *Chem. Commun.*, **2006**, 4263–4275.
- ⁸³ B. V. Rokade, P. J. Guiry, *ACS Catal.*, **2018**, *8*, 624–643.
- ⁸⁴ C. Wei, C. J. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 5638–5639.
- ⁸⁵ M. J. Campbell, F. D. Toste, *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, 1369–1378.
- ⁸⁶ Langston, J. W.; Irwin, I.; Langston, E. B.; Forno, L. S. *Science*, **1984**, *225*, 1480–1482.
- ⁸⁷ J. J. Chen, D. M. Swope, *J. Clin. Pharmacol.*, **2005**, *45*, 878–894.
- ⁸⁸ J. Birks, L. Flicker, John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, **2003**; Vol. 1, p. 18
- ⁸⁹ M. Baranyi, P. F. Porceddu, F. Göllöncsér, S. Kulcsár, L. Otrókoci, A. Kittel, A. Pinna, L. Frau, P. B. Huleatt, M. L. Khoo, C. L. L. Chai, P. Dunkel, P. Mátyus, M. Morelli, B. Sperlágh, *Mol. Neurodegener.*, **2016**, *11*, 1–21.
- ⁹⁰ I. Bolea, A. Gella, M. Unzeta. *J. Neural. Transm.*, **2013**, *120*, 893–902.
- ⁹¹ C. Wei, C. J. Li. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 9584–9585.
- ⁹² M. L. Kantam, B. V. Prakash, C. R. V. Reddy, B. Sreedhar, *Synlett*, **2005**, 2329–2332.
- ⁹³ V. K. Y. Lo, Y. Liu, M. K. Wong, C. M. Che, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1529–1532.
- ⁹⁴ M. Kidwai, V. Bansal, A. Kumar, S. Mozumdar, *Green Chem.*, **2007**, *9*, 742–745.
- ⁹⁵ V. K. Y. Lo, K. K. Y. Kung, M. K. Wong, C. M. Che, *J. Organomet. Chem.*, **2009**, *694*, 583–591.
- ⁹⁶ B. T. Elie, C. Levine, I. Ubarretxena-Belandia, A. Varela-Ramírez, R. J. Aguilera, R. Ovalle, M. Contel, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2009**, 3421–3430.

- ⁹⁷ L. Lili, Z. Xin, G. Jinsen, X. Chunming, *Green Chem.*, **2012**, *14*, 1710–1720.
- ⁹⁸ K. K. Y. Kung, V. K. Y. Lo, H. M. Ko, G. L. Li, P. Y. Chan, K. C. Leung, Z. Zhou, M. Z. Wang, C. M. Che, M. K. Wong, *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, *355*, 2055–2070.
- ⁹⁹ S. Montanel-Pérez, R. P. Herrera, A. Laguna, M. D. Villacampa, M. C. Gimeno, *Dalton Trans.*, **2015**, *44*, 9052–9062.
- ¹⁰⁰ H. von Wachenfeldt, A. V. Polukeev, N. Loganathan, F. Paulsen, P. Röse, M. Garreau, O. F. Wendt, D. Strand, *Dalton Trans.*, **2015**, *44*, 5347–5353.
- ¹⁰¹ X. Zhang, A. Corma, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 4358–4361.
- ¹⁰² Y. Liu. *ARKIVOC*, **2014**, (*i*), 1–20.
- ¹⁰³ B. Sadowski, J. Klajn, D. T. Gryko, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 7804–7828.
- ¹⁰⁴ G. S. Singh, E. E. Mmatli, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5237–5257.
- ¹⁰⁵ B. Yan, Y. Liu. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 4323.
- ¹⁰⁶ I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 12050–12051.
- ¹⁰⁷ T. Schwier, A. W. Sromek, D. M. L. Yap, D. Chernyak, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 9868–9878.
- ¹⁰⁸ B. Yan, Y. Liu, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 4323–4326.
- ¹⁰⁹ I. V. Seregin, A. W. Schammel, V. Gevorgyan, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6876–6883.
- ¹¹⁰ R. R. Liu, S. C. Ye, C. J. Lu, B. Xiang, J. Gao, Y. X. Jia, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 4855–4858.
- ¹¹¹ X. Li, X. Xie, Y. Liu, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 3688–3699.
- ¹¹² X. Zhang, A. Corma, *Angew. Chemie*, **2008**, *47*, 23, 4358–4361
- ¹¹³ Y. Li, X. Chen, Y. Song, L. Fang, G. Zou, *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, 2046–2052.
- ¹¹⁴ J. Choi, J. Lim, F. M. Irudayanathan, H. S. Kim, J. Park, S. B. Yu, Y. Jang, G. C. E. Raja, K. C. Nam, J. Kim, S. Lee, *Asian J. Org. Chem.*, **2016**, *5*, 770–777.
- ¹¹⁵ S. Mishra, A. K. Bagdi, M. Ghosh, S. Sinha, *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 6672–6676.
- ¹¹⁶ M. Obst, A. Srivastava, S. Baskaran, B. Köning, *Synlett*, **2018**, *29*, 185–188.

- ¹¹⁷ Ss. Sakaguchi, T. Mizuta, M. Furuwan, T. Kubo, Y. Ishii, *Chem. Commun.*, **2004**, 1638-1639.
- ¹¹⁸ H. Tian, B. N. Cronstein, *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*, **2007**, *65*, 168-73.
- ¹¹⁹ C. Zhang, C. Hemmert, H. Gornitzka, O. Cuvillier, M. Zhang, R. W.-Y. Sun, *Chem. Med. Chem.*, **2018**, *13*, 1218–1229.
- ¹²⁰ C. Zhanga, M. L. Maddelein, R. W.-Y. Sun, H. Gornitzka, O. Cuvillier, C. Hemmert, *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, *157*, 320-332.
- ¹²¹ B. Bertrand, L. Stefan, M. Pirrotta, D. Monchaud, E. Bodio, P. Richard, P. Le Gendre, E. Warmerdam, M. H. de Jager, G. M.M. Groothuis, M. Picquet, A. Casini, *Inorg. Chem.*, **2014**, *53*, 42, 296-2303.
- ¹²² “World Health Organization Europe, Cancer, data and statics, 2018” [Online]. Disponible: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cancer/data-and-statistics> [Accedido: 24-Sept-2019].
- ¹²³ “Asociación Española Contra el Cáncer” [Online]. Disponible: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/que-es-cancer/factores-riesgo> [Accedido: 24-Sept-2019].
- ¹²⁴ “National Cancer Institute, NCI Dictionary of Cancer Terms” [Online]. Disponible: <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms> [Accedido: 24-Sept-2019].
- ¹²⁵ R. Visbal, A. Laguna, M. C. Gimeno, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 5642.
- ¹²⁶ J. F. Gonzalez-Pantoja, M. Stern, A. A. Jarzecki, E. Royo, E. Robles-Escajeda, A. Varela-Ramirez, R. J. Aguilera, M. Contel, *Inorg. Chem.*, **2011**, *50*, 11099.
- ¹²⁷ J. Fernandez-Gallardo, B. T. Elie, J. Florian, J. Sulzmaier, M. Sanau´, J. W. Ramos, M. Contel, *Organometallics*, **2014**, *33*, 6669.
- ¹²⁸ J. Fernández-Gallardo, B. T. Elie, T. Sadhukha, S. Prabha, M. Sanaú, S. A. Rotenberg, J. W. Ramos, M. Contel, *Chem. Sci.*, **2015**, *6*, 5269.
- ¹²⁹ C. K. Mirabelli, R. K. Johnson, D.T. Hill, L.F. Faucette, G. R. Girard, G. Y. Kuo, C. M. Sung, S.T. Crooke, *J. Med. Chem.*, **1986**, *29*, 218-223.

- ¹³⁰ M.C. Alley, D.A. Scudiero, A. Monks, M. L. Hursey, M. J. Czerwinski, D. L. Fine, B. J. Abbott, J. G. Mayo, R. H. Shoemaker, M. R. Boyd, *Cancer Res.*, **1988**, *48*, 589-601.
- ¹³¹ T. Mosmann, *J. Immunol. Methods*, **1983**, *65*, 55-63.
- ¹³² F. Denizot, R. Lang, *J. Immunol. Methods*, **1986**, *89*, 271-277.
- ¹³³ R. Supino, C. K. Atterwill, MTT Assays. Eds. *In Vitro Toxicity Testing Protocols. Methods in Molecular Biology™*, **1995**, vol 43. Humana Press.
- ¹³⁴ C. Marzano, V. Gandin, A. Folda, G. Scutari, A. Bindoli, M. P. Rigobello, *Free Rad. Biol. & Med.*, **2007**, *42*, 872-881.
- ¹³⁵ "ATCC, Cell Lines" [Online]. Disponible: https://www.lgcstandards-atcc.org/products/all/CCL-185.aspx?geo_country=es [Accedido: 24-Sept-2019].
- ¹³⁶ "ATCC, Cell Lines" [Online]. Disponible: https://www.lgcstandards-atcc.org/products/all/CCL-247.aspx?geo_country=es [Accedido: 24-Sept-2019].
- ¹³⁷ "ATCC, Cell Lines" [Online]. Disponible: <https://www.lgcstandards-atcc.org/products/all/CRM-CRL-1420.aspx> [Accedido: 24-Sept-2019].
- ¹³⁸ M. Montano, *Translational Biology in Medicine*, **2014**, 9-33.
- ¹³⁹ "ATCC, Cell Lines" [Online]. Disponible: https://www.lgcstandards-atcc.org/en/Services/Custom_Solutions/Cell_and_Microbial_Banking.aspx [Accedido: 24-Sept-2019].
- ¹⁴⁰ G. Kroemer, L. Galluzzi, P. Vandenabeele et al. Cell death and differentiation., **2009**, *16*, 3-11.
- ¹⁴¹ J. F. R. Kerr, A. H. Wyllie, A. R. Currie. *British Journal of Cancer.*, **1972**, *26*, 239-257.
- ¹⁴² "Natural Human Genoma Research Institute", Glossary of Genetic Terms [Online]. Disponible: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Apoptosis>, [Accedido: 24-Sept-2019].
- ¹⁴³ A. Blanco, G. Blanco, *Medical Biochemistry*, **2017**, Chapter 32 – Apoptosis, 791-796
- ¹⁴⁴ a) M. J. McKeage, L. Maharaj, S.J. Berners-Price. *Coord. Chem. Rev.*, **2002**, *232*, 127-135; b) K. P. Bhabak, B. J. Bhuyan, G. Mugesh. *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, 2099-2111.
- ¹⁴⁵ IncuCyte® Annexin V Red Reagent for apoptosis [Online]. Disponible: <https://eu-shop.essenbioscience.com/collections/frontpage/products/annexin-v-red-reagent-for-apoptosis> [Accedido: 24-Sept-2019].

¹⁴⁶ R. Usón, A. Laguna, M. Laguna, *Inorg. Synth.*, **1989**, 26, 85-91.

¹⁴⁷ a) R.L. White-Morris, M. M. Olmstead, A. L. Balch, O. Elbjeirami, M. A. Omary, *Inorg. Chem.*, **2003**, 42, 6741-6748; b) A. S. K. Hasmi, Y. Yu, F. Rominger, *Organometallics.*, **2012**, 31, 895-904; c) J. A. McCleverty, M. M. M. da Mota, *J.C.S. Dalton.*, **1973**, 2571-2574.

¹⁴⁸ C. Aguirre, M. C. Gimeno, A. Laguna, M. Laguna, J. M. López de Luzuriaga, F. Puente, *Inorg. Chim. Acta*, **208** (1993) 31-36.

Capítulo 3:

SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE CARBENOS N-HETEROCÍCLICOS

Capítulo 3: SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE CARBENOS N-HETEROCÍCLICOS

3.1. Introducción	175
3.1.1. Características de los NHCs	175
3.1.1.1 Complejos de NHC de oro (I)	177
3.1.1.2 Aplicaciones de los NHCs	182
Catálisis Homogénea con carbenos NHC de oro(I)	
Aplicaciones biológicas de complejos de oro (I) con ligandos NHC	
3.1.2. Características de los fosfonios	183
3.1.2.1 Fosfonios en medicina	183
3.1.2.2 Fosfonios en catálisis	185
3.2. Síntesis de Carbenos N-Heterocíclicos de Plata(I) y Oro(I) con grupos fosfonio.	189
3.3. Síntesis de Carbenos N-Heterocíclicos de oro(I) con grupos triazol.	215
3.4. Actividad Biológica sobre Células TumORAles Humanas	221
3.4.1. Estudio de la actividad citotóxica de carbenos de oro(I)	221
3.5. Conclusiones	227
3.6. Parte Experimental	228
3.7. Referencias	259

3.1. Introducción

Sin lugar a dudas, los carbenos N-heterocíclicos (NHCs) han tenido un gran impacto en la química organometálica durante los últimos años, su uso ha experimentado un incremento exponencial desde el aislamiento por Arduengo del primer carbeno con la capacidad para actuar como ligando en complejos organometálicos de metales de transición.^{1,2,3} Su gran atractivo recae en su fuerte capacidad σ dadora y en la gran variedad de sustituyentes que pueden unirse a los átomos de nitrógeno, pudiéndose así modular con gran precisión sus propiedades tanto estéricas como electrónicas. Los NHC de complejos de oro han despertado gran interés en el último tiempo debido a su gran variedad y numerosas aplicaciones.

3.1.1. Características de los NHCs

Podemos definir los NHCs como especies heterocíclicas que contienen un carbono carbénico y al menos un átomo de nitrógeno en su estructura.⁴ Los carbenos N-heterocíclicos de cinco miembros son los que más atención han recibido hasta el presente, en especial los derivados de imidazol, dihidroimidazol, benzimidazol y sales de triazol. No debemos olvidar tampoco otros ejemplos en los que el carbono carbénico está estabilizado por un nitrógeno y un heteroátomo como el oxígeno o azufre preparados a partir de sales de tiazol u oxazolio.

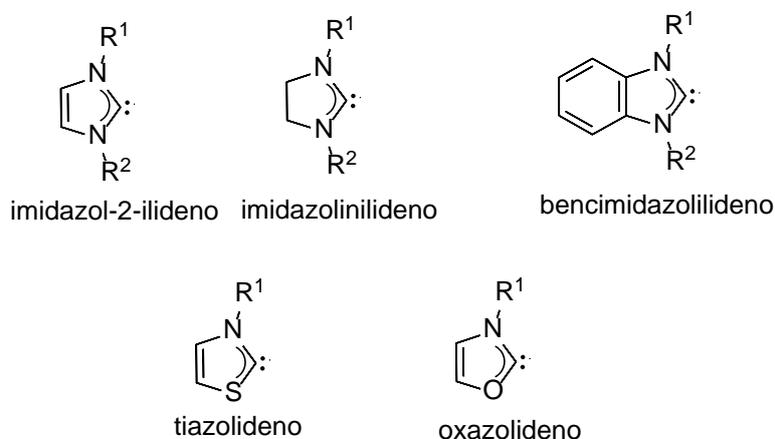


Figura 3.1. Ejemplos clásicos de carbenos N-heterocíclicos.

El extraordinario desarrollo de estos derivados se debe a la gran cantidad de diferentes procedimientos existentes para su síntesis, a su elevada estabilidad, y a la facilidad con la que éstos pueden ser funcionalizados. Es gracias a estas propiedades, que es posible introducir quiralidad en su estructura o preparar NHCs con diferentes funciones, que les permitan comportarse como ligandos polidentados.

Existen diversos métodos para generar ligandos NHC, aunque lo más habitual es hacerlo a partir de sales de imidazolio. El ligando NHC se puede preparar mediante su desprotonación con una base fuerte (KHMDS, tBuOK)^{5,6} o mediante la reacción con Ag_2O ,⁷ dando así lugar al carbeno libre o complejo de plata respectivamente. Los carbenos de plata se pueden utilizar posteriormente para transferir el carbeno a otros metales mediante una reacción de transmetalación.^{8,9}

Los NHCs poseen algunas propiedades electrónicas excepcionales que explican su extraordinaria estabilidad en comparación con los carbenos libres. El factor clave en la estabilidad de los carbenos N-heterocíclicos (NHCs) tipo Arduengo es la estabilización del carbeno por efecto de los dos nitrógenos que rodean al carbono carbénico. El orbital p vacío se ve estabilizado mediante donación de densidad electrónica por efecto mesomérico, mientras que el par electrónico no enlazante del orbital sigma se estabiliza debido a la retirada de carga por efecto inductivo.¹⁰ Además, los NHC tipo Arduengo se coordinan fuertemente a centros metálicos para formar complejos organometálicos con fuertes enlaces $\text{M}-\text{C}^2$. Los enlaces C-N en los carbenos NHCs tienen cierto carácter de doble enlace como se evidencia en las distancias de enlace encontradas para estructuras determinadas mediante difracción de Rayos X.

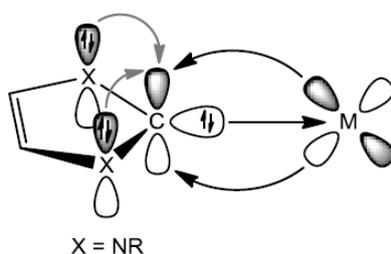


Figura 3.2. Retrodonación de densidad electrónica en el enlace M-C.

Debido a su especial forma de coordinación, este tipo de ligandos, activan y estabilizan los centros metálicos para su uso en diferentes procesos catalíticos. Estos procesos implican activaciones C-H y formaciones de enlace C-C, C-O y C-N. No sólo forman enlaces con los metales de transición, sino que también son capaces de formar enlaces con elementos de los grupos principales como berilio, azufre y yodo. También se han logrado preparar numerosos complejos carbénicos con metales como: Au(I), Au(III), Ag(I), Cu(I), Pd(II), Mn(II), Tc(I), Re(I), Fe(II), Ru(II), Os(II), Co(II), Rh(I), Ir(I), Ni(II), Hg(II) o Pt(II). Muchos de estos derivados muestran aplicaciones en diversos campos, como catálisis,^{2,11} materiales luminiscentes, cristales líquidos¹² o medicina^{13,14} (antimicrobianos y anticancerígenos). El estudio de complejos de Au(I) ha despertado gran interés debido a su uso en síntesis de productos farmacéuticos,¹⁵ cristales líquidos¹⁶ o dispositivos ópticos. Desde la última década se ha estudiado su poder catalítico en catálisis homogénea, obteniéndose interesantísimos resultados.^{17,18}

3.1.1.2. Aplicaciones de los NHCs

Catálisis Homogénea con carbenos NHC de oro(I)

Los complejos NHC de oro(I) son considerados potentes herramientas en síntesis orgánicas debido a su uso en catálisis homogénea. La fuerte capacidad σ -dadora de los ligandos NHCs hace que sus compuestos derivados sean más ricos en electrones que muchos otros catalizadores homogéneos de oro y que por tanto tengan una actividad catalítica única.

El primer ejemplo que se conoce de catálisis homogénea mediante un complejo NHC de oro(I) fue en el año 2003 en la reacción de hidratación del 3-hexino mediante el uso del complejo de oro(I) con el ligando NHC y un grupo acetato como catalizador, descrita por Herrman y colaboradores.¹⁹ En el ejemplo descrito en la bibliografía demostraron que los complejos NHC de oro(I) eran capaces de catalizar la adición de agua a alquinos no activados en presencia de un ácido de Lewis, como el tris-(pentafluorofenil)borano, como co-catalizador.

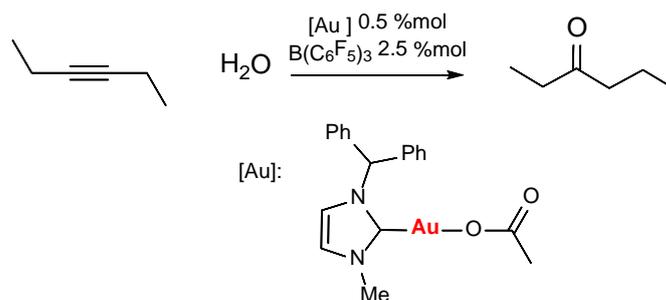


Figura 3.4. Hidratación de 3-hexino catalizada por un complejo NHC de oro(I).¹⁹

Desde entonces, los complejos NHCs de oro han sido utilizados con éxito en un amplio abanico de transformaciones orgánicas incluyendo cicloisomerizaciones,²⁰ hidrataciones de alquinos,¹⁹ transformaciones de ésteres propargílicos,²¹ activación de alquenos,²² activaciones de enlaces C-H en alcanos²³ y reacciones de cross-coupling.²⁴ Sin embargo, la importancia de los carbenos NHC de oro en catálisis no sólo es debida a su alta selectividad en estrategias de síntesis orgánica sino también debido a su capacidad de estabilizar intermedios de reacción en reacciones catalíticas, proporcionando así interesantísima información acerca de las diferentes etapas en los mecanismos de reacción.

Aplicaciones biológicas de complejos de oro (I) con ligandos NHC

Se ha descubierto que los complejos NHC de oro además de desarrollar un papel muy importante en catálisis,²⁵ también presentan interesantes aplicaciones biológicas.²⁶ El descubrimiento del cisplatino tuvo un gran impacto en el éxito clínico de agentes anticancerígenos; muchos fármacos basados en platino han demostrado ser muy efectivos contra diferentes líneas celulares tumorales, pero por contra presentan varias desventajas a la hora de su aplicación médica, provocando efectos secundarios no deseados.²⁷ Es por ello por lo que el diseño de ligandos orgánicos en la síntesis de nuevos fármacos antitumorales ha adquirido mucho interés en los últimos años. En particular, se ha encontrado que los metales de acuñar, especialmente la plata y el oro, son claves para este objetivo, mayoritariamente debido a sus características menos dañinas para el cuerpo humano en comparación con otros metales de transición. Además, se ha probado que el oro es también un metal activo contra otras enfermedades como la artritis reumatoide, malaria o SIDA.²⁸ Después del descubrimiento del auranofin, la

química medicinal del oro se ha desarrollado significativamente, llevando a muchos grupos de investigación a estudiar nuevas propiedades de derivados de oro. Particularmente, el uso de compuestos de oro en el tratamiento contra el cáncer ha crecido exponencialmente a lo largo de las últimas décadas y se han descrito numerosos estudios de complejos NHC de oro con propiedades antitumorales.²⁹

Una de las principales diferencias en la actividad antitumoral del cisplatino y los compuestos de oro(I) reside en su modo de acción; el cisplatino normalmente actúa en base a la interacción con el ADN,²⁷ mientras que la actividad antiproliferativa de los complejos de oro normalmente implica la inhibición de enzimas, especialmente de aquellas que contienen tioles. La fuerte afinidad de unión del oro con el azufre hace que algunas enzimas clave, como la tiorredoxina reductasa (TrxR), glutatión reductasa (GR) y la cisteín-proteasa, se conviertan en potenciales dianas para los complejos de oro anticancerígenos.^{30,31,32,33}

Un aspecto clave en el diseño de complejos metálicos antitumorales es su estabilidad bajo condiciones fisiológicas, ya que esto permitirá un mejor transporte y distribución a las células tumorales. Es por ello por lo que es necesario que los complejos con actividad antitumoral presenten fuertes enlaces metal-ligando; en el caso de los compuestos de oro, el fuerte enlace Au-C en los complejos NHC de oro(I) les hace inertes frente a grupos tioles con gran importancia biológica, dotándolos de una relativa estabilidad *in vivo*, por lo que poseen potenciales aplicaciones médicas.³⁴

En el campo de la química con aplicación médica, los carbenos N-heterocíclicos se han convertido en piezas clave debido a su menor toxicidad en comparación con otros ligandos como por ejemplo fosfinas, y también a su fácil funcionalización que hace que puedan atacar biomoléculas relevantes en la progresión del cáncer.³⁵

Mientras que la plata ha sido el metal más ampliamente estudiado para aplicaciones antimicrobianas, en el último tiempo también han despertado gran interés los complejos de oro. En 2004 Çetinkaya y colaboradores publicaron el primer informe de actividad antimicrobiana *in vitro* de una serie de complejos bis-NHC de oro(I) basados en imidazolinilidenos. Descubrieron que dichos compuestos eran efectivos contra una variedad de bacterias y hongos.³⁶ Mediante dicho estudio observaron también que variaciones en los sustituyentes del átomo de nitrógeno causaban una diferente

actividad antimicrobiana; los complejos con un grupo p-metoxibencilo eran activos en todas las cepas estudiadas a excepción de E. Coli.

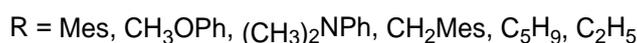
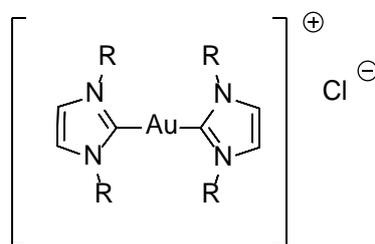


Figura 3.5. Carbenos NHC de oro(I) descritos por Çetinkaya con actividad antimicrobiana *in vitro*.³⁶

Un efecto similar fue observado por Özdemir y colaboradores en su estudio de las propiedades antibacterianas y fungicidas en una serie de compuestos cloro NHC de oro(I),³⁷ en los que los compuestos que contenían sustituyentes de tipo metoxi inhibían el crecimiento de bacterias gram-positivas mientras que no se observaba efecto alguno sobre bacterias gram-negativas u hongos.

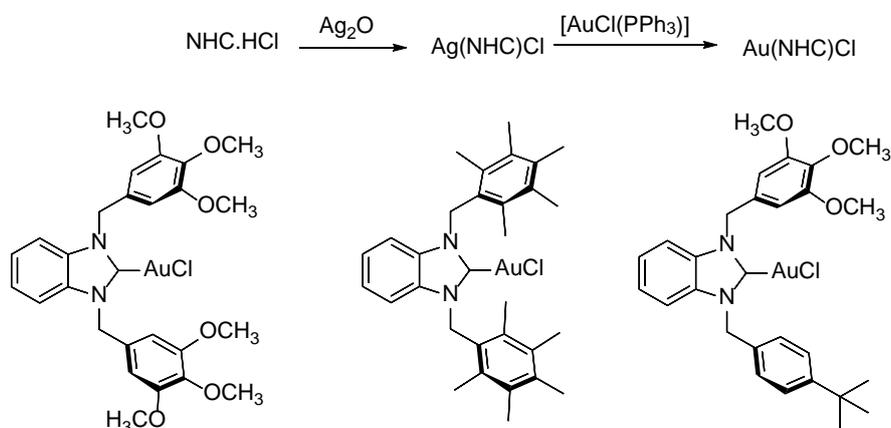


Figura 3.6. Complejos NHC de oro (I) con actividad antimicrobiana y fungicida descritos por Özdemir y colaboradores.³⁷

Cabe también destacar el trabajo de Berners-Price y colaboradores que describieron una serie de complejos bis NHC de oro(I) con una interesante actividad anticancerígena que inducían selectivamente apoptosis en células cancerígenas sin atacar las células sanas.^{38,39,40}

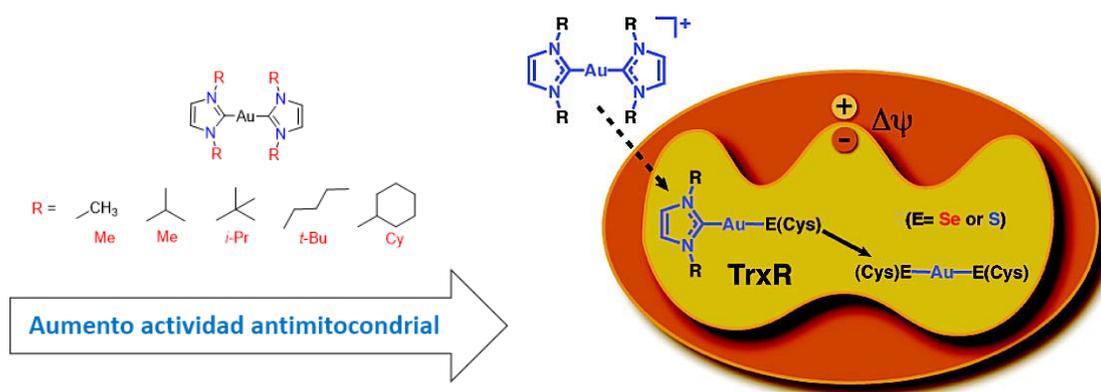


Figura 3.7. Complejos NHC de oro(I) con actividad antimicrobiana y fungicida desarrollados por Berners-Price y colaboradores.³⁹

Ott y colaboradores también realizaron un interesante estudio acerca de los efectos antiproliferativos de los complejos NHC de oro(I) y cómo éstos eran mayores para complejos catiónicos en comparación con complejos neutros; descubrieron que el hecho de que un complejo estuviese cargado positivamente aumentaba la asimilación de dicho compuesto por las células y en general aumentaba sus propiedades citotóxicas.⁴¹

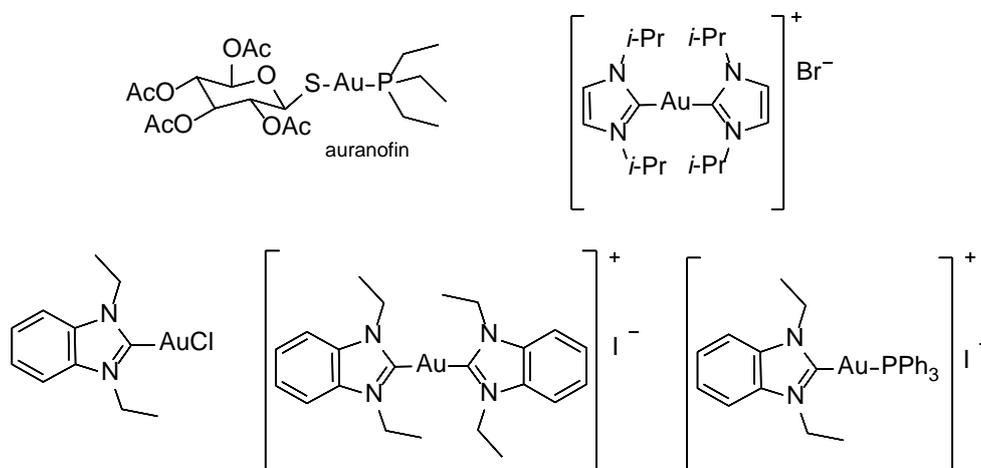


Figura 3.8. Ejemplos de complejos de oro(I) biológicamente activos estudiados por Ott y colaboradores.⁴¹

Por otro lado, cabe destacar también la importancia del átomo metálico en el mecanismo de actividad anticancerígena de complejos NHC; Mao y colaboradores llevaron a cabo un estudio en el que comparaban la diferente actividad proliferativa de dos complejos bis-NHC catiónicos con oro(I) y sus análogos con plata(I), concluyendo

que los complejos de oro(I) presentaban una mayor actividad antiproliferativa que aquellos de plata(I), confirmando por tanto la importancia del papel que desarrolla el metal en el modo de acción de dichos compuestos.⁴²

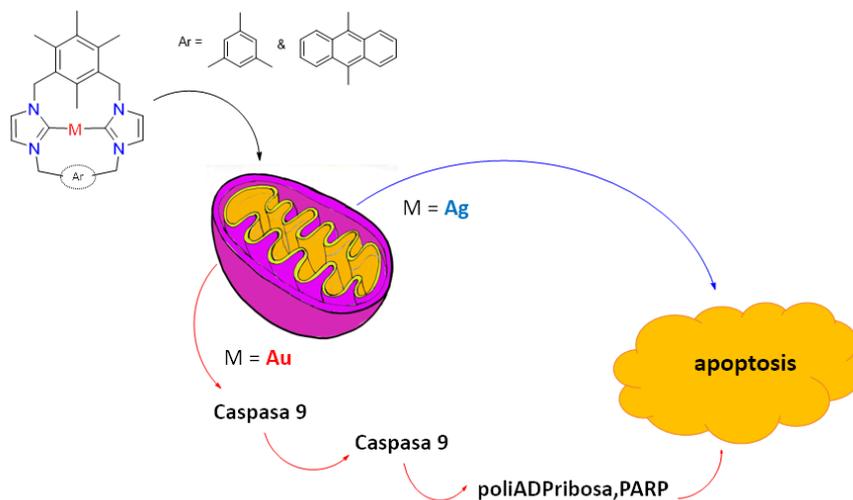


Figura 3.9. Modos de acción de complejos metálicos de oro(I) y plata(I) estudiados por Mao y colaboradores.⁴²

3.1.2. Características de los fosfonios

La funcionalización de carbenos NHC estables⁴³ aumentó rápidamente debido a su inmediata aplicación⁴⁴ en el campo de la química organometálica, la ciencia de los materiales y la catálisis homogénea. En las últimas décadas las sales cuaternarias con heteroátomos (QHS) con una carga positiva localizada o deslocalizada sobre heteroátomos como nitrógeno, fósforo o azufre han despertado gran interés debido a sus aplicaciones como reactivos, bio-, orgáno- y metalocatalizadores, disolventes ecológicos, compuestos biológicamente activos y nuevos materiales. Como consecuencia de su diversa utilidad se han llevado a cabo varias investigaciones toxicológicas incluyendo estudios microbiológicos y citotóxicos.^{45,46,47,48,49,50}

La introducción de un fragmento fosfina dentro de la estructura de un carbeno NHC permitió el desarrollo de una amplia variedad de sistemas heterolépticos, cuyas propiedades intrínsecas están relacionadas con la posición del sustituyente en el átomo de fósforo.⁵¹ El centro de fósforo puede sustituir o cooperar con el centro carbénico (posición C-2) dependiendo de si la fosfina está unida directamente a este carbono

carbénico o no. En el caso de que se encuentren directamente unidos, se produce la formación de un imidazolio de fosfina pobre en electrones, también conocido como un aducto NHC-fosfonio con poca capacidad dadora,⁵² o una sal de imidazolio-fosfino que podría actuar una vez desprotonado como un ligado P,C-bidentado.⁵³

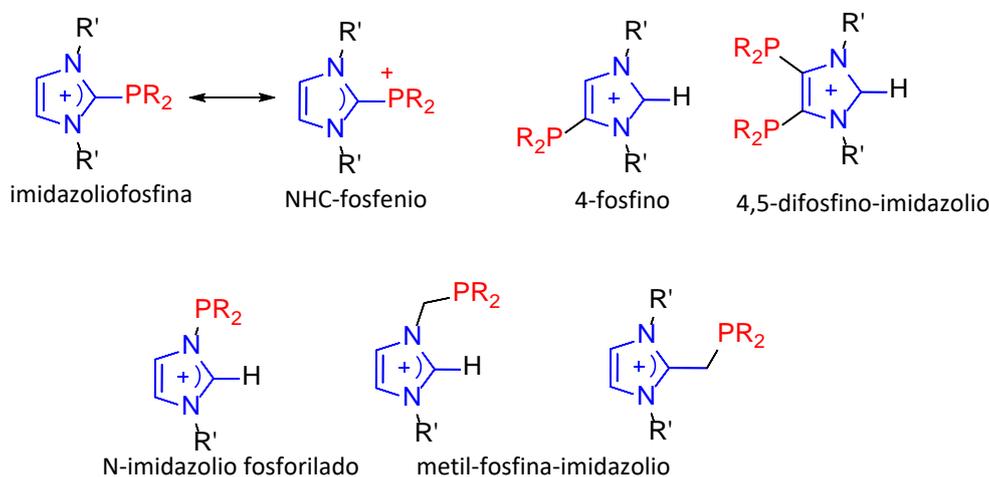


Figura 3.10. Derivados de fósforo basados en NHC.⁵¹

El fósforo también se puede introducir en estructuras de NHC como un fragmento fosfonio,⁵⁴ dando lugar a sales imidazolio-fosfonio dicatiónicas.⁵⁵ Se ha estudiado el efecto mesomérico y de carga en carbenos NHC modulando sus propiedades electrónicas.⁵⁶ César y colaboradores observaron que en caso de encontrarse la carga próxima al centro carbénico, dicha carga podría también influenciar las propiedades electrónicas.⁵⁷ Otro de los posibles beneficios de esta carga positiva reside en la capacidad de convertir fosfonios a fosfonio-ilidenos.⁵⁸

El estudio de la coordinación de fragmentos fosfonio a estructuras carbénicas de tipo NHCs así como el estudio de su coordinación a centros metálicos es todavía un interesantísimo campo de investigación por explotar, debido a sus propiedades intrínsecas, pero también gracias a sus prometedoras aplicaciones.

3.2.1.2.1 Fosfonios en medicina

Tanto en investigación médica como farmacéutica, los derivados QHS pueden calificarse como sales catiónicas lipofílicas, o cationes lipofílicos deslocalizados, lo que hace que, debido a la diferencia en los potenciales electronegativos de la membrana trans-

mitocondrial entre células cancerígenas y células sanas, se acumulen selectivamente en las mitocondrias de las células cancerígenas, particularmente en aquellas de origen humano.^{59,60,61,62} La selectividad in vitro encontrada hasta ahora presenta unos valores comprendidos entre 10 y 100 veces de selectividad frente a células sanas.⁶³ Es por ello por lo que estas sales lipofílicas han despertado un gran interés en el campo de la investigación citotóxica, son varias las sales de fosfonio que han sido estudiadas y cuyo comportamiento como interesantes agentes quimioterapéuticos selectivos ha sido descrito.^{64,65}

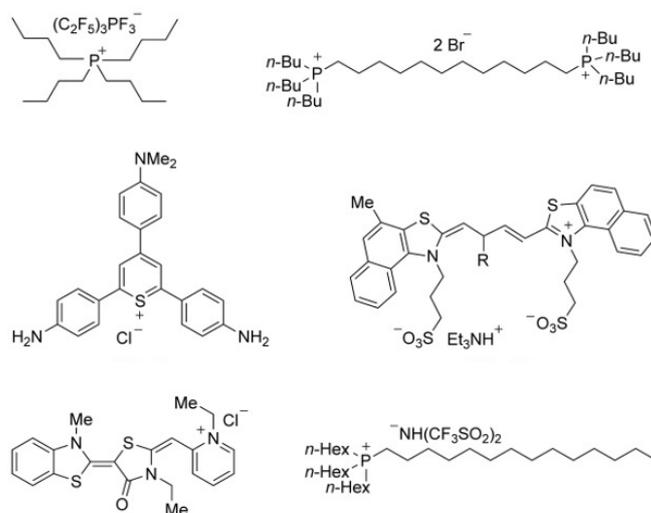


Figura 3.11. Sales catiónicas lipofílicas que contienen fósforo y azufre.⁶⁵

Se han empleado las líneas celulares HeLa y las dos líneas celulares de cáncer de colon HT-29 y CaCo-2 para estudiar la toxicidad de varios cationes QHS que contenían átomos de nitrógeno, concluyéndose que cuanto mayor era la longitud del sustituyente, mayor era la toxicidad de dicho compuesto. Además, Ranke y colaboradores llevaron a cabo el estudio de la influencia del contraión en su citotoxicidad.⁴⁸

La actividad biológica de las sales de fosfonio además de haber sido estudiada fue comparada con complejos orofosfina por Bodio y colaboradores, al comparar la actividad de uno de sus complejos orofosfina con una de sus sales de fosfonio (Figura 3.12.), observaron que para larvas de peces cebra, la sal de fosfonio poseía una mayor toxicidad; así como una mayor actividad antitumoral frente a las líneas celulares SW480, MDA-MB-231, MCF-7 y HCT-116.⁶⁶

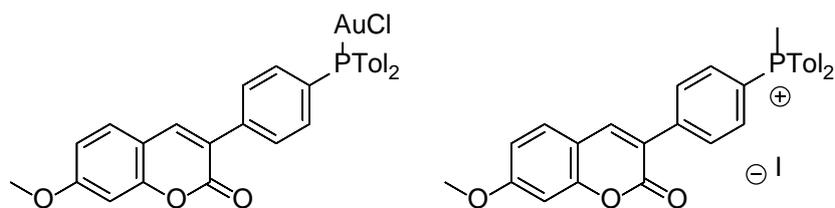


Figura 3.12. Complejo orofosfina y sal de fosfonio estudiadas por Bodio y colaboradores.⁶⁶

3.2.1.2 Fosfonios en catálisis

La aplicación más importante de sales cuaternarias, como las sales de amonio o de fosfonio, en química orgánica es la catálisis de transferencia de fase.⁶⁷

La catálisis de transferencia de fase es un tipo de catálisis orgánica en la cual se facilita la migración de un reactivo de una fase a otra donde tiene lugar la reacción;⁶⁸ constituye una herramienta sintética versátil en varios campos de la química orgánica ya que conlleva condiciones de reacción suaves, procedimientos experimentales simples y el uso de organocatalizadores no tóxicos,⁶⁹ es por ello por lo que ha sido empleada ampliamente como una herramienta sintética para procesos a nivel tanto de laboratorio como industrial. Los catalizadores de transferencia de fase son especialmente útiles en la química verde, ya que suelen ser solubles en agua, reduciendo así la necesidad de utilizar disolventes orgánicos.

Durante los últimos veinte años, la catálisis asimétrica de transferencia de fase utilizando organocatalizadores quirales ha despertado gran interés en la química sintética, pero en la mayoría de los casos se ha visto limitada a sales cuaternarias de amonio a pesar de que el primer ejemplo de transformación química asimétrica catalizada por una sal quiral cuaternaria de fosfonio fue descrito hace ya más de cincuenta años.⁶⁹ Teniendo en cuenta la abundancia estructural y diversidad estereoquímica de los compuestos con fósforo, es necesario explotar las sales cuaternarias de fosfonio como catalizadores quirales de fase abriendo así un interesantísimo campo de investigación.

Uno de los primeros ejemplos de sales de fosfonio quirales fue descrito por Manabe y colaboradores en 1998,⁷⁰ en dicho estudio se describieron los primeros ejemplos de

sales de fosonio que catalizaban quiralmemente reacciones de bencilación de β -ceto ésteres (Figura 3. 13)

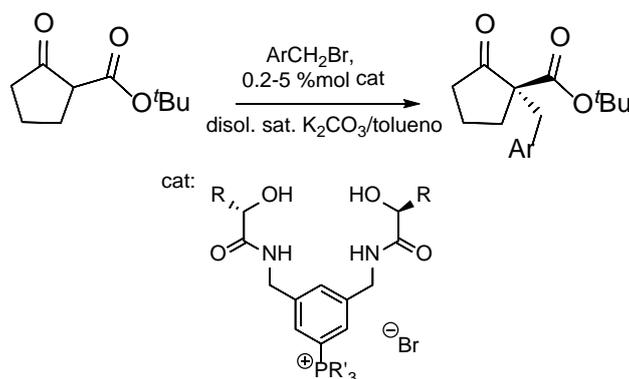


Figura 3.13. Sales de fosonio como catalizadores quirales de transferencia de fase descritas por Manabe.⁷⁰

Si bien esto constituyó un gran avance e innovación en el diseño de catalizadores de transferencia de fase, la explotación de las sales de fosonio en este ámbito fue ignorada por más de una década por la comunidad catalítica. No fue hasta 2007 que gracias a Maruoka y Ooi^{71,72} que se retomó el desarrollo de la investigación en este campo (Figura 3.14).

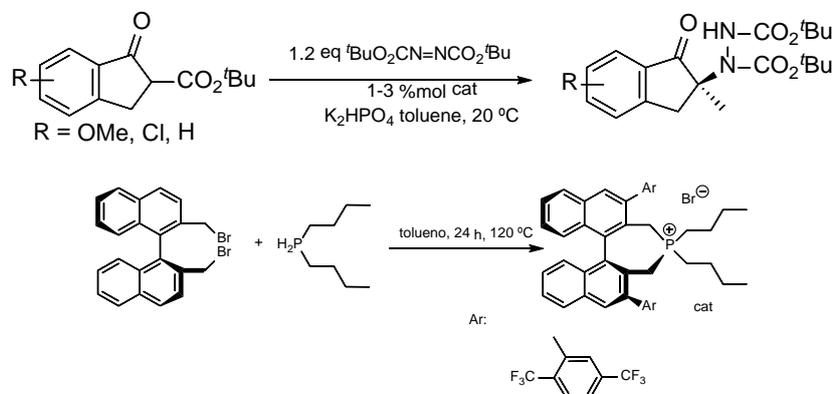


Figura 3.14. Aminación asimétrica catalizada por sales de fosonio descritas por Maruoka.⁷¹

Este gran vacío podría deberse a la creencia común de que las sales cuaternarias de tetraalquilfosonio no pueden ser utilizados como catalizadores de transferencia de fase de confianza, ya que forman ilidenos bajo condiciones básicas, condiciones normalmente requeridas para las reacciones de transferencia de fase.⁷¹ Es por ello por lo que las sales de fosonio para catálisis de transferencia de fase han de ser diseñadas de tal manera que no exista ningún hidrógeno lábil para producirse la desprotonación del mismo, o bien llevar a cabo las reacciones bajo condiciones que no favorezcan la

formación de ilidenos. Por suerte, Maruoka y colaboradores publicaron ya hace una década diferentes ejemplos de reacción de catálisis asimétrica de transferencia de fase en las que no era necesario el uso de condiciones básicas, utilizando sales de imidazolio bifuncionales y bajo condiciones acuosas.⁷³ Probando así que las sales cuaternarias de fosfonio podían emplearse perfectamente como catalizadores para reacciones de transferencia de fase sin ser necesario el uso de condiciones básicas.

Maruoka y colaboradores investigaron la influencia de diferentes bases en reacciones de catálisis asimétrica de transferencia de fase, revelando su considerable influencia en la estereoselectividad de las mismas, además corroboraron que dichas bases no eran lo suficientemente fuertes para inducir la formación de ilidenos de las sales de fosfonio. Sin embargo, Maruoka y colaboradores no fueron los únicos que se adentraron en este campo de investigación, otros grupos de investigación publicaron al mismo tiempo estudios en los que utilizaban sales quirales de tetraalquilfosfonio como organocatalizadores asimétricos. En 2009 Letcka y colaboradores describieron el uso de fluoruro de fosfonio como precatizador en cicloadiciones [2+2] de cetona acetales e iminas activadas para formar β -lactamas⁷⁴ (Figura 3.15).

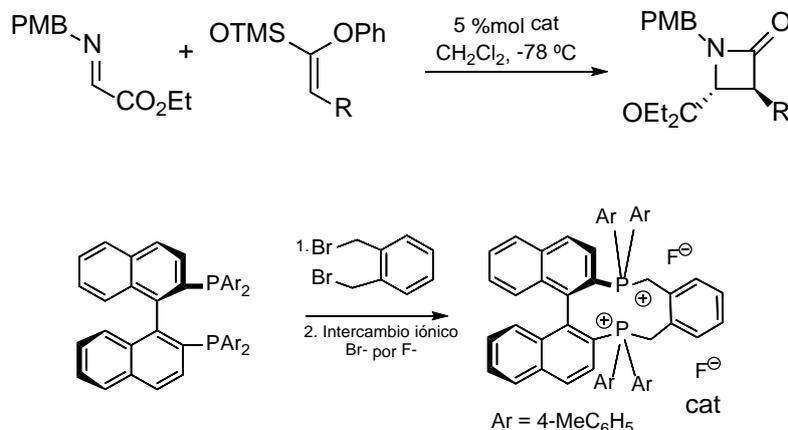


Figura 3.15. Sales de fosfonio descritas por Letcka como precatizadores en cicloadiciones [2+2].⁷⁴

Un par de años más tarde, en 2011 Ma y colaboradores publicaron un estudio en que empleaban bromuros de fosfonios cuaternarios muy similares a los catalizadores de Maruoka para catalizar aminaciones asimétricas de benzofuranones trisustituidos.⁷⁵ (Figura 3.16).

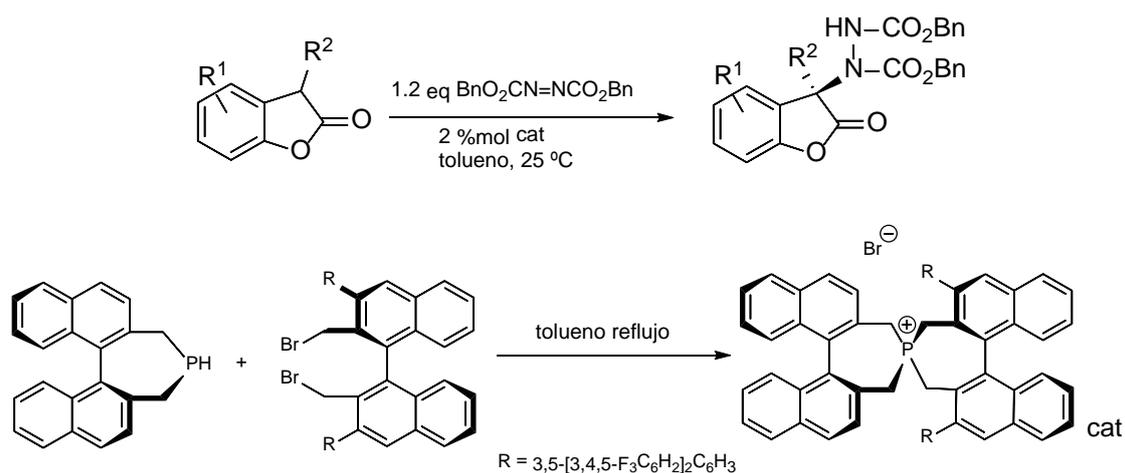


Figura 3.16. Aminaciones asimétricas de benzofuranones trisustituidos.⁷⁵

Teniendo en cuenta lo comentado hasta ahora y las características de los complejos carbeno comentadas en la introducción del capítulo, los objetivos que perseguimos en este capítulo son los que se muestran a continuación:

- Preparación de sales de imidazolio con grupos fosfonio como precursores necesarios, para posteriormente sintetizar diferentes familias de carbenos NHC-fosfonio de plata(I) y oro(I).
- Síntesis y caracterización de distintas familias de carbenos NHC-fosfonio de plata(I) y oro(I).
- Síntesis y caracterización de NHC tiolatoderivados de oro(I).
- Estudio de las propiedades biológicas de una selección de los compuestos preparados, mediante la medida del IC₅₀, en distintas líneas celulares tumorales.
- Síntesis de Carbenos N-Heterocíclicos de oro(I) con grupos triazol.

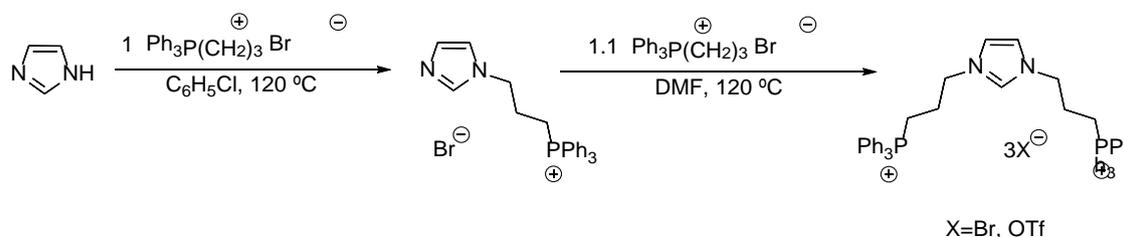
3.2. Síntesis de complejos de plata(I) y oro(I) con ligandos carbenos N-heterocíclicos funcionalizados con grupos fosfonio

En este apartado se describe la caracterización de una serie de complejos de plata y oro con ligandos carbeno catiónicos. Estos ligandos carbeno catiónicos provienen de sales de imidazolio sustituidas por grupos fosfonio, como los derivados bromuro de [(1-metil-3-propilimidazol)trifenilfosfonio] (**48**) y bromuro de [(1-bencil-3-propilimidazol)trifenilfosfonio] (**49**).^{76,77}

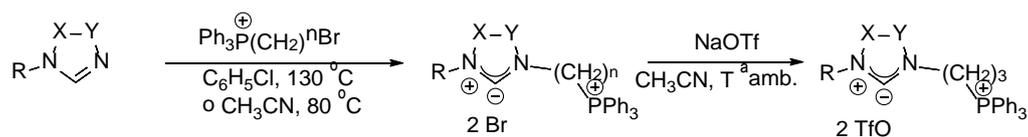
Hemos ensayado las reacciones de estas sales de imidazolio-fosfonio con óxido de plata, Ag₂O y el complejo clorotetrahidrotiofeno de oro(I), [AuCltht]. Además, hemos estudiado la sustitución del ligando bromuro en el complejo bromo-fosfonio-oro(I) (**55**) para dar lugar a una serie de complejos tiolato-fosfonio-oro(I) (**61,62**).

En la información recogida en la introducción general a este trabajo queda patente la actividad citotóxica que muestran algunos derivados de oro(I) con carbenos NHC o con ligandos fosfonio y tiolato. De acuerdo con estos antecedentes algunos de los derivados obtenidos en este capítulo muestran actividad biológica que varía de moderada a excelente, como queda explicado con detalle en la discusión de los resultados de los ensayos biológicos (apartado 3.4.1).

Los ligandos se han preparado siguiendo el procedimiento descrito por los autores Canac y colaboradores en la bibliografía,^{76,77} para la síntesis de sales de fosfonio a partir de 1H-imidazol (Esquema 3.1) o 1R-imidazol (Esquema 3.2).

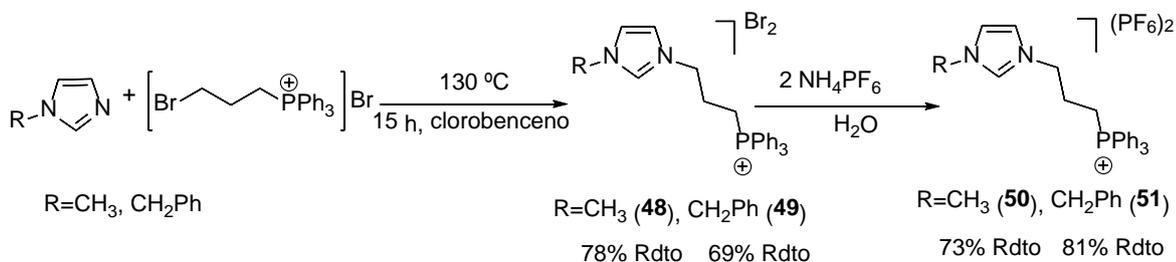


Esquema 3.1. Preparación secuencial de sales de imidazolio sustituidas $N-[(CH_2)_3PPh_3]^+$ a partir de 1H-imidazol.⁷⁶



Esquema 3.2. Preparación de sales de imidazolio sustituidas N-[(CH₂)_nPPh₃]⁺ (n= 2, 3) a partir de sus precursores azoles.⁷⁷

La reacción entre 1-metilimidazol o 1-bencilimidazol con bromuro de (3-bromopropil)trifenilfosfonio conduce a la formación de dos ligandos con alto interés en la química antitumoral (Esquema 3.2).⁷⁸ Es posible además modificar su contraión cambiándolo por PF₆ con el propósito de obtener compuestos con mayor actividad biológica. (Esquema 3.3).



Esquema 3.3. Síntesis de los ligandos imidazol-fosfonio y cambio de contraion.

El espectro de ¹H RMN del compuesto **48** realizado en diclorometano-d₂ muestra las señales esperadas, por un lado la correspondiente al protón entre ambos átomos de nitrógeno del imidazol a 10.34 ppm, los otros dos protones del imidazol a 8.45 y 7.14 ppm, respectivamente, y por otro tres multipletes que integran por 15 protones que se corresponderían con los tres anillos de benceno unidos al fosfonio, un singlete a 3.92 ppm del grupo metilo unido al nitrógeno del imidazol y tres múltipletes a campo alto correspondientes a los -CH₂ de la cadena alifática que une el átomo de fósforo con el imidazol.

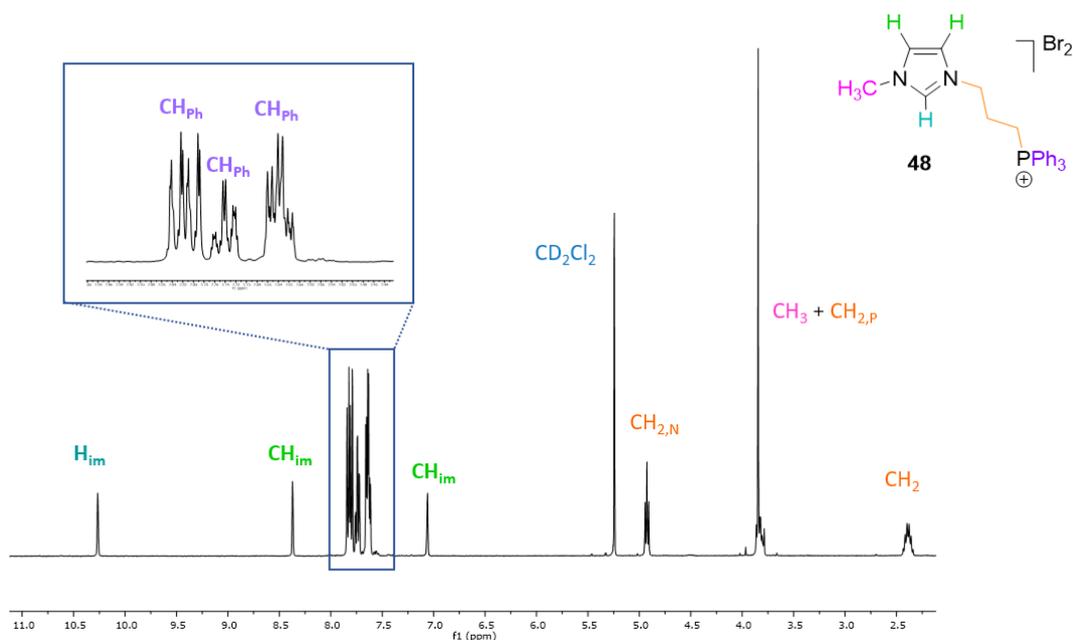


Figura 3.17. Espectro de ^1H RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **48**

En este caso para la asignación de los multipletes correspondientes a los diferentes CH_2 de la cadena alílica, cada uno de ellos pudo distinguirse gracias a la realización de un experimento 2D-COSY($1\text{H}-1\text{H}$).

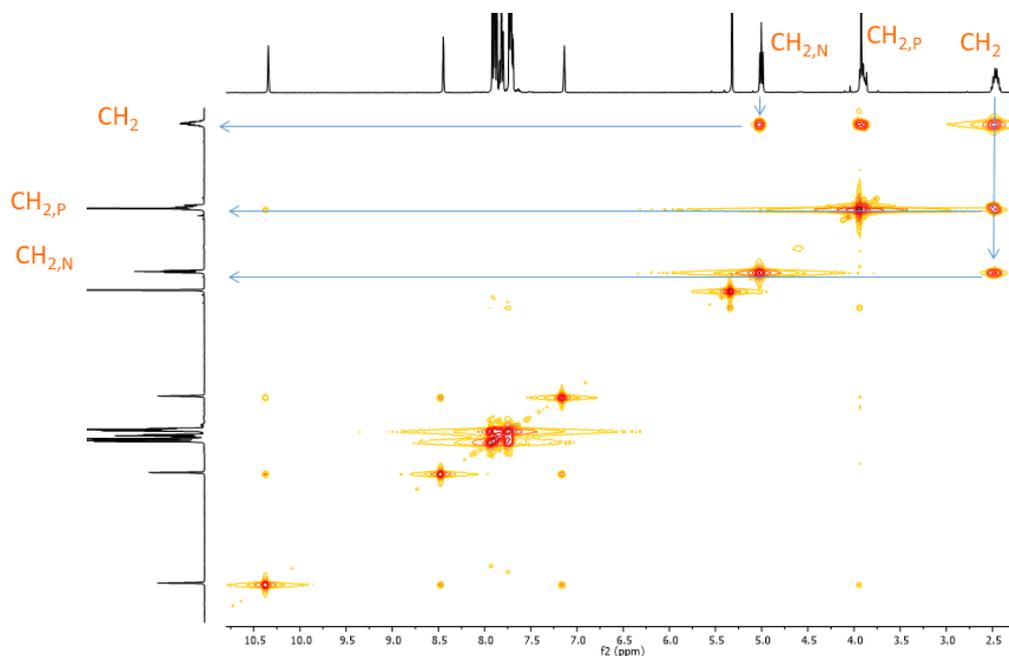


Figura 3.18. $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY RMN compuesto **48**

En el espectro de RMN de ^{13}C APT se observan tres señales correspondientes a los carbonos CH de los anillos de benceno que se acoplan con el átomo fósforo, un doblete para los para- con $^4J_{\text{p}}$.

$J_{P-C} = 2.02$ Hz, un doblete para los meta- ${}^3J_{P-C} = 10.10$ Hz y un doblete para los orto- ${}^2J_{P-C} = 13.13$ Hz, debido a que a menor distancia con el átomo de fósforo mayor es su constante de acoplamiento con él mismo. Observamos además dos señales correspondientes a los CH del imidazol, y un doblete correspondiente al acoplamiento entre el carbono ipso de los fenilos y el átomo de fósforo. En la parte alifática del espectro se observa la señal correspondiente al grupo metilo y tres grupos de señales para los CH₂ de la cadena, dos dobletes para los CH₂ más cercanos a los átomos de nitrógeno del imidazol, con ${}^3J_{P-C} = 21.21$ Hz, y de fósforo del fosfonio, con ${}^1J_{P-C} = 53.53$ Hz, y un singlete para los CH₂ centrales. El espectro de masas MALDI muestra el pico del fragmento $[M-Br_2]^+$ (100%) con relación $m/z = 385.1815$ para el compuesto **48**.

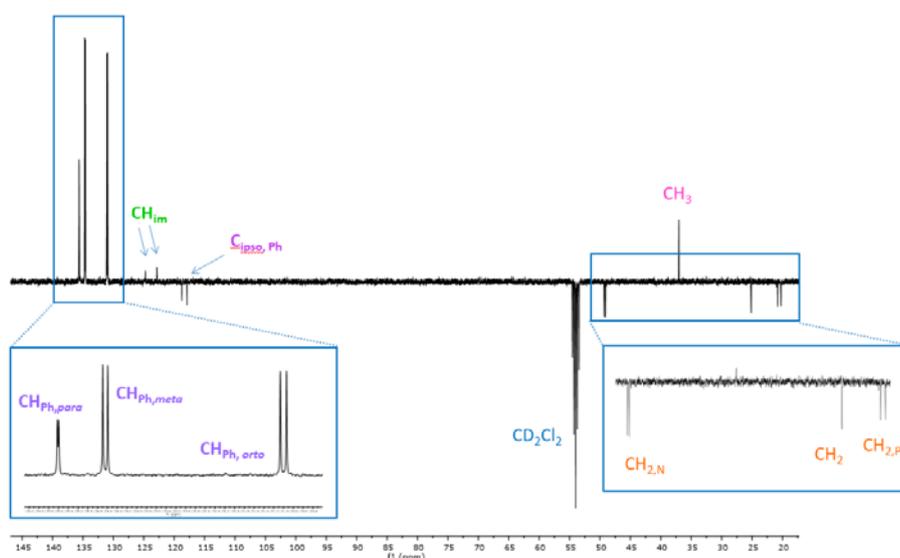


Figura 3.19. Espectro de RMN de ${}^{13}C$ APT en CD_2Cl_2 del compuesto **48**

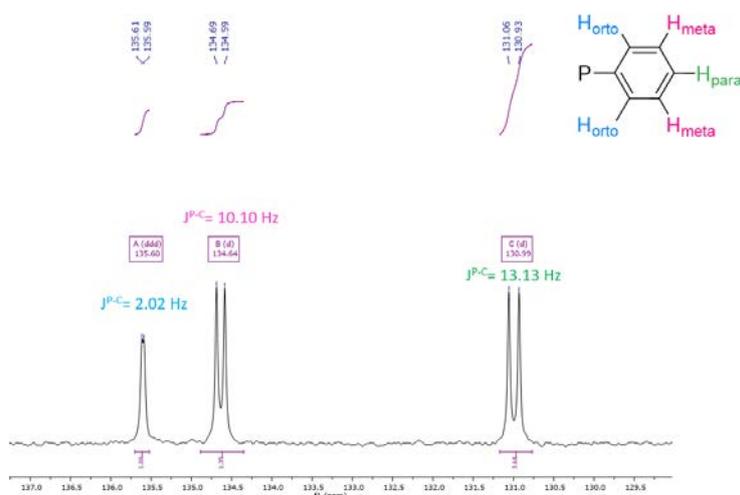


Figura 3.20. Ampliación de la zona fenilica del espectro de ${}^{13}C$ RMN del compuesto **48**

El espectro de 1H RMN del compuesto **49** realizado en diclorometano- d_2 muestra las señales esperadas, en la zona aromática podemos observar las señales

correspondientes a los diferentes protones del imidazol y a los diferentes protones de los anillos fenólicos. Muy cercana a la señal correspondiente al disolvente deuterado aparece la señal correspondiente a los $-\text{CH}_2$ bencílicos y a campo alto observamos de nuevo los multipletes de la cadena alifática.

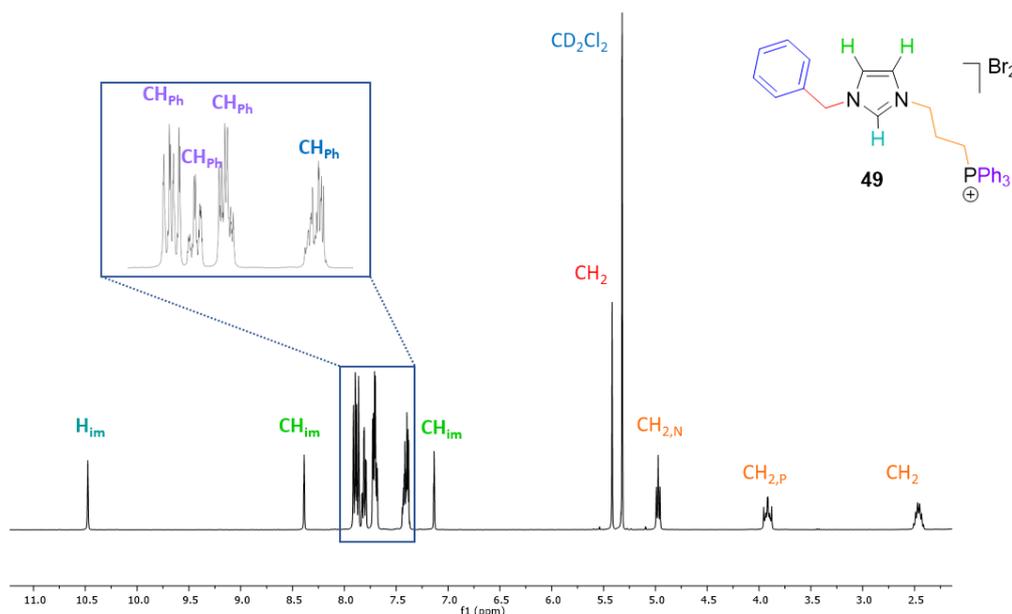


Figura 3.21. ^1H RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **49**

En el espectro de ^{13}C APT RMN, ahora se observan seis señales correspondientes a los carbonos CH de los anillos de benceno, por un lado, tres dobletes correspondientes a los fenilos unidos al fosfonio, que se acoplan con el átomo de fósforo, un doblete para los para- con $^4J_{\text{P-C}} = 3.03$ Hz, un doblete para los meta- $^3J_{\text{P-C}} = 10.10$ Hz y un doblete para los orto- $^2J_{\text{P-C}} = 12.12$ Hz, y otras tres señales para los CH del anillo fenilo del grupo bencilo. Por otro lado, se aprecian dos señales correspondientes a los CH del imidazol, y dos señales correspondientes a los carbonos ipso de los fenilos, un doblete correspondiente al acoplamiento entre el carbono ipso de los fenilos y el átomo de fósforo y un singlete para el carbono ipso del fenilo unido al imidazol. En la parte alifática del espectro se observa la señal correspondiente al CH_2 puente entre el imidazol y el fenilo y tres grupos de señales para los CH_2 de la cadena alifática, dos dobletes para los CH_2 más cercanos a los átomos de nitrógeno del imidazol con $^3J_{\text{P-C}} = 21.21$ Hz y fósforo del fosfonio con $^1J_{\text{P-C}} = 54.54$ Hz y un singlete para los CH_2 centrales.

Para comprobar que efectivamente el carbono CH₂ se encontraba inmerso en la señal de diclorometano deuterado del disolvente analizamos el espectro bidimensional HSQC ¹H-¹³C RMN que nos mostró la correspondencia entre las señales asignadas a los diferentes protones con sus respectivos átomos de carbono a los que se encontraban enlazados.

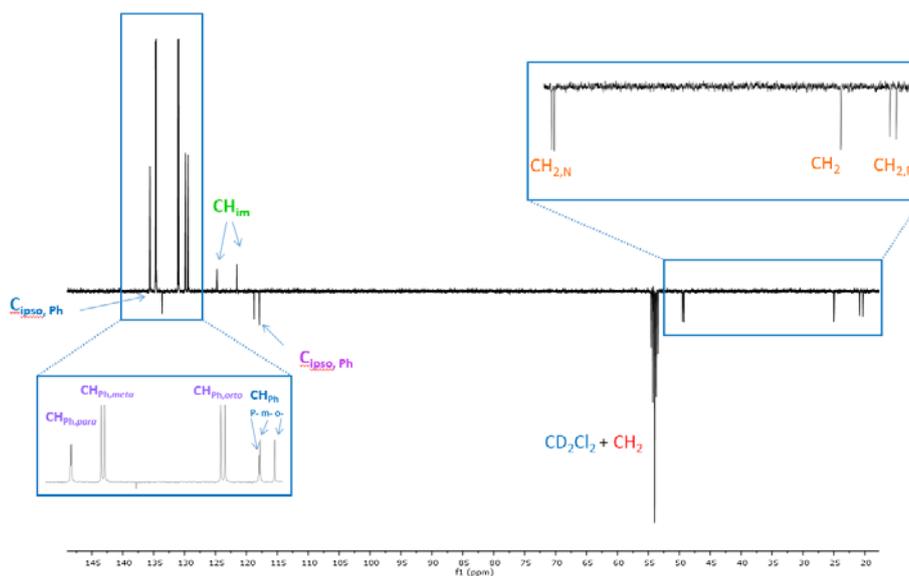


Figura 3.22. ¹³C RMN en CD₂Cl₂ del compuesto 49

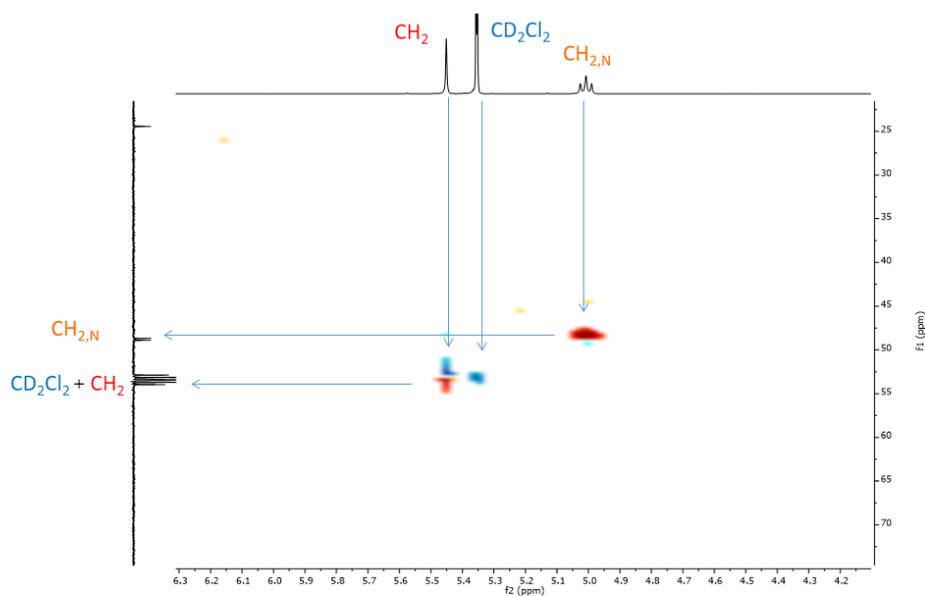


Figura 3.23. ¹ HSQC ¹H-¹³C RMN compuesto 49

El espectro de masas MALDI muestra el pico [M-Br]⁺ (100%) con relación m/z= 543.1417 para el compuesto 49.

El análisis mediante difracción de rayos X reveló que el compuesto **49** cristaliza en el sistema monoclinico, grupo espacial Cc (Figura 3.24). Los cristales aparecieron tras la lenta difusión de hexano a través de una disolución de la sal de fosfonio en diclorometano. Se conocen ya las estructuras de los ligandos relacionados con **49** pero con un grupo mesitilo o metilo, en vez de benzilo, como sustituyentes del anillo imidazol.⁷⁷ Las distancias y ángulos del conjunto fosfonio-imidazolio son del mismo orden que los encontrados en los ligandos ya conocidos. El grupo imidazol tiene distancias C-C y C-N (1.321(8) Å - 1.373(10) Å) que corresponden a enlaces dobles, el ángulo N1-C1-N2 de 108.6(6)°, se aleja de los 120° típicos del Csp² lo que podemos atribuir a la rigidez del anillo imidazol que fuerza el acercamiento de los dos nitrógenos. El átomo de fósforo se encuentra en un entorno tetraédrico sólo ligeramente distorsionado de la geometría tetraédrica ideal.

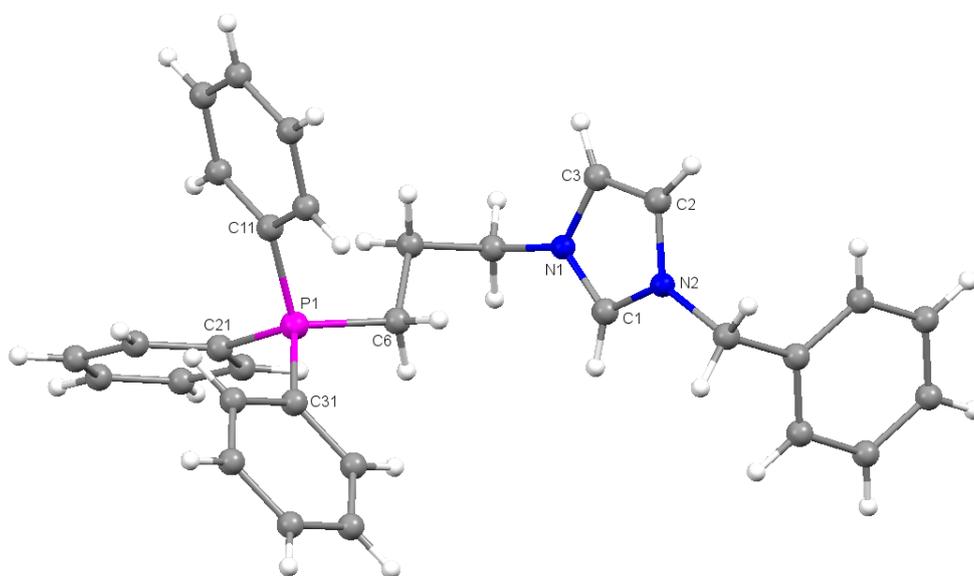


Figura 3.24. Estructura del catión de **49**. Distancias de enlace (Å) y ángulos de enlace (°) más representativos: N1-C1 1.331(8), N1-C3 1.372(9), N2-C1 1.321(8), N2-C2 1.373(10), C2-C3 1.337(11), N2-C1-N1 108.6(6), C21-P1-C31 111.1(3), C21-P1-C11 108.9(3), C31-P1-C11 108.7(3), C21-P1 C6 110.3(3), C31-P1-C6 108.6(3), C11-P1-C6 109.3(3).

Los espectros de ¹H RMN (Figuras 3.25 y 3.26) y ¹³C RMN de los compuestos **50** y **51** son muy parecidos a los de sus precursores con bromuro como contraión, **48** y **49**, que acabamos de comentar con detalle.

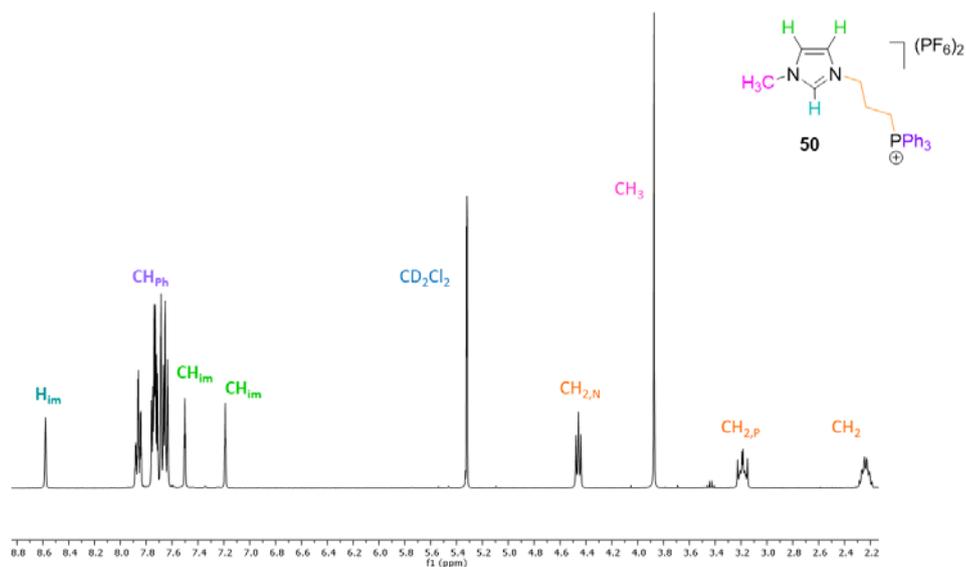


Figura 3.25. ^1H RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **50**

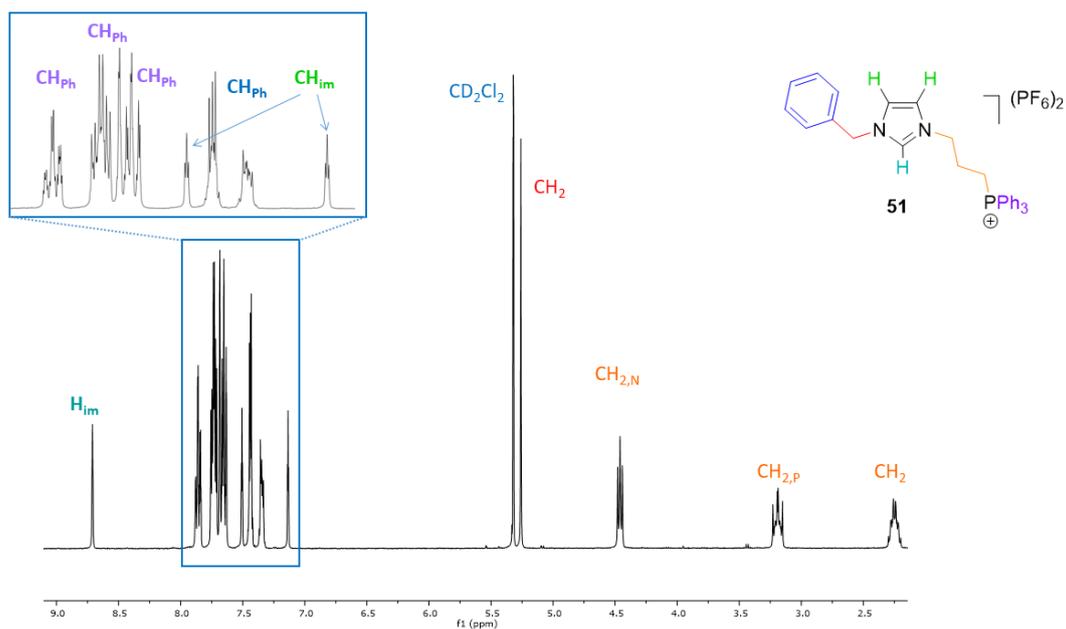


Figura 3.26. ^1H RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **51**

La diferencia más remarcable en RMN corresponde a los espectros de flúor y de fósforo donde se aprecia la presencia del grupo PF_6 como contraión. Para el compuesto **50** en el espectro ^{19}F RMN podemos observar dos señales con una constante de acoplamiento $^1J_{\text{P-F}} = 41.41$ Hz. Para el espectro de ^{31}P RMN también observamos dos señales, en este

caso el singlete que observamos también para el compuesto **48**, en torno a 23 ppm correspondiente al átomo de fósforo del fosfonio y un septuplete a 144.25 ppm correspondiente al acoplamiento del fósforo del PF_6 con los seis átomos de flúor.

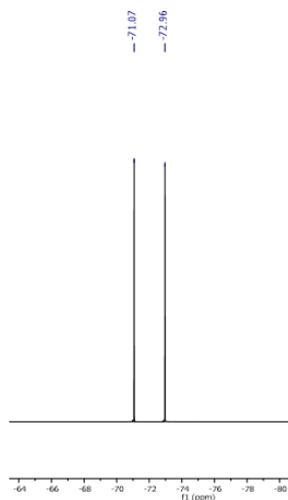


Figura 3.27. Espectro de ^{19}F RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **50**

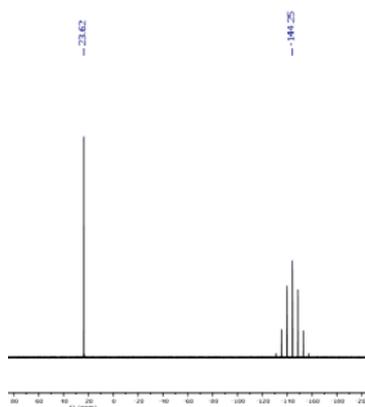


Figura 3.28. Espectro de ^{31}P RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **50**

Para el compuesto **51** el espectro ^{19}F RMN muestra un doblete con una constante de acoplamiento $^1J_{\text{P-F}} = 48.95$ Hz. Para el espectro de ^{31}P RMN observamos dos señales, en este caso el singlete que observamos también para el compuesto **49**, en torno a 23 ppm correspondiente al átomo de fósforo del fosfonio y un septuplete a 144.23 ppm correspondiente al acoplamiento del fósforo del PF_6 con los seis átomos de flúor

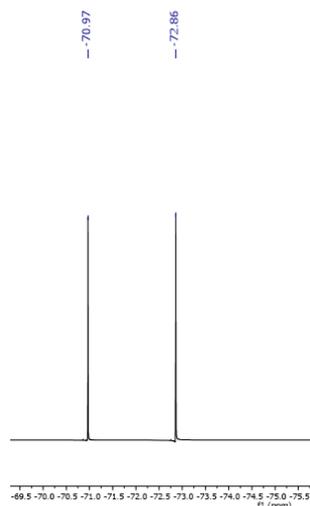


Figura 3.29. Espectro de ^{19}F RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **51**

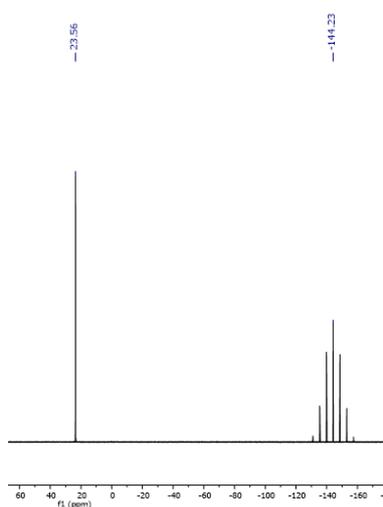


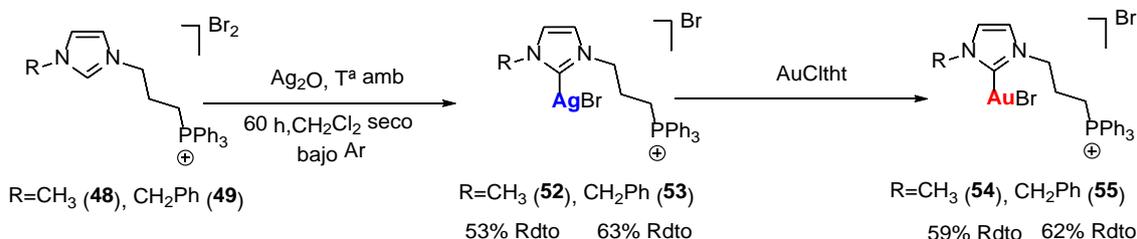
Figura 3.30. Espectro de ^{31}P RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **51**

El espectro de masas MALDI muestra el pico del fragmento $[\text{M}-\text{PF}_6]$ (100%) con relación $m/z= 607.1880$ para el derivado **51**.

Para la obtención de los carbenos de plata, basándonos en el procedimiento previamente descrito por Canac y colaboradores,⁷⁷ se hizo reaccionar cada uno de los ligandos de partida **48** y **49** con un equivalente de óxido de plata, preparado *in situ* y perfectamente seco a vacío para eliminar las posibles trazas de disolvente presentes, bajo corriente de Argón, utilizando como disolvente diclorometano seco obtenido a través de un sistema SPS (Solvent Purification System) PS-400-6 de Innovative

Technologies, inc. y en presencia de tamiz molecular para absorber las moléculas de H₂O formadas durante la reacción.

Una vez formados los carbenos de plata(I) **52** y **53** se llevó a cabo la transmetalación con AuCltht para obtener los correspondientes carbenos de oro(I) **54** y **55**.



Esquema 3.4. Síntesis de los carbenos de plata y oro.

El espectro de ¹H RMN del compuesto **52** realizado en diclorometano-d₂ nos muestra la formación del carbeno de plata debido a la ausencia de la señal correspondiente al protón del imidazol que en los ligandos aparecía en torno a 9.00 ppm. El resto de señales son muy similares a las del compuesto **48**, a excepción de los dos dobletes correspondientes a los protones del imidazol que en este caso se encuentran más próximos entre sí, separados únicamente por 0.50 ppm y no 1.50 ppm como era el caso para el compuesto **48**.

En el espectro de ¹³C APT RMN no se observan grandes cambios con respecto al desplazamiento de las señales, se observan los tres dobletes correspondientes a las señales de los carbonos fenílicos acoplados al átomo de fósforo, de nuevo la mayor constante de acoplamiento se corresponde con la posición orto, y la constante de acoplamiento de menor valor se corresponde a los átomos en posición para. Podemos además observar las señales correspondientes a los CH₂ de la cadena alifática y el singlete para el CH₃ unido al nitrógeno del imidazol. No se observa la señal característica del carbono carbénico, probablemente debido a la baja solubilidad del complejo.

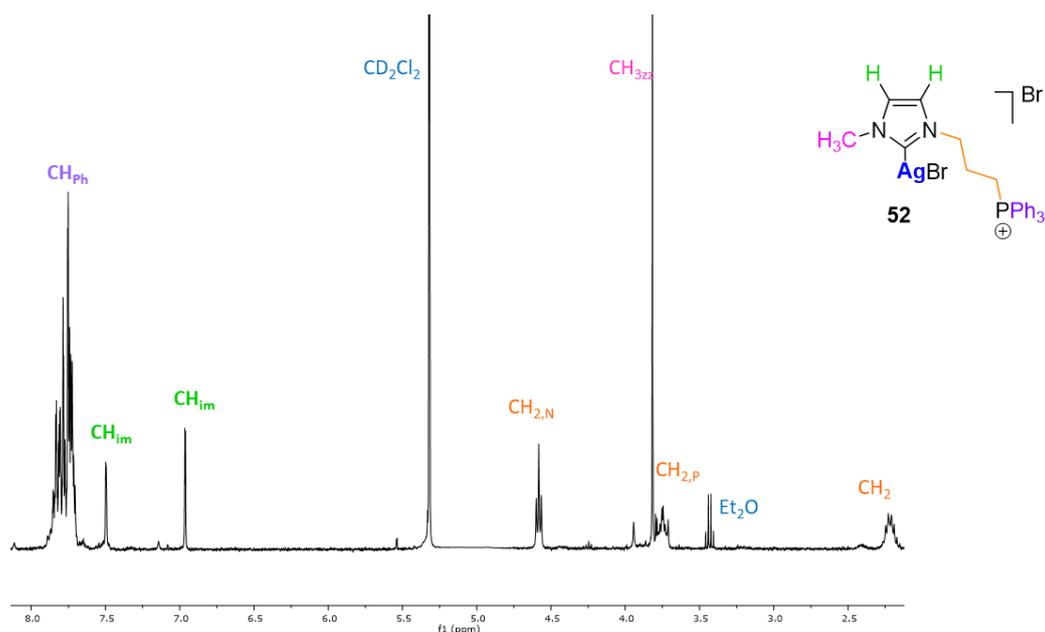


Figura 3.31. ^1H RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **52**

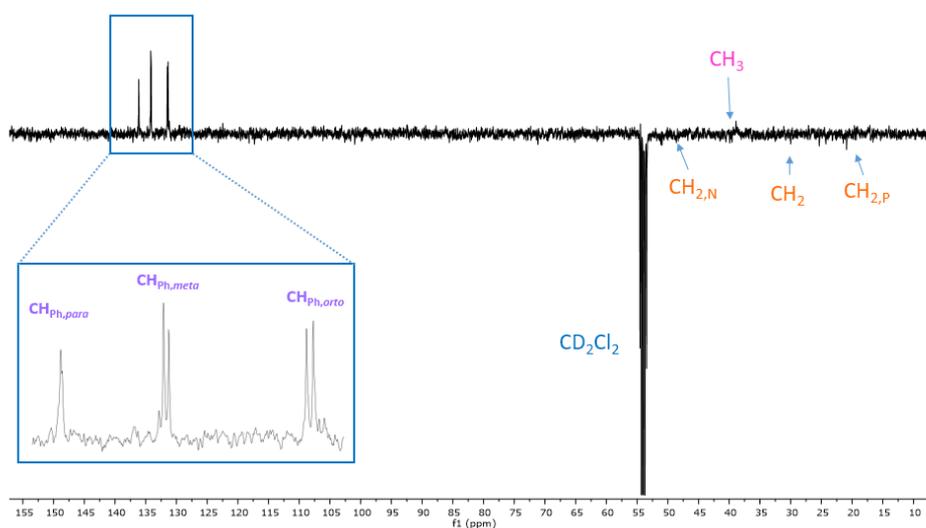


Figura 3.32. ^{13}C RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **52**

En el espectro de ^1H RMN del compuesto **53** realizado en diclorometano- d_2 podemos observar que la señal de los protones bencílicos CH_2 se encuentra inmersa en la señal de diclorometano deuterado del disolvente. Y al igual que en el caso del compuesto anterior, para este compuesto los dos dobletes correspondientes a los protones del imidazol se encuentran más próximos entre sí con respecto al ligando de partida (Compuesto **49**).

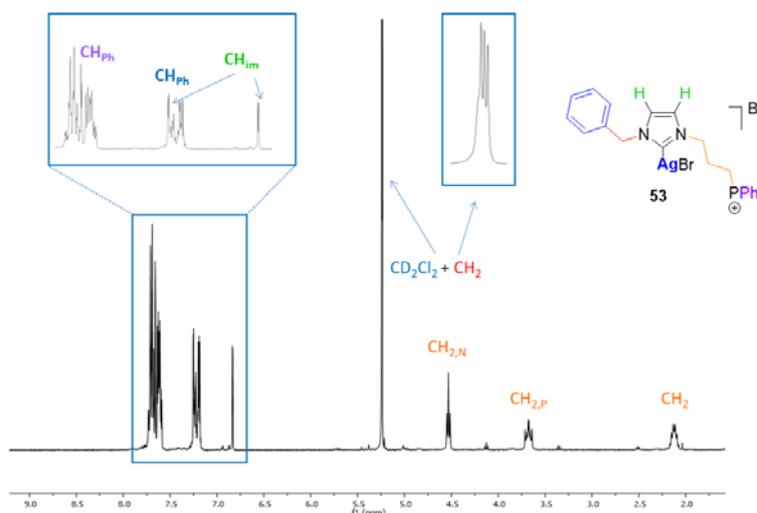


Figura 3.33. ^1H RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **53**

En el caso del espectro de ^{13}C APT RMN la diferencia principal con respecto a su ligando de partida reside en la señal del carbono del carbeno unido al átomo de plata, se trata de un singlete ancho a 184.1 ppm. En este caso se trata de una señal ligeramente ancha posiblemente debido al acoplamiento existente entre el átomo de carbono y los dos isótopos de plata activos en RMN: ^{107}Ag con una abundancia de 51.84%, y ^{109}Ag con una abundancia de 48.16%. En la figura 3.32 mostramos el espectro ideal de un carbono unido a plata, dos dobletes; uno debido a los carbonos unidos a ^{107}Ag con menor acoplamiento, y el otro a los carbonos unidos a ^{109}Ag con un acoplamiento mayor. El espectro de masas MALDI muestra el pico del fragmento $[\text{M}-\text{Br}]^+$ (100%) con relación $m/z= 649.0358$ para el complejo **53**.

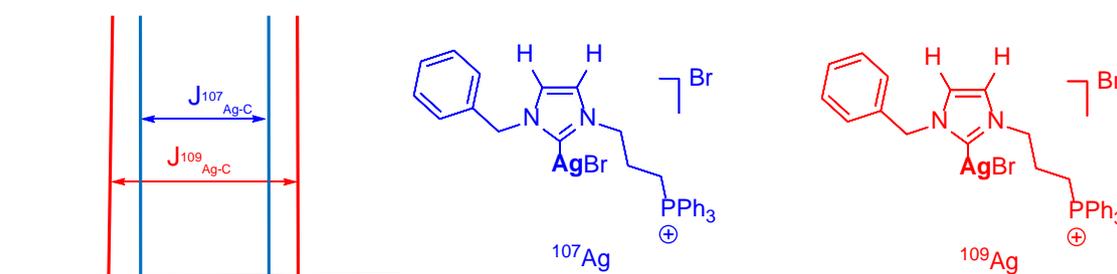


Figura 3.34. Acoplamiento entre el carbono y las especies de plata activas en RMN ^{107}Ag y ^{109}Ag .

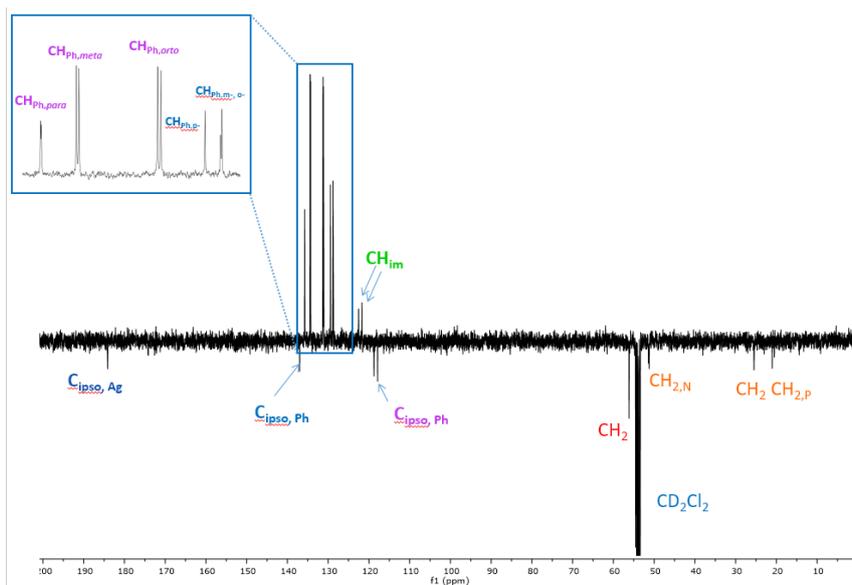


Figura 3.35. ^{13}C RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **53**

Las reacciones de transmetalación de los carbenos de plata(I) **52** y **53** con $[\text{AuClht}]$ transcurren con la formación de los carbenos de oro(I) unidos a bromo. La plata(I) se retira del medio de reacción por filtración de las sales AgX ($\text{X} = \text{Cl}$ o Br) insolubles formadas. Así se han obtenido los complejos **54** y **55**. Una ruta alternativa de síntesis es la reacción directa a partir de los ligandos, sin que se aislen los complejos intermedios de plata. El espectro de masas MALDI muestra el pico del fragmento $[\text{M}-\text{Br}]^+$ (100%) con relación $m/z = 663.0658$ para el complejo **54** y $[\text{M}-\text{Br}]^+$ (100%) con relación $m/z = 737.0996$ para el complejo **55**.

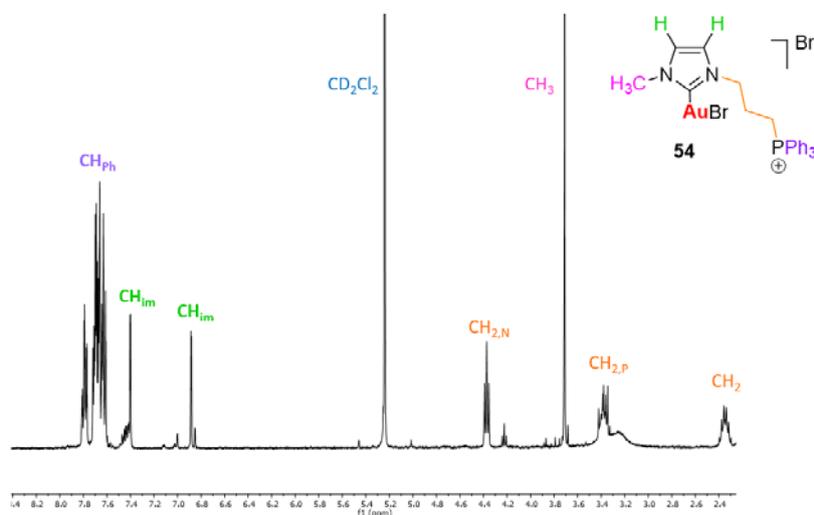


Figura 3.36. ^1H RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **54**

En los espectros de ^1H RMN de ambos complejos (Figuras 3.36 y 3.37), muy similares a los de los ligandos de partida, se observa la ausencia del protón más ácido del imidazol.

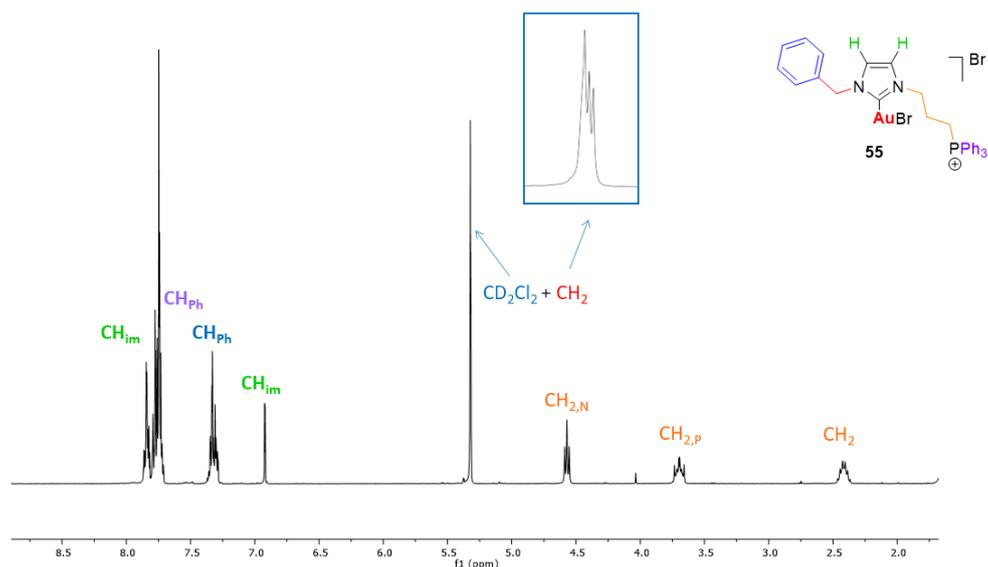


Figura 3.37. ^1H RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **55**

Se obtuvieron cristales del compuesto **54** mediante difusión líquido-líquido de hexano sobre una disolución del mismo en diclorometano. La estructura del complejo **54** fue resuelta por difracción de rayos X (Figura 3.38). El complejo cristalizó en el sistema monoclinico, grupo espacial $\text{C2}/c$, con una molécula por unidad asimétrica. El anión bromuro que neutraliza la carga positiva del catión $[\text{NHC-Au-Br}]^+$, ocupa alternativamente dos posiciones diferentes, por ello aparecen dos aniones Br^- en cada unidad asimétrica, cada uno de ellos con una “ocupancia” de 0.5. Las distancias de enlace Au1-C33 1.997(9) Å y Au1-Br1 2.3518(13) Å encajan en los rangos de distancias encontradas en otros carbenos N-heterocíclicos de oro(I) con ligandos bromo.⁷⁹

El entorno del oro es lineal ligeramente distorsionado como muestra el ángulo C33-Au1-Br1 177.8(2)°. Es de destacar el ángulo N1-C33-N2 de 105.6(7)° muy alejado de los 120° típicos de un Csp^2 y mucho menor que el encontrado en el complejo **9** (N2-C7-N1 de 117.6(9)°). La rigidez del anillo imidazol fuerza el pequeño tamaño de este ángulo. Esta es una de las características estructurales que diferencian a los carbenos cíclicos de los acíclicos y que afectan profundamente a su comportamiento como catalizadores o pre-

catalizadores, como ya se ha comentado en el apartado correspondiente a actividad catalítica del Capítulo 2.

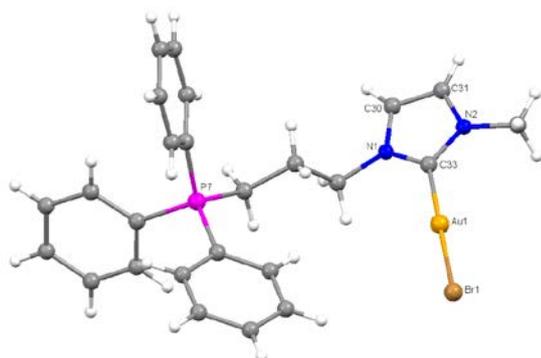
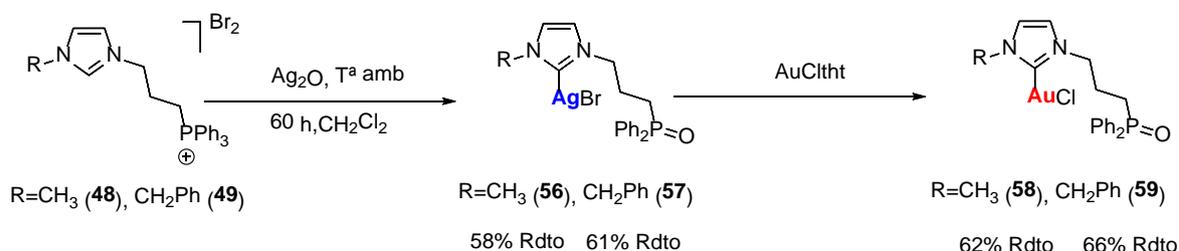


Figura 3.38. Estructura del catión del complejo **54**. Distancias de enlace (Å) y ángulos de enlace (°) más representativos: Au1-C33 1.997(9), Au1-Br1 2.3518(13), N1-C33 1.311(11), N1-C30 1.378(11), N2-C33 1.349(10), N2-C31 1.371(11), C30-C31 1.348(13), C33-Au1-Br1 177.8(2), N1-C33-N2 105.6(7), N1-C33-Au1 128.5(6), N2-C33-Au1 125.8(6).

Siguiendo el procedimiento descrito por Canac y colaboradores,⁷⁷ llevamos a cabo la reacción de los ligandos de partida **48** y **49** con un equivalente de óxido de plata, preparado *in situ*, pero en esta ocasión no empleamos diclorometano seco ni realizamos la reacción en presencia de tamiz molecular. En este caso observamos un cambio estructural y químico en la unidad fosfonio, se aprecia la presencia de óxido de difenilfosfina que es el resultado de la oxidación hidrolítica del fosfonio; esto podría deberse a la formación de H₂O en presencia de Ag₂O según el mecanismo de alcoholólisis de fosfonios descrito por Byrne y colaboradores.⁸⁰ De este modo logramos sintetizar una nueva familia de compuestos fosfonio-oxigenados (**56-59**) con diferente solubilidad y previsiblemente diferente actividad biológica y comportamiento citotóxico.



Esquema 3.5. Síntesis de los carbenos de plata y oro con óxido de difenilfosfina.

En el espectro de ^1H RMN del compuesto **56** realizado en diclorometano- d_2 podemos observar todas las señales correspondientes a las diferentes partes del compuesto: fenilos, cadena alifática, imidazol y metilo, así como la ausencia de la señal correspondiente al protón del átomo carbénico, lo que nos indica la formación del carbeno. Podemos observar en este caso que las señales aromáticas, además de diferenciarse claramente en dos multipletes, únicamente integran por diez protones lo que correspondería efectivamente a dos fenilos en lugar de a tres. Además, podemos observar como las señales correspondientes a los protones del imidazol en este caso se encuentran todavía más cercanas entre sí que en los casos anteriores.

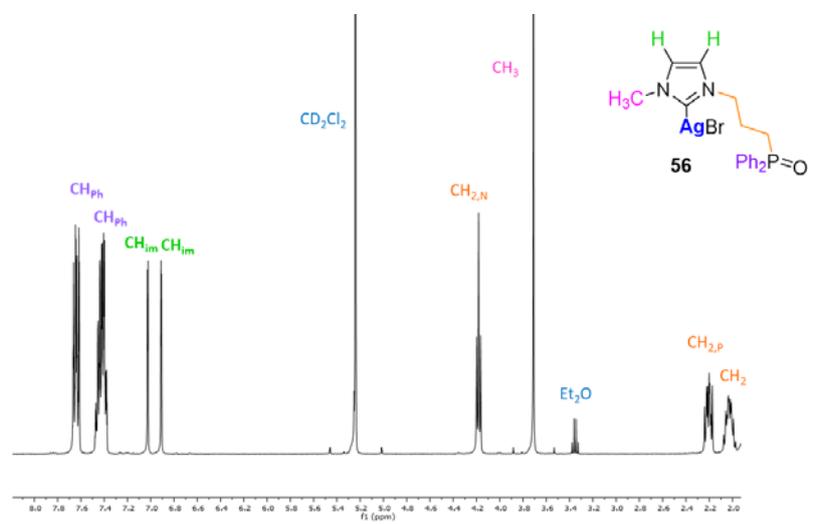


Figura 3.39. ^1H RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **56**

En el espectro de ^{13}C -APT RMN se observan las señales correspondientes al carbeno de plata con óxido de fosfina, en este caso podemos resaltar la señal ancha del carbono ipso unido a la plata que al acoplarse el carbono con las especies activas de plata en RMN ^{107}Ag y ^{109}Ag se deberían de distinguir dos dobletes. Cabe destacar que en este caso en el espectro de carbono las señales correspondientes a los CH_2 alifáticos han intercambiado sus posiciones y podemos identificar los dos dobletes consecutivos correspondientes a los CH_2 unidos al átomo de nitrógeno y al átomo de fósforo respectivamente, y por último el singlete correspondiente a los CH_2 centrales de la cadena alifática.

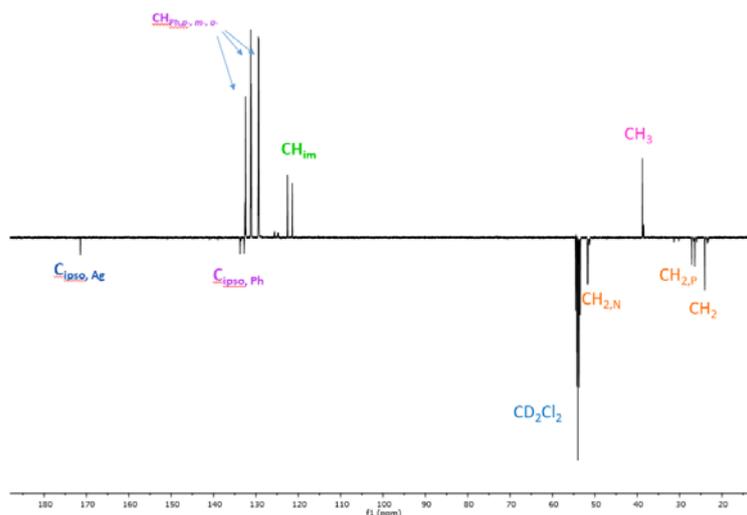


Figura 3.40. ^{13}C RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **56**

Para corroborar que efectivamente se ha producido una oxigenación del fosfonio, además de comprobar que las señales en protón se corresponden con únicamente dos grupos fenilo, podemos distinguir en el espectro de ^{31}P RMN una señal en torno a 31.30 ppm mientras que para el compuesto **52**, en el que el fosfonio no está oxigenado, la señal del fósforo aparecía a 24.17 ppm.

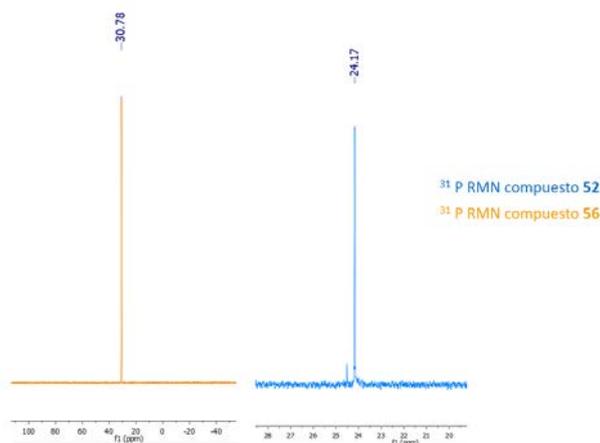


Figura 3.41. ^{31}P RMN en CD_2Cl_2 de los compuestos **56** y **52**

Para el compuesto **57** en el espectro de ^1H RMN realizado en diclorometano- d_2 observamos la desaparición de la señal del protón del carbono central del imidazol y podemos reconocer fácilmente el resto de señales correspondientes al grupo bencilo, cadena alifática y fosfonio oxigenado.

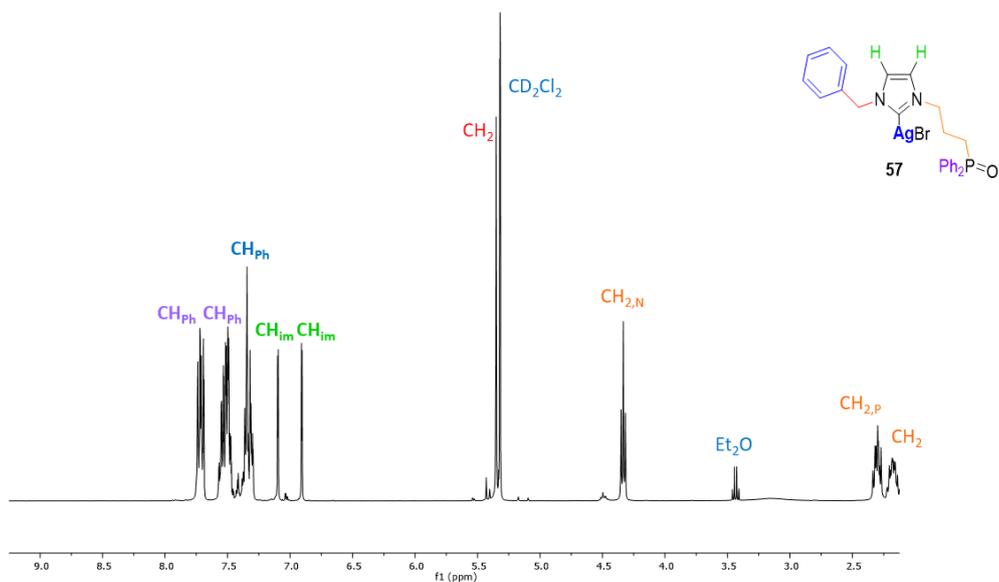


Figura 3.42. ^1H RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **57**

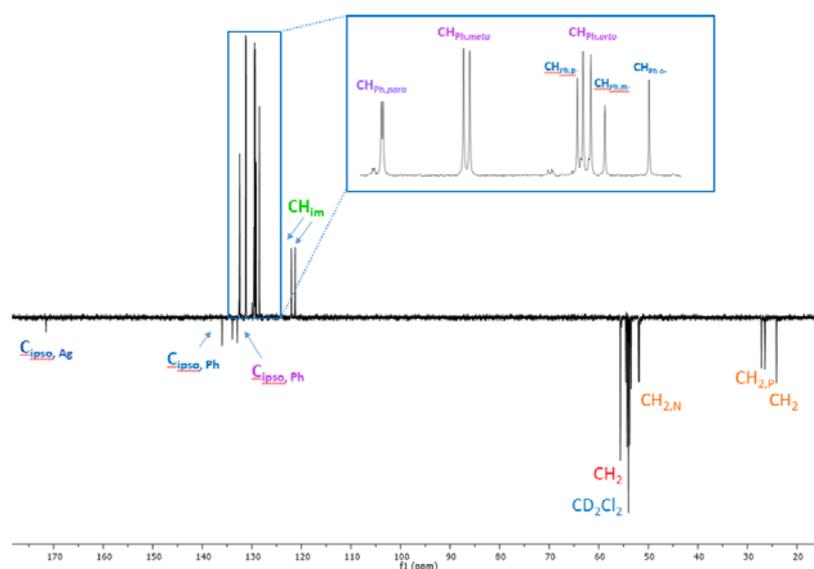


Figura 3.43. ^{13}C RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **57**

En el espectro de ^{13}C APT RMN se observan las señales correspondientes al carbeno de plata con fosfina oxigenada, en este caso podemos resaltar de nuevo la señal ancha del carbono ipso unido a la plata, debido a su acoplamiento con las especies activas de plata en RMN ^{107}Ag y ^{109}Ag . Cabe destacar que en este caso en el espectro de carbono las señales correspondientes a los CH_2 alifáticos han intercambiado sus posiciones, al igual que ocurría en el caso del compuesto anteriormente descrito, y podemos identificar los dos dobletes consecutivos correspondientes a los CH_2 unidos al átomo de nitrógeno y al átomo de fósforo respectivamente, y por último el singlete correspondiente a los CH_2

centrales de la cadena alifática. El espectro ^{31}P RMN muestra la señal correspondiente al fósforo oxigenado a 30.78 ppm.

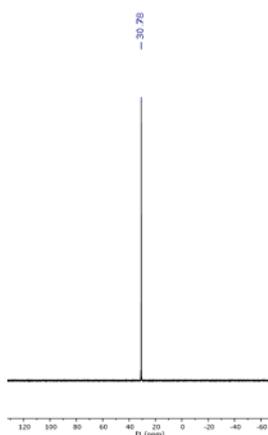


Figura 3.44. ^{31}P RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **57**

Los carbenos de oro(I) **58** y **59** se obtienen por reacción de los precursores de plata(I) con $[\text{AuClht}]$. Es posible, como en las reacciones anteriores con los ligandos **48** y **49**, obtener los carbenos de oro(I) a partir de los ligandos, sin aislar los intermedios de plata.

Los cloro-complejos obtenidos presentan espectros ^1H RMN (Figuras 3.45 y 3.46) y ^{13}C RMN similares a los de los precursores de plata(I). El ^{31}P RMN muestra las señales a 31.05 ppm y 30.91 ppm, respectivamente.

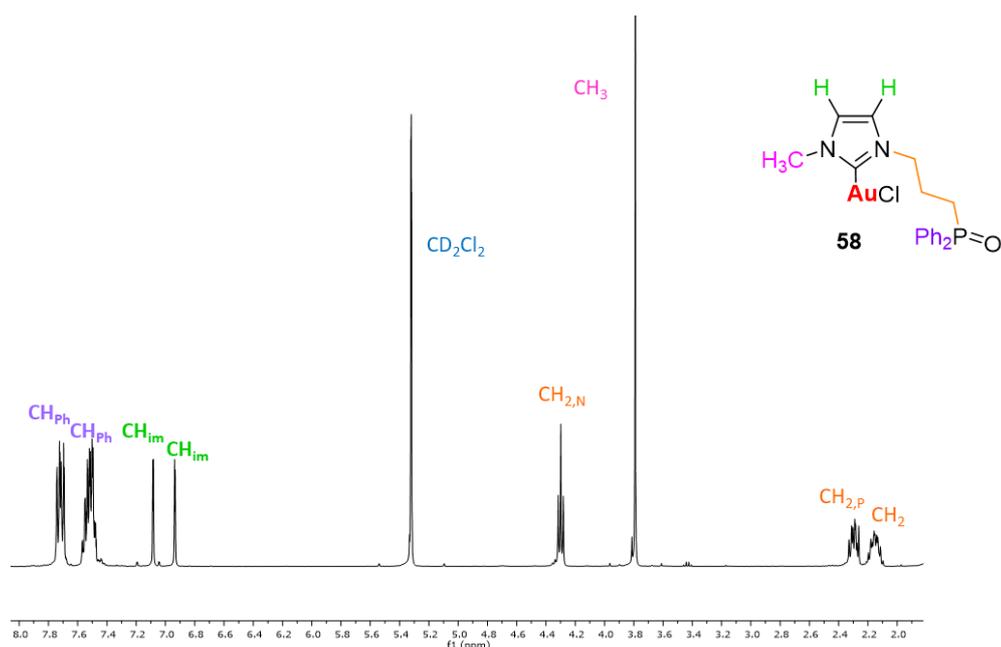


Figura 3.45. ^1H RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **58**

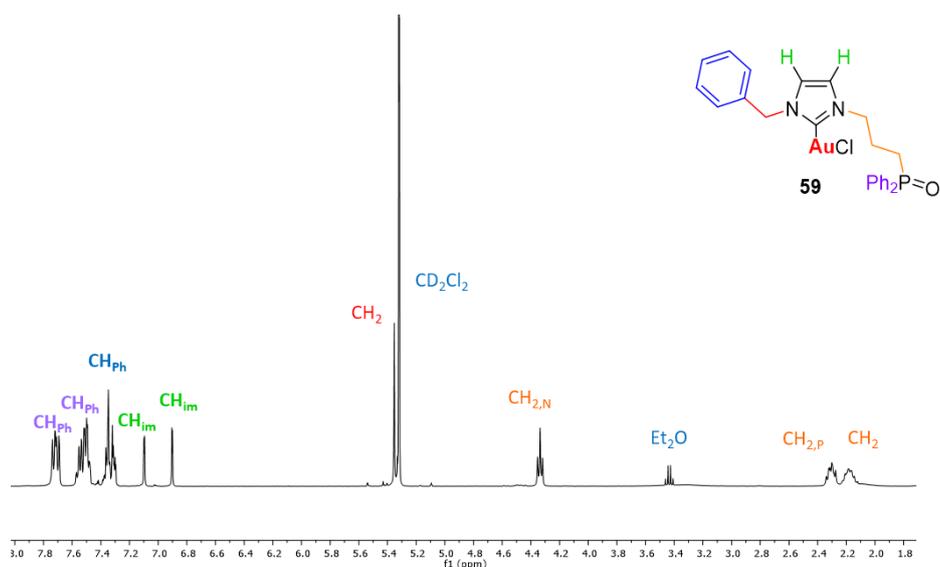


Figura 3.46. ^1H RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **59**.

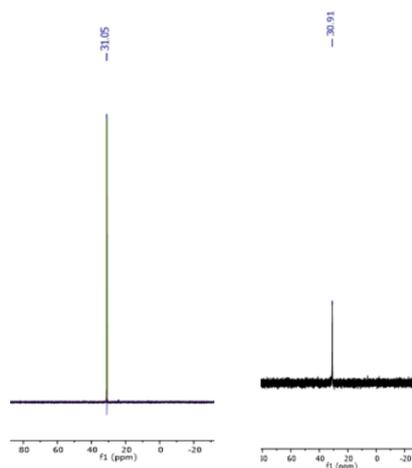


Figura 3.47. ^{31}P RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **58** (izquierda) y **59** (derecha).

El espectro de masas MALDI muestra el pico $[\text{M}-\text{Cl}]$ (100%) con relación $m/z = 521.1051$ para el complejo **58**. Se obtuvieron cristales del compuesto **58** mediante difusión líquido-líquido de hexano sobre una disolución del mismo en diclorometano. El análisis mediante difracción de rayos X reveló que el complejo **58** cristalizó en el sistema triclinico, grupo espacial P-1 con dos moléculas por unidad asimétrica. Las distancias y ángulos de enlace en cada una de las dos moléculas de la unidad asimétrica son parecidos, por lo que se muestran en la Figura 3.48 sólo los de una de ellas. Las distancias Au-C y Au-Cl son del mismo orden a las encontradas en el complejo **9** (cloro-carbeno acíclico) u otros derivados organometálicos de oro(I) con ligandos cloro. El entorno

alrededor del átomo de oro es lineal, ligeramente distorsionado, como muestran los ángulos C23-Au1-Cl1 de $177.88(13)^\circ$ y C53-Au2-Cl2 de $178.92(12)^\circ$. Los ángulos N1-C23-N2 de $104.9(4)^\circ$ y N3-C53-N4 de $105.8(4)^\circ$ alrededor de los carbonos carbénicos son mucho más estrechos que los correspondientes a una hibridación sp^2 , como se observa también en el complejo **54**. Las distancias P-O, P1-O1 $1.490(3) \text{ \AA}$ y P2-O2 $1.492(3) \text{ \AA}$, encajan con los valores esperados para un enlace doble P=O, mientras que los valores de los enlaces simples P-C, de aproximadamente 1.800 \AA , encajan bien con distancias de enlaces simples P-C. Es interesante constatar cómo el enlace P=O ejerce importantes repulsiones sobre sus compañeros P-C, cumpliéndose los postulados de la “teoría de la repulsión de los pares de electrones de la capa de valencia” (RPECV). Para la molécula que contiene el P1 los ángulos de estos enlaces son: O1-P1-C1 $113.2(2)$, O1-P1-C17 $112.9(2)$ y O1 P1 C11 $111.8(2)^\circ$ (observamos que son > 109.5) y C1-P1-C17 $103.8(2)$, C1 P1 C11 $104.4(2)$ y C17 P1 C11 $110.1(2)^\circ$ (observamos como a excepción del último ángulo, son < 109.5). Se puede comprobar como los ángulos en los que el oxígeno está implicado son mayores que los C-P-C.

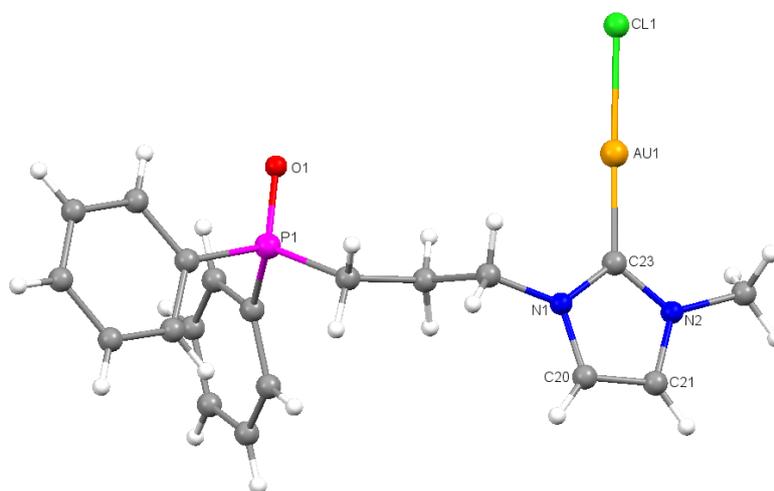
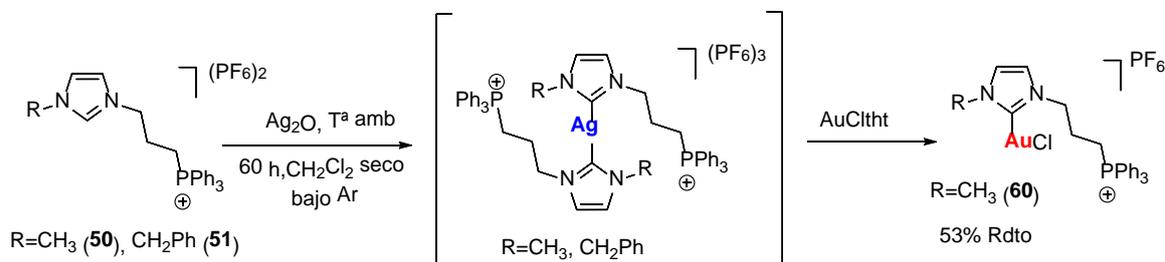


Figura 3.48. Estructura de una de las moléculas del complejo **58** Distancias de enlace (\AA) y ángulos de enlace ($^\circ$) más representativos: Au1-C23 $1.969(5)$, Au1-Cl1 $2.3012(10)$ N1-C23 $1.351(6)$, N1-C20 $1.379(6)$, N2-C23 $1.363(5)$, N2-C21 $1.391(6)$, P1-O1 $1.490(3)$, P1-C1 $1.803(4)$, P1-C17 $1.807(4)$, P1-C11 $1.813(5)$, C23-Au1-Cl1 $177.88(13)$, N1 C23 N2 $104.9(4)$, O1-P1-C1 $113.2(2)$, O1-P1-C17 $112.9(2)$, C1-P1-C17 $103.8(2)$, O1 P1 C11 $111.8(2)$, C1 P1 C11 $104.4(2)$, C17 P1 C11 $110.1(2)$.

Con el fin de obtener una cuarta familia de compuestos con una mejor solubilidad en disolventes orgánicos y agua, y quizás una mejor actividad antitumoral, decidimos sintetizar los carbenos de plata(I) y oro(I) con PF₆ como contraión.



Esquema 3.6. Síntesis de los carbenos de plata y oro con PF₆ como contraión.

Para la obtención de los carbenos de plata, seguimos el procedimiento usado hasta ahora para evitar la oxigenación del fosfonio. Para ello se hizo reaccionar cada uno de los ligandos con el contraión PF₆, compuestos **50** y **51**, con un equivalente de óxido de plata, preparado *in situ* y perfectamente seco a vacío para eliminar las posibles trazas de disolvente presentes, bajo corriente de Argón, utilizando como disolvente diclorometano seco obtenido a través de un sistema SPS (Solvent Purification System) PS-400-6 de Innovative Technologies, inc. y en presencia de tamiz molecular para absorber las moléculas de H₂O formadas durante la reacción. No fue posible, sin embargo, aislar los carbenos de plata. De las reacciones de transmetalación con [AuCltht] sólo resultó estable la especie de oro(I) con el grupo metilo (**60**). Proponemos la formación de bis(carbenos) de plata como intermedios de reacción debido a la poca capacidad coordinativa de los aniones hexafluorofosfato.

El espectro ¹H RMN (Figura 3.49) muestra las señales esperadas para el complejo junto con pequeñas impurezas identificadas como del ligando de partida que no han podido ser eliminadas.

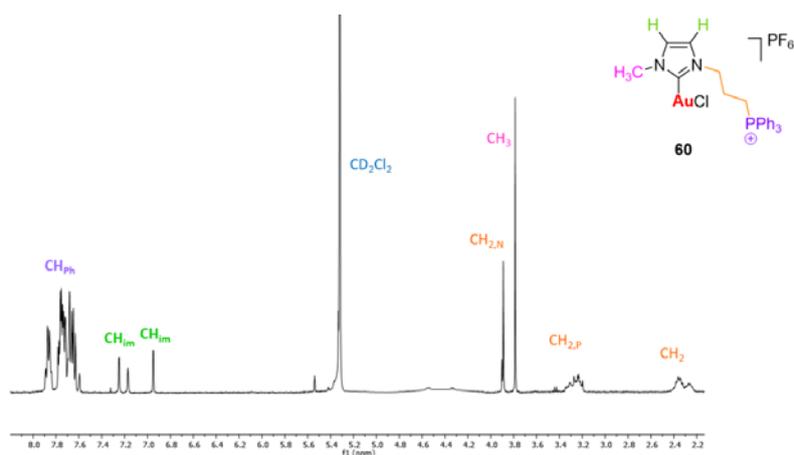


Figura 3.49. ^1H RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **60**

Se han podido obtener cristales del carbeno **60** por lenta difusión de hexano a través de una disolución del complejo en diclorometano (Figura 3.50). **60** cristaliza en el sistema monoclinico, grupo espacial $\text{P}2(1)/c$, con una molécula por unidad asimétrica. Las distancias Au-C y Au-Cl concuerdan bien con las distancias encontradas en los complejos **9**, descrito en el capítulo 1, y **58**. El entorno del átomo de oro es prácticamente lineal, C33-Au1-Cl1 $178.48(8)^\circ$. Es interesante constatar que el ángulo alrededor del carbono carbénico, N2-C33-N1 de $105.0(2)^\circ$, es mucho menor que el encontrado en el complejo **9** (N2-C7-N1 de $117.6(9)^\circ$), y similar a los que presentan los complejos **54** y **58**.

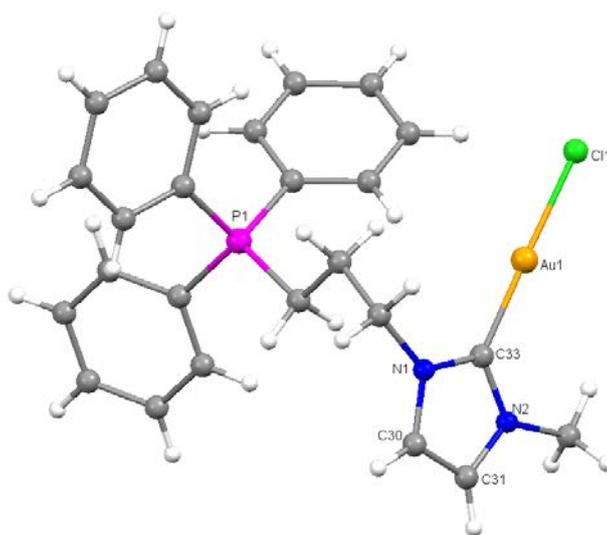
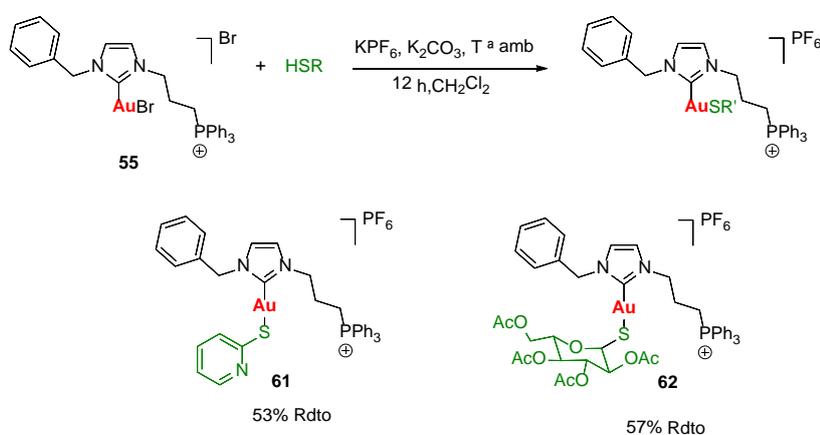


Figura 3.50. Estructura del catión del complejo **62**. Distancias de enlace (\AA) y ángulos de enlace más representativos($^\circ$): Au1-C33 1.984(3), Au1-Cl1 2.2840(7), N1-C33 1.362(4), N1-C30 1.381(4), N2-C33 1.349(4), N2-C31 1.380(4), C33-Au1-Cl1 $178.48(8)$, N2-C33-N1 $105.0(2)$, N2-C33-Au1 $126.3(2)$, N1-C33-Au1 $128.7(2)$.

Para finalizar la parte sintética de este capítulo, se ha estudiado la reactividad del complejo **55** con diferentes tioles, con la intención de formar los correspondientes tiolatos de oro(I), mediante una reacción de sustitución o desplazamiento del ligando bromuro. En la síntesis de los derivados de oro(I) **61**, **62** se utiliza una base, por una parte, para desprotonar la 2-mercaptopiridina y la 1-tio- β -D-glucosa, y por otra parte, para ayudar a eliminar el Br, ya que se elimina en forma de KBr, según lo descrito en la parte experimental. La adición de KPF_6 conduce a la sustitución simultánea del contraión bromuro por hexafluorofosfato (Esquema 3.7).



Esquema 3.7. Síntesis de los tioderivados a partir del carbeno de oro(I) **55**.

Para el compuesto **61** en el espectro de ^1H RMN realizado en diclorometano- d_2 podemos reconocer fácilmente las señales correspondientes al grupo piridina en la zona aromática junto a los protones aromáticos de la fosfina (Figura 3.51).

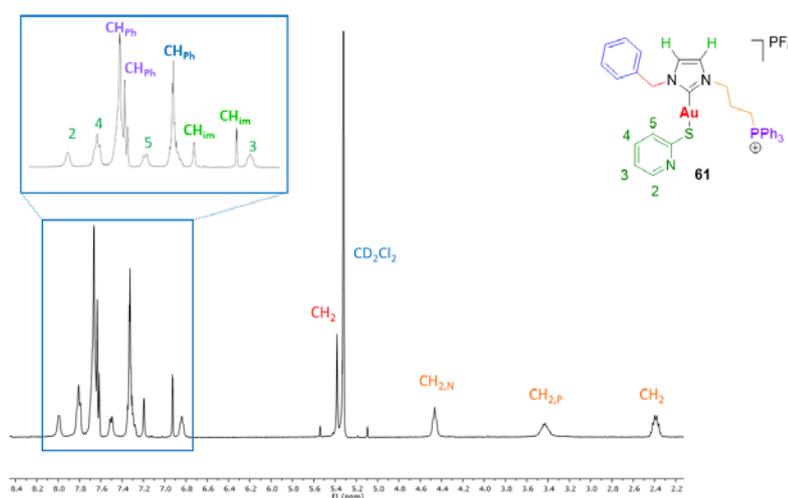


Figura 3.51. ^1H RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **61**

En el espectro de ^{31}P RMN además de una señal a 30 ppm correspondiente al fósforo de la fosfina aparece la señal en torno a -150.0 ppm correspondiente al grupo PF_6 de contraion.

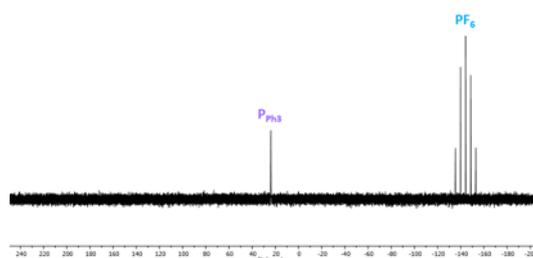


Figura 3.52. ^{31}P RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **61**

Para el compuesto **62** en el espectro de ^1H RMN realizado en diclorometano- d_2 de nuevo observamos las señales correspondientes a la coordinación de la tioglucosa; en este caso cabe destacar los singletes muy característicos correspondientes a los grupos metilos de la tioglucosa. Además, podemos distinguir en el espectro de ^{31}P RMN una señal a 30 ppm correspondiente al fósforo de la fosfina y una señal en torno a -150.0 ppm correspondiente al grupo PF_6 de contraion. El espectro de masas MALDI muestra el fragmento $[\text{M}-\text{PF}_6]^+$ (100%) con relación $m/z = 768.1864$ para el complejo **61**.

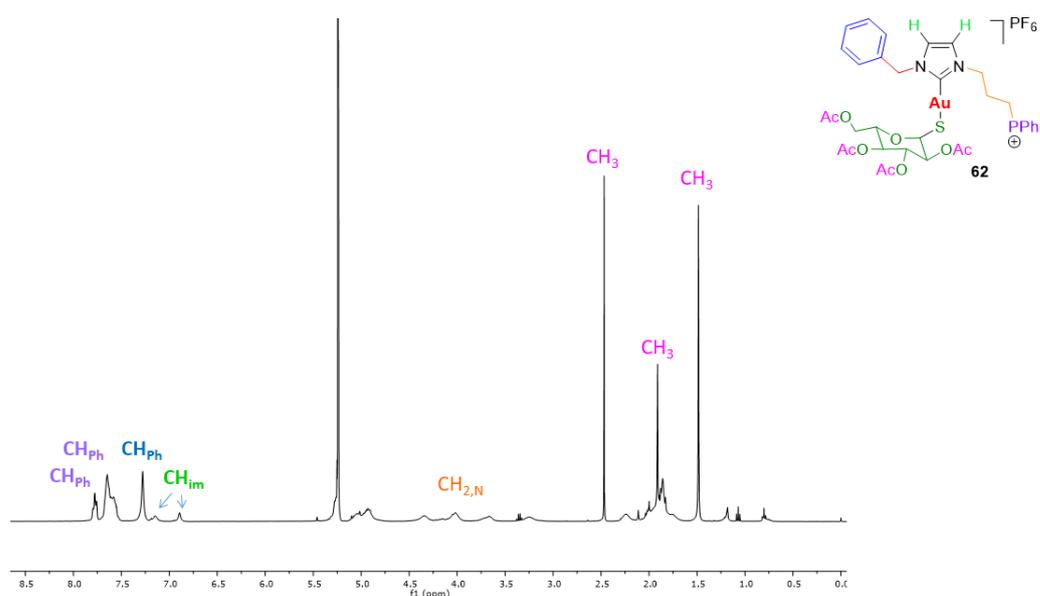


Figura 3.53. ^1H RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **62**

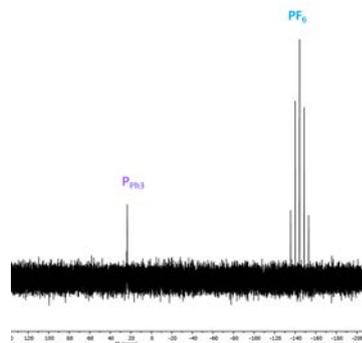
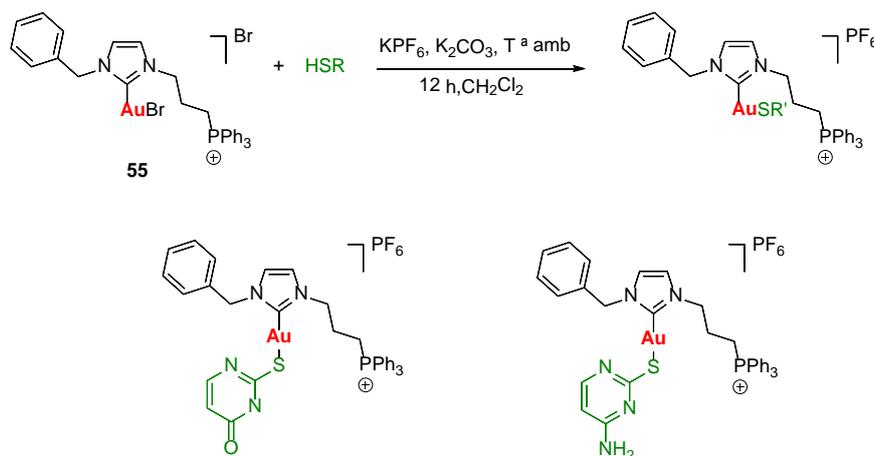


Figura 3.54. ^{31}P RMN en CD_2Cl_2 del compuesto **62**

El espectro de masas MALDI muestra el pico $[\text{M-PF}_6]^+(100\%)$ con relación $m/z=1021.2473$ para el complejo **62**.

Se ha intentado la preparación de los tiolatoderivados con tiouracilo y tiocitosina, pero no ha sido posible la obtención de sus productos puros.

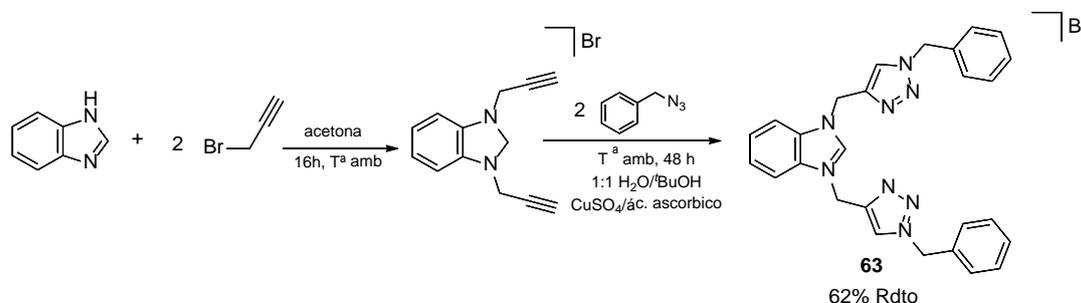


Esquema 3.8. Preparación de los tioderivados a partir del carbeno de oro (I) **55** obtenidos impuros

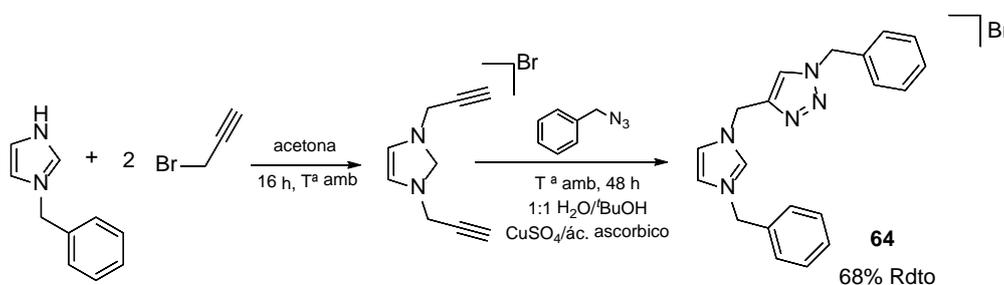
3.3. Síntesis de Carbenos N-Heterocíclicos de oro(I) con grupos triazol.

Se ha intentado la preparación de carbenos N-heterocíclicos de oro(I) a partir de ligandos que contengan grupos imidazol y triazol. La síntesis de los ligandos investigados, **63** y **64**, se ha llevado a cabo a través de reacciones “click” catalizadas por Cu(I). Se han utilizado los métodos ya descritos en la bibliografía, a través de un proceso de cicloadición 1,3 de azidas orgánicas con alquinos terminales.^{81,82,83,84,85,86,87}

Hemos utilizado los grupos propargil-imidazol (1,3-di(prop-2-in-1-yl)-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol y 1,3-di(prop-2-in-1-yl)-1H-imidazol, ya conocidos) mostrados en los Esquemas 3.9 y 3.10, y benzilazida. El Cu(I) que se propone que actúa como catalizador, se prepara “in situ” por reducción de Cu(II) con ascorbato de sodio.



Esquema 3.9. Síntesis del ligando **63** con dos grupos triazol.



Esquema 3.10. Síntesis de ligando **64** con un grupo triazol.

Los nuevos ligandos **63** y **64** han sido caracterizados por espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón y carbono.

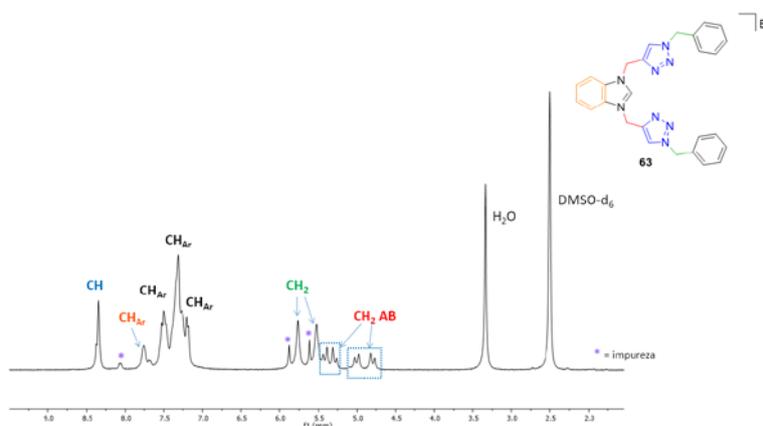


Figura 3.55. ^1H RMN en DMSO-d_6 del compuesto **63**

El compuesto **63** presenta un complicado espectro ^1H RMN en DMSO deuterado, en el que se observa que los cuatro grupos CH_2 son diferentes y que los H de dos CH_2 son

claramente diastereotópicos, ya que aparecen en el espectro como sistemas AB (Figura 3.55.). Estos datos apuntan a que en disolución y a temperatura ambiente, el giro de los fragmentos triazol y fenilo está parcialmente impedido, probablemente debido a razones estéricas. Aunque no disponemos de datos que lo confirmen, es probable que los grupos CH₂ con hidrógenos diastereotópicos sean los unidos al grupo imidazol, cuyo movimiento podría estar más impedido. No se observa el protón del grupo imidazol, lo que indica un probable intercambio con el disolvente. En el espectro de ¹³C RMN tras 12 horas de acumulación sólo se observan claramente las señales correspondientes a los carbonos de los grupos fenilo.

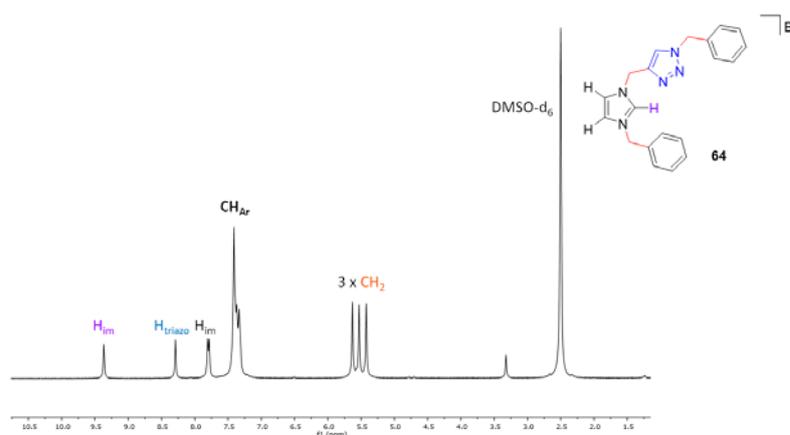


Figura 3.56 ¹H RMN en DMSO-d₆ del compuesto **64**

El espectro de ¹H RMN del ligando **64** muestra las señales esperadas, 3 singletes para los grupos CH₂, un multiplete para los protones de los dos grupos fenilo, las tres señales del grupo imidazol y la del protón del grupo triazo (Figura 3.56). En el espectro de ¹³C RMN (Figura 3.57) se pueden distinguir todas las señales esperadas.

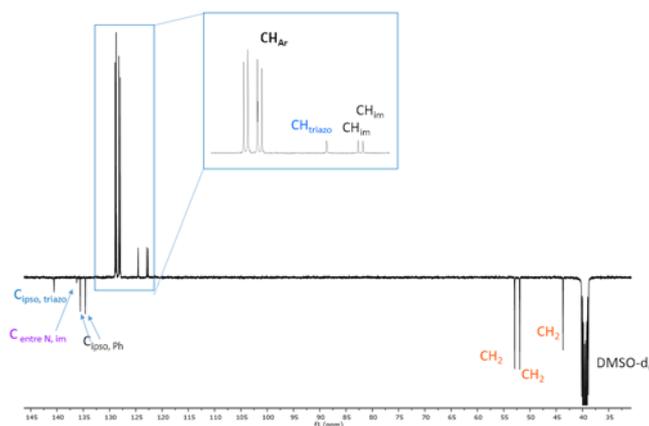


Figura 3.57. ¹³C RMN en DMSO-d₆ del compuesto **64**

El carbono entre los nitrógenos del grupo imidazol se ve en el espectro APT como un carbono cuaternario, debido probablemente a que su protón se intercambia con el disolvente. En el espectro 2D ^1H - ^{13}C HSQC se observa sin embargo un acoplamiento con el protón correspondiente (Figura 3.58).

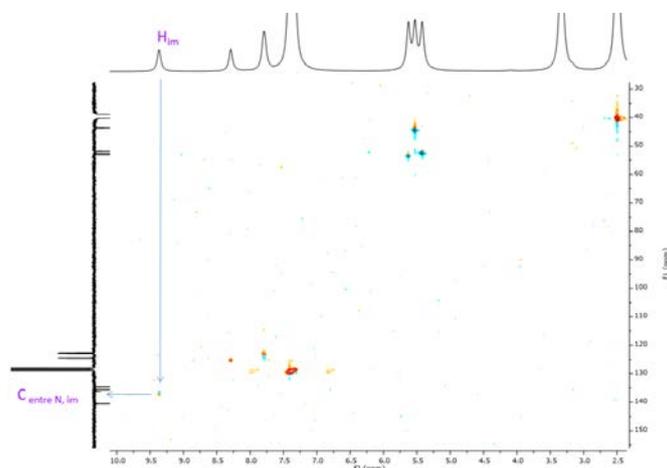
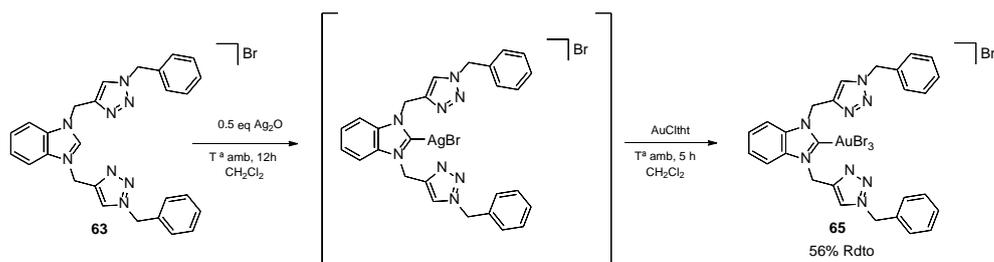


Figura 3.58. HSQC RMN del compuesto **64**

El objetivo de la preparación de estos ligandos, como ya hemos comentado al principio de este apartado, era la síntesis a partir de ellos de carbenos N-herocíclicos de oro(I) por sustitución del hidrógeno ácido del grupo imidazol por el metal. Se utilizó para ello la secuencia de reacciones ilustradas en el Esquema 3.11, en primer lugar, la formación del carbeno de plata por reacción del ligando **63** con óxido de plata, en segundo lugar, la reacción de transmetalación con el derivado clorurotetrahidrotiofenooro(I). El resultado no fue el esperado y el compuesto que se aisló resultó ser el derivado de oro(III) con tres grupos bromuro (**65**). Son los iones Ag(I) los responsables de la oxidación de oro(I) a oro(III) reduciéndose ellos a plata metálica. Este inesperado y poco frecuente comportamiento del carbeno N-heterocíclico de plata, había sido observado, entre otros, por Haque y colaboradores.⁸⁸



Esquema 3.11 Síntesis de carbeno de oro **65** con dos grupos triazol.

El espectro ^1H RMN (DMSO deuterado) del derivado de oro(III) (Figura 3.59) se simplifica con respecto al del ligando de partida. Se observan dos singletes que corresponden a los CH_2 equivalentes dos a dos, el multiplete correspondiente a los protones de los dos grupos fenilo, dos dobletes de los H aromáticos del benzimidazol y el singlete del H del grupo triazo.

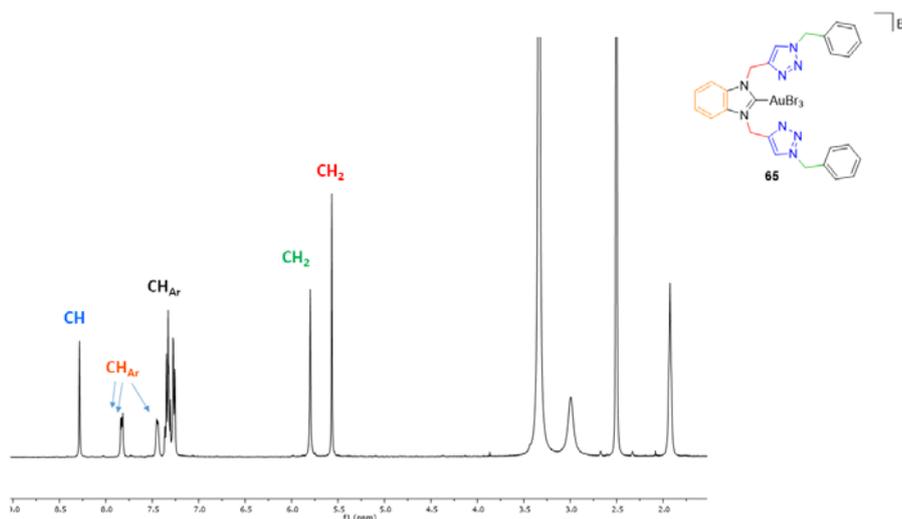


Figura 3.59 ^1H RMN en DMSO- d_6 del compuesto **65**

Se obtuvieron cristales del complejo **65** por lenta difusión de hexano en una disolución del compuesto en diclorometano. El compuesto cristalizó en el sistema triclinico, grupo espacial P-1, con una molécula por unidad asimétrica (Figura 3.60). La resolución de su estructura cristalina por difracción de rayos X, nos aclaró lo sucedido en esta reacción inesperada. El entorno del átomo de oro es prácticamente plano cuadrado, el típico del oro en estado de oxidación +3, con ángulos de enlace de $89.89(7)^\circ$, $87.18(7)^\circ$, $91.523(12)^\circ$ y $91.367(12)^\circ$. Podemos observar que el ángulo alrededor del carbono carbénico (C1) es de $108.7(2)^\circ$ algo más amplio que los encontrados en los carbenos de oro(I) con grupos fosfonio **54**, **58** y **60** (alrededor de 105°). La distancia Au-C de $2.018(2)$ Å es más larga que las encontradas en los carbenos de oro(I) **54** ($1.997(9)$ Å) **58** ($1.969(5)$ Å) ó **60** ($1.984(3)$ Å), y las distancias Au-Br de $2.4178(3)$, $2.4243(3)$ y $2.4344(3)$ Å, son notablemente más largas que la del bromo derivado **54** ($2.3518(13)$ Å). Sin embargo, estas distancias son similares a las encontradas en el tribromuro carbeno complejo de oro(III) con 1,3-dibenzimidazol (la distancia Au-C es de $2.031(8)$ Å, las distancias Au-Br varían entre $2.420(1)$ Å y $2.442(1)$ Å),⁸⁹ en el que el oro se encuentra en un entorno similar.

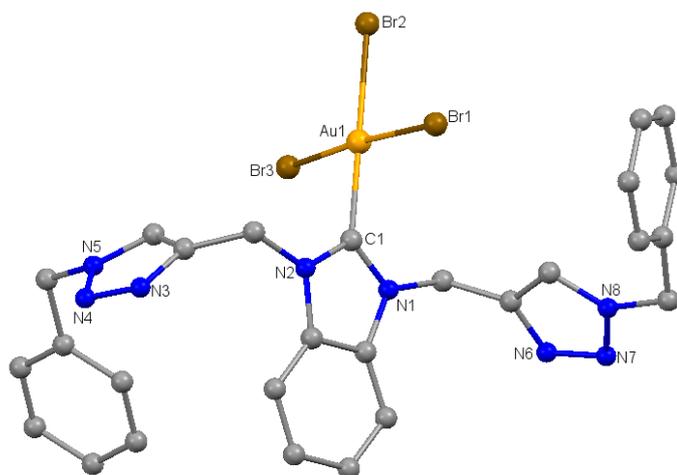
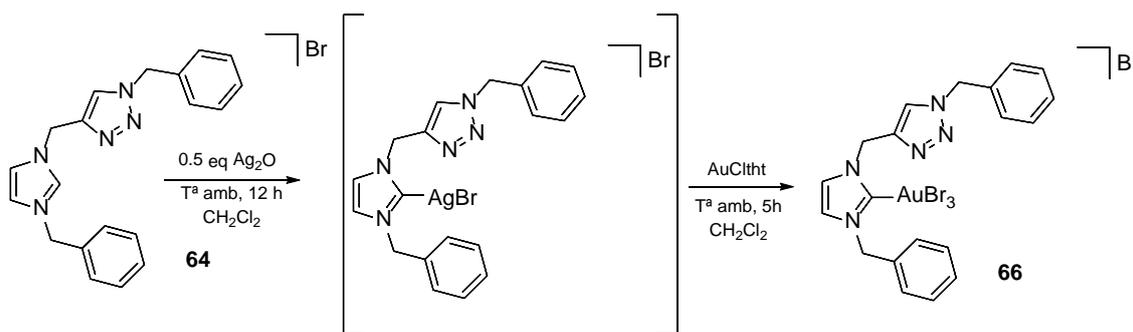


Figura 3.60. Estructura cristalina del complejo **65** Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace: Au1-C1 2.018(2), Br1-Au1 2.4178(3), Au1-Br3 2.4243(3), Au1-Br2 2.4344(3), C1-Au1-Br1 89.89(7), C1-Au1-Br3 87.18(7), Br1-Au1-Br2 91.523(12), Br3-Au1-Br2 91.367(12), N2-C1-N1 108.7(2).



Esquema 3.12. Síntesis de carbeno de oro **66** con un grupo triazol.

La reacción del ligando **64** con óxido de plata y clorurotetrahidrotiofenooro(I) conduce finalmente a una mezcla de compuestos en la que hemos podido identificar, por cristalización y resolución de la estructura cristalina, el carbeno derivado **66** de oro(III) con tres grupos bromuro (Esquema 3.12 y Figura 3.61). Aunque los datos de la resolución de la estructura cristalina de **66** no son de suficiente calidad, si nos han permitido identificar, fuera de toda duda, la estructura del complejo. Los intentos de preparación de este complejo puro resultaron infructuosos.

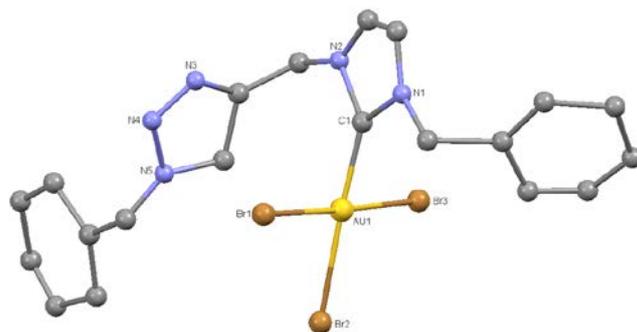


Figura 3.61. Estructura cristalina del complejo **66**

Ya que el procedimiento de transmetalación conduce fundamentalmente a los carbenos de oro(III), se han ensayado también las reacciones de los ligandos con $[\text{AuCl}(\text{tht})]$ en presencia de carbonato de potasio o cesio como agentes desprotonantes. Desafortunadamente, no ha sido posible obtener los productos puros, en todos los casos la reacción no es completa y los productos de la misma aparecen impurificados con cantidades importantes de los derivados de partida.

3.4. Actividad Biológica sobre Células TumORAles Humanas

En el apartado 3.4.1 de la discusión de resultados y en la parte experimental del capítulo anterior ya se describen con detalle las técnicas utilizadas y su base por lo que en este capítulo tan solo se muestran los resultados obtenidos.

3.4.1. Estudio de la actividad citotóxica de carbenos de oro(I)

Se llevó a cabo el estudio de la citotoxicidad de nuestros complejos mediante el método del MTT frente a las líneas celulares humanas A-549 (pulmón), HeLa (cervicoma), HCT-WT (cáncer de colón), HCT-DKO (cáncer de colón resistente apoptosis) y células tumorales Jurkat.

Para realizar este análisis se preparan disoluciones de concentración conocida en DMSO que posteriormente se diluirán en el medio de cultivo; por este motivo, antes realizar cualquier ensayo, tenemos que comprobar la estabilidad de los compuestos. Para ello se prepararon disoluciones 20 mM en DMSO de los compuestos que queríamos estudiar. A continuación, se prepararon disoluciones 10^{-4} M en solución búfer (PBS) y se realizaron medidas de UV-visible a $t=0$ min, $t=1$ h, $t=5$ h y $t=24$ h incubando dichas disoluciones a

37°C, con la finalidad de observar si se produce algún cambio o se generan especies diferentes en el medio en el que se realizaran los ensayos. Todos los compuestos estudiados resultaron ser estables bajo esas condiciones que simulan las condiciones biológicas (Figura 3.62).

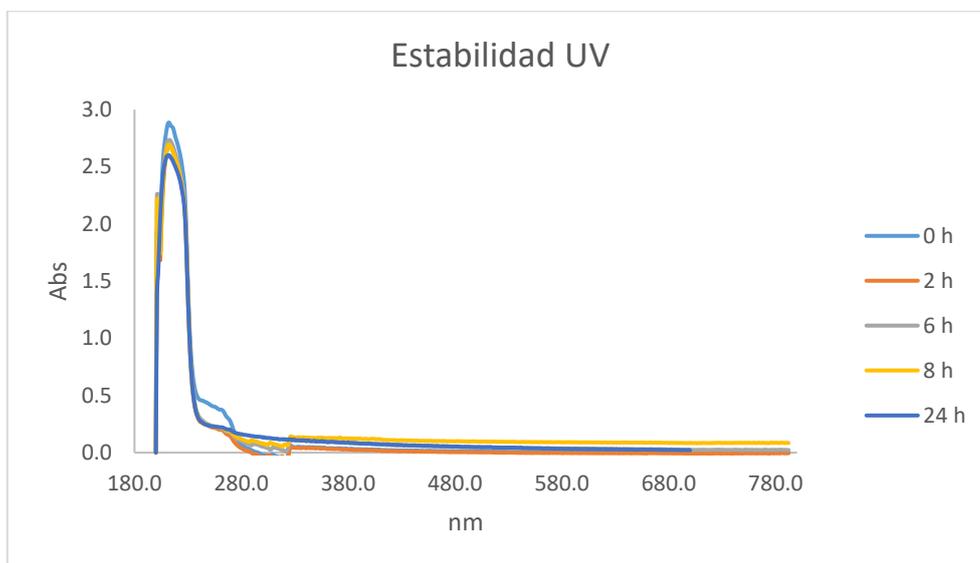


Figura 3.62. Espectro de UV-visible que muestra la evolución de la absorción a lo largo del tiempo.

Una vez comprobada la estabilidad de los diferentes complejos metálicos ya pudimos pasar al estudio de su citotoxicidad mediante el ensayo MTT.

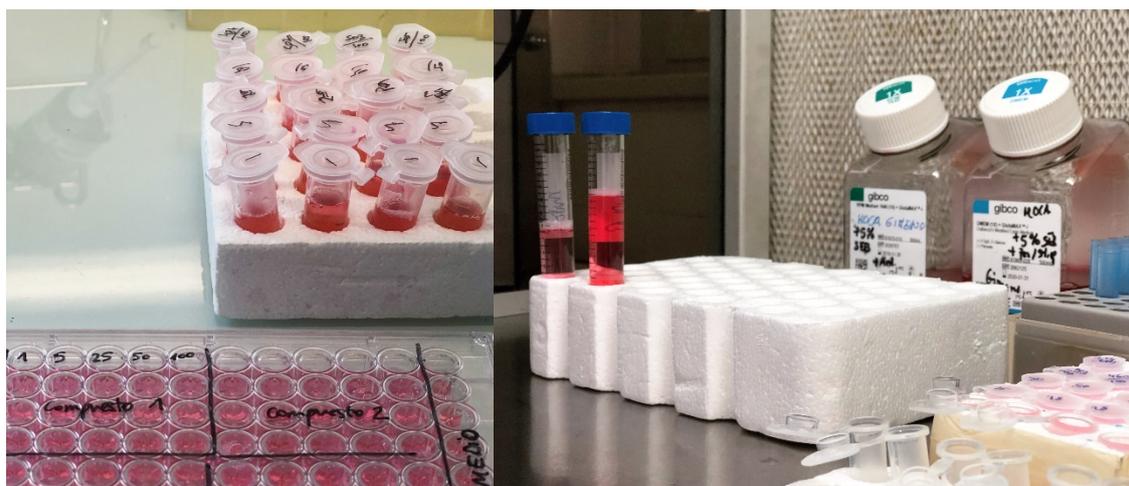


Figura 3.63. Placas de cultivo y medio de cultivo RPMI, Roswell Park Memorial Institute, y DMEM, Dulbecco's modified Eagle's médium.

Además, decidimos realizar un ensayo MTT para las dos líneas celulares HCT 116 WT y DKO, siendo esta últimas una cepa de células epiteliales de carcinoma colorrectal humano resistentes a la apoptosis por vía mitocondrial; de manera que pudiésemos probar si nuestros compuestos inducían la muerte celular vía apoptosis o bien mediante otro mecanismo de muerte celular. A continuación, se muestran los valores obtenidos:

Compuesto	IC₅₀ ± error	IC₅₀ ± error
48	150.72 ± 0.38	83.06 ± 3.65
49	622.00 ± 4.00	261.03 ± 3.03
50	136.00 ± 2.08	161.12 ± 0.68
51	174.08 ± 3.08	471.09 ± 3.28
52	1.53 ± 0.24	6.51 ± 0.21
53	23.70 ± 1.65	16.08 ± 1.63
54	23.94 ± 1.35	24.92 ± 0.65
55	1.28 ± 0.20	27.39 ± 1.79
56	29.70 ± 1.43	7.57 ± 2.35
57	28.80 ± 1.67	25.90 ± 0.48
58	28.40 ± 1.68	17.19 ± 4.84
59	31.10 ± 1.75	25.45 ± 1.78
60	18.60 ± 1.34	47.81 ± 1.43
61	6.33 ± 0.14	4.67 ± 0.65
62	4.87 ± 1.20	27.96 ± 0.87
	HCT WT	HCT DKO

Tabla 3.2. Valores de IC₅₀ para los ligandos de partida y compuestos sintetizados.

Observando los datos de la Tabla 3.1 podemos concluir que ninguno de los ligandos (**48-51**) es activo en ninguna de las líneas celulares estudiadas. Para la línea celular **A-549 (pulmón)** los resultados de IC₅₀ son variables, los valores más destacables corresponden a los complejos **61** y **62**, es decir, a los tioderivados con tiopiridina y tioglucosa respectivamente, probablemente debido a su mayor acción dentro de la mitocondria. También hay que destacar el valor de IC₅₀ de los complejos **56** y **57** (IC₅₀ = 26.35 μM y 28.19 μM) correspondientes a los carbenos de plata con fosfina oxigenada. En general los compuestos no son muy efectivos en esta línea celular.

Para la línea celular **HCT (Cáncer de colón) WT II** y **DKO** los resultados son bastante prometedores en general para los compuestos exceptuando los ligandos, con valores de IC₅₀ en torno a 25 y 10 μM para los complejos de Au(I) de ambos ligandos. Para la línea

sin modificaciones genéticas wild type, WT II, son destacables los valores de IC_{50} para el carbeno de oro(I) con el grupo fenilo, compuesto **55**, en torno a $1.3 \mu\text{M}$ y el valor de IC_{50} de $1.5 \mu\text{M}$ para el compuesto **52** de plata(I), además de los correspondientes a ambos tiolatos de oro(I). Si comparamos ambas líneas celulares entre sí, podríamos concluir que tanto para el compuesto **55**, carbeno de oro(I) con el grupo fenilo, como para el **62**, carbeno de oro(I) con tioglucosa, el valor de IC_{50} para la línea WT II, es mucho menor que para la línea modificada genéticamente doble knock-out, DKO, resistente a la apoptosis; esto querría decir que ambos compuestos podrían inducir la muerte celular por apoptosis.

Frente a la **línea celular HeLa (cervicoma)** los resultados son excelentes para los tiolatos de Au(I) derivados del compuesto **55**, tanto el compuesto **61** como el **62** presentan valores de IC_{50} en torno a $4 \mu\text{M}$. También hay que destacar los valores obtenidos para los complejos, **53**, **58** y **60**, correspondientes a los carbenos de plata(I) con fenilo, oro(I) con metilo y fosfina oxigenada, y oro(I) con metilo y PF_6 como contraión, que en todos los casos son menores de $7 \mu\text{M}$. Podemos también destacar la influencia del contraión PF_6 , ya que para el carbeno de oro con metilo encontramos valores de IC_{50} más bajos con el contraión PF_6 , complejo **60** con un IC_{50} en torno a $6.85 \mu\text{M}$, que para el complejo con contraión bromuro, complejo **54**, con un IC_{50} en torno a $25.32 \mu\text{M}$, lo que podría deberse a la mayor solubilidad en agua de los compuestos con PF_6 como contraión. Frente a la **línea celular Jurkat (linfocitos)** los resultados son bastante buenos para todos los complejos estudiados (complejos de Ag(I) y Au(I) con los ligandos **48** y **49**, y tiolatos de Au(I)), con valores relativamente bajos. Es remarcable el valor extraordinariamente bajo de IC_{50} para el complejo de oro(I) con tiolpiridina **61**, IC_{50} de $0.88 \mu\text{M}$.

En líneas generales podemos observar que los complejos de Au(I) estudiados muestran un comportamiento diverso, pero podríamos concluir que los tiolatos muestran mayor citotoxicidad que su análogo con ligando bromuro.

Tanto los complejos de plata(I) como los de oro(I) presentan valores de IC_{50} variables para todas las líneas celulares estudiadas, por lo que podemos concluir que la actividad citotóxica de nuestros compuestos viene dada por el metal, si bien no podemos describir grandes diferencias entre los comportamientos de la plata y el oro en los ejemplos

estudiados. También podemos afirmar que los ligandos a los que el metal se encuentra coordinado desempeñan un importante papel en la citotoxicidad: los complejos que poseen coordinado el grupo metilo parecen mostrar mejor actividad que los complejos análogos que tienen coordinado el ligando bencilo.

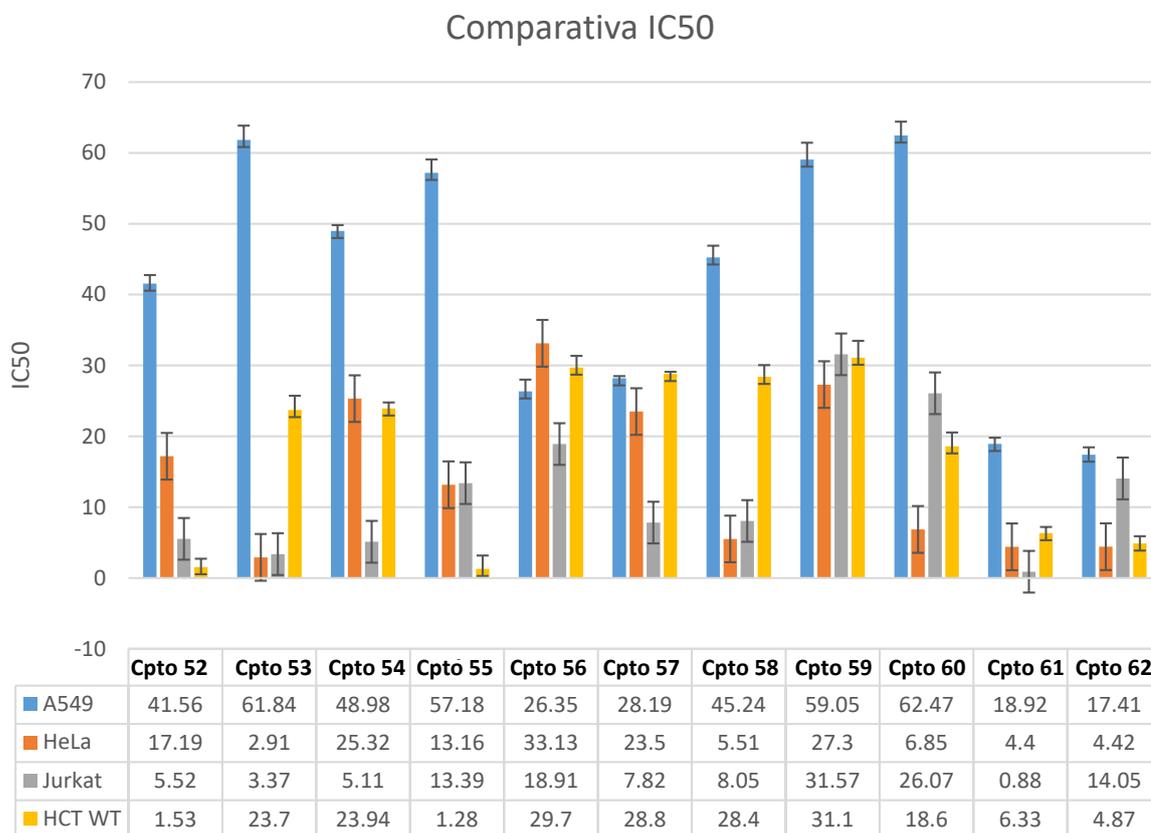


Figura 3.64. Gráfica comparativa de los valores de IC50 obtenidos para los complejos estudiados.

3.5. Conclusiones

Con la intención de sintetizar nuevos complejos que presenten una mayor actividad a menores concentraciones, minimizando así los efectos secundarios no deseados, en este capítulo se llevó a cabo la síntesis de diversos carbenos N-heterocíclicos de plata(I) y oro(I) con ligandos tiolato y fosfonio. Además, se ha estudiado la preparación de compuestos de oro con ligandos NHC sustituidos por grupos triazol, obtenidos mediante reacciones clic.

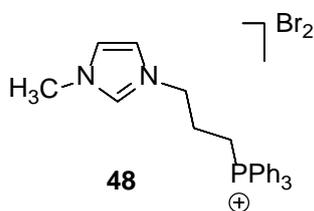
Se realizaron estudios de actividad citotóxica frente a diferentes líneas celulares (A549, HCT WT, HCT DKO, Jurkat y HeLa) obteniéndose interesantes resultados. Los ligandos de partida resultaron inactivos para todas las líneas celulares estudiadas, en líneas generales observamos que los complejos de oro(I) estudiados mostraban un comportamiento diverso, pero aquellos que poseían tiolatos mostraban una mayor citotoxicidad en comparación con su análogo con bromuro. Tanto los complejos de plata(I) como los de oro(I) presentaban valores de IC_{50} variables para todas las líneas celulares estudiadas, por lo que podemos concluir que la actividad citotóxica de nuestros compuestos viene dada por el metal, si bien no podemos describir grandes diferencias entre los comportamientos de la plata y el oro en los ejemplos estudiados. Sin embargo, sí que podemos afirmar que los ligandos a los que el metal se encuentra coordinado sí que desempeñan un papel clave en su citotoxicidad, presentando mejor actividad aquellos complejos con un grupo metilo coordinado al grupo imidazol frente a los que tienen el grupo bencilo.

3.6. Parte Experimental

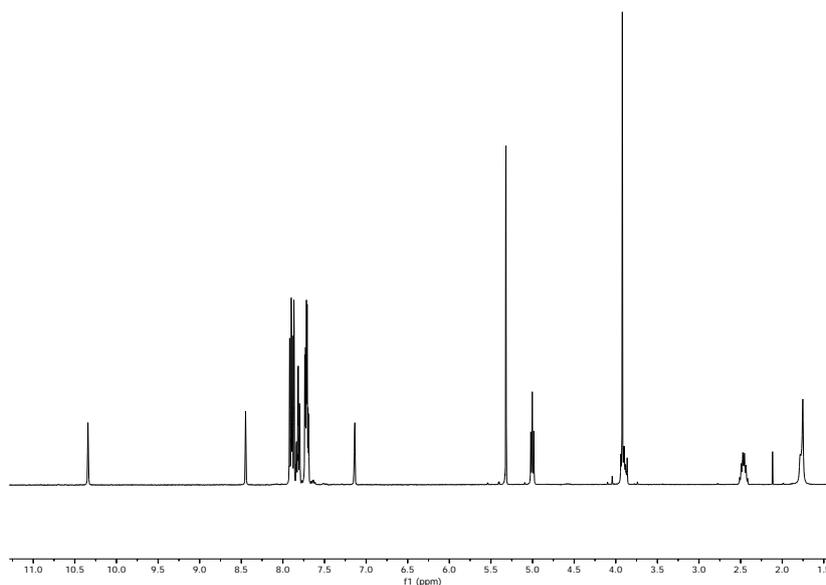
3.6.1 Preparación Nuevos Compuestos

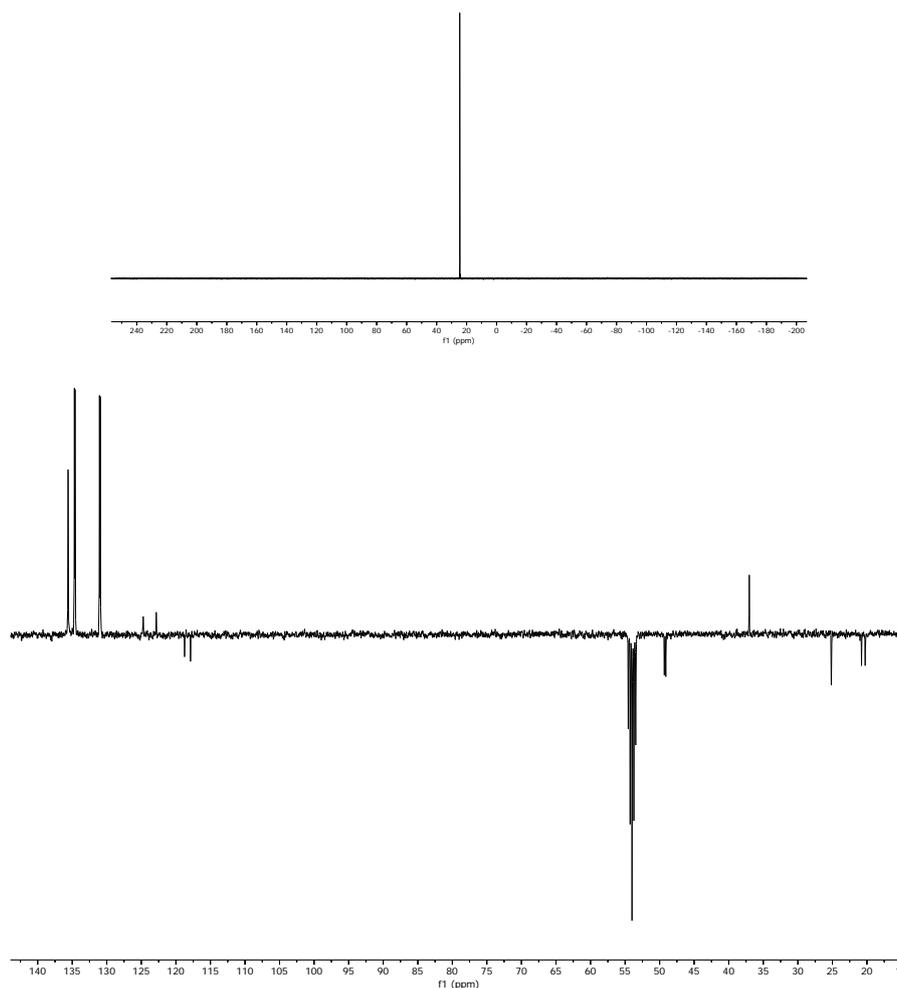
Procedimiento para la síntesis de los complejos 48-51

A una disolución de 1- metilimidazol (0.4408 g, 5.37 mmol) en 30 mL de clorobenceno se le añade bromuro de (3-bromopropil)trifenilfosfonio (1.6689 g, 3.58 mmol) y se mantiene en agitación durante 15 horas calentando a 130 °C. Transcurrido ese tiempo la disolución se evapora a sequedad, posteriormente se redisuelve en 7-10 mL de acetonitrilo y mediante la adición de hexano se logra la precipitación de **48** que es obtenido mediante filtración.

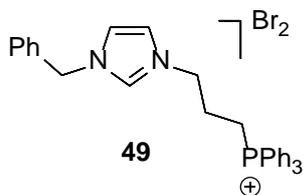


Rendimiento: 1.5191g (78%). $^1\text{H RMN}$ (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 10.34 (m, $\text{H}_{\text{imidazol}}$), 8.45 (m, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 7.93-7.86 (m, CH_{Ar}), 7.85-7.79 (m, CH_{Ar}), 7.74-7.68 (m, CH_{Ar}), 7.14 (m, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 5.00 (t, $\text{CH}_{2,\text{N}}$), 3.92 (m, $\text{CH}_3 + \text{CH}_2$), 2.47 (m, $\text{CH}_{2,\text{P}}$). $^{31}\text{P RMN}$ (CD_2Cl_2 , 162 MHz) 24.59 (s, P_{Ph_3}). $^{13}\text{C-APT RMN}$ (CD_2Cl_2 , 101 MHz) δ 135.6 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,para}}$), 134.6 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,meta}}$), 131.0 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,orto}}$), 124.7 (s, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 122.9 (s, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 118.3 (d, $\text{CH}_{\text{ipso,Ph}}$), 49.2 (d, $\text{CH}_{2,\text{N}}$), 37.0 (s, CH_3), 25.1 (s, CH_2), 20.5 (d, $\text{CH}_{2,\text{P}}$). HRMS (ESI-QTOF) m/z (%): $[\text{M}-\text{Br}_2]^{++}$ (100 %) Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{P}$ 385.1828; Encontrado 385.1815.

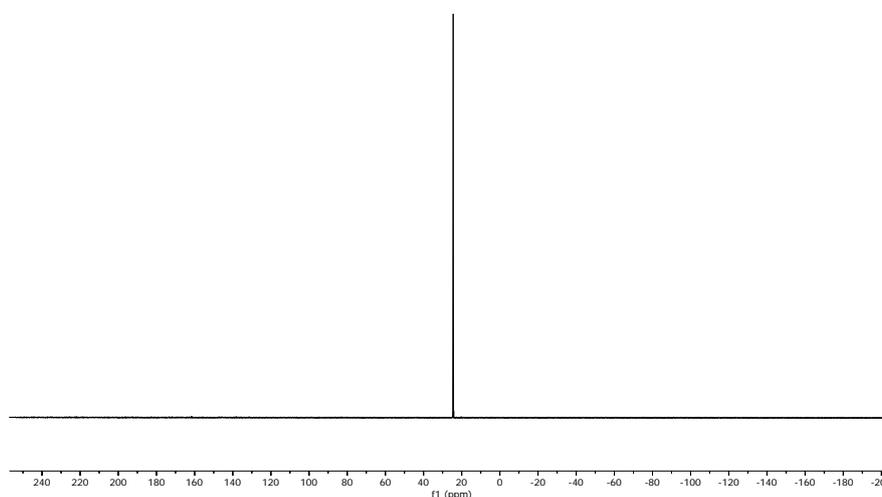
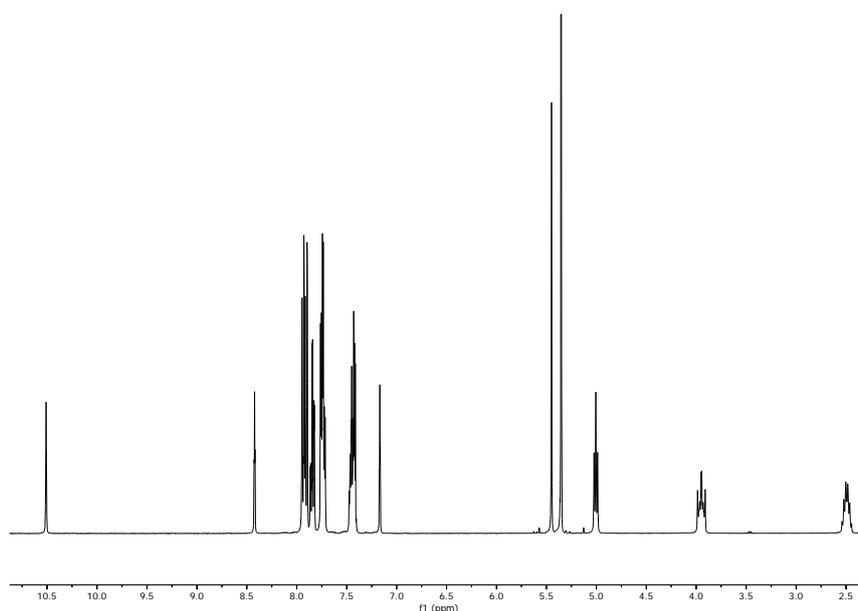


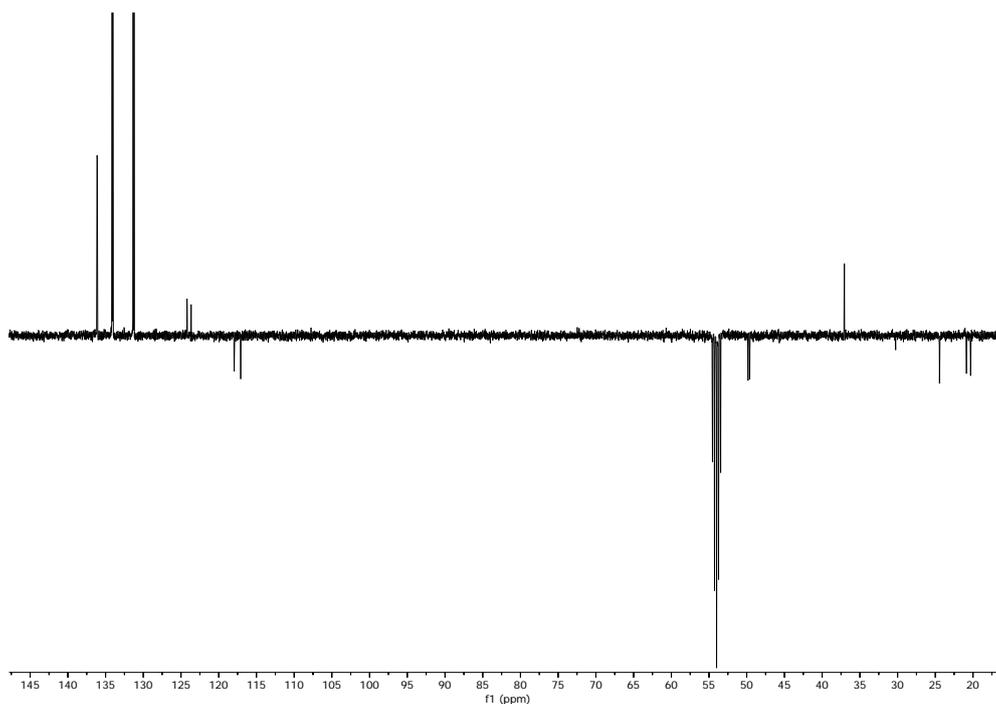


A una disolución de 1- bencilimidazol (0.8496 g, 5.37 mmol) en 30 mL de clorobenceno se le añade bromuro de (3-bromopropil)trifenilfosfonio (1.6689 g, 3.58 mmol) y se mantiene en agitación durante 15 horas calentando a 130 °C. Transcurrido ese tiempo la disolución se evapora a sequedad, posteriormente se redisuelve en 7-10 mL de acetonitrilo y mediante la adición de hexano se logra la precipitación de **49** que es obtenido mediante filtración.

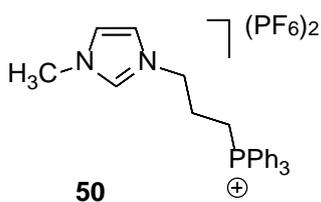


Rendimiento: 1.5331 g (69%). $^1\text{H RMN}$ (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 10.51 (m, $\text{H}_{\text{imidazol}}$), 8.42 (m, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 7.97-7.88 (m, CH_{Ar}), 7.87-7.81 (m, CH_{Ar}), 7.77-7.71 (m, CH_{Ar}), 7.48-7.41 (m, CH_{Ar}), 7.17 (m, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 5.45 (s, CH_2), 5.01 (t, $\text{CH}_{2,\text{N}}$), 4.03-3.88 (m, $\text{CH}_{2,\text{P}}$), 2.55-2.42 (m, CH_2). $^{31}\text{P RMN}$ (CD_2Cl_2 , 162 MHz) 24.55 (s, P_{Ph_3}). $^{13}\text{C-APT RMN}$ (CD_2Cl_2 , 101 MHz) δ 136.1 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,para}}$), 134.1 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,meta}}$), 131.1 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,orto}}$), 124.2 (s, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 123.7 (s, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 117.5 (d, $\text{CH}_{\text{ipso,Ph}}$), 49.7 (d, $\text{CH}_{2,\text{N}}$), 37.1 (s, CH_3), 24.4 (s, CH_2), 20.5 (d, $\text{CH}_{2,\text{P}}$). HRMS (ESI-QTOF) m/z (%): $[\text{M-Br}]^+$ (100 %) Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{BrN}_2\text{P}$ 543.1384; Encontrado 543.1417.

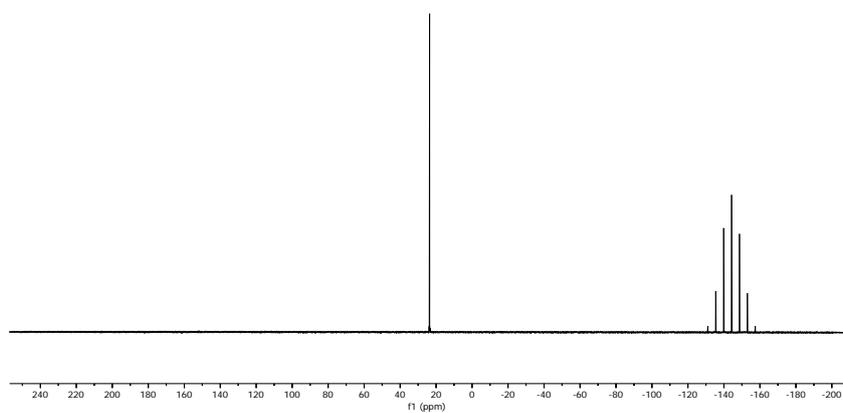
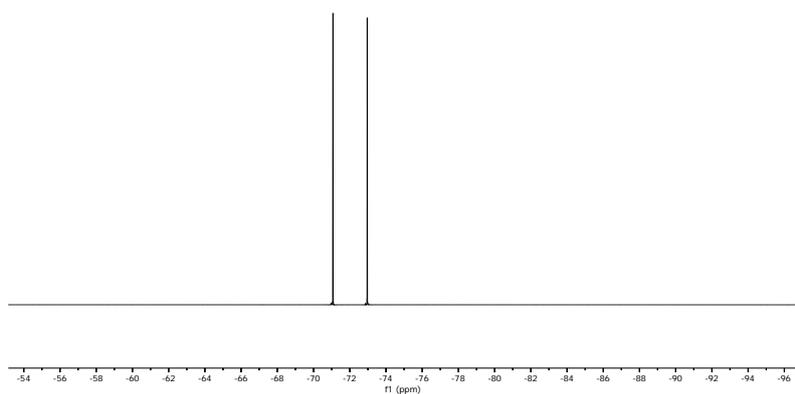
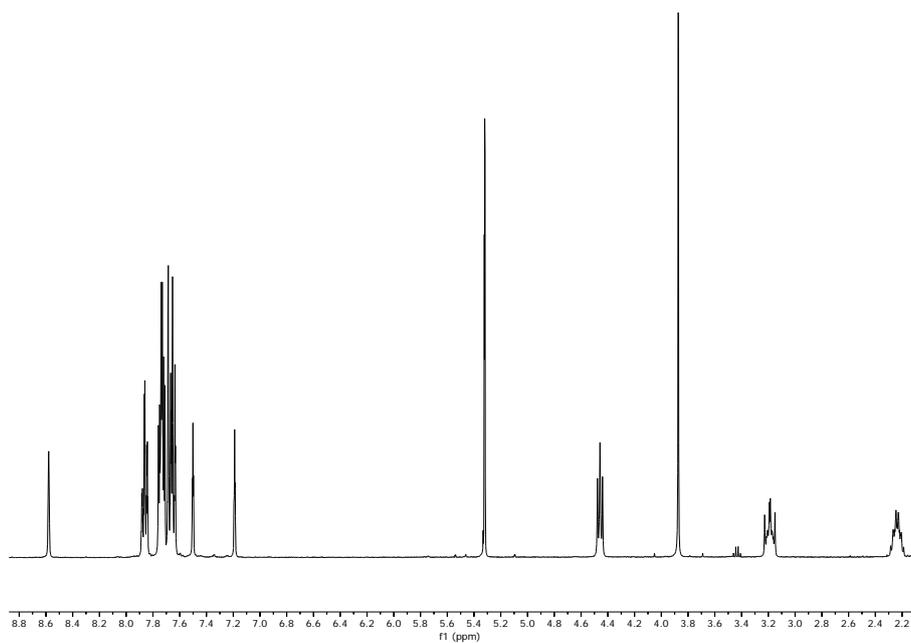




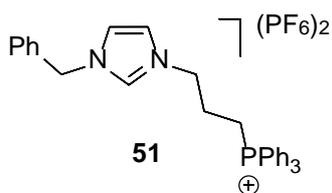
A una disolución del compuesto **48** (0.1088 g, 0.2 mmol) en 30 mL de agua destilada se le añade hexafluorofosfato de amonio (0.0652 g, 0.4 mmol) previamente disuelto en 5 mL de agua destilada y se mantiene en agitación durante 30 min a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo la disolución se filtra y el sólido se redisuelve en 10 mL de diclorometano, se seca con sulfato de magnesio anhidro, se filtra y la disolución resultante se evapora a vacío a un volumen de 5 mL y mediante la adición de hexano se logra la precipitación de **50** que es obtenido mediante filtración.



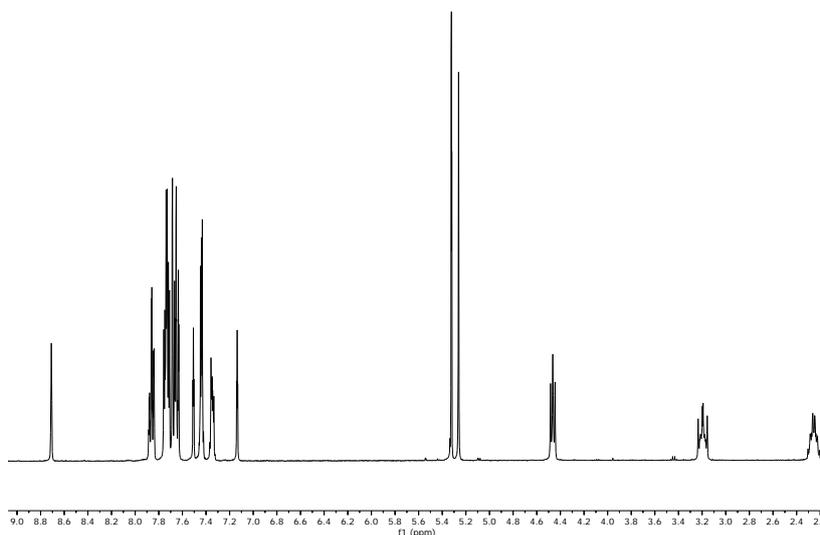
Rendimiento: 0.0987 g (73%). $^1\text{H RMN}$ (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 8.58 (m, $\text{H}_{\text{imidazol}}$), 7.90-7.83 (m, CH_{Ar}), 7.77-7.70 (m, CH_{Ar}), 7.69-7.62 (m, CH_{Ar}), 7.50 (t, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 7.19 (t, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 4.46 (t, $\text{CH}_{2,\text{N}}$), 3.87 (s, CH_3), 3.23-3.14 (m, $\text{CH}_{2,\text{P}}$), 2.29-2.19 (m, CH_2). $^{19}\text{F RMN}$ (CD_2Cl_2 , 376.5 MHz) 72.02 (d, $^1J_{\text{P-F}} = 41.41\text{Hz}$). $^{31}\text{P RMN}$ (CD_2Cl_2 , 162 MHz) 23.62 (s, P_{Ph_3}), 144.25 (sp, PF_6). $^{13}\text{C-APT RMN}$ (CD_2Cl_2 , 101 MHz) δ 136.1 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,para}}$), 134.1 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,meta}}$), 131.1 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,orto}}$), 124.2 (s, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 123.7 (s, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 117.5 (d, $\text{CH}_{\text{ipso,Ph}}$), 49.7 (d, $\text{CH}_{2,\text{N}}$), 37.1 (s, CH_3), 24.4 (s, CH_2), 20.5 (d, $\text{CH}_{2,\text{P}}$).

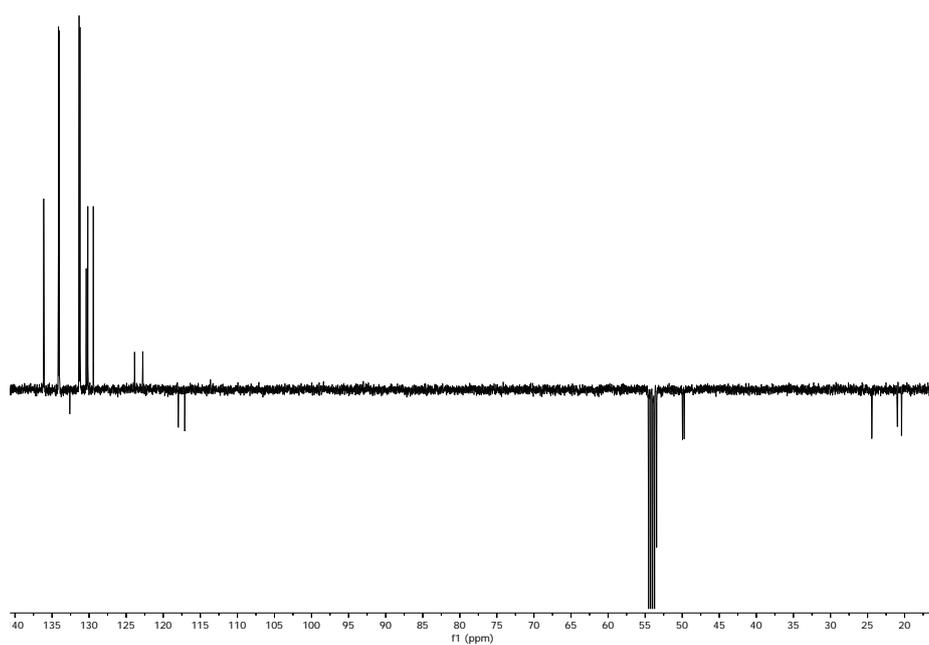
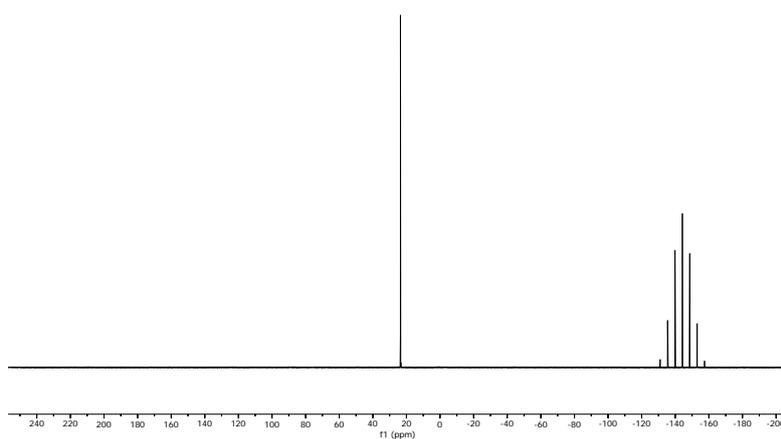
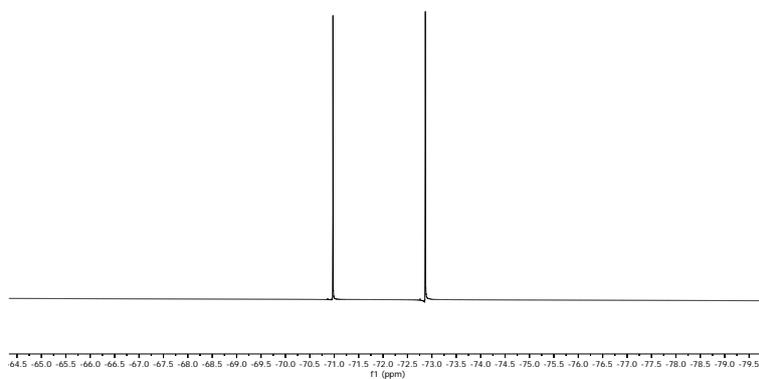


A una disolución del compuesto **49** (0.1244 g, 0.2 mmol) en 30 mL de agua destilada se le añade hexafluorofosfato de amonio (0.0652 g, 0.4 mmol) previamente disuelto en 5 mL de agua destilada y se mantiene en agitación durante 30 min a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo la disolución se filtra y el sólido se redissuelve en 10 mL de diclorometano, se seca con sulfato de magnesio anhidro, se filtra y la disolución resultante se evapora a vacío a un volumen de 5 mL y mediante la adición de hexano se logra la precipitación de **51** que es obtenido mediante filtración.



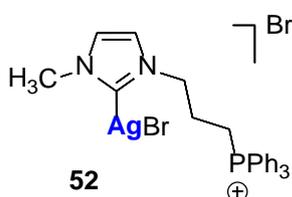
Rendimiento: 0.1219 g (81%). $^1\text{H RMN}$ (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 8.71 (m, $\text{H}_{\text{imidazol}}$), 7.89-7.83 (m, CH_{Ar}), 7.76-7.70 (m, CH_{Ar}), 7.70-7.63 (m, CH_{Ar}), 7.51 (m, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 7.45-7.42 (m, CH_{Ph}), 7.36-7.33 (m, CH_{Ph}), 7.13 (m, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 5.26 (s, CH_2), 4.46 (t, $\text{CH}_{2,\text{N}}$), 3.25-3.13 (m, $\text{CH}_{2,\text{P}}$), 2.29-2.19 (m, CH_2). $^{19}\text{F RMN}$ (CD_2Cl_2 , 376.5 MHz) 71.91 (d, $^1J_{\text{P-F}} = 41.41\text{Hz}$). $^{31}\text{P RMN}$ (CD_2Cl_2 , 162 MHz) 23.56 (s, P_{Ph_3}), 144.23 (sp, PF_6). $^{13}\text{C-APT RMN}$ (CD_2Cl_2 , 101 MHz) δ 136.1 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,para}}$), 134.1 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,meta}}$), 131.1 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,orto}}$), 130.4 (d, $\text{CH}_{\text{Ph,para}}$), 130.2 (d, $\text{CH}_{\text{Ph,meta}}$), 132.6 (d, $\text{CH}_{\text{ipso,Ph}}$), 129.4 (d, $\text{CH}_{\text{Ph,orto}}$), 123.9 (s, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 122.8 (s, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 117.5 (d, $\text{CH}_{\text{ipso,PPh}_3}$), 54.02 (s, CH_2), 49.8 (d, $\text{CH}_{2,\text{N}}$), 24.4 (s, CH_2), 20.7 (d, $\text{CH}_{2,\text{P}}$). HRMS (ESI-QTOF) m/z (%): $[\text{M-PF}_6]^+$ (100 %) Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{F}_6\text{N}_2\text{P}_2$ 607.1923; Encontrado 607.1880.



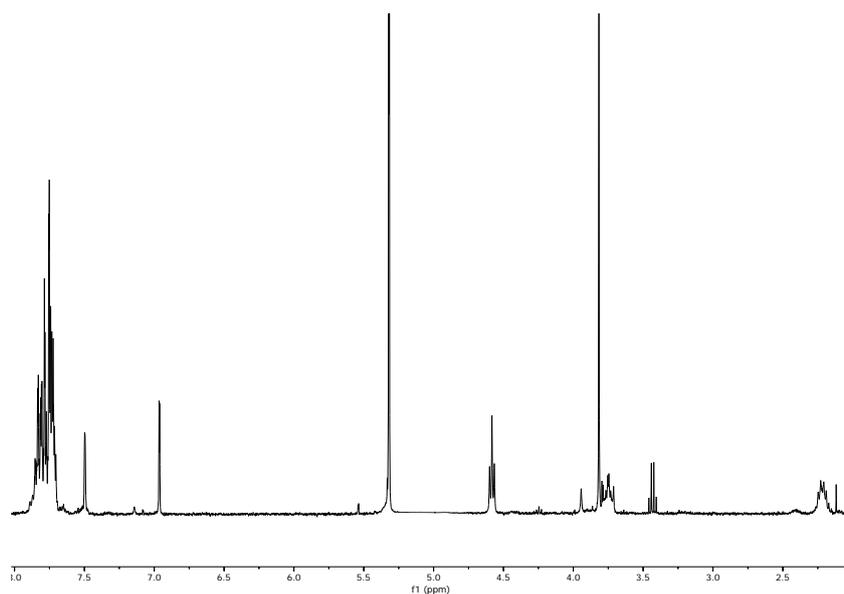


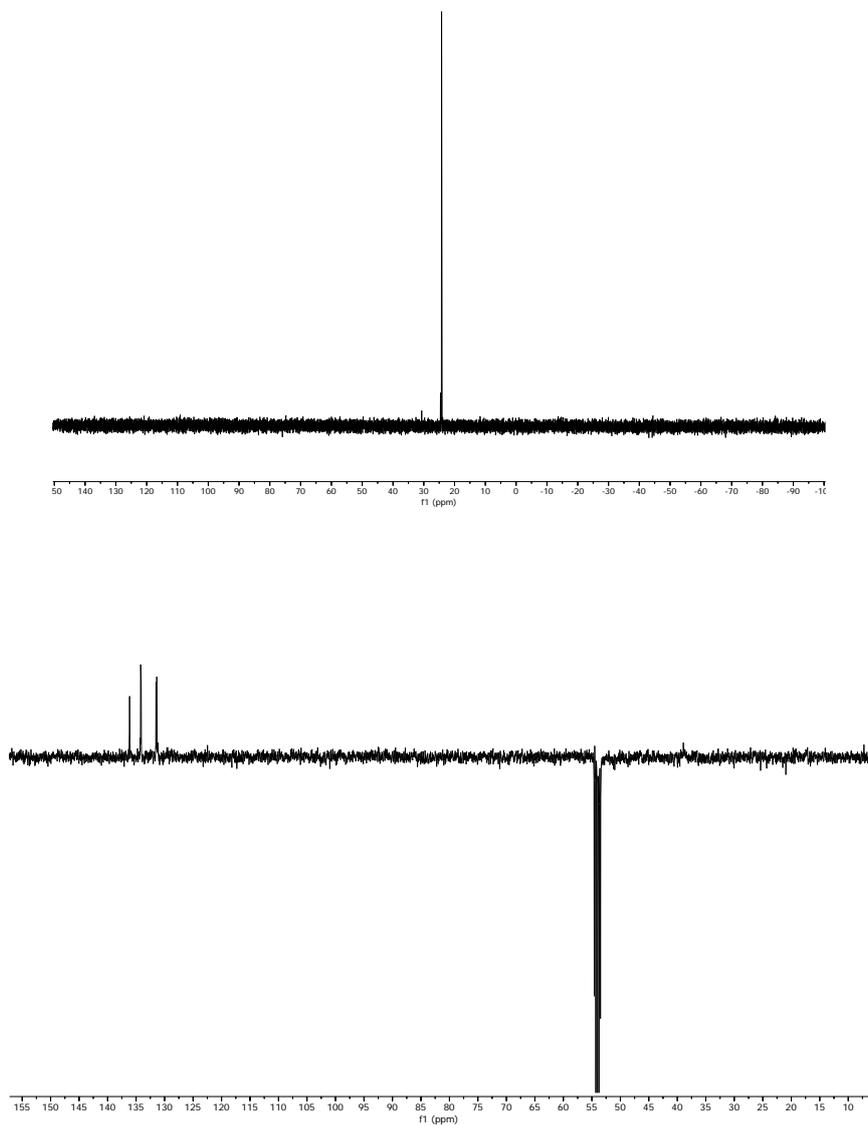
Procedimiento para la síntesis de los complejos 52-55

A una disolución del compuesto **48** (0.4214 g, 0.77 mmol) en 20 mL de diclorometano seco con tamiz molecular se le añade bajo argón óxido de plata preparado *in situ* (0.2700 g, 1.11 mmol) y se mantiene en agitación tapado de la luz durante 60 h a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo la disolución se filtra a través de celite y la disolución resultante se evapora a vacío a un volumen de 5 mL y mediante la adición de éter dietílico se logra la precipitación de **52** que es obtenido mediante filtración como un sólido blanco.

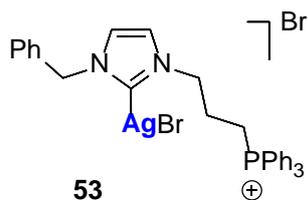


Rendimiento: 0.2652 g (53%). $^1\text{H RMN}$ (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 7.87-7.69 (m, CH_{Ar}), 7.50 (m, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 6.97 (m, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 4.58 (t, $\text{CH}_{2,\text{N}}$), 3.82-5.26 (s, CH_3), 3.80-3.71 (m, $\text{CH}_{2,\text{P}}$), 2.28-2.17 (m, CH_2). $^{31}\text{P RMN}$ (CD_2Cl_2 , 162 MHz) 24.17 (s, P_{Ph_3}). $^{13}\text{C-APT RMN}$ (CD_2Cl_2 , 101 MHz) δ 136.1 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,para}}$), 134.1 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,meta}}$), 131.3 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,orto}}$), 48.0 (d, $\text{CH}_{2,\text{N}}$), 38.9 (s, CH_3), 25.4-25.2 (m, CH_2), 20.8 (d, $\text{CH}_{2,\text{P}}$).

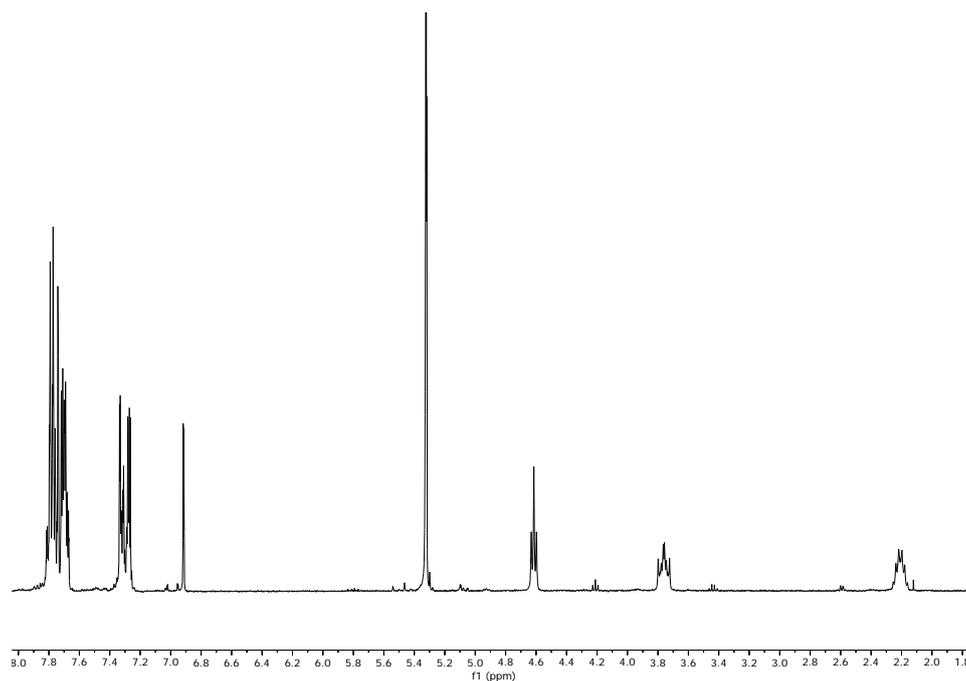


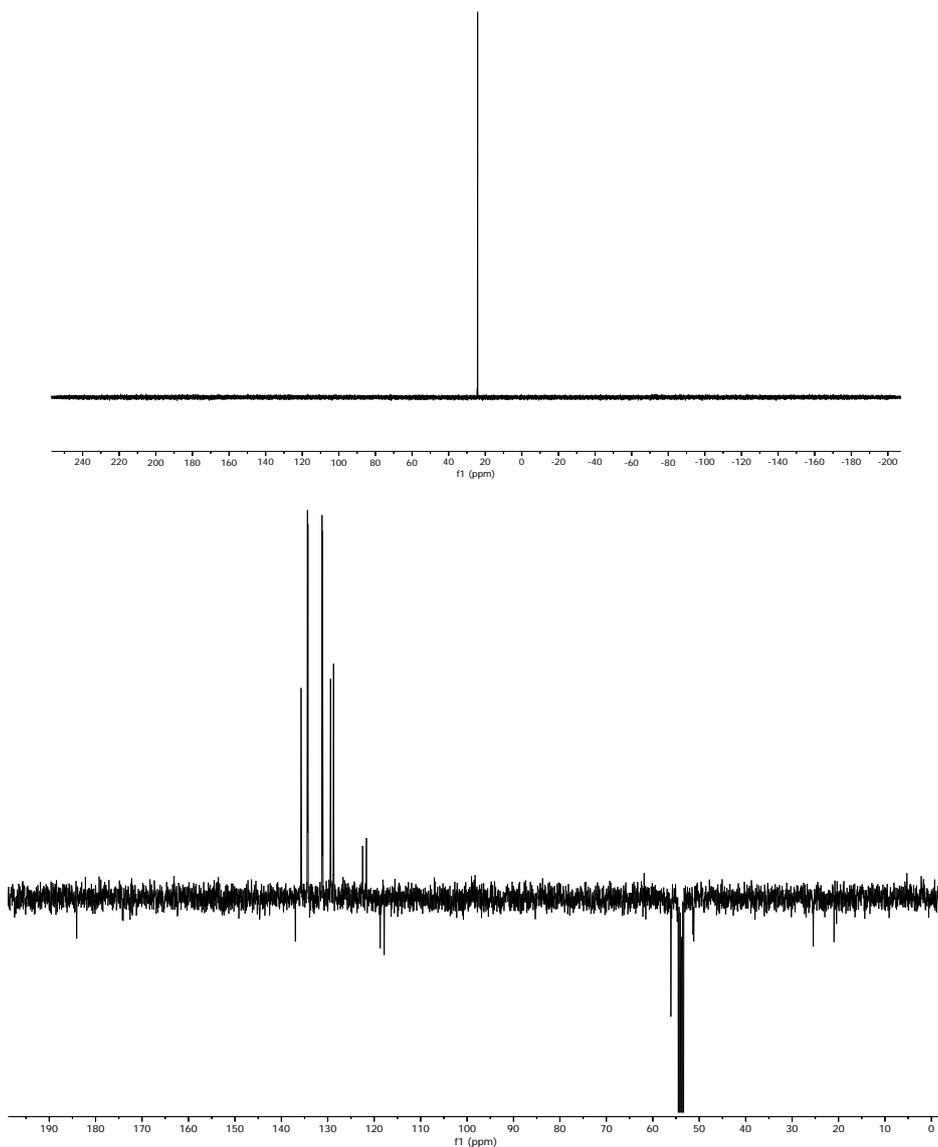


A una disolución del compuesto **49** (0.4808 g, 0.77 mmol) en 20 mL de diclorometano seco con tamiz molecular se le añade bajo argón óxido de plata preparado *in situ* (0.2700 g, 1.11 mmol) y se mantiene en agitación tapado de la luz durante 60 h a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo la disolución se filtra a través de celite y la disolución resultante se evapora a vacío a un volumen de 5 mL y mediante la adición de éter dietílico se logra la precipitación de **53** que es obtenido mediante filtración como un sólido blanco.

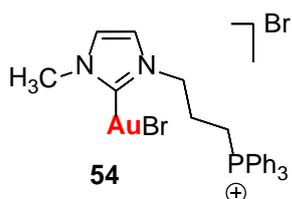


Rendimiento: 0.3522g (63%). $^1\text{H RMN}$ (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 7.83-7.66 (m, CH_{Ar}), 7.35-7.27 (m, CH_{Ph}), 6.91 (d, Himidazol), 5.32 (s, CH_2), 4.62 (t, $\text{CH}_{2,\text{N}}$), 3.81-3.72 (m, $\text{CH}_{2,\text{P}}$), 2.26-2.16 (m, CH_2). $^{31}\text{P RMN}$ (CD_2Cl_2 , 162 MHz) 24.16 (s, P_{Ph_3}). $^{13}\text{C-APT RMN}$ (CD_2Cl_2 , 101 MHz) δ 184.0 (s, $\text{C}_{\text{ipso,Ag}}$), 137.2 (d, $\text{C}_{\text{ipso,Ph}}$), 135.7 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,para}}$), 134.4 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,meta}}$), 131.2 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,orto}}$), 129.4 (d, $\text{CH}_{\text{Ph,para}}$), 128.8 (d, $\text{CH}_{\text{Ph,meta}}$), 128.7 (d, $\text{CH}_{\text{Ph,orto}}$), 122.5 (s, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 121.7 (s, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 118.7 (d, $\text{CH}_{\text{ipso,PPh}_3}$), 56.1 (s, CH_2), 51.4 (d, $\text{CH}_{2,\text{N}}$), 25.5 (s, CH_2), 21.0 (d, $\text{CH}_{2,\text{P}}$). HRMS (ESI-QTOF) m/z (%): $[\text{M-Br}]^+$ (100 %) Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{AgBrN}_2\text{P}$ 649.0358; Encontrado 649.0345.

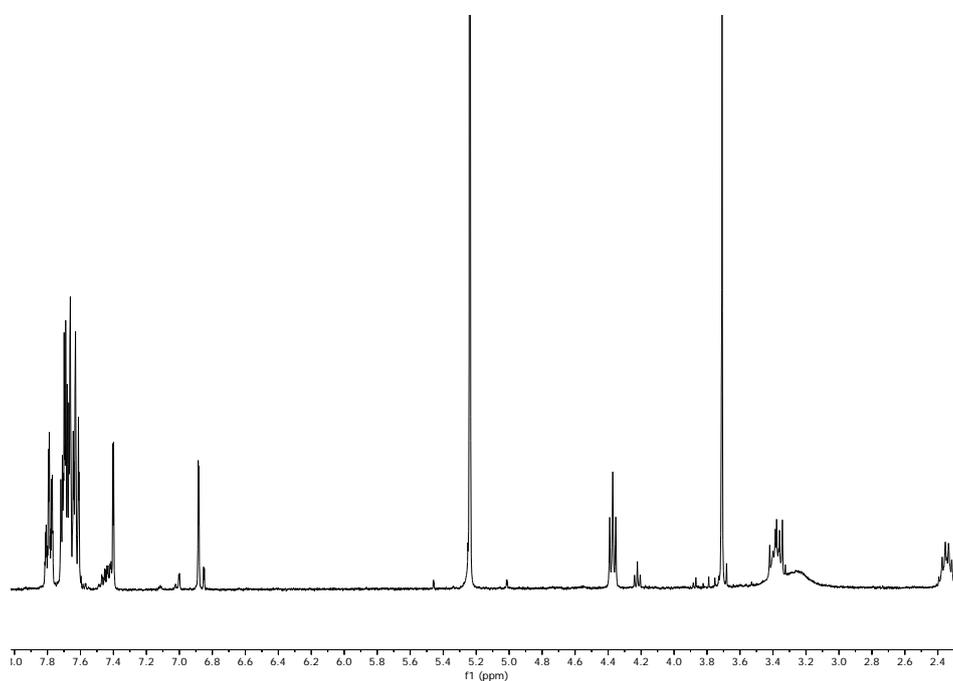


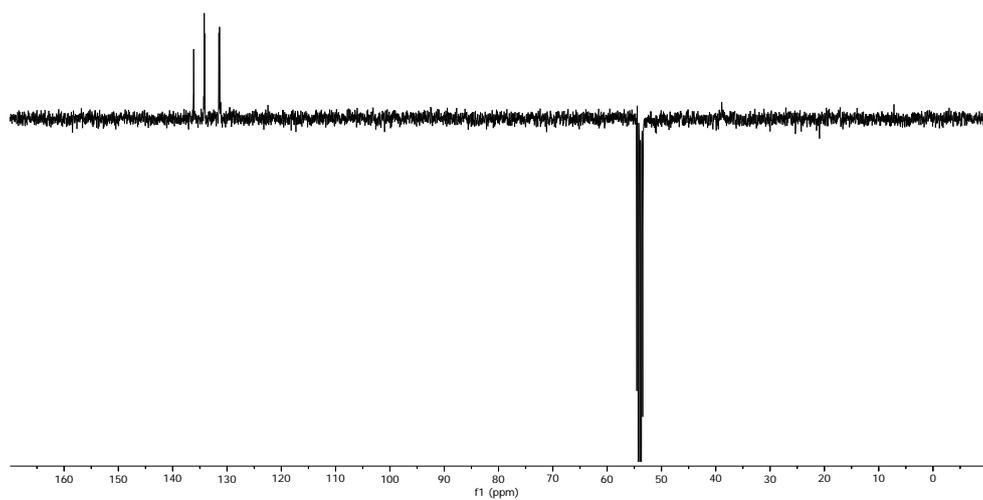
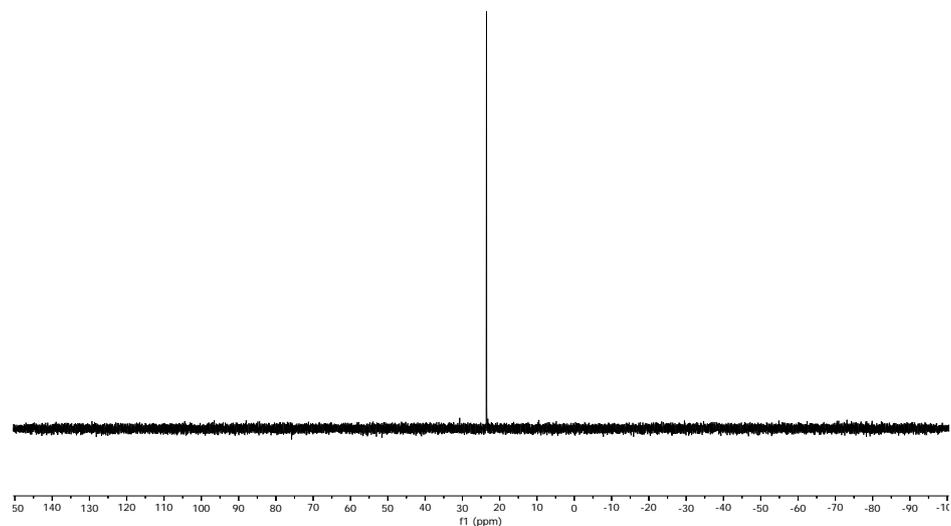


A una disolución del compuesto **52** (0.0688 g, 0.2 mmol) en 20 mL de diclorometano seco con tamiz molecular se le añade bajo argón $[\text{AuCl}(\text{tht})]$ (0.12823 g, 0.4 mmol) y se mantiene en agitación tapado de la luz durante 4 h a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo la disolución se filtra a través de celite y la disolución resultante se evapora a vacío a un volumen de 5 mL y mediante la adición de una mezcla 1:1 n-hexano/éter dietílico se logra la precipitación de **54** que es obtenido mediante filtración como un sólido blanco.

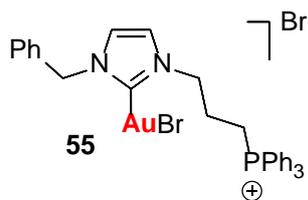


Rendimiento: 0.0873 g (59 %). $^1\text{H RMN}$ (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 7.82-7.60 (m, CH_{Ar}), 7.40 (m, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 6.88 (m, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 4.36 (s, $\text{CH}_{2,\text{N}}$), 3.71 (s, CH_3), 3.43-3.30 (m, CH_2), 3.43-3.30 (m, $\text{CH}_{2,\text{P}}$), 2.41-2.37 (m, CH_2). $^{31}\text{P RMN}$ (CD_2Cl_2 , 162 MHz) 23.58 (s, P_{Ph}). $^{13}\text{C-APT RMN}$ (CD_2Cl_2 , 101 MHz) δ 136.1 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,para}}$), 134.1 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,meta}}$), 131.4 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,orto}}$), 50.7 (d, $\text{CH}_{2,\text{N}}$), 38.7 (d, CH_3), 24.7 (s, CH_2), 19.6 (d, $\text{CH}_{2,\text{P}}$). HRMS (ESI-QTOF) m/z (%): $[\text{M-Br}]^+$ (100 %) Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{AuBrN}_2\text{P}$ 663.0658; encontrado 663.0664.

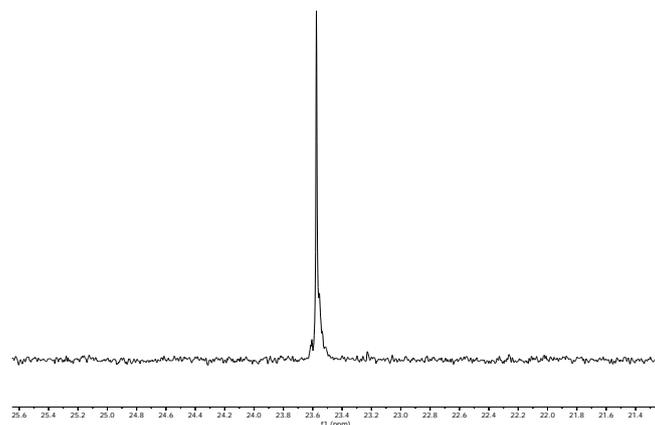
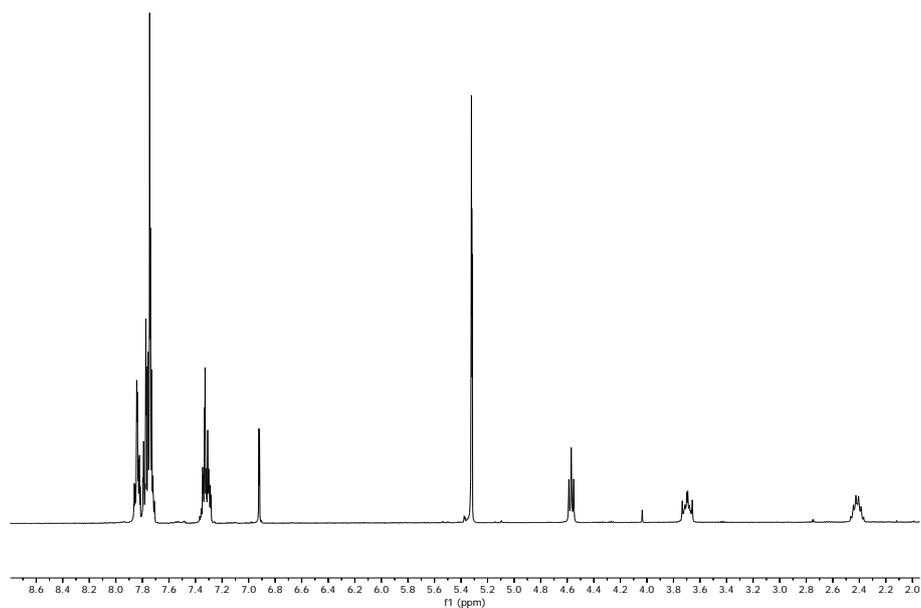


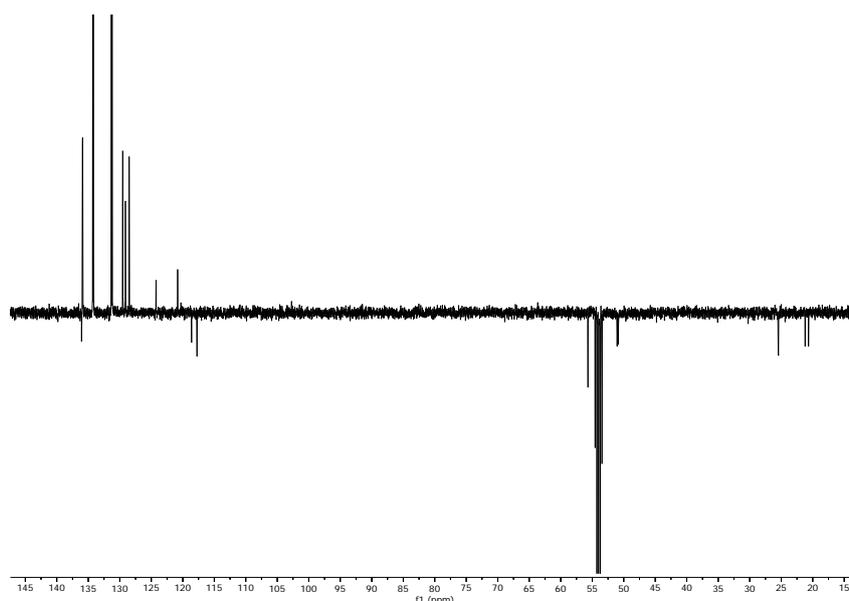


A una disolución del compuesto **53** (0.0915 g, 0.2 mmol) en 20 mL de diclorometano seco con tamiz molecular se le añade bajo argón [AuCltht] (0.12823 g, 0.4 mmol) y se mantiene en agitación tapado de la luz durante 4 h a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo la disolución se filtra a través de celite y la disolución resultante se evapora a vacío a un volumen de 5 mL y mediante la adición de una mezcla 1:1 n-hexano/éter dietílico se logra la precipitación de **55** que es obtenido mediante filtración como un sólido blanco.



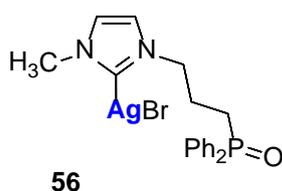
Rendimiento: 0.1012 g (62%). $^1\text{H RMN}$ (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 7.88-7.70 (m, CH_{Ar}), 7.84 (d, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 7.36-7.27 (m, CH_{Ar}), 6.92 (d, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 5.32 (s, CH_2), 4.57 (t, $\text{CH}_{2,\text{N}}$), 3.57-3.65 (m, $\text{CH}_{2,\text{P}}$), 2.47-2.36 (m, CH_2). $^{31}\text{P RMN}$ (CD_2Cl_2 , 162 MHz) 23.56 (s, P_{Ph_3}). $^{13}\text{C-APT RMN}$ (CD_2Cl_2 , 101 MHz) δ 136.0 (s, C_{ipso}), 135.9 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,para}}$), 134.2 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,meta}}$), 131.3 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,orto}}$), 129.5 (d, $\text{CH}_{\text{Ph,para}}$), 129.1 (d, $\text{CH}_{\text{Ph,meta}}$), 128.5 (d, $\text{CH}_{\text{Ph,orto}}$), 118.3 (d, $\text{CH}_{\text{ipso,Ph}}$), 55.7 (s, CH_2), 50.9 (d, $\text{CH}_{2,\text{N}}$), 25.4 (s, CH_2), 20.9 (d, $\text{CH}_{2,\text{P}}$). HRMS (ESI-QTOF) m/z (%): $[\text{M-Br}]^+$ (100 %) Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{AuBrN}_2\text{P}$ 737.0990; encontrado 737.0996.



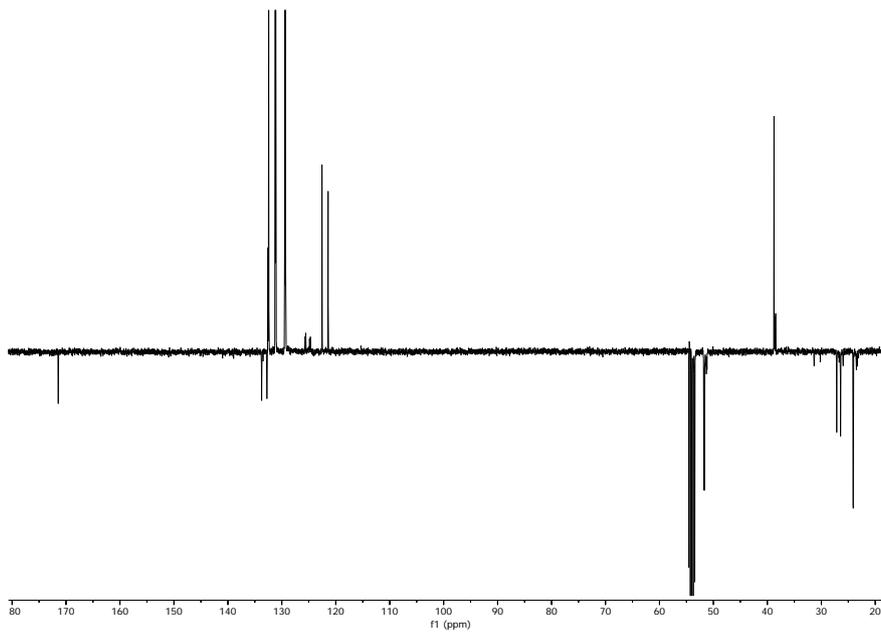
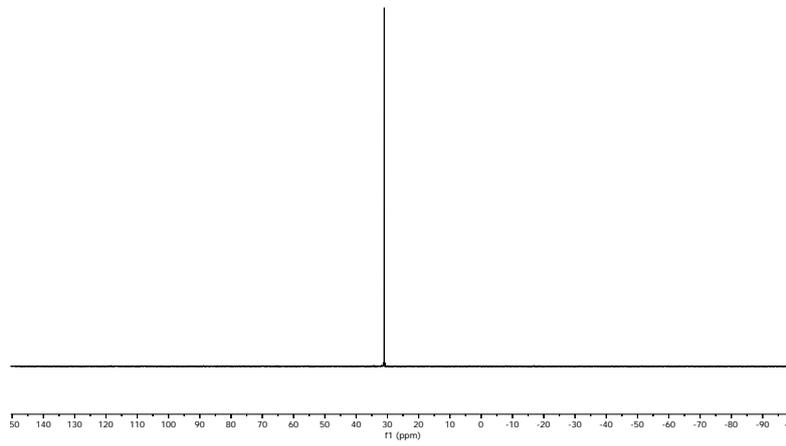
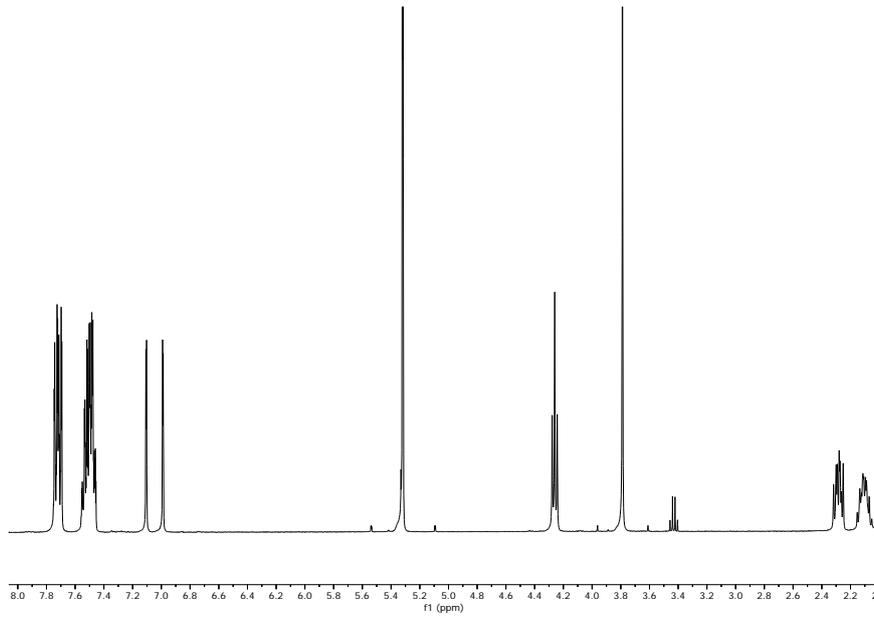


Procedimiento para la síntesis de los complejos 56-59

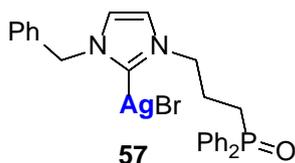
A una disolución del compuesto **48** (0.4214 g, 0.77 mmol) en 20 mL de diclorometano se le añade óxido de plata preparado *in situ* (0.2700 g, 1.11 mmol) y se mantiene en agitación tapado de la luz durante 60 h a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo la disolución se filtra a través de celite y la disolución resultante se evapora a vacío a un volumen de 5 mL y mediante la adición de éter dietílico se logra la precipitación de **56** que es obtenido mediante filtración como un sólido blanco.



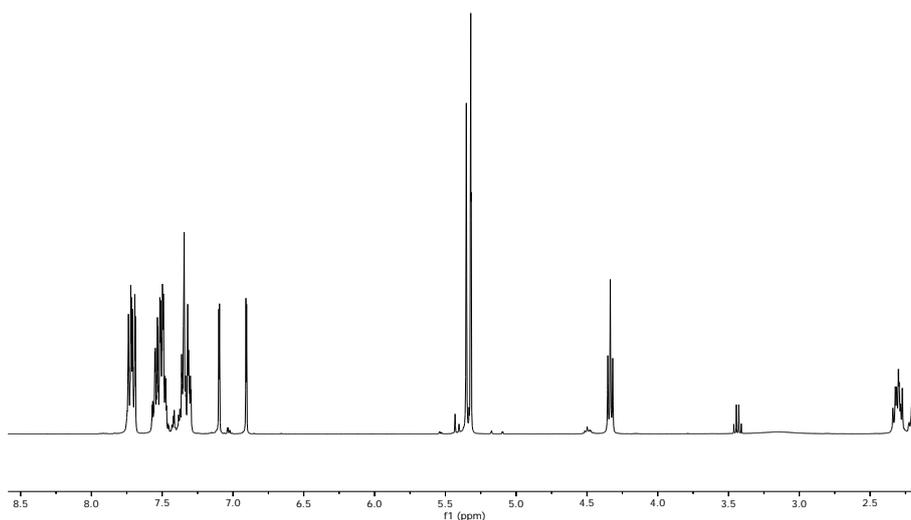
Rendimiento: 0.2287 g (58%). $^1\text{H RMN}$ (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 7.75-7.69 (m, CH_{Ar}), 7.56-7.45 (m, CH_{Ar}), 7.11(d, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 4.26 (t, $\text{CH}_{2,\text{N}}$), 3.79 (s, CH_3), 2.33-2.24 (m, $\text{CH}_{2,\text{P}}$), 2.15-2.06 (m, CH_2). $^{31}\text{P RMN}$ (CD_2Cl_2 , 162 MHz) 31.30 (s, P_{OPh_2}). $^{13}\text{C-APT RMN}$ (CD_2Cl_2 , 101 MHz) δ 171.4 (s, $\text{C}_{\text{ipso,Ag}}$), 133.2 (d, $\text{C}_{\text{ipso,POPh}_2}$), 132.5 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,para}}$), 133.4 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,meta}}$), 131.2 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,orto}}$), 122.5 (d, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 121.4 (d, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 51.6 (s, CH_3), 38.7(d, $\text{CH}_{2,\text{N}}$), 26.8 (s, CH_2), 24.1 (d, $\text{CH}_{2,\text{P}}$).

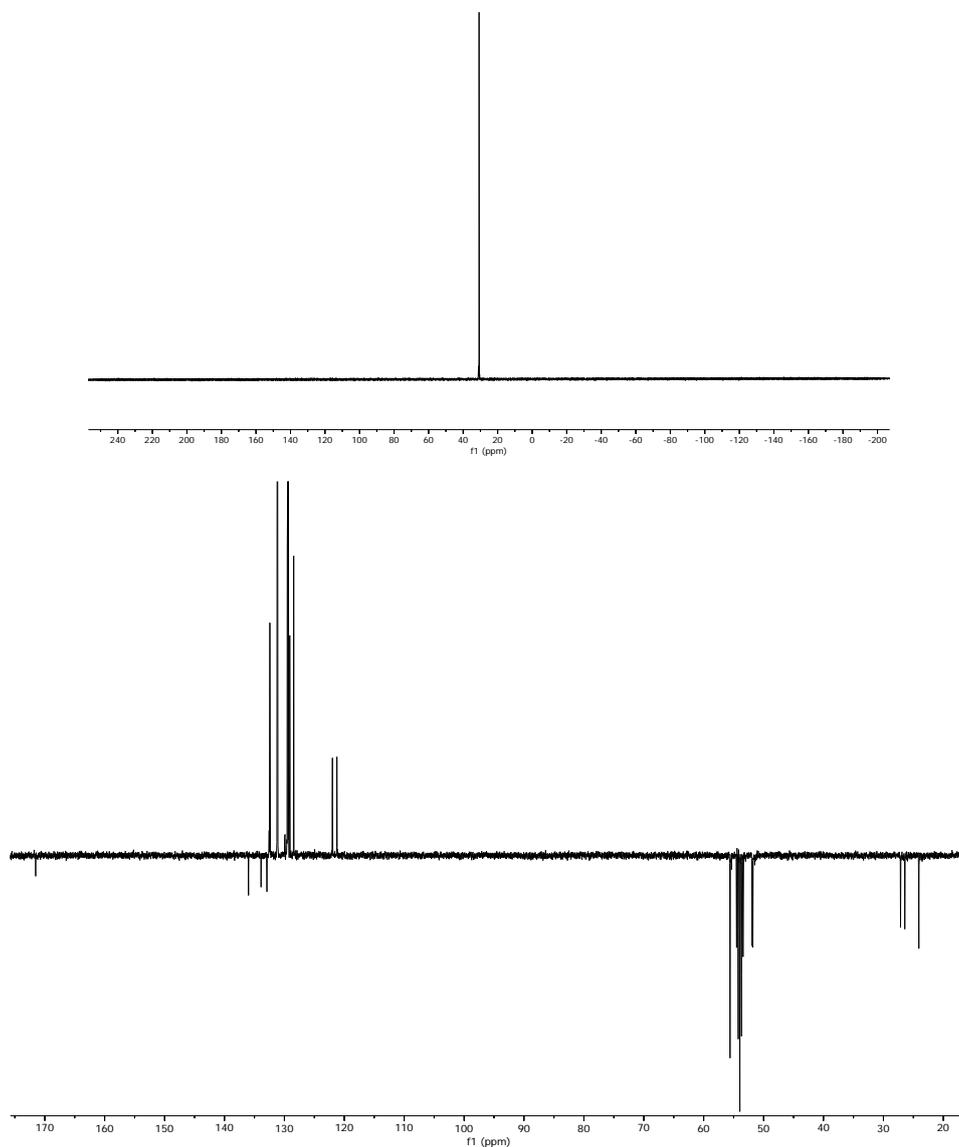


A una disolución del compuesto **49** (0.4808 g, 0.77 mmol) en 20 mL de diclorometano se le añade óxido de plata preparado *in situ* (0.2700 g, 1.11 mmol) y se mantiene en agitación tapado de la luz durante 60 h a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo la disolución se filtra a través de celite y la disolución resultante se evapora a vacío a un volumen de 5 mL y mediante la adición de éter dietílico se logra la precipitación de **57** que es obtenido mediante filtración como un sólido blanco.

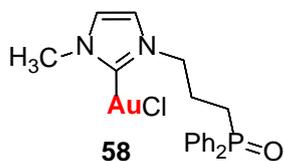


Rendimiento: 0.2752 g (61%). $^1\text{H RMN}$ (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 7.76-7.67 (m, CH_{Ar}), 7.58-7.46 (m, CH_{Ar}), 7.36-7.29 (m, CH_{Ar}), 7.09 (d, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 6.91 (d, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 5.35 (s, CH_2), 4.33 (t, $\text{CH}_{2,\text{N}}$), 2.35-2.27 (m, $\text{CH}_{2,\text{P}}$), 2.22-2.14 (m, CH_2). $^{31}\text{P RMN}$ (CD_2Cl_2 , 162 MHz) 30.78 (s, P_{POPh_2}). $^{13}\text{C-APT RMN}$ (CD_2Cl_2 , 101 MHz) δ 171.5 (s, $\text{C}_{\text{ipso,Ag}}$), 136.0 (s, $\text{C}_{\text{ipso,Ph}}$), 133.4 (d, $\text{C}_{\text{ipso,POPh}_2}$), 132.4 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,para}}$), 131.1 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,meta}}$), 129.4 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,orto}}$), 129.5 (d, $\text{CH}_{\text{Ph,para}}$), 129.1 (d, $\text{CH}_{\text{Ph,meta}}$), 128.4 (d, $\text{CH}_{\text{Ph,orto}}$), 55.6 (s, CH_2), 51.9 (d, $\text{CH}_{2,\text{N}}$), 26.9 (s, CH_2), 24.1 (d, $\text{CH}_{2,\text{P}}$).

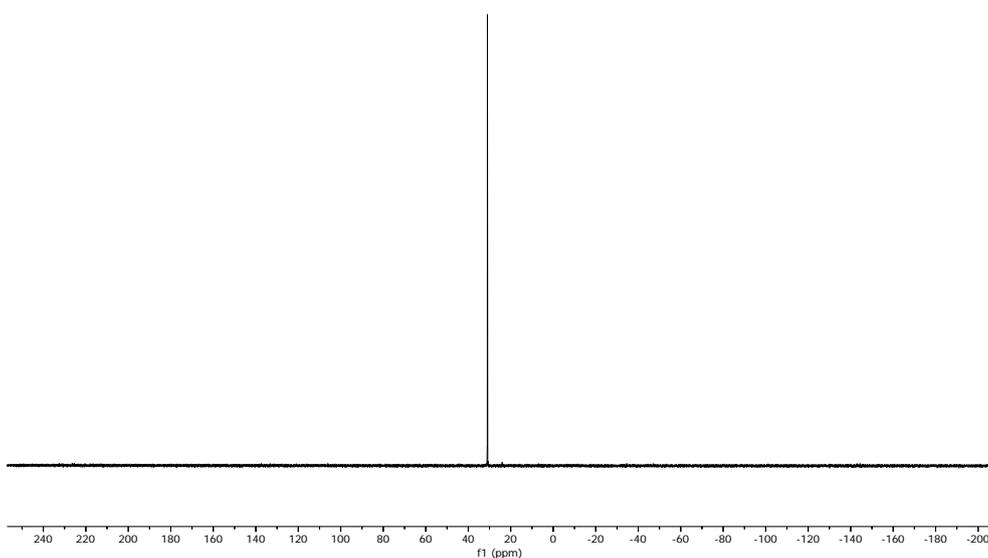
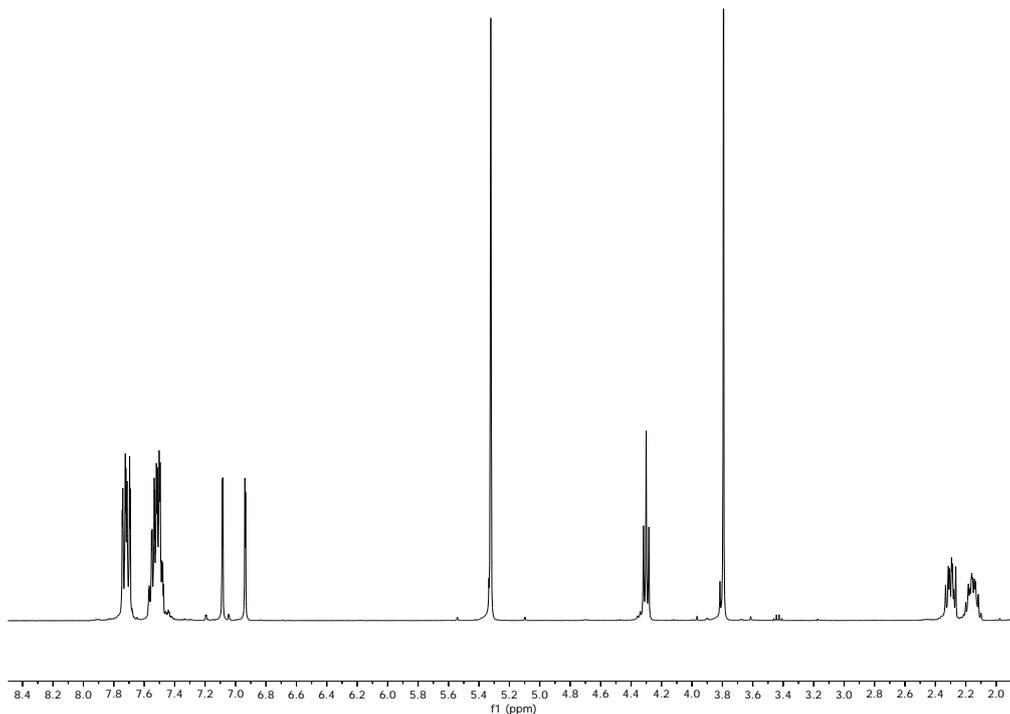


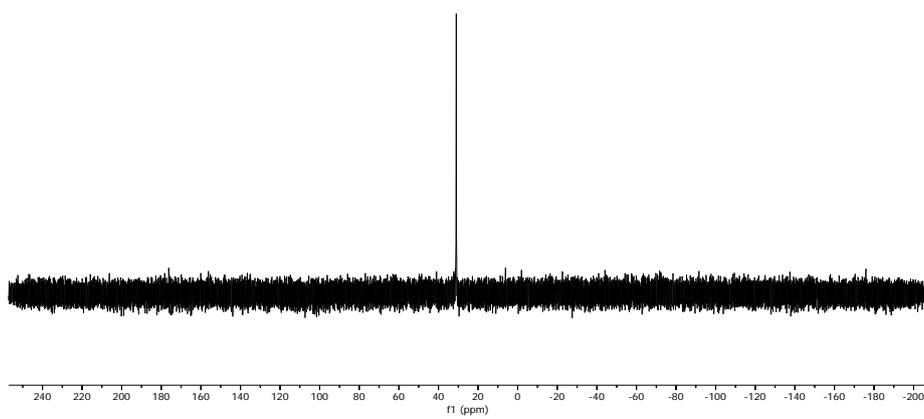
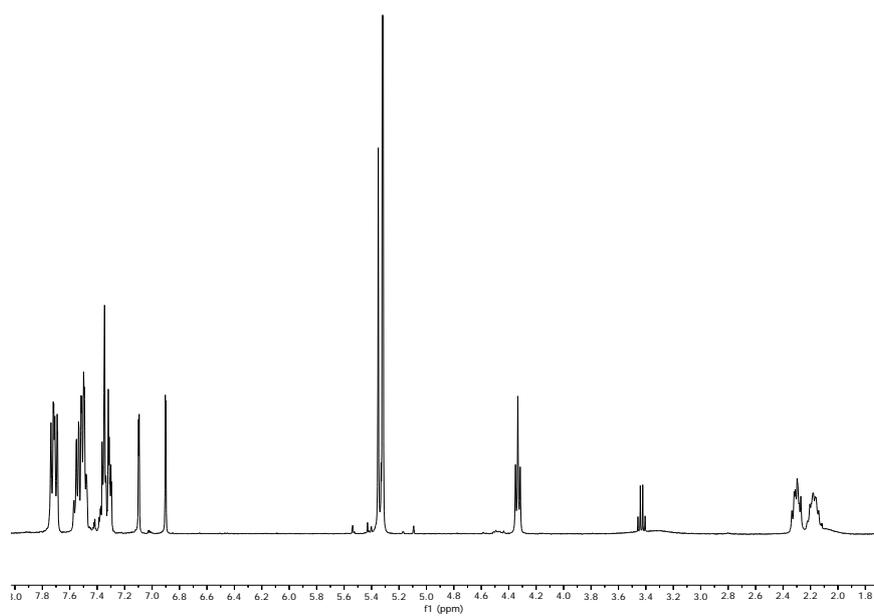


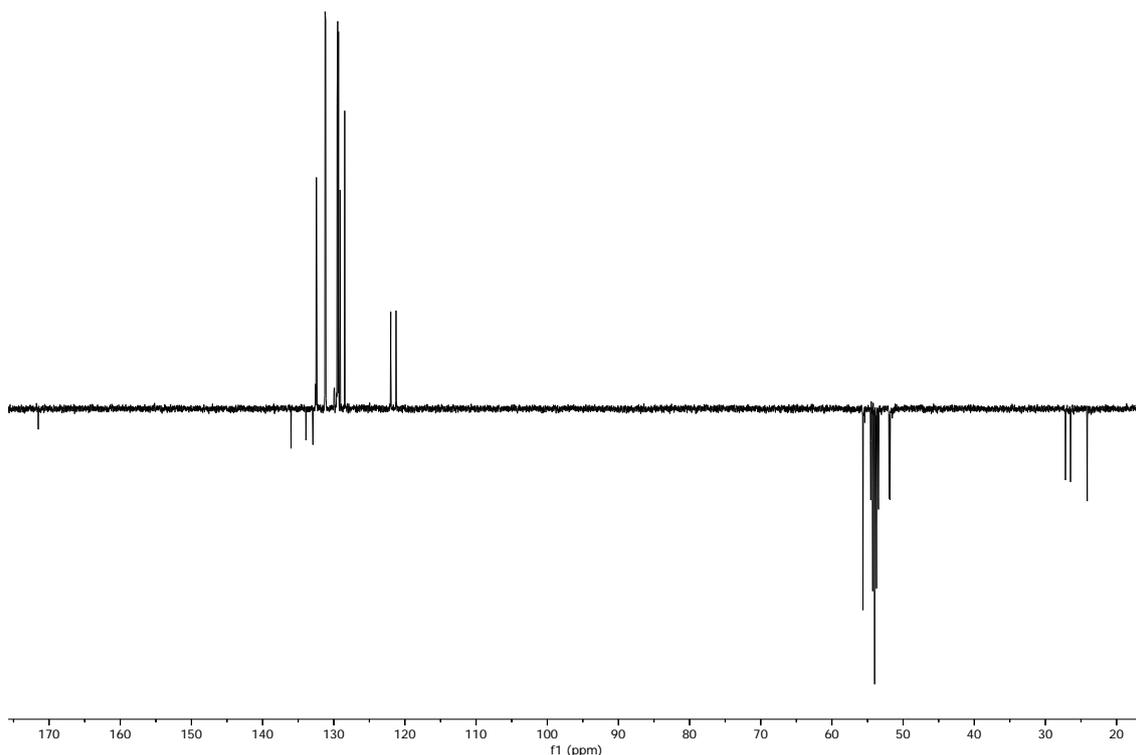
A una disolución del compuesto **56** (0.1024 g, 0.2 mmol) en 20 mL de diclorometano se le añade $[\text{AuCl}(\text{tbt})]$ (0.12823 g, 0.4 mmol) y se mantiene en agitación tapado de la luz durante 4 h a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo la disolución se filtra a través de celite y la disolución resultante se evapora a vacío a un volumen de 5 mL y mediante la adición de una mezcla 1:1 n-hexano/éter dietílico se logra la precipitación de **58** que es obtenido mediante filtración como un sólido blanco.



Rendimiento: 0.0689 g (62%). $^1\text{H RMN}$ (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 7.75-7.69 (m, CH_{Ar}), 7.56-7.47 (m, CH_{Ar}), 7.09 (d, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 6.94 (d, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 4.30 (t, $\text{CH}_{2,\text{N}}$), 3.79 (s, CH_3), 2.34-2.26 (m, $\text{CH}_{2,\text{P}}$), 2.19-2.09 (m, CH_2). $^{31}\text{P RMN}$ (CD_2Cl_2 , 162 MHz) 31.05 (s, P_{POPh_2}). $^{13}\text{C-APT RMN}$ (CD_2Cl_2 , 101 MHz) δ 171.6 (s, $\text{C}_{\text{ipso,Au}}$), 133.3 (d, $\text{C}_{\text{ipso,Ph}}$), 132.4 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,para}}$), 131.2 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,meta}}$), 129.4 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,orto}}$), 122.5 (s, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 121.4 (s, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 51.9 (d, $\text{CH}_{2,\text{N}}$), 38.8 (s, CH_3), 26.9 (s, CH_2), 24.1 (d, $\text{CH}_{2,\text{P}}$). HRMS (ESI-QTOF) m/z (%): $[\text{M-Br}]^+$ (100 %) Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{AuON}_2\text{P}$ 521.1052; encontrado 521.1059.

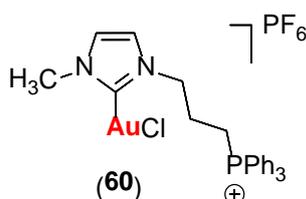






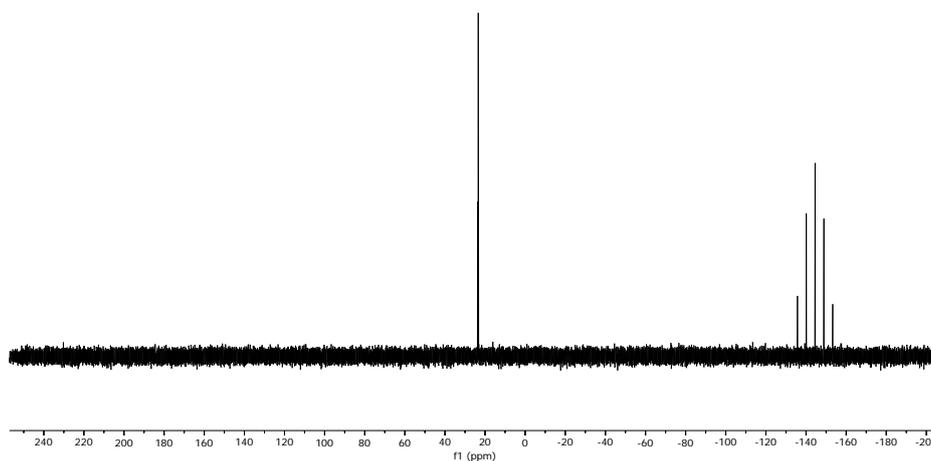
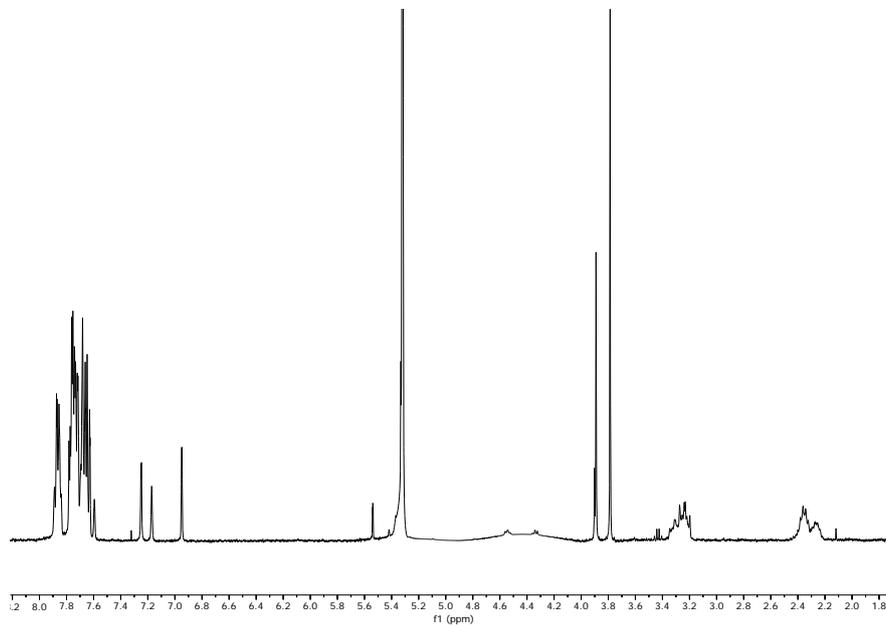
Procedimiento para la síntesis del complejo **60**

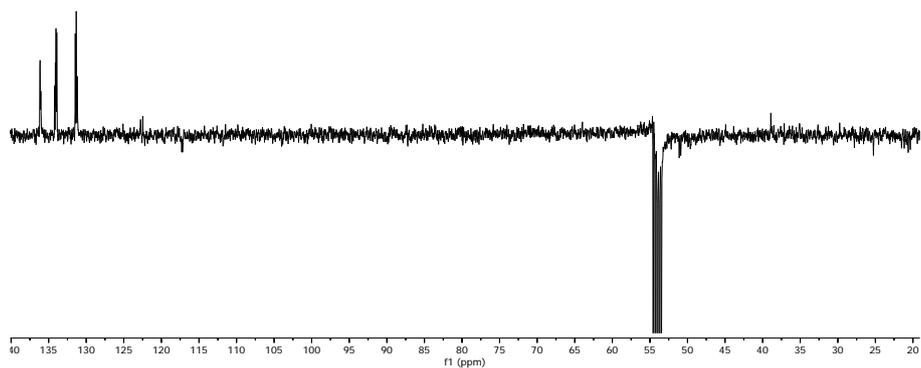
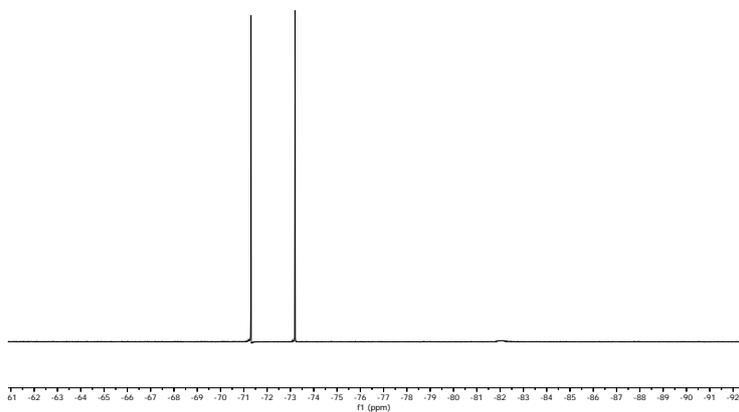
A una disolución del compuesto **50** (0.1352 g, 0.2 mmol) en 20 mL de diclorometano se le añade óxido de plata preparado *in situ* (0.0599 g, 0.2 mmol) y se mantiene bajo agitación tapado de la luz 60 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo la disolución se filtra a través de celite y se añade [AuClht] (0.0640 g, 0.2 mmol) y se deja reaccionando 4 horas. Posteriormente dicha disolución se filtra de nuevo a través de celite y la disolución resultante se evapora a vacío a un volumen de 5 mL y mediante la adición de una mezcla 1:1 n-hexano/éter dietílico se logra la precipitación de **60** que es obtenido mediante filtración como un sólido blanco.



Rendimiento: 0.0808 g (53%). $^1\text{H RMN}$ (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 7.90-7.83 (m, CH_{Ar}), 7.79-7.62 (m, CH_{Ar}), 7.25 (d, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 6.95 (d, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 3.89 (t, $\text{CH}_{2,\text{N}}$), 3.78 (s, CH_3), 3.34-3.21 (m, $\text{CH}_{2,\text{P}}$), 2.41-2.28 (m, CH_2). $^{19}\text{F RMN}$ (CD_2Cl_2 , 376.5 MHz) 72.16 (d, $^1J_{\text{P-F}} = 41.41\text{ Hz}$).

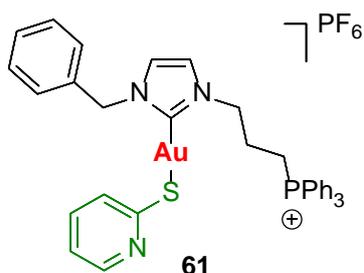
^{31}P RMN (CD_2Cl_2 , 162 MHz) 23.55 (s, PPh_3), 144.27 (sp, PF_6). **^{13}C -APT RMN** (CD_2Cl_2 , 101 MHz) δ 136.0 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,para}}$), 134.1 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,meta}}$), 131.3 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,orto}}$), 122.8 (d, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 122.5 (d, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$) 50.7 (d, $\text{CH}_{2,\text{N}}$), 38.9 (d, CH_3), 25.2 (s, CH_2), 20.6 (d, $\text{CH}_{2,\text{P}}$).



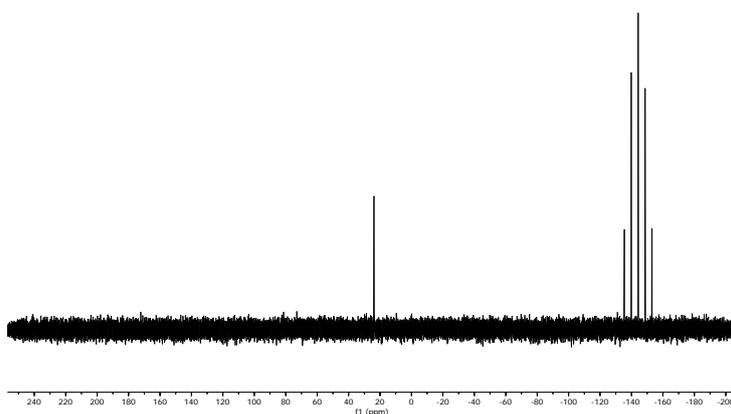
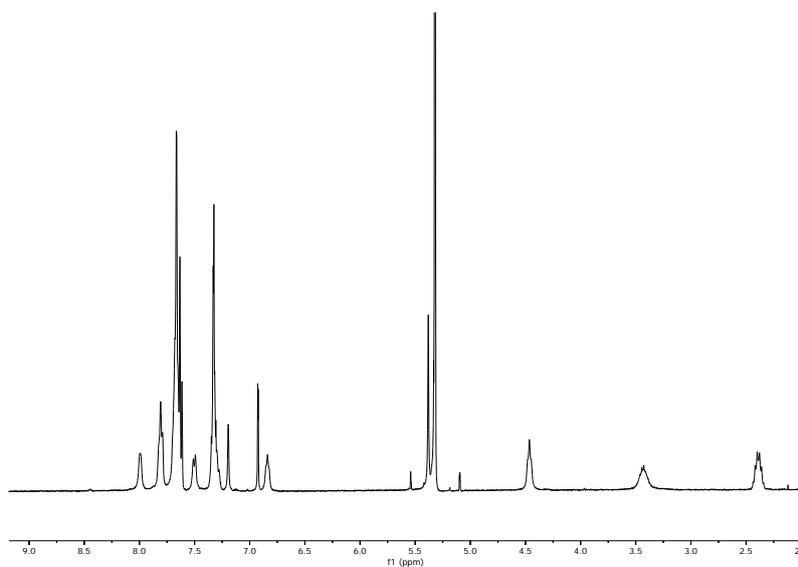


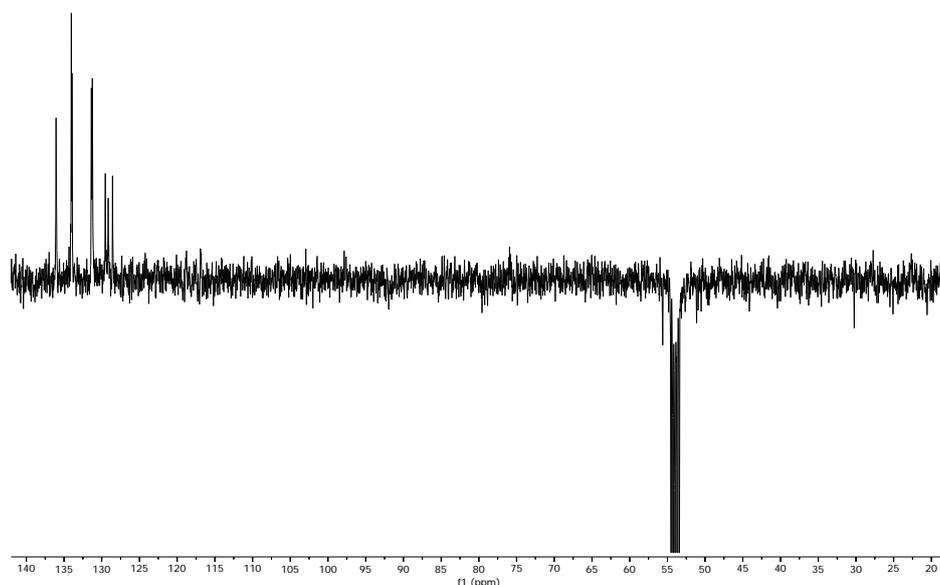
Procedimiento para la síntesis de los complejos 61-62

A una disolución del compuesto **55** (0.0816 g, 0.1 mmol) en 10 mL de diclorometano se le añade carbonato de potasio (0.2071 g, 1.5 mmol) como agente desprotonante, hexafluorofosfato de potasio (0.0368 g, 0.2 mmol) y 2-mercaptopiridina (0.0222 g, 0.2 mmol) y se mantiene bajo agitación 12 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se filtra a través de celite y la disolución resultante se evapora a vacío a un volumen de 5 mL y mediante la adición de una mezcla 1:1 n-hexano/éter dietílico se logra la precipitación de **61** que es obtenido mediante filtración como un sólido blanco.

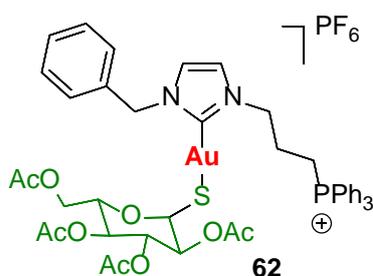


Rendimiento: 0.0808 g (53%). $^1\text{H RMN}$ (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 8.03-7.98 (m, $\text{CH}_{\text{py},2}$), 7.84-7.78 (m, $\text{CH}_{\text{py},4}$), 7.73-7.60 (m, CH_{Ar}), 7.53-7.48 (m, $\text{CH}_{\text{py},5}$), 7.38-7.27 (m, CH_{Ar}), 7.19 (d, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 6.93 (d, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 6.88-6.81 (m, $\text{CH}_{\text{py},3}$), 5.38 (s, CH_2), 4.52-4.42 (m, $\text{CH}_{2,\text{N}}$), 3.52-3.38 (m, $\text{CH}_{2,\text{P}}$), 2.42-2.33 (m, CH_2). $^{31}\text{P RMN}$ (CD_2Cl_2 , 162 MHz) 23.84 (s, P_{Ph_3}), 144.30 (sp, PF_6). $^{13}\text{C-APT RMN}$ (CD_2Cl_2 , 101 MHz) δ 136.0 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,para}}$), 134.1 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,meta}}$), 131.2 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,orto}}$), 129.5 (d, CH_{py}), 129.1 (d, CH_{py}), 128.6 (d, CH_{py}), 55.5 (s, CH_2), 51.0 (d, $\text{CH}_{2,\text{N}}$), 30.2 (s, CH_2), 25.3 (d, $\text{CH}_{2,\text{P}}$). HRMS (ESI-QTOF) m/z (%): $[\text{M-PF}_6]^+$ (100 %) Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{AuN}_3\text{PS}$ 768.1912; Encontrado 768.1864.



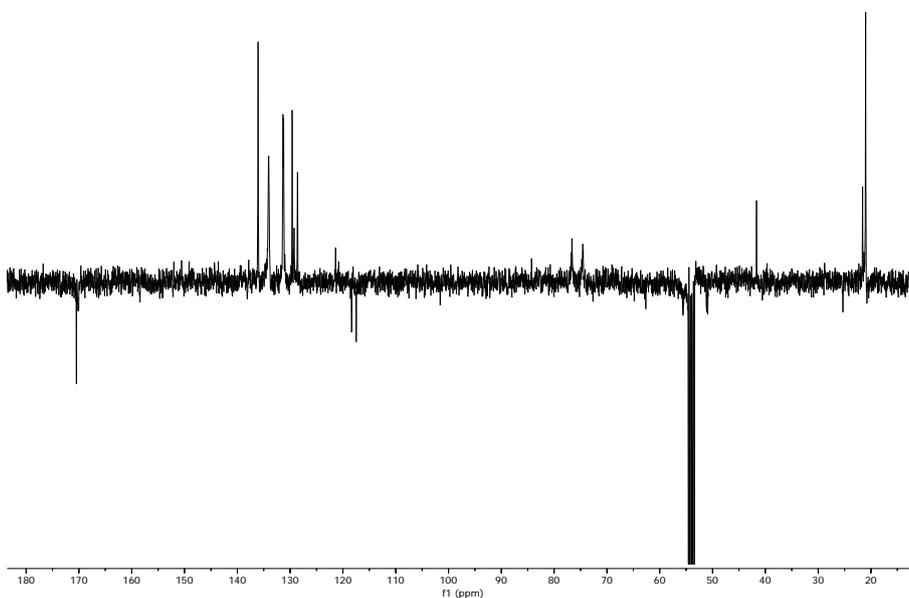
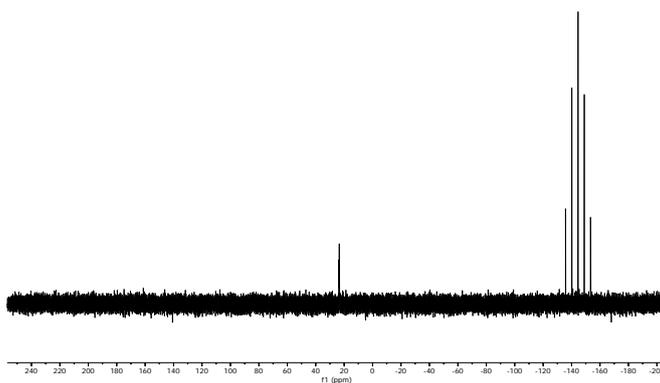
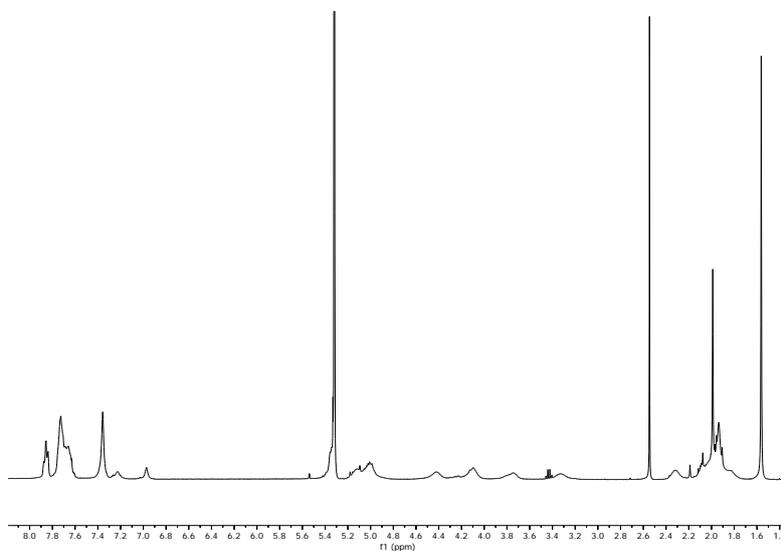


A una disolución del compuesto **55** (0.0816 g, 0.1 mmol) en 10 mL de diclorometano se le añade carbonato de potasio (0.2071 g, 1.5 mmol) como agente desprotonante, hexafluorofosfato de potasio (0.0368 g, 0.2 mmol) y 1-tio-β-D-glucosa (0.0728 g, 0.2 mmol) y se mantiene bajo agitación 12 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se filtra a través de celite y la disolución resultante se evapora a vacío a un volumen de 5 mL y mediante la adición de una mezcla 1:1 n-hexano/éter dietílico se logra la precipitación de **62** que es obtenido mediante filtración como un sólido blanco.



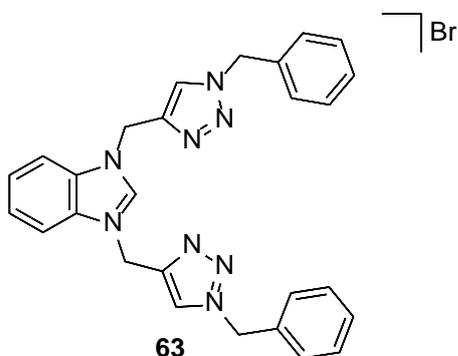
Rendimiento: 0.0689 g (57%). $^1\text{H RMN}$ (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 7.89-7.83 (m, CH_{Ar}), 7.68-7.60 (m, CH_{Ar}), 7.41-7.33 (m, CH_{Ar}), 7.20-7.25 (m, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 6.93-6.96 (m, $\text{CH}_{\text{imidazol}}$), 5.33 (s, CH_2), 4.51-4.34 (m, $\text{CH}_{2,\text{N}}$), 4.16-4.02 (m, $\text{CH}_{2,\text{P}}$), 3.83-3.70 (m, CH_2), 2.55 (s, CH_3), 1.98 (s, CH_3), 1.55 (s, CH_3). $^{31}\text{P RMN}$ (CD_2Cl_2 , 162 MHz) 23.96 (s, P_{Ph_3}), 144.28 (sp, PF_6). $^{13}\text{C-APT RMN}$ (CD_2Cl_2 , 101 MHz) δ 170.4 (s, $\text{C}_{\text{C=O}}$), 136.0 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,para}}$), 134.0 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,meta}}$), 131.3 (d, $\text{CH}_{\text{Ar,orto}}$), 129.6 (d, CH_{Ar}), 129.3 (d, CH_{Ar}), 128.6 (d, CH_{Ar}), 117.8 (d, C_{ipso}), 76.8 (s, $\text{CH}_{\text{tioglucosa}}$), 74.6 (s, $\text{CH}_{\text{tioglucosa}}$), 50.9 (d, $\text{CH}_{2,\text{N}}$), 41.6 (s, CH_3), 25.2 (s, CH_2), 21.0 (d, $\text{CH}_{2,\text{P}}$).

HRMS (ESI-QTOF) m/z (%): [M-PF₆]⁺ (100 %) Calculado para C₄₅H₄₉O₉AuN₂PS 1021.2557;
Encontrado 1021.2473.

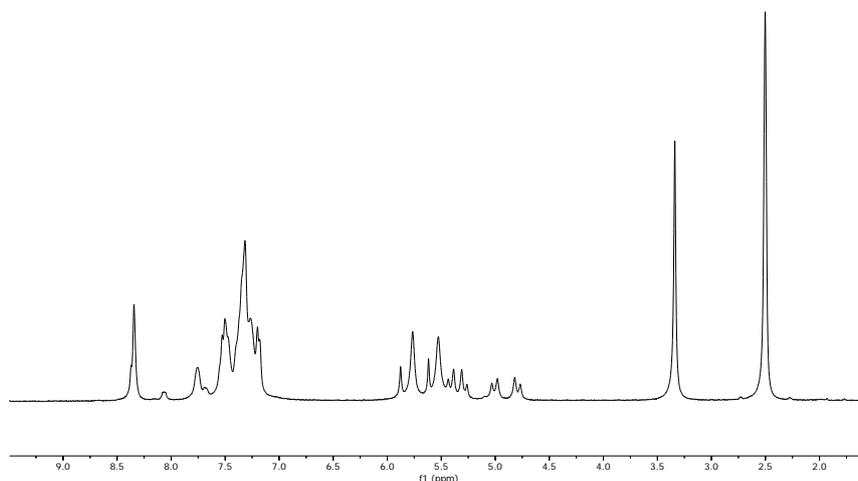


Procedimiento para la síntesis de los complejos 63-65

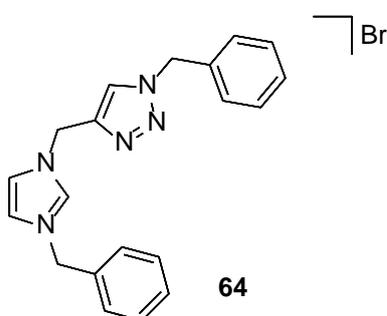
A una disolución de (1,3-di(prop-2-in-1-yl)-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol (0.4145 g, 1.5 mmol) en una mezcla 1:1 de H₂O/*t*BuOH (6mL/6mL) se le añade sulfato de cobre (II) (0.0750 g, 0.3 mmol) y ácido ascórbico (0.0528 g, 0.3 mmol) y bencilazida (0.3994 g, 3mmol) y se mantiene bajo agitación 12 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se añaden 50 mL de agua destilada y la mezcla se enfría a 0 °C durante 20 min precipitando un sólido de color amarillo verdoso. A continuación, se filtra la disolución acuosa, y se lava el filtrado con dos fracciones de 5mL de agua destilada en frío, y por último con con otras dos fracciones de 5mL de dietil éter frío, obteniéndose así el producto **63** como un precipitado blanco ligeramente amarillento.



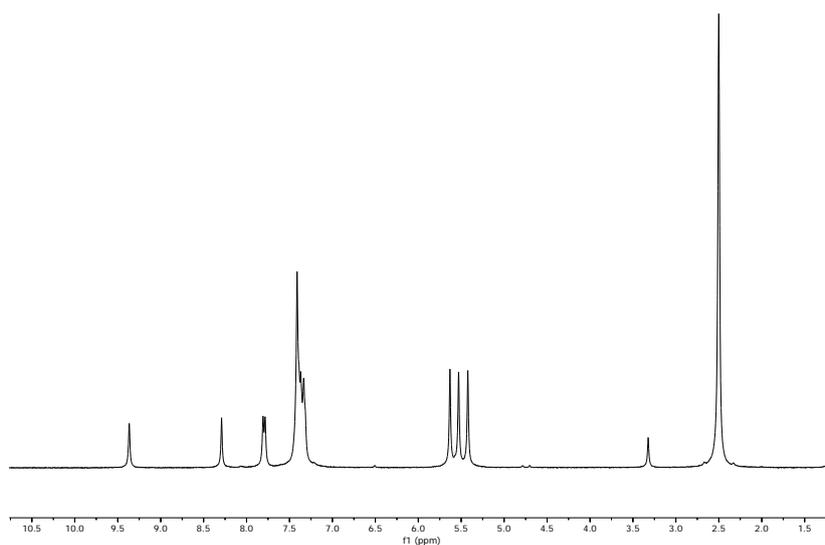
Rendimiento: 0.521 g (62%). ¹H RMN (dmso-d₆, 400 MHz) δ 8.40-8.28 (m, CH), 7.82-7.12 (m, CH_{Ar}), 5.91-5.71 (m, CH₂), 5.65-5.48 (m, CH₂), 5.43-5.26 (m, CH₂), 5.08-4.77 (m, CH₂).

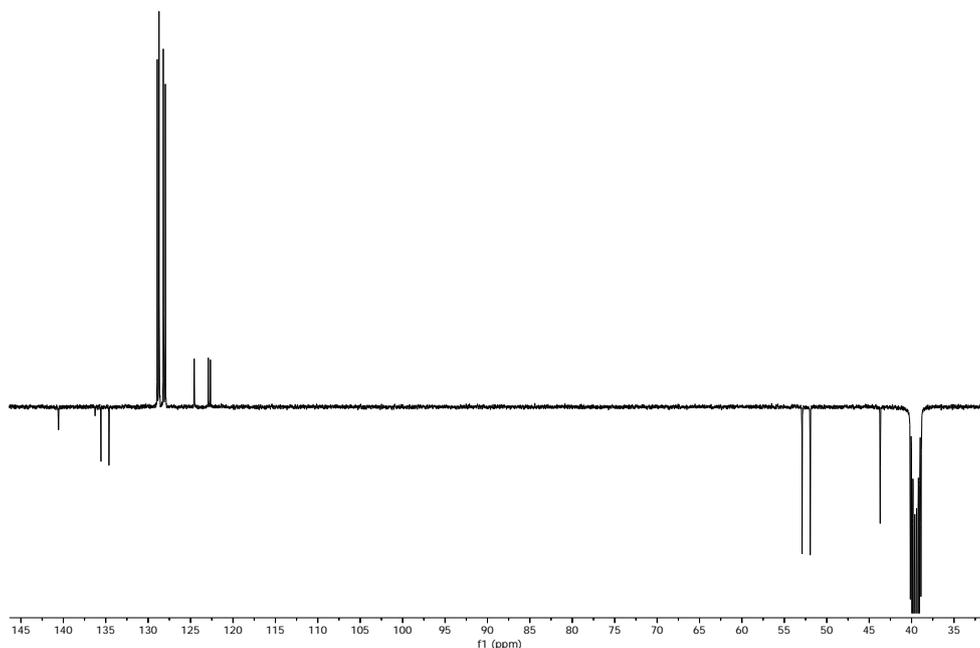


A una disolución de 1,3-di(prop-2-in-1-yl)-1H-imidazol (0.2761 g, 1.0 mmol) en una mezcla 1:1 de H₂O/^tBuOH (6mL/6mL) se le añade sulfato de cobre (II) (0.0750 g, 0.3 mmol) y ácido ascórbico (0.0528 g, 0.3 mmol) y bencilazida (0.1331 g, 1.0 mmol) y se mantiene bajo agitación 12 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se añaden 50 mL de agua destilada y la mezcla se enfría a 0 °C durante 20 min precipitando un sólido de color amarillo verdoso. A continuación, se filtra la disolución acuosa, y se lava el filtrado con dos fracciones de 5mL de agua destilada en frío, y por último con con otras dos fracciones de 5mL de dietil éter frío., obteniéndose así el producto **64** como un precipitado blanco ligeramente amarillento.

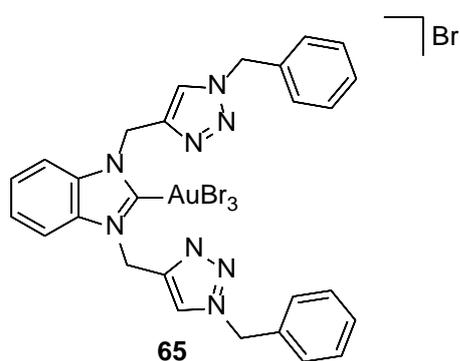


Rendimiento: 0.2918 g (68%). ¹H RMN (dms_o-d₆, 400 MHz) δ 9.39 (s, H_{imidazol}), 8.30 (s, H_{triazol}), 7.52-7.24 (m, CH_{Ar}), 5.63 (s, CH₂), 5.54 (s, CH₂), 5.40 (s, CH₂). ¹³C-APT RMN (dms_o-d₆, 101 MHz) δ 140.6 (s, C_{ipso, triazo}), 136.2 (s, C_{Nim}), 135.6 (s, C_{ipso, Ph}), 134.9 (s, C_{ipso, Ph}), 128.9 (s, CH_{Ph}), 128.7 (s, CH_{Ph}), 128.3 (s, CH_{Ph}), 128.2 (s, CH_{Ph}), 127.9 (s, CH_{Ph}), 124.5 (s, CH_{triazol}), 122.9 (s, CH_{im}), 122.7 (s, CH_{im}), 52.9 (s, CH₂), 52.0 (s, CH₂), 43.7 (s, CH₂).

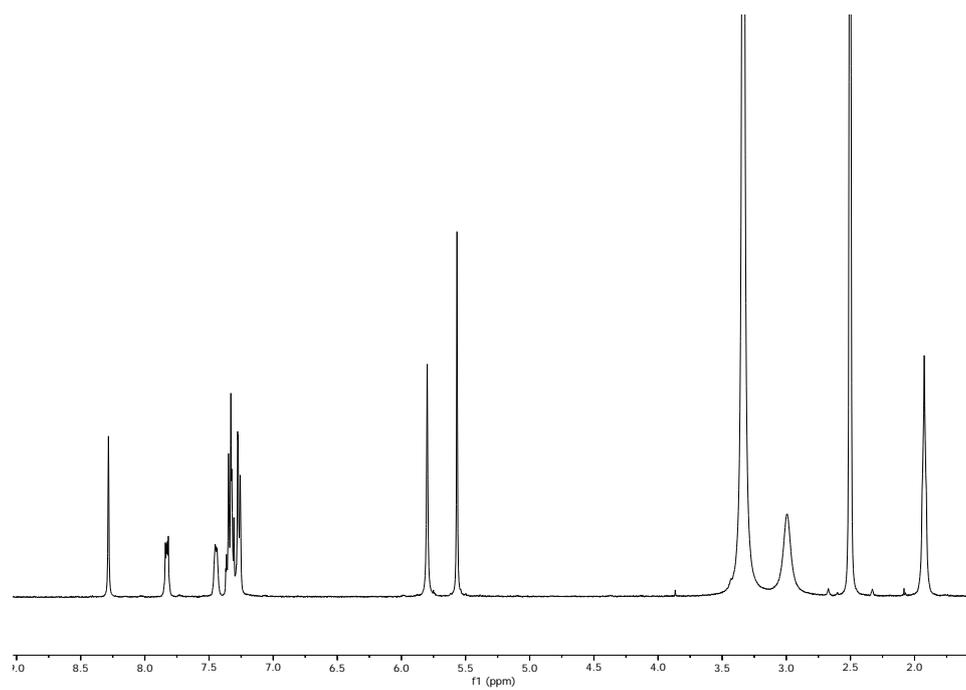




A una disolución del compuesto **63** (0.1351 g, 0.4 mmol) en 20 mL de diclorometano se le añade óxido de plata preparado *in situ* (0.0599 g, 0.2 mmol) y se mantiene en agitación tapado de la luz durante 4 h a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo la disolución se filtra a través de celite y se añade [AuCltht] (0.1282 g, 0.4 mmol) y se deja reaccionando 4 horas. Posteriormente dicha disolución se filtra de nuevo a través de celite y la disolución resultante se evapora a vacío a un volumen de 5 mL y mediante la adición de una mezcla 1:1 n-hexano/éter dietílico se logra la precipitación de **65** que es obtenido mediante filtración como un sólido blanco.



Rendimiento: 0.2078 g (56%). $^1\text{H RMN}$ (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ 8.29 (s, CH), 7.89-7.78 (m, CH_{Ar}), 7.48-7.22 (m, CH_{Ar}), 5.80, (m, CH_2), 5.57 (m, CH_2).



3.7. Referencias

- ¹ F. E. Hahn, M.C. Jahnke, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 3122-3172.
- ² S. Díez-González, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 3612-3676.
- ³ P. Mathew, A. Neels, M. Albrecht, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 13534–13535.
- ⁴ M. N. Hopkinson, C. Richter, M. Schedler, F. Glorius, *Nature*, **2014**, *510*, 485-496.
- ⁵ T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 2-15.
- ⁶ J. C. Garrison, W. J. Youngs, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 3978-4008.
- ⁷ D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 39-91.
- ⁸ H. M. J. Wang, I. J. B. Lin, *Organometallics*, **1998**, *17*, 972-975.
- ⁹ I. J. B. Lin, C. S. Vasam, *Comments Inorg. Chem.*, **2004**, *25*, 75-129.
- ¹⁰ M. Iglesias, M. Albrecht, *Dalton Trans.*, **2010**, *39*, 5213–5215.
- ¹¹ X. Wang, S. Liu, L. -H. Weng, G. X. Jin, *Organometallics*, **2006**, *25*, 3565-3569.
- ¹² V. J. Catalano, M. A. Malwitz, A. O. Etogo, *Inorg. Chem.*, **2004**, *43*, 5714-5724.
- ¹³ a) S. Ray, R. Mohan, J. K. Singh, M. K. Samantaray, M. M. Shaik, D. Panda, P. Ghosh, J. Am. Chem. Soc., **2007**, *129*, 15042-15053, b) K. M. Hindi, M. J. Panzner, C. A. Tessier, C. L. Cannon, W. J. Youngs, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 3859-3884.
- ¹⁴ M. L. Teyssoit, A. -S. Jarrouse, M. Manin, A. Chevry, S. Roche, F. Norre, C. Beaudoin, L. Morel, D. Boyer, R. Mahiou, A. Gautier. *Dalton Trans.*, **2009**, *6894*, 6894-6902.
- ¹⁵ Caruso, M. Rossi, J. Tanski, C. Pettinari, F. Marchetti, *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 1737-1742.
- ¹⁶ P. Espinet, *Gold Bull.*, **1999**, *32*, 127-134.
- ¹⁷ M. R. Fructos, T. R. Belderrain, P. de Frémont, N. M. Scott, S. P. Nolan, M. M. Díaz Requejo, P. J. Pérez, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5284-5288.
- ¹⁸ M. C. Brandys, R. J. Puddephatt, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 4839-4840.
- ¹⁹ S. K. Schneider, W. A. Herrman, E. Herdtweck, Z. Amorg., *Allg. Chem.*, **2003**, *629*, 2363-2370.
- ²⁰ S. López, E. Herrero-Gómez, P. Pérez-Galán, C. Nieto-Oberhuber, A. M. Echevarren, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 6029-6032.

- ²¹ C. A. Witham, P. Mauleón, N. D. Shapiro, B. D. Sherry, F.D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 5838-5839.
- ²² R. Corberán, J. Ramírez, M. Poyatos, E. Peris, E. Fernández, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 1759-1762.
- ²³ M. R. Fructos, P. de Frémont, S. P. Nolan, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *Organometallics*, **2006**, *25*, 2237-2241.
- ²⁴ A. Corma, C. González-Arellano, M. Iglesias, S. Pérez-Ferreras, F. Sánchez, *Synlett*, **2007**, 1771-1774.
- ²⁵ A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 3180-3211.
- ²⁶ M. Mora, M. C. Gimeno, R. Visbal, *Chem. Soc. Rev.*, **2019**, *48*, 447.
- ²⁷ W. Liu, R. Gust, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 755-773.
- ²⁸ S. J. Berners-Price, A. Filipovska, *Metallomics*, **2011**, *3*, 863-873.
- ²⁹ J. Fernández-Gallardo, B.T. Elie, M. Sanaú, M. Contel, *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 3155-3158.
- ³⁰ A. Bindoli, M. P. Rigobello, G. Scutari, C. Gabibiani, A. Casini, L. Messori, *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, *253*, 1692-1707.
- ³¹ I. Ott, *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, *253*, 1670-1681.
- ³² S. Nobili, E. Mini, I. Landini, C. Gabbiani, A. Casini, L. Messori, *Med. Chem. Rev.*, **2010**, *30*, 550-580.
- ³³ T. Zou, C. T. Lum, C. N. Lok, J. J. Zhanga, C. M. Che, *Chem Soc. Rev.*, **2015**, *44*, 8786-8801.
- ³⁴ J. Zhang, P. Gu, K. Chen, M. Shi, *PATAI'S Chemistry of Functional Groups*, **2015**, 1-84.
- ³⁵ M. Wenzel, A. Casini, *Coord. Chem. Rev.*, **2017**, *352*, 432-460.
- ³⁶ N-Heterocyclic Carbenes: From Laboratory Curiosities to Efficient Synthetic Tools, Chapter 15, p. 574 ; b) Chapter 4, Biologically Active N-Heterocyclic Carbene–Metal Complexes, M. C. Deblock, M.J. Panzner, C. A. Tessier, C. L. Cannon, W. Youngs. p125.
- ³⁷ I. Özdemir, A. Denizci, H. T. Öztürk, B. Çetinkaya, *Appl. Organomet. Chem.*, **2004**, *18*, 318-322.
- ³⁸ M.V. Baker, P.J. Barnard, S. J. Berners-Price, S.K. Brayshaw, J.L. Hickey, B. W. Skelton, A. H. White, *Dalton Trans*, **2006**, 3708-3715.

- ³⁹ J. L. Hickey, R. A. Ruhayel, P. J. Barnard, M. V. Baker, S. J. Berners-Price, A. Filipovska, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 12570-12571.
- ⁴⁰ O. Rackham, S. J. Nichols, P. J. Leedman, S. J. Berners-Price, A. Filipovska, *Biochemical Pharmacology*, **2007**, *74*, 992-1002.
- ⁴¹ R. Rubbiani, S. Can, I. Kitanovic, H. Alborzinia, M. Stefanopoulou, M. Kokoschka, S. Mönchgesang, W. S. Sheldrick, S. Wölf, I. Ott, *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 8646-8657.
- ⁴² Y. Li, G. F. Liu, C. P. Tan, L. N. Ji, W. Mao, *Metallomics*, **2014**, *6*, 1460-1468
- ⁴³ A. J. Arduengo III, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 361-363
- ⁴⁴ a) D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 39-91; b) F. E. Hahn, M. C. Jahnke, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 3122-3172; c) S. Díez-González, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612-3676; d) M. Melaimi, M. Soleilhavoup, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8810-8849; e) L. Benhamou, E. Chardon, G. Lavigne, S. Bellemin-Laponnaz, V. César, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 2705-2733; f) D. J. Nelson, S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 6723-6753; g) M. N. Hopkinson, C. Richter, M. Schedler, F. Glorius, *Nature*, **2014**, *510*, 485-496; h) K. Riener, S. Haslinger, A. Raba, M. P. Högerl, M. Cokoja, W. A. Herrmann, F. E. Kühn, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5215-5272.
- ⁴⁵ J. S. Torrecilla, J. Palomar, J. Lemus, F. Rodríguez, *Green Chem.*, **2010**, *12*, 123-134.
- ⁴⁶ A. Garcia-Lorenzo, E. Tojo, M. Teijeira, F. J. Rodríguez-Berrocal, M. Pérez González, V. S. Martínez-Zorzano, *Green Chem.* **2010**, *12*, 123-134.
- ⁴⁷ X. Wang, C. A. Ohlin, Q. Lu, Z. Fei, J. Hu, P. J. Dyson, *Green Chem.* **2007**, *9*, 1191-1197.
- ⁴⁸ S. Stolte, J. Arning, U. Bottin-Weber, A. Müller, W. R. Pitner, U. Welz-Biermann, B. Jastorff, J. Ranke, *Green Chem.* **2007**, *9*, 760-767.
- ⁴⁹ B. Jastorff, K. Mölter, P. Behrend, U. Bottin-Weber, J. Filser, A. Heimers, B. Ondruschka, J. Ranke, M. Schaefer, H. Schröder, A. Stark, P. Stepnowski, F. stock, R. Störmann, S. Stolte, U. Welz-Biermann, S. Ziegerta, J. Thöminga, *Green Chem.* **2005**, *7*, 362-372.
- ⁵⁰ P. Stepnowski, A. Skladanowski, A. Ludwiczak, E. Laczyńska, *Hum. Exp. Toxicol.* **2004**, *23*, 513-517.

- ⁵¹ S. Gaillard, J.L Renaud, *Dalton Trans*, **2013**, 42, 7255-7270.
- ⁵² Y. Canac, C. Maaliki, I. Abdella, R. Chauvin, *New J. Chem*, **2012**, 36, 17-27.
- ⁵³ I. Abdellah, C. Lepetit, Y. Canac, C. Duhayon, R. Chauvin, *Chem Eur, J.*, **2010**, 16, 13095-13108.
- ⁵⁴ S. Conejero, M. Song, D. Martin, Y. Canac, M. Soleilhavoup, G. Bertrand, *Chem Asian J.*, **2006**, 1-2, 155-160.
- ⁵⁵ S. Conejero, Y. Canac, F. S. Tha, G. Bertrand, *Angew Chem. Int. Ed*, **2004**, 43, 4089-4093.
- ⁵⁶ H. Buhl, C. Ganter, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 5417
- ⁵⁷ M. Ruamps, N. Luga, V. César, *Organometallics*, **2017**, 36, 1049-1055.
- ⁵⁸ G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs Ann. Chem.*, **1953**, 580, 44-57.
- ⁵⁹ L. B. Chen, *Ann. Rev. Cell Biol.*, **1988**, 4, 155-181.
- ⁶⁰ J. R. Wong, L. B. Chen, *Adv. Cell Biol.* **1988**, 2, 263-290
- ⁶¹ L. B. Chen, *Anticancer Drugs* **1989**, 191, 21-28
- ⁶² J. S. Modica-Napolitano, M. Kulawiec, K. K. Singh, *Curr. Mol. Med.* **2007**, 7, 121-131
- ⁶³ X. Sun, J. R. Wong, K. Song, J. Hu, K. D. Garlid, L. B. Chen, *Cancer Res.* **1994**, 54, 1465-1471.
- ⁶⁴ X. Sun, J. R. Wong, K. Song, J. Hu, K. D. Garlid, L. B. Chen, *Cancer Res.* **1994**, 54, 1465-1471.
- ⁶⁵ B. Bachowska, J. Kazmierczak-Baranska, M. Cieslak, B. Nawrot. D. Szczęśna, J. Skalik, P. Bałczewski, *ChemistryOpen*. **2012**,1,33–38.
- ⁶⁶ M. Ali, L. Dondaine, A. Adolle, C. Sampaio, F. Chotard, P. Richard, F. Denat, A. Bettaieb, P. Le Gendre, V. Laurens, C. Goze, C. Paul, E. Bodio, *J. Med. Chem.*, **2015**, 58, 4521–4528.
- ⁶⁷ T. Werner, *Adv. Synth. Catal* C. K. L. Ng, D. Obando, F. Widmer, L.C. Wright, T. C. Sorell, K. A. Jolliffe, *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 811-816., **2009**, 351, 1469.
- ⁶⁸ C. M. Starks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 195.
- ⁶⁹ T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem.*, **2007**, 119, 4300.
- ⁷⁰ K. Manabe, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 14465.
- ⁷¹ R. He, X. Wang, T. Hashimoto, K. Maruoka, *Angew. Chem.*, **2008**, 120, 9608.

- ⁷² D. Uraguchi, S. Sakaki, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12392
- ⁷³ R. He, S. Shirakawa, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 16620
- ⁷⁴ C. J. Abraham, P. D. Paull, C. Dogo-Isonagie, T. Lectka, *Synlett*, **2009**, 1651
- ⁷⁵ C. L. Zhu, F. G. Zhang, W. Meng, J. Nie, D. Cahard, J. A. Ma, *Angew. Chem.*, **2011**, *123*, 5991.
- ⁷⁶ R. Taakili, C. Lepetit, C. Duhayon, D. A. Valyaev, N. Lugan, Y. Canac, *Dalton Trans.*, **2019**, *48*, 1709.
- ⁷⁷ I. Benaissa, R. Taakili, N. Lugan, Y. Canac *Dalton Trans.*, **2017**, *46*, 12293.
- ⁷⁸ D. Dhanyalayam; G. Palma; R. Cappello A.; et ál. *Anti-cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **2017**, vol. 17,13, 1796-1804.
- ⁷⁹ M. V. Baker, P. J. Barnard, S. K. Brayshaw, J. L. Hickey, B. W. Skelton, A. H. White, *Dalton Trans.*, **2005**, 37-43.
- ⁸⁰ P.A. Byrne, D. G. Gilheany, *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 9140 – 9154.
- ⁸¹ M. Hollering, M. Albrecht, F. E. Kühn, *Organometallics*, **2016**, *35*, 2980-2986.
- ⁸² K. J. Kilpin, U. S. D. Paul, A-L. Lee, J. D. Crowley, *Chem. Commun.*, **2001**, *47*, 328-330.
- ⁸³ C. G. S. Lima, A. Ali, S. S van Berkel, B. Westermann, M. W. Paixao, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 10784.
- ⁸⁴ D. D. Díaz, M. G. Finn, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, C. Hawker, *An. Quím.*, **2008**, *104*(3), 173-180.
- ⁸⁵ V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, No.14.
- ⁸⁶ F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 210-216.
- ⁸⁷ C. Lang, K. Pahnke, C. Kiefer, A. S. Goldmann, P. W. Roesky, C. Barner-Kowollik, *Polym. Chem.*, **2013**, *4*, 5456.
- ⁸⁸ R. A. Haque, M. Z. Ghdayeb, S. Budagumpi, M. B. K. Ahamed, A. M. S. A. Majid., *RSC Adv.*, **2016**, *6*, 60407.
- ⁸⁹ C. Hirtenlehner, C. Krims, J. Hölbling, M. List, M. Zabel, M. Fleck, R. J. F. Berger, W. Schoefberger, U. Monkowius, *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, 9899–9910.

GENERAL CONCLUSIONS

Through Chapter 1 a brief summary of the history of gold in medicine from ancient times until today is made. Besides, the physicochemical properties that make gold such a unique metal are explained and its fundamental role in Organometallic chemistry. In addition is introduced. Then, a tour of some of the main applications of gold (I), both biological and catalytic, is offered. Also, the use of gold in medicine and the possible mechanisms of action of the metal complexes currently used in therapy are introduced and subsequently the role played by gold (I) and gold (III) in homogeneous catalysis and asymmetric catalysis is developed.

Throughout Chapter 2, the synthesis of various N-acyclic carbons of gold (I) was carried out, as well as the study of multicomponent processes (MCR) catalyzed by the acyclic diaminocarbene gold(I) complexes. The efficiency of compounds **3** and **4** as precatalysts in the preparation of propargylamines was tested by A3 coupling reactions. Very good results were obtained with very high yields using different secondary cyclic amines such as piperidine, morpholine or pyrrolidine, and even with some non-cyclic ones such as Et₂NH or Bu₂NH. It should be noted that the work collected in this chapter is one of the few examples in which a gold(I) catalyst is used to promote A3 coupling reactions and also with a small catalytic charge (1 mol%) and a short reaction time (5 h). Due to the good results obtained, the same catalytic system was applied for the synthesis of indolizines under the same optimized reaction conditions. The versatility of this catalysis was evaluated by the synthesis of substituted aminoindolizines in a different way, obtaining very good results. A reaction mechanism based on the chemistry of C-C multi-link activation gold was also proposed.

On the other hand, in this same chapter the synthesis of the biscarbene gold (I) and gold(I) thiolate complexes based on DNA and pyrimidine bases of sugar and sugar derivatives, which have a good internalization and cellular distribution, was developed. The cytotoxic activity was studied in different cell lines (A549, HCT WT, HCT DKO, Jurkat, lymphocytes and MiaPaca2); in general, all showed excellent IC₅₀ values, observing the tendency of each cell line we can affirm that the ligands to which the metal is coordinated play an important role in cytotoxicity, with thiolates being linked to NAC-

gold (I) the most active, followed by the NAC-gold biscarbenes (I). Selectivity studies of all of them using healthy lymphocytes donated by the Blood and Tissue Bank of Aragon were carried out. We can conclude that, with the exception of complex **14**, all the complexes were more toxic for tumor cells than for healthy ones, highlighting a high selectivity for compounds **11**, **13** and **15**. Our compounds were very active and selective in turn, therefore we chose two representative compounds and decided to study the type of cell death they induced. For this, flow cytometry was carried out with different concentrations of complexes **11** and **15** on Jurkat cells with Annexin-DY634. Compound **11** turned out that at low concentrations induced death by caspases-dependent mitochondrial apoptosis; however, compound **15** induced cell death by a different mechanism to apoptosis.

With the intention of synthesizing new complexes that have a higher activity at lower concentrations, thus minimizing unwanted side effects, in Chapter 3 the synthesis of various N-heterocyclic carbons of silver(I) and gold(I) with phosphonium (**52-60**) and phosphonium thiolate (**61-62**) ligands was carried out. In addition, the preparation of gold compounds with NHC ligands substituted by triazole groups, obtained by clicking reactions (**63-66**), has been studied.

Cytotoxic activity studies were conducted against different cell lines (A549, HCT WT, HCT DKO, Jurkat and HeLa) obtaining very interesting results. The starting ligands were inactive for all cell lines studied; in general, we observed that the gold(I) complexes studied showed a diverse behavior, but those that possessed thiolates (**61**, **62**) showed a higher cytotoxicity compared to their analogue with bromide (**54**). Both, silver(I) and gold(I) complexes had variable IC_{50} values for all cell lines studied, so we can conclude that the cytotoxic activity of our compounds is given by metal, although we cannot describe great differences between the behaviors of silver and gold in the examples studied. However, we can affirm that the ligands to which the metal is coordinated play a key role in their cytotoxicity, and that those complexes with a coordinated methyl group in the imidazole group present better activity compared to those in the benzyl group.

ANEXOS



<https://drive.google.com/open?id=1VVjX1vWI917Bso5glv3bVnsbNF1m2n1Y>

Para acceder al contenido digital de los ANEXOS basta con escanear el código QR mediante la cámara de un Smartphone o Tablet; o bien copiar la dirección URL facilitada en la barra de navegación.

