



Departamento de Química-Facultade de Ciencias

## *Máster Universitario en Investigación Química y Química Industrial*

### **TRABAJO DE FIN DE MÁSTER**

DISEÑO Y SÍNTESIS DE COMPUESTOS METÁLICOS CON  
APLICACIONES BIOLÓGICAS

DESEÑO E SÍNTESE DE COMPOSTOS METÁLICOS CON  
APLICACIÓNS BIOLÓXICAS

DESIGN AND SYNTHESIS OF METAL COMPOUNDS WITH  
BIOLOGICAL APPLICATIONS

### ***Presentado por:***

Ainhoa Resa Ruiz

### ***Tutores:***

Digna Vázquez García

Jesús J. Fernández Sánchez

Curos académico

2021/2022

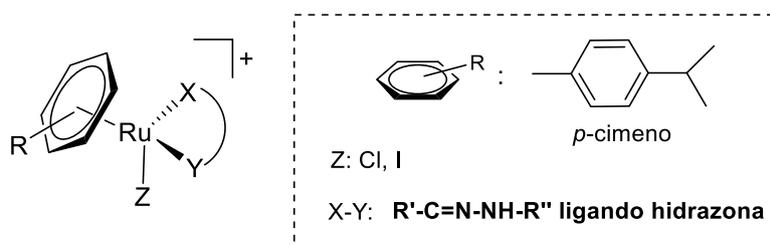


## ABREVIATURAS

ATR- reflectancia total atenuada	H <sub>i</sub> - protón iminico
bpy- biperidina	IR- espectroscopia de infrarrojos
CDCl <sub>3</sub> - cloroformo deuterado	J- constante de acoplamiento (en Hz)
ca.- cerca	m- multiplete (RMN)
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> - diclorometano	m/z- Relación masa carga
CaH <sub>2</sub> - hidruro de calcio	mg- miligramo
DMSO- dimetilsulfóxido	mmol- milimol
DEPT- Distorsionless Enhancement by Polarized Transfer	MeOH- metanol
DMEM- Dulbecco's Modified Eagle's Medium	M- concentración molar
dmb- 4,4'-dimetil-2,2'-biperidina	MHz- megaherzio
dppz- dipirido[3,2-a:2',3' -c]fenazina	m- intensidad media (IR)
d- doblete (RMN)	mL- mililitro
d- intensidad débil (IR)	η- Hapticidad de un compuesto
δ- Desplazamiento químico (RMN)	ppm- partes por millón
ESI- ionización con electrospray	RMN- Resonancia magnética nuclear
FT-IR- Fourier Transformed Infrared	Rto.- rendimiento
Hz- herzio	s- singlete (RMN)
h- intensidad fuerte (IR)	t- triplete (RMN)
	v- vibración (número de onda en cm <sup>-1</sup> )
	Δ- variación/diferencia

## RESUMEN

En el presente trabajo se ha llevado a cabo el diseño, síntesis, caracterización estructural y estudio de la reactividad de compuestos derivados de rutenio con estructura semi-sándwich, cuya fórmula general es  $[\text{Ru}(\textit{p}\text{-cimeno})(\text{X})(\text{L})]$ , siendo X un ligando haluro y L un ligando hidrazona. (Figura 1)



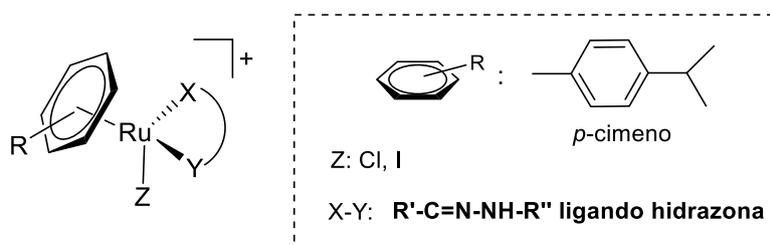
**Figura 1.** Estructura general de los compuestos de interés del presente trabajo

Los ligandos hidrazona empleados se prepararon mediante condensación entre diferentes aminas primarias y aldehídos. Seguidamente, se sintetizaron los correspondientes compuestos derivados de rutenio(II) utilizando para ello la sal dimérica de rutenio bis(dicloro(*p*-cimeno)rutenio(II) y en algún caso bis(diiodo(*p*-cimeno)rutenio(II)). Una vez obtenidos los compuestos de rutenio, se escogieron dos de ellos para llevar a cabo un estudio de la reactividad frente a la sustitución del ligando haluro.

La determinación estructural de las especies obtenidas se llevó a cabo mediante RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ , DEPT-135 y FT-IR, y en el caso de los compuestos de rutenio(II) a mayores MS-ESI y medidas de conductividad.

## RESUMO

No presente traballo levouse a cabo o deseño, síntese, caracterización estrutural e estudo da reactividade de compostos derivados de rutenio con estrutura semisándwich, cuxa fórmula xeral é  $[\text{Ru}(\rho\text{-cimeno})(\text{X})(\text{L})]$ , sendo X un ligando haluro e L un ligando hidrazona. (Figura 1)



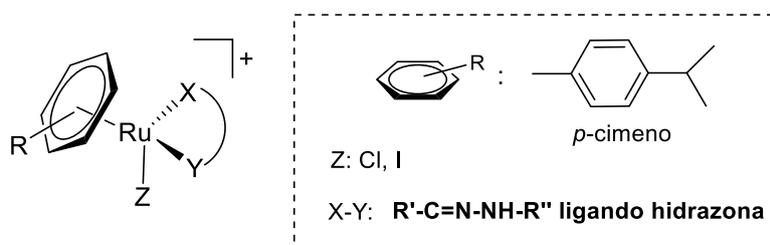
**Figura 1.** Estructura general de los compuestos de interés del presente trabalo

Os ligandos hidrazona empregados preparáronse mediante condensación entre diferentes aminas primarias e aldehídos. Seguidamente, sintetizáronse os correspondentes compostos derivados de rutenio(II) empregando a sal dimérica de rutenio bis(dicloro( $\rho$ -cimeno)rutenio(II) e nalgún caso bis(diiodo( $\rho$ -cimeno)rutenio(II). Unha vez obtidos os compostos de rutenio, escolléronse dous de eles para levar a cabo un estudo da reactividade fronte a substitución do ligando haluro.

A determinación estrutural das especies obtidas levouse a cabo mediante RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$ , DEPT-135 e FT-IR, e no caso dos compostos de rutenio(II) a maiores MS-ESI e medidas de condutividade.

## ABSTRACT

In the present work, the design, synthesis, structure characterization and reactivity study of ruthenium-derived compounds with semi-sandwich structure, whose general formula is  $[\text{Ru}(p\text{-cymene})(\text{X})(\text{L})]$ , where X is a halide ligand and L is a hydrazone ligand, have been carried out. (Figure 1)



**Figure 1.** General structure of the compounds of interest in this study

The hydrazone ligands used were prepared by condensation between different primary amines and aldehydes. Then, the corresponding ruthenium(II) derivative compounds were synthesized using the dimeric ruthenium salt bis(dichloro(*p*-cymene)ruthenium(II) and in some cases bis(diiodo(*p*-cymene)ruthenium(II). Once the ruthenium compounds were obtained, two of them were chosen to carry out a reactivity study against the substitution of the halide ligand.

The structural determination of the obtained species was carried out by  $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ -NMR, DEPT-135 and FT-IR, and in the case of the ruthenium(II) compounds to higher MS-ESI and conductivity measurements.

# INDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>- 1 -</b>
<b>1. COMPUESTOS DE RUTENIO COMO METALOFÁRMACOS</b>	<b>6</b>
<b>1.1 COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE RUTENIO COMO METALOFÁRMACOS</b>	<b>9</b>
<b>2. LIGANDOS HIDRAZONA</b>	<b>14</b>
<b>ANTECEDENTES Y OBJETIVOS</b>	<b>- 18 -</b>
<b>EXPERIMENTAL</b>	<b>- 21 -</b>
<b>1. PROCEDIMIENTOS GENERALES</b>	<b>21</b>
<b>1.1 LISTA DE REACTIVOS Y DISOLVENTES</b>	<b>21</b>
<b>2. TÉCNICAS EMPLEADAS EN LA CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS</b>	<b>23</b>
<b>2.1 ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN <sup>1</sup>H, <sup>31</sup>P-<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H)</b>	<b>23</b>
<b>2.2 ESPECTROSCOPIA DE MASAS-ESI</b>	<b>23</b>
<b>2.3 ESPECTROMETRÍA INFRARROJA-ATR</b>	<b>23</b>
<b>2.4 CONDUCTIVIDAD</b>	<b>23</b>
<b>3. PREPARACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS</b>	<b>24</b>
<b>3.1 PREPARACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LOS LIGANDOS A-E</b>	<b>24</b>
<b>3.2 PREPARACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS DERIVADOS DE LOS LIGANDOS A-E CON SALES DE RUTENIO (II)</b>	<b>27</b>
<b>3.2.1 Procedimientos experimentales que emplean la sal de rutenio [RuCl<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub></b>	<b>27</b>
<b>3.2.2 Procedimientos experimentales que emplean la sal de rutenio [RuI<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub></b>	<b>33</b>
<b>DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS</b>	<b>- 36 -</b>
<b>1. CONSIDERACIONES GENERALES</b>	<b>36</b>
<b>2. ESTUDIO DE LOS LIGANDOS A-E</b>	<b>41</b>
<b>3. ESTUDIO DE LOS COMPUESTOS DE RUTENIO DERIVADOS DE LOS LIGANDOS A-D</b>	<b>47</b>
<b>3.1 DISCUSIÓN DE LOS COMPLEJOS 1A, 1B Y 1D</b>	<b>47</b>
<b>3.2 DISCUSIÓN DEL COMPLEJO 2A</b>	<b>57</b>
<b>3.3 DISCUSIÓN DEL COMPLEJO 1C</b>	<b>59</b>
<b>4. ESTUDIOS DE REACTIVIDAD LLEVADOS A CABO CON LOS COMPLEJOS 1A Y 2A</b>	<b>63</b>
<b>4.1 REACCIÓN ENTRE EL COMPLEJO 1A Y 2A CON UNA SAL DE PLATA</b>	<b>63</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>- 66 -</b>

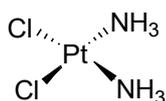


# **INTRODUCCIÓN**

El cáncer, definido como un grupo de enfermedades originadas por la multiplicación rápida y sin control de células anormales que pueden afectar a tejidos y órganos y provocar un mal funcionamiento del organismo, es una de las principales causas de mortalidad en el mundo, llegando a casi 10 millones de muertes en 2020. Dicha enfermedad hoy en día se trata con diversas terapias como son, por ejemplo, la escisión quirúrgica si está localizada, la quimioterapia y la radiación o, más recientemente, la inmunoterapia, pero, aun así, sigue existiendo la necesidad de buscar tratamientos más efectivos.

La quimioterapia es uno de los tratamientos más utilizados contra el cáncer, basada en el empleo de fármacos químicos capaces de controlar el crecimiento anormal de las células; sin embargo, dicho tratamiento lleva asociado una lista de efectos secundarios e inconvenientes, provocados muchas veces al desarrollar resistencia al fármaco, lo que limita su efectividad. Debido a esto, el reto principal para los investigadores es la búsqueda de nuevos fármacos antineoplásicos que sean más selectivos y con una mejor actividad anticancerígena<sup>1</sup>.

Hasta la aparición del comúnmente conocido como cisplatino (Figura 1), los fármacos antineoplásicos se basaban principalmente en moléculas orgánicas, pero tras la aparición de este primer agente terapéutico que contenía en su estructura un ion metálico de platino(II), el estudio de metalofármacos, productos farmacológicos que incorporan en su estructura uno o más átomos metálicos, cobró relevancia, en parte por las ventajas que proporciona el hecho de introducir un metal en la estructura del compuesto, que regula en gran medida las propiedades y comportamiento medicinal del mismo, y que proporciona además una enorme diversidad estructural y reactiva<sup>2</sup>, en comparación con los derivados únicamente de naturaleza orgánica.

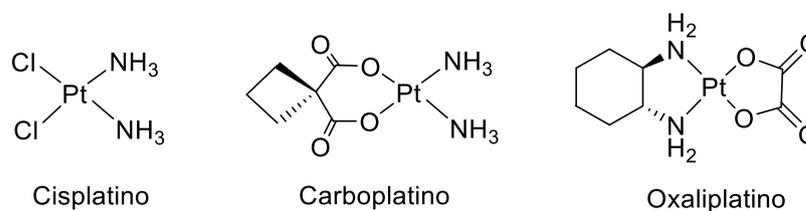


**Figura 1.** Estructura del cisplatino

<sup>1</sup> Ghanghas, P.; Choudhary, A.; Kumar, D.; Poonia, K. Complejos metálicos de coordinación con bases de Schiff: farmacóforos útiles con aplicaciones biológicas integrales. *Comunicaciones de química inorgánica* **2021**, *130*, 108710.

<sup>2</sup> Zeng, L.; Gupta, P.; Chen, Y.; Wang, E.; Ji, L.; Chao, H.; Chen, Z. El desarrollo de complejos de rutenio (ii) anticancerígenos: de compuestos de una sola molécula a nanomateriales. *Revisión de la Sociedad Química* **2017**, *46*, 5771-584.

Aproximadamente a la mitad de los pacientes que se someten a un tratamiento quimioterapéutico se les administra un metalofármaco antineoplásico de platino, pilar fundamental en la terapia contra el cáncer<sup>3</sup>. El primero de los complejos metálicos y uno de los fármacos más utilizados en clínica para el tratamiento del cáncer, como son por ejemplo el de ovario, cabeza o cuello, es el ya indicado *cis*-diaminodicloruroplatino(II), comúnmente llamado cisplatino, cuyo uso en medicina fue aprobado en 1978. Otros fármacos análogos al cisplatino, y que se encuentran en clínica, son el *cis*-diamino(1,1-ciclobutanodicarboxilato)platino(II) (carboplatino, aprobado en 1993 y empleado en el tratamiento del carcinoma ovárico) o el *trans*-R,R-ciclohexano-(1,2-diamina)oxalatoplatino(II) (oxaliplatino, aprobado en 2002 y empleado en tratamientos de cáncer de colon o recto)<sup>4</sup>. (Figura 2)



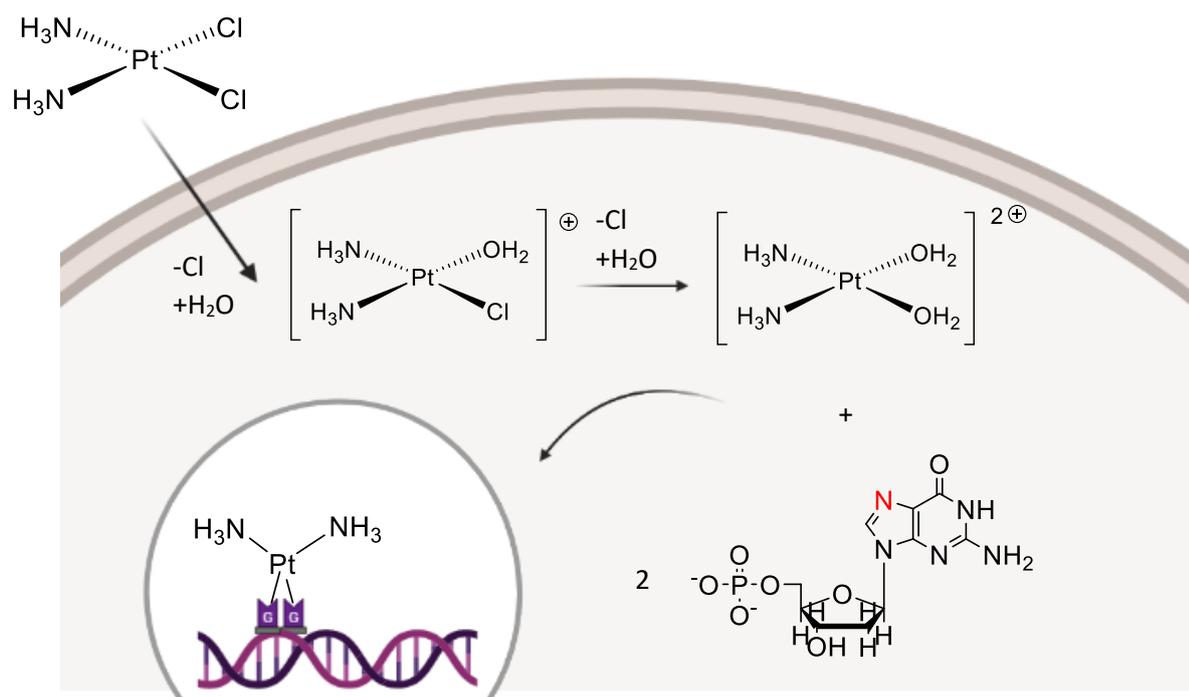
**Figura 2.** Estructura del cisplatino, carboplatino y oxaliplatino

La diana biológica principal de estos derivados de platino es el ADN. En el caso del cisplatino, la interacción con el ADN se produce tras previa hidrólisis de los ligandos cloruros lábiles y la posterior generación de un acuacomplejo, el cual resulta ser más reactivo que el complejo de partida, y permite la coordinación a una nucleobase del ADN. La unión más habitual se da entre el ion central de Pt(II) con el átomo N7 de dos guaninas contiguas de una misma hebra, formando un aducto que provoca distorsiones en la estructura de la doble hélice (Figura 3). La formación de estos aductos con el ADN bloquea la síntesis del mismo e induce la muerte celular programada, evitando así la proliferación anormal de las células<sup>5</sup>.

<sup>3</sup> M. Galanski, M.A. Jakupec, B.K. Keppler, *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12, 2075

<sup>4</sup> Lazarevic, T.; Rilak, A.; Bugarčić, Ž D. Complejos de platino, paladio, oro y rutenio como agentes anticancerígenos: usos clínicos actuales, estudios de citotoxicidad y perspectivas futuras. *Revista europea de química medicinal* **2017**, 142, 8-31.

<sup>5</sup> Dhar, S.; Lippard, SJ en *Estado actual y mecanismo de acción de los fármacos anticancerosos a base de platino*; Química Medicinal Bioinorgánica; Wiley - VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Alemania, 2011; págs. 79-95.



**Figura 3.** Mecanismo de acción general del cisplatino

No obstante, a pesar del éxito del cisplatino y sus derivados análogos, estas especies presentan algunas limitaciones importantes: sólo son eficientes para un rango limitado de cánceres; algunos tumores pueden tener resistencia adquirida o intrínseca; a menudo causan efectos secundarios graves como náuseas, supresión de la médula ósea o toxicidad renal<sup>4</sup>; y presentan una selectividad limitada y una toxicidad apreciable provocada por la interacción del metalofármaco con el ADN tanto de células sanas como cancerosas.<sup>6</sup>

En busca de nuevos candidatos a fármacos antitumorales que contengan en su estructura un centro metálico, un campo importante para el estudio y desarrollo de metalofármacos es el área de la química organometálica, que estudia los compuestos que presentan en su estructura, como mínimo, un enlace entre un átomo de carbono y un centro metálico<sup>3</sup>.

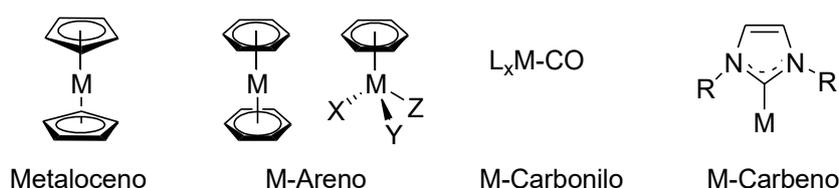
<sup>6</sup> Parveen, S. Avances recientes en complejos de base de Schiff de rutenio anticancerígenos. *Química organometálica aplicada* **2020**, 34, n / a.

<sup>4</sup> Lazarevic, T.; Rilak, A.; Bugarčić, Ž D. Complejos de platino, paladio, oro y rutenio como agentes anticancerígenos: usos clínicos actuales, estudios de citotoxicidad y perspectivas futuras. *Revista europea de química medicinal* **2017**, 142, 8-31.

<sup>3</sup> M. Galanski, M.A. Jakupec, B.K. Keppler, *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12, 2075.

Las especies organometálicas presentan una gran variedad estructural y una estereoquímica muy diversa, incluso mayor que los compuestos orgánicos, la cual puede ser modificada fácilmente con el diseño de los ligandos y su incorporación a la esfera de coordinación del metal, permitiendo así controlar propiedades como son, por ejemplo, la cinética en el intercambio de ligandos o la selectividad de la interacción con biomoléculas. Por otro lado, son compuestos cinéticamente estables, normalmente no cargados, en donde el átomo metálico se encuentra por lo general en bajo estado de oxidación, pero puede soportar distintos estados de oxidación, lo que les confiere propiedades redox importantes, además de que son relativamente lipofílicos<sup>7,8,9,10</sup>. Por lo tanto, con el estudio de este tipo de derivados, se abre un amplio campo de investigación para el diseño de nuevas especies con potencial aplicación como fármacos antineoplásicos, que presenten una mejor captación celular, efectos secundarios no deseados mínimos y con modos de acción diferentes<sup>10</sup>.

Muchos de los derivados organometálicos más habituales, como son por ejemplo los metallocenos, los arenos, los derivados carbénicos o los derivados carbonílicos (Figura 4), que se han utilizado ampliamente en el campo de la catálisis o como biosensores, pueden tener también una aplicación en la química medicinal interesante<sup>7</sup>.



**Figura 4.** Estructuras generales típicas de algunos derivados organometálicos

Ejemplo de ello es la ferroquina, un metaloceno derivado de la cloroquina (fármaco que se utiliza para la prevención y tratamiento de la malaria, así como el

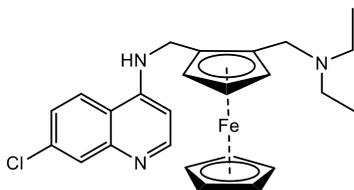
<sup>7</sup> Gasser, G.; Ott, I.; Metzler-Nolte, N. Compuestos anticancerígenos organometálicos. *Revista de química médica* **2011**, *54*, 3-25.

<sup>8</sup> Gasser, G.; Metzler-Nolte, N. El potencial de los complejos organometálicos en química médica. *Opinión actual en biología química* **2012**, *16*, 84-91.

<sup>9</sup> Parveen, S.; Arjmand, F.; Tabassum, S. Desarrollo y perspectivas futuras de compuestos organometálicos selectivos como candidatos a fármacos contra el cáncer que exhiben nuevos modos de acción. *Revista europea de química medicinal* **2019**, *175*, 269-286.

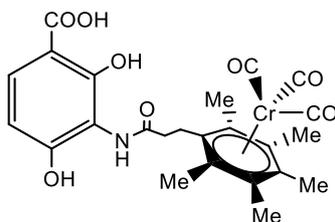
<sup>10</sup> Zaki, M.; Hairat, S.; Aazam, ES Alcance de los compuestos organometálicos basados en sistemas de metal de transición-areno como agentes anticancerígenos: desde el paradigma clásico hasta el objetivo de múltiples estrategias. *RSC avanza* **2019**, *9*, 3239-3278.

tratamiento de enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoide) que muestra un prometedor potencial de interés clínico como antimalárico<sup>7</sup>. (Figura 5)



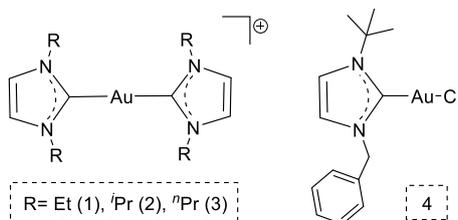
**Figura 5.** Estructura de la ferroquina

Los derivados carbonílicos, estudiados ampliamente en el campo de la catálisis, muestran propiedades importantes dentro de la química médica. Ejemplo de ello es el derivado tricarbonílico de cromo de la figura 6, que resultó ser activo como antibacteriano al lograr la inhibición de la biosíntesis de ácidos grasos en las bacterias.



**Figura 6.** Estructura del compuesto tricarbonílico de cromo

Otro tipo de compuestos que también están siendo objeto de estudio como agentes antitumorales son los derivados organometálicos con ligandos carbeno, como por ejemplo la familia de complejos catiónicos Au(I)-NHC (complejos 1-3 de la Figura 7), que mostraron propiedades antitumorales que indujeron selectivamente la apoptosis en células de cáncer de mama pero no en células normales, o el complejo 4, el cual muestra importante actividad antimicrobiana, inhibiendo el crecimiento bacteriano de *Bacillus subtilis* y *E. coli*<sup>11</sup>. (Figura 7)

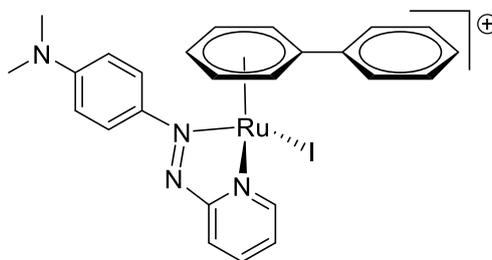


**Figura 7.** Complejos de Au(I)-carbena con aplicaciones médicas

<sup>7</sup> Gasser, G.; Ott, I.; Metzler-Nolte, N. Compuestos anticancerígenos organometálicos. *Revista de química médica* **2011**, *54*, 3-25.

<sup>11</sup> Castiñeiras, A.; García-Santos, I.; Saa, M., *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **2008**, *634*, 2281–2290.

Dougan *et al.* estudiaron una familia de compuestos organometálicos rutenio-areno con estructura tipo semi-sándwich, que contienen en su estructura un ligando de azopiridinida y un ligando yoduro, y que resultaron ser muy tóxicos para las células cancerosas humanas de ovario A2780 y de pulmón A549. Comprobaron que el ligando de azopiridina, con poca tendencia a la reducción en condiciones normales, cuando se encuentra coordinado al centro de rutenio(II) los potenciales de reducción resultan ser biológicamente mucho menores, y dichos complejos pueden inducir reacciones redox dentro de las células cancerosas que conducen a un aumento en la concentración de especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales se encuentran involucradas en procesos que ocurren a nivel celular, relacionados con la apoptosis<sup>12</sup>. (Figura 8)



**Figura 8.** Derivado organometálico de Ru-areno

## 1. Compuestos de rutenio como metalofármacos

En la búsqueda de nuevos metalofármacos con aplicación como agentes anticancerígenos, los compuestos de rutenio se han postulado como especies prometedoras debido a su versatilidad sintética y de coordinación, lo que les confiere una actividad biológica relevante y les hace destacar como alternativas a los fármacos de platino<sup>13</sup>.

Algo importante a resaltar de los derivados de Ru es que se ha encontrado, por un lado, que muchos compuestos exhiben menos efectos secundarios y se consideran menos tóxicos que los fármacos basados en Pt, observándose un aumento en la

<sup>12</sup> Dougan, SJ; Habtemariam, A.; McHale, SE; Parsons, S.; Sadler, PJ Complejos anticancerígenos organometálicos catalíticos. *Actas de la Academia Nacional de Ciencias - PNAS* **2008**, *105*, 11628-11633.

<sup>13</sup> Rilak Simovic, A.; Masnikosa, R.; Bratsos, I.; Alessio, E. Química y reactividad de los complejos de rutenio (II): el modo de unión ADN / proteína y la actividad anticancerígena están relacionados con la estructura del complejo. *Revisiones de química de coordinación* **2019**, *398*, 113011.

concentración de Ru en las células tumorales de entre 2 y 12 veces en comparación con las células sanas, por lo que su toxicidad en el organismo es reducida<sup>14,15</sup>. Y, por otro lado, algunos compuestos de Ru resultan ser bastante selectivos para las células cancerosas. Estos fenómenos podrían haber surgido de la capacidad que tiene el Ru a la hora de imitar al hierro en su unión a muchas moléculas biológicas, como son la transferrina y la albúmina de suero, y la sobreexpresión de los receptores de transferrina en las células cancerosas, que debido a su mayor demanda de hierro puede llevar eficazmente los complejos de Ru a las células cancerosas<sup>16,4,6</sup>.

Por otra parte, los complejos de Ru en estado de oxidación +2 y +3 resultan ser estables en condiciones fisiológicas<sup>17</sup> y, aunque muestran menor estabilidad cinética y termodinámica los derivados de Ru(III), éstos pueden actuar como pro-fármacos mostrando un efecto antitumoral al reducirse a los correspondientes homólogos de Ru(II) *in vivo*.

El primer complejo de Ru investigado como potencial agente antitumoral fue el *fac*-[RuCl<sub>3</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], un complejo de Ru(III) del que se observó que era capaz de interaccionar con el ADN, pero su baja solubilidad en agua impidió el desarrollo de su posible utilidad clínica<sup>18</sup>. Los siguientes estudios que continuaron con esta línea de investigación se centraron en dos especies de Ru(II), en concreto el *cis*- y *trans*-[RuCl<sub>2</sub>(S-DMSO)<sub>4</sub>], que a diferencia del anterior derivado de Ru(III) resultaron ser muy solubles en disolución acuosa<sup>19</sup>. El isómero *trans* era mucho más citotóxico que el *cis*, lo cual contrastaba con la tendencia observada en los complejos de Pt, en los cuales el isómero *cis* siempre presentaba una mayor actividad, poniendo de este modo

---

<sup>14</sup> L. J. Anghileri, Z. Krebsforsch, *Cancer Res. Clin. Oncol.* **1975**, 83, 213

<sup>15</sup> (a) M.J. Clarke, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 236, 209; (b) M. Bacac, A.C.G. Hotze, K. van der Schilden, J.G. Haasnoot, S. Pacor, E. Alessio, G. Sava, J. Reedijk, *J. Inorg. Biochem.* **2004**, 98, 402; (c) A. Bergamo, G. Sava, *Dalton Trans.* **2007**, 1267.

<sup>16</sup> Lee, SY; Kim, CY; Nam, T. Complejos de rutenio como agentes anticancerígenos: una breve historia y perspectivas. *Diseño, desarrollo y terapia de fármacos* **2020**, 14, 5375-5392.

<sup>4</sup> Lazarevic, T.; Rilak, A.; Bugarčić, Ž D. Complejos de platino, paladio, oro y rutenio como agentes anticancerígenos: usos clínicos actuales, estudios de citotoxicidad y perspectivas futuras. *Revista europea de química medicinal* **2017**, 142, 8-31.

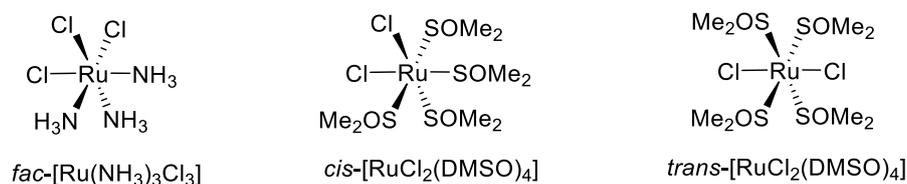
<sup>6</sup> Parveen, S. Avances recientes en complejos de base de Schiff de rutenio anticancerígenos. *Química organometálica aplicada* **2020**, 34, n / a.

<sup>17</sup> KOSTOVA, I. Complejos de rutenio como agentes anticancerígenos. *Química médica actual* **2006**, 13, 1085-1107.

<sup>18</sup> Frasca, D.; Ciampa, J.; Emerson, J.; Umanos, RS; Clarke, MJ Efectos de la hipoxia y la transferrina sobre la toxicidad y la unión al ADN de los agentes antitumorales de rutenio en las células hela. *Fármacos a base de metales* **1996**, 3, 197-209.

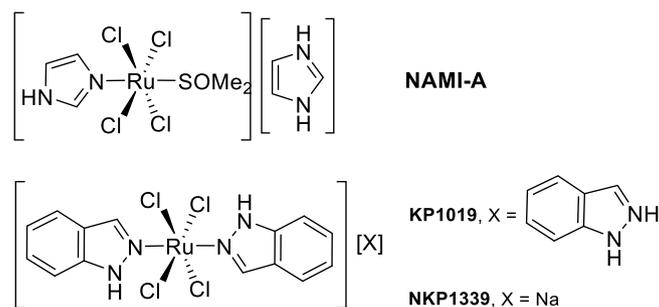
<sup>19</sup> E. Alessio, G. Mestroni, G. Nardin, W.M. Attia, M. Calligaris, G. Sava, S. Zorzet, *Inorg. Chem.* **1988**, 27, 4099

de manifiesto que el mecanismo de actuación en los derivados de Ru debía de ser distinto a los descritos para los derivados de Pt<sup>20,13</sup>. (Figura 9)



**Figura 9.** Primeros complejos de Ru con actividad antitumoral

El primer complejo de rutenio aprobado en ensayos clínicos fue el NAMI-A, [imidazolH][*trans*-Ru(*N*-imidazol)(*S*-DMSO)Cl<sub>4</sub>], un derivado de Ru(III) que presentaba una baja potencia en términos de citotoxicidad directa hacia las células cancerosas *in vitro*; sin embargo, *in vivo*, tenía una eficacia significativa en la inhibición de la metástasis tumoral. Sin embargo, la baja eficacia terapéutica, la progresión de la enfermedad en los estudios clínicos (fase I) y la respuesta parcial (fase I/II) limitaron el uso clínico posterior de NAMI-A y provocaron el fracaso de las investigaciones clínicas. Posteriormente, el KP1019, [indazolH][*trans*-Ru(*N*-indazol)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>], entró en los ensayos clínicos al presentar actividad citotóxica por medio de un mecanismo aún poco conocido, pero su baja solubilidad limitó su desarrollo posterior. No obstante, su sal de sodio KP1339, Na[*trans*-Ru(*N*-indazol)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>], más soluble, se encuentra actualmente en fase de ensayos clínicos<sup>2</sup>. (Figura 10)



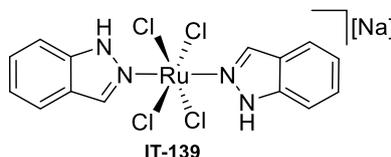
**Figura 10.** Estructuras de los complejos NAMI-A, KP1019 y NKP1339

<sup>20</sup> (a) M.J. Cleare, J.D. Hoeschele, *Platinum Met. Rev.* **1973**, 17, 2; (b) M. Coluccia, G. Sava, F. Loseto, A. Nassi, A. Boccarelli, D. Giordano, E. Alessio, G. Mestroni, *Eur. J. Cancer* **1993**, 29, 1873

<sup>13</sup> Rilak Simovic, A.; Masnikosa, R.; Bratsos, I.; Alessio, E. Química y reactividad de los complejos de rutenio (II): el modo de unión ADN / proteína y la actividad anticancerígena están relacionados con la estructura del complejo. *Revisiones de química de coordinación* **2019**, 398, 113011.

<sup>2</sup> Zeng, L.; Gupta, P.; Chen, Y.; Wang, E.; Ji, L.; Chao, H.; Chen, Z. El desarrollo de complejos de rutenio (ii) anticancerígenos: de compuestos de una sola molécula a nanomateriales. *Revisión de la Sociedad Química* **2017**, 46, 5771-584.

El complejo de Ru(III), IT139, se encuentra también en ensayos clínicos en pacientes oncológicos humanos para el tratamiento de varios tipos de cáncer. (Figura 11)

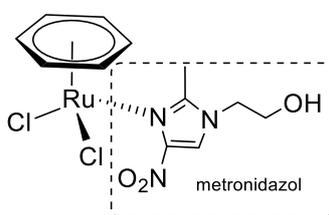


**Figura 11.** Estructura de IT139

Sin embargo, debido a los inconvenientes encontrados en el estudio de los fármacos de especies derivadas de Ru(III), como su baja solubilidad o la necesidad de ser activados dentro de la célula reduciéndose a Ru(II), los investigadores han centrado su interés en los últimos años en el estudio de especies derivadas de Ru(II), que fuesen estables y que incorporasen a su estructura ligandos biológicamente relevantes y que pudieran mejorar la citotoxicidad.

## 1.1 Compuestos organometálicos de rutenio como metalofármacos

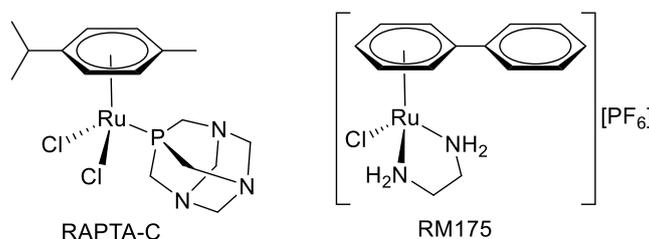
En 1992, Tocher y su equipo estudiaron el primer complejo de Ru(II) anticancerígeno,  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-benceno})(\text{metronidazol})\text{Cl}_2]$  (Figura 12), que resultaba ser una especie organometálica la cual incorporaba en su estructura un ligando areno y el ligando metronidazol. Los estudios revelaron que la actividad citotóxica del ligando metronidazol, un agente antibiótico, aumentaba tras la coordinación al átomo metálico.



**Figura 12.** Primer complejo de Ru(II) anticancerígeno

Por otra parte, era conocido que los complejos organometálicos que contienen ligandos arenos presentan una alta estabilidad debido al modo de unión del ligando

areno al metal, que además resulta ser inerte (salvo en condiciones extremas) frente a la sustitución, lo que abrió un nuevo campo de estudio en la búsqueda de especies organometálicas de Ru(II) que incorporaran en su estructura este tipo de ligandos<sup>21</sup>. Esto llevó al diseño de dos nuevos compuestos de Ru(II), que son el RAPTA-C y RM175, en fase de estudios preclínicos<sup>22</sup>. (Figura 13)



**Figura 13.** Estructuras de los compuestos RAPTA-C y RM175

Ambas especies presentan una geometría distorsionada conocida como “piano-stool” o “taburete de piano”, con un ligando areno en su estructura. El derivado RAPTA presenta además un ligando monodentado 1,3,5-triaza-7-fosfatriciclo[3.3.1.1]-decano (PTA), y dos ligandos cloruro que completan la estructura. En el caso del derivado RM175, además del ligando areno, presenta un ligando bidentado [N,N] unido al Ru, 1,2-diaminaetileno (en), estando la cuarta posición de coordinación vacante ocupada por un cloruro, que al igual que para los derivados RAPTA, veremos más adelante que juega un papel fundamental en la reactividad de dichos compuestos<sup>23</sup>.

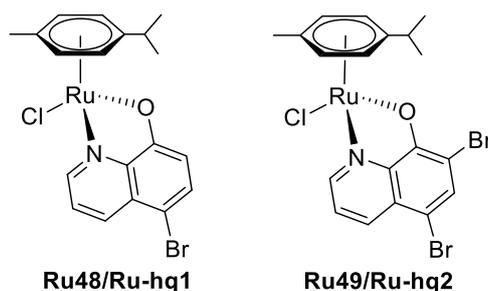
Otros ejemplos de organometálicos de Ru con similar estructura, y que también han sido examinados como posibles agentes novedosos para la quimioterapia del cáncer de hueso, pulmón y mama, son los complejos Ru48/Ru-hq1,  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Ru}(\text{O},\text{N}\text{-}5\text{-bromo}\text{-}8\text{-hidroxiquinolinato})\text{Cl}]$ , y Ru49/Ru-hq2,  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Ru}(\text{O},\text{N}\text{-}5,7\text{-dibromo}\text{-}hidroxiquinolinato)\text{Cl}]$  (Figura 14). Éstos son estables en

<sup>21</sup> KS, N.; Eswaran, J.; M., T.; Nattamai SP, B.; HOMBRE.; Velusamy, complejos de organorutenio (II) KM con ligandos de base de Schiff unidos a pirazol: estructura cristalina, interacciones ADN/BSA, citotoxicidad y acoplamiento molecular. *Química organometálica aplicada* **2019**, *33*, e4751.

<sup>22</sup> Prabakaran, R.; Rengan, R.; Umapatía, D.; Arockiam, AJV; Małeckí, JG Evaluación de la actividad antiproliferativa de nuevos complejos de furilbenzhidrazona de arenas de medio sándwich Ru (II). *Química organometálica aplicada* **2022**, *36*, n / a.

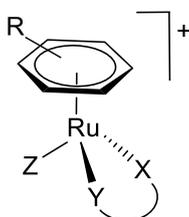
<sup>23</sup> Lenis-Rojas, OA; Róbaló, MP; Tomaz, AI; Fernández, AR; Roma-Rodrigues, C.; Teixeira, RG; Marqués, F.; Folgueira, M.; Yáñez, J.; González, AA; Salamini-Montemurri, M.; Pech-Puch, D.; Vázquez-García, D.; Torres, ML; Fernández, A.; Fernández, JJ Half-Sandwich Ru (p-cymene) Compuestos con difosfanos: evaluación in vitro e in vivo como posibles metalofármacos anticancerígenos. *Inorg. química* **2021**, *60*, 2914.

solución DMSO y DMEM dentro del marco temporal de los experimentos biológicos, y atenuaron la viabilidad celular con mayor selectividad y especificidad que el cisplatino, mientras que inhibieron la proliferación, migración e invasión celular en monocapas celulares a concentraciones más bajas. Ambos son posibles candidatos para su uso como alternativa al cisplatino para controlar el cáncer de pulmón e inhibir la metástasis tumoral<sup>24</sup>.



**Figura 14.** Estructura de los complejos Ru48/Ru-hq1 y Ru49/Ru-hq2

De manera general podemos ver que estas especies, conocidas también como complejos semi-sándwich, presentan una estructura genérica  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-areno})(\text{X})(\text{Y})(\text{Z})]$ , donde X e Y pueden ser dos ligandos monodentados o un ligando quelante, y Z suele ser fácilmente desplazable, como por ejemplo un halógeno<sup>2,3</sup>. (Figura 15)



**Figura 15.** Estructura general de complejos semi-sándwich Ru-areno

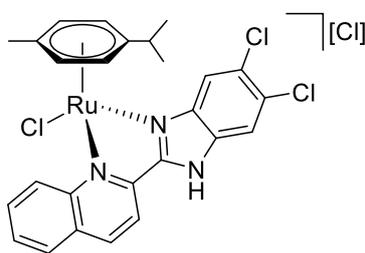
La potencialidad de esta serie de complejos, como ya hemos comentado, se debe a que el ligando areno confiere estabilidad al sistema debido a la unión al centro metálico y, además, es relativamente inerte a la sustitución. Además, el ligando quelatante proporciona una estabilidad adicional a toda la estructura y puede

<sup>24</sup> Sol, Q.; Li, Y.; Shi, H.; Wang, Y.; Zhang, J.; Zhang, Q. Complejos de rutenio como candidatos prometedores contra el cáncer de pulmón. *Molecules (Basilea, Suiza)* **2021**, *26*, 4389.

<sup>2</sup> Zeng, L.; Gupta, P.; Chen, Y.; Wang, E.; Ji, L.; Chao, H.; Chen, Z. El desarrollo de complejos de rutenio (ii) anticancerígenos: de compuestos de una sola molécula a nanomateriales. *Revisión de la Sociedad Química* **2017**, *46*, 5771-584.

<sup>3</sup> M. Galanski, M.A. Jakupec, B.K. Keppler, *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 2075

modificarse para producir una nueva clase de compuestos con propiedades electrónicas y estéricas del centro metálico diferentes. En cuanto al ligando monodentado, por lo general un ligando lábil, permite la activación de la molécula al proporcionar un sitio de coordinación para la unión a biomoléculas<sup>3</sup>. Así por ejemplo, el estudio de la estabilidad en agua del complejo  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}\{2\text{-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolona}\}]$  (Figura 16), mostró una disociación lenta del ligando cloruro del entorno de coordinación del Ru(II), siendo esa posición vacante la que permite al complejo llevar a cabo a posteriori interacciones intercalares y electrostáticas con el ADN<sup>25</sup>.



**Figura 16.** Compuesto derivado de Ru(II)(*p*-cimeno)

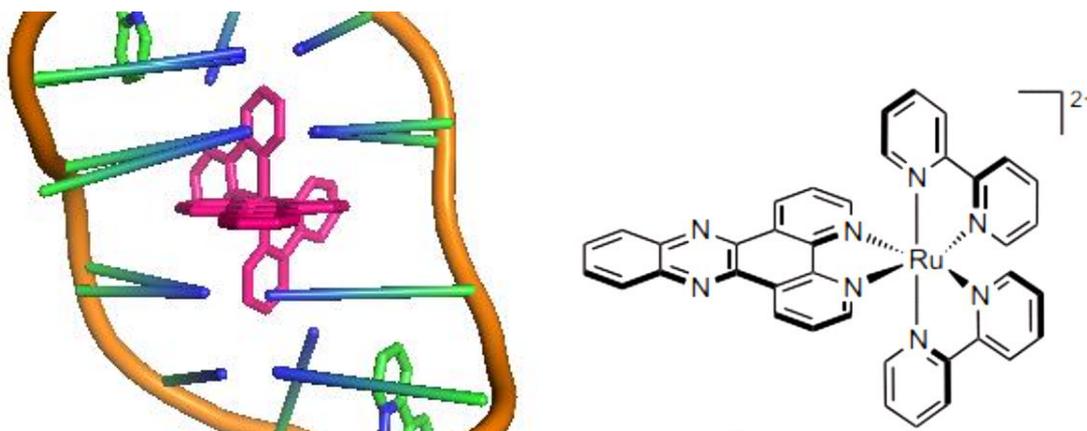
La presencia de ese ligando lábil en la esfera de coordinación del Ru parece ser una característica esencial para la actividad antitumoral de estas especies. Dicho ligando puede ser sustituido en el medio fisiológico por moléculas de agua, activando el fármaco e interactuando con el ADN con un mecanismo similar al del cisplatino, aunque el mecanismo de acción del Ru con el ADN es, hasta el momento, muy poco conocido<sup>13</sup>. Pero no sería únicamente la presencia de esos ligandos lábiles lo que les proporciona un posible mecanismo de acción con el ADN ya que, por otra parte, la presencia de ligandos hidrofóbicos, como pueden ser los ligandos areno, les permitiría interactuar con la parte hidrofóbica del ADN, intercalándose dentro de las dos hebras del mismo<sup>26</sup>. (Figura 17)

<sup>3</sup> M. Galanski, M.A. Jakupec, B.K. Keppler, *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12, 2075

<sup>25</sup> Pragti; Kundu, BK; Mukhopadhyay, S. Objetivo basado en el avance quimioterapéutico de los complejos de rutenio. *Revisiones de química de coordinación* **2021**, 448, 214169.

<sup>13</sup> Rilak Simovic, A.; Masnikosa, R.; Bratsos, I.; Alessio, E. Química y reactividad de los complejos de rutenio (II): el modo de unión ADN / proteína y la actividad anticancerígena están relacionados con la estructura del complejo. *Revisiones de química de coordinación* **2019**, 398, 113011.

<sup>26</sup> Groessl, M.; Tsybin, YO; Hartinger, CG; Keppler, BK; Dyson, PJ Rutenio versus platino: interacciones de metalofármacos contra el cáncer con oligonucleótidos dúplex caracterizados por espectrometría de masas de ionización por electropulverización. *J Biol Inorg Chem* **2010**, 15, 677-688.



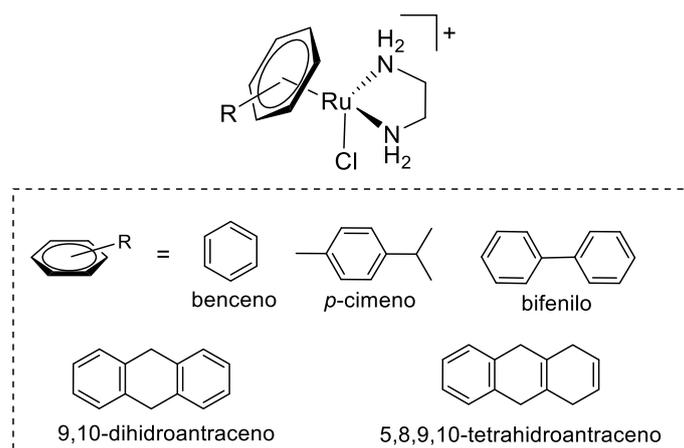
**Figura 17.**  $[\text{Ru}(\text{bpy})_2 \text{dppz}]^{2+}$  unido al ADN por intercalación

Por otro lado, cabe destacar que dicho sistema areno-metal proporciona ciertas propiedades anfífilas al compuesto, por la presencia del ligando areno, que es hidrofóbico, y el centro metálico, que es hidrofílico. Las propiedades hidrofóbicas del ligando areno mejoran la permeabilidad de los complejos de Ru(II) en las células al facilitar su difusión a través de la membrana celular<sup>6</sup>. Así, modificando los distintos ligandos que rodean el centro metálico podemos modificar las propiedades del compuesto, mejorando la captación celular dentro de las células tumorales en comparación con las células normales, o los modos de interacción con las dianas biológicas<sup>10</sup>.

Por ejemplo, en el caso particular del compuesto  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-areno})(\text{en})(\text{Cl})]^+$  (Figura 18), se observó que muestra actividad contra células de cáncer de ovario, y se ha podido comprobar que aumentando el tamaño del areno coordinado, aumenta dicha actividad.

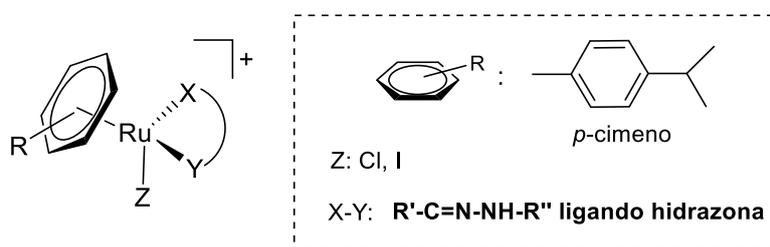
<sup>6</sup> Parveen, S. Avances recientes en complejos de base de Schiff de rutenio anticancerígenos. *Química organometálica aplicada* **2020**, *34*, n / a.

<sup>10</sup> Zaki, M.; Hairat, S.; Aazam, ES Alcance de los compuestos organometálicos basados en sistemas de metal de transición-areno como agentes anticancerígenos: desde el paradigma clásico hasta el objetivo de múltiples estrategias. *RSC avanza* **2019**, *9*, 3239-3278.



**Figura 18.** Compuestos  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-areno})(\text{en})(\text{Cl})]^+$

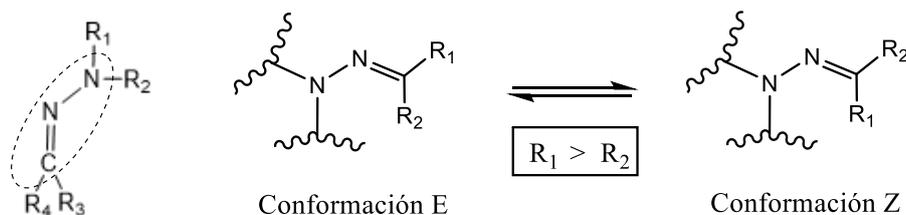
En el presente trabajo y en vista a los antecedentes mostrados, decidimos llevar a cabo el estudio de derivados organometálicos de Ru(II) con estructura tipo semi-sándwich, conteniendo un ligando areno, un ligando monodentado haluro como ligando lábil y un ligando bidentado de tipo hidrazona, para completar la esfera de coordinación. (Figura 19)



**Figura 19.** Estructura general de los compuestos de interés del presente trabajo

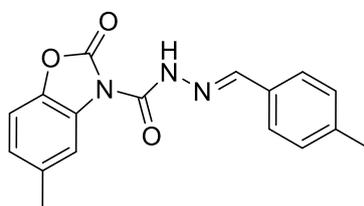
## 2. Ligandos hidrazona

Las hidrazonas son ligandos orgánicos que se preparan fácilmente por condensación entre una hidracina y un aldehído o una cetona, pudiendo existir en dos posibles conformaciones, E y Z, en relación con la orientación de los sustituyentes unidos al fragmento imina (C=N). (Figura 20)



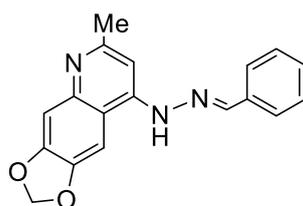
**Figura 20.** Estructura general y conformación Z y E

Los ligandos hidrazona resultan ser especies interesantes por si mismos debido a la actividad biológica que presentan. Así, por ejemplo, se ha constatado que las hidrazonas que contienen 5-metil-2-benzoxazolinonas, como la de la figura 21, exhiben una buena actividad analgésica y antiinflamatoria<sup>27</sup>.



**Figura 21.** Hidrazona con actividad analgésica y antiinflamatoria

En el caso de la hidrazona que se muestra en la figura 22, se observó que muestra actividad microbiana contra la cepa virulenta H37Rv de la *Mycobacterium tuberculosis*, que provoca la enfermedad conocida como tuberculosis<sup>27</sup>.



**Figura 22.** Hidrazona con actividad microbiana

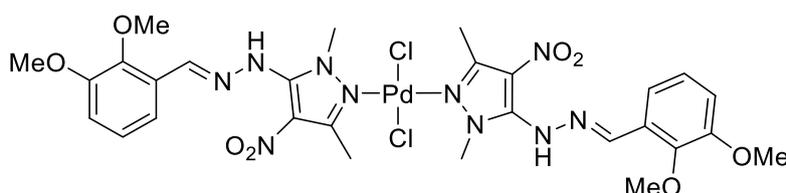
Pero el interés por este tipo de ligandos se debe no sólo a la actividad biológica que presentan, sino también a otros factores, entre los que destaca el hecho de que se encuentran entre los ligandos orgánicos más utilizados a la hora de formar complejos metálicos debido a su diversidad estructural<sup>6</sup>, y dichos ligandos, al complejarse con

<sup>27</sup> Verma, G.; Marella, A.; Shaquiquzzaman, M.; Akhtar, M.; Ali, MR; Alam, MM Una revisión que explora las actividades biológicas de las hidrazonas. *Revista de Farmacia y Ciencias Bioaliadas* **2014**, *6*, 69-80.

<sup>6</sup> Parveen, S. Avances recientes en complejos de base de Schiff de rutenio anticancerígenos. *Química organometálica aplicada* **2020**, *34*, n / a.

iones metálicos, mejoran propiedades biológicas como la biodisponibilidad, modo de acción y actividad *in vitro*<sup>28, 29</sup>.

Se conocen compuestos derivados de estos ligandos con metales como platino<sup>11</sup> o paladio<sup>30</sup> (Figura 23) que muestran actividad citotóxica en líneas celulares de cáncer de cabeza y cuello, o actividad biológica contra la *Leshmania* (L) mexicana<sup>31</sup>.



**Figura 23.** Ligando de Pd con ligandos hidrazona con actividad citotóxica

Además, el hecho de presentar un grupo NH incorporado en la estructura del complejo, facilita su interacción eficaz con el ADN a través de enlaces de hidrógeno<sup>32</sup>. Este hecho fue estudiado en distintos artículos mediante su interacción con oligonucleótidos, que han demostrado que el grupo NH desempeña un papel en la discriminación entre las bases de adenina y guanina, y, por otro lado, la estabilización del ADN distorsionado a través de enlaces de hidrógeno<sup>33,34</sup>.

A la hora de formar complejos metálicos, el modo de unión de estos ligandos puede ser muy diverso, dependiendo por un lado de la naturaleza y tipo de átomos dadores que presenten en su estructura dichos ligandos, y de la afinidad del centro metálico que se coordine al ligando por un tipo determinado de átomo dador. Las

<sup>28</sup> Haribabu, J.; Srividya, S.; Umapathi, R.; Gayathri, D.; Venkatesu, P.; Bhuvanesh, N.; Karvembu, R. Actividad anticancerígena mejorada del complejo de medio sándwich Ru (II) -p-cimeno con ligando de hidrazona heterocíclica. *Comunicaciones de química inorgánica* **2020**, *119*, 108054.

<sup>29</sup> Pettinari, R.; Marchetti, F.; Di Nicola, C.; Pettinari, C.; Galindo, A.; Petrelli, R.; Cappellacci, L.; Cuccioloni, M.; Bonfili, L.; Eleuteri, AM; Guedes da Silva, M. Fátima C; Pombeiro, AJL Diseño de ligandos para complejos de rutenio (II)-areno con hidrazonas basadas en pirazolona N, O- o N, N e investigación de su actividad anticancerígena. *Química inorgánica* **2018**, *57*, 14123-14133.

<sup>11</sup> Castiñeiras, A.; García-Santos, I.; Saa, M., *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **2008**, *634*, 2281–2290

<sup>30</sup> Abu-Surrah, A. S.; Abu Safieh, K. a; Ahmad, I. M.; Abdalla, M. Y.; Ayoub, M. T.; Qaroush, A. K.; Abu-Mahtheieh, A. M., *Eur. J. Medicinal Chemistry*, **2010**, *45*, 471–5

<sup>31</sup> Visbal, G.; Marchán, E.; Maldonado, A.; Simoni, Z.; Navarro, M., *J. Inorg. Biochem.*, **2008**, *102*, 547

<sup>32</sup> Kamatchi, T. S., Subarkhan, M. K. M., Ramesh, R., Wang, H., & Matecki, J. G. (2020). Investigation into antiproliferative activity and apoptosis mechanism of new arene Ru (ii) carbazole-based hydrazone complexes. *Dalton Transactions*, *49*(32), 11385-11395

<sup>33</sup> Reedijk, J. La relevancia de los enlaces de hidrógeno en el mecanismo de acción de los compuestos antitumorales de platino. *Inorgánica Química Acta* **1992**, *198-200*, 873.

<sup>34</sup> Chen, H.; Parkinson, JA; Morris, RE; Sadler, PJ Unión altamente selectiva de complejos organometálicos de rutenio etilendiamina a ácidos nucleicos: nuevos mecanismos de reconocimiento. *Revista de la Sociedad Química Estadounidense* **2003**, *125*, 173-186.

hidrazonas contienen en su estructura dos átomos dadores de nitrógeno, que presentan una naturaleza electrónica diferente y que hace que presenten distinta capacidad coordinativa: por lo general, un modo habitual de coordinación es a través del nitrógeno imínico, actuando como ligando monodentado (Figura 24a). Sin embargo, en su estructura pueden estar presentes más átomos dadores, y coordinarse al centro metálico actuando como ligandos polidentados con diferente denticidad. (Figura 24b).

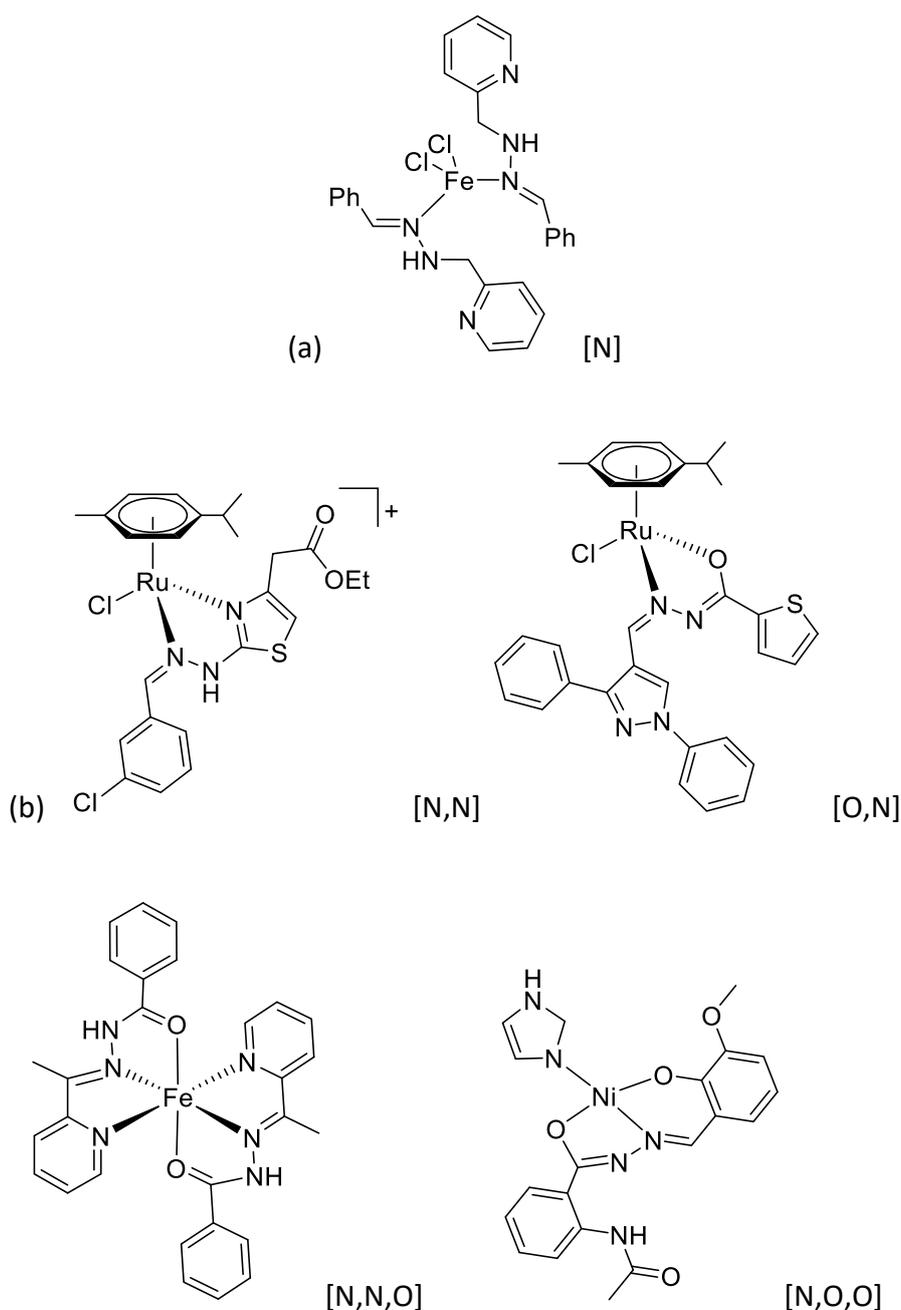


Figura 24. Ejemplos de hidrazonas actuando como ligandos mono-, di- y tridentado

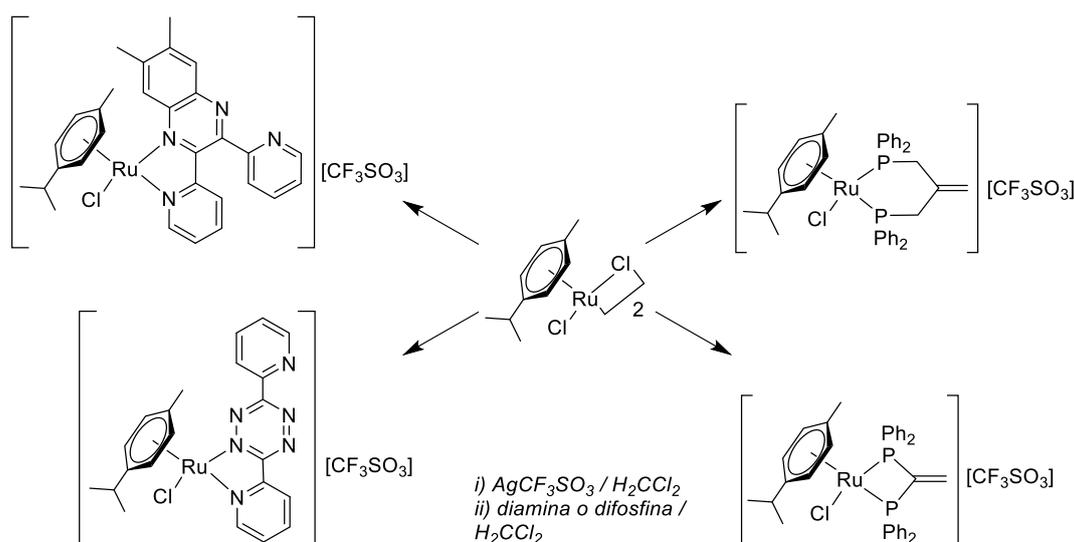
# **ANTECEDENTES Y OBJETIVOS**

Como hemos comentado en la introducción, el papel del rutenio como centro metálico en la química organometálica con función antineoplásica, es destacable, permitiendo suplir inconvenientes provocados por los derivados de platino, además, de mostrar resultados prometedores.

Los compuestos de rutenio tipo semi-sándwich, muestran una alta versatilidad. Modificando los ligandos que conforman la esfera de coordinación unidos al centro metálico, podemos preparar compuestos que presenten propiedades físicas y químicas únicas y que se puedan postular, así como posibles fármacos anticancerígenos.

El grupo de investigación dentro del cual se ha desarrollado este trabajo, ha enfocado su investigación en los últimos años al diseño, síntesis y caracterización de compuestos organometálicos de rutenio con un entorno de coordinación pseudotetraédrico (denominado, de manera común, taburete de piano) y su posterior estudio de citotoxicidad y toxicología *in vivo* para evaluar sus propiedades y actividad contra células cancerosas.

En particular, un ejemplo de derivados de Ru(II) preparados y estudiados por el grupo, son los que se muestran en la siguiente figura y que contienen en su estructura un ligando areno, *p*-cimeno (1-metil-4-isopropil-benceno) y ligandos homobidentados, en concreto diaminas y difosfinas.



**Esquema 1.** Complejos mononucleares sintetizados por el grupo

El análisis de los resultados obtenidos para algunas de las especies preparadas, muestra unas propiedades *in vitro* que demuestran su completa capacidad como potenciales metalofármacos, hecho que se ve corroborado por los estudios *in vivo* realizados sobre peces zebra. La incorporación de nuevos coligandos al fragmento [Ru(*p*-cimeno)] confiere propiedades citotóxicas a los nuevos productos y, por otro lado, se ha constatado que los compuestos interaccionan de manera efectiva con la albúmina humana, que está considerada como un sistema de transporte de la molécula en el cuerpo y, además, los compuestos interaccionan de manera efectiva con el ADN, considerada como molécula diana, mediante un modo intercalativo<sup>35,36</sup>.

Inspirándonos en los complejos derivados de rutenio (II) preparados con anterioridad por el grupo, con buenos resultados tanto *in vitro* como *in vivo*, en el presente trabajo de investigación se propone la preparación de nuevos compuestos de rutenio de estructura semi-sándwich que contienen un ligando lábil (haluro), un anillo aromático de *p*-cimeno (1-metil-4-isopropil-benceno) y un ligando hidrazona en este caso. En concreto, hemos escogido incorporar en la estructura de estos compuestos ligandos hidrazona, en parte por la gran versatilidad que presentan dichos ligandos a la hora de coordinarse a un centro metálico, pudiendo prepararse una gran variedad de especies con estructuras diversas, y, por otra parte, porque estos ligandos y sus complejos derivados constituyen una familia de compuestos que presentan aplicaciones biológicas diversas, tal y como se reflejó en la introducción.

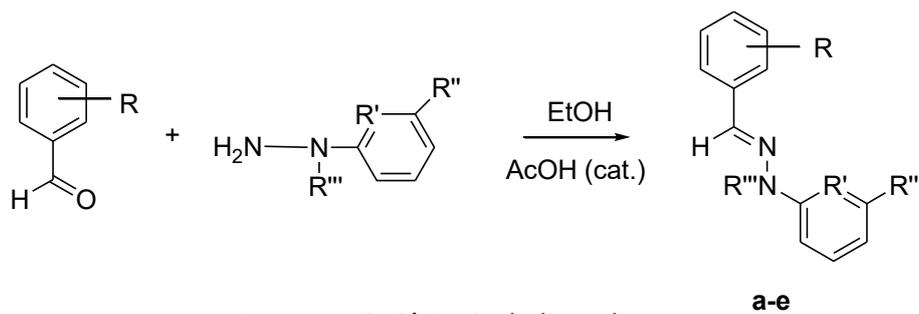
Considerando estos antecedentes, los objetivos que se plantearon para el presente trabajo son los siguientes:

- Síntesis y caracterización de una familia de ligandos hidrazona con diferentes grupos funcionales y potencialmente polidentados.

---

<sup>35</sup> O.A. Lenis-Rojas, M.P. Robalo, A.I. Tomaz, A. Carvalho, A.R. Fernandes, F. Marques, M. Folgueira, J. Yáñez, D. Vázquez-García, M. López Torres, A. Fernández, J.J. Fernández; *Inorg. Chem.*, 2018, **57**, 13150

<sup>36</sup> O.A. Lenis-Rojas, M.P. Robalo, A.I. Tomaz, A.R. Fernandes, C. Roma-Rodrigues, R.G. Teixeira, F. Marques, M. Folgueira, J. Yáñez, A.A. Gonzalez, M. Salamini-Montemurri, D. Pech-Puch, D. Vázquez-García, M. López Torres, A. Fernández, J.J. Fernández; *Inorg. Chem.*, 2021, **60**, 2914

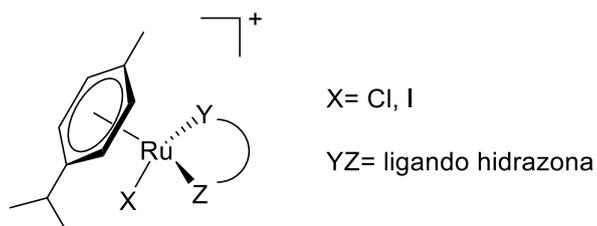


**Esquema 2.** Síntesis de ligandos a-e

Ligando	Aldehído	Hidrazina
<b>a</b>		
<b>b</b>		
<b>c</b>		
<b>d</b>		
<b>e</b>		

**Tabla 1.** Grupos R de los ligandos

-Síntesis y caracterización de compuestos de rutenio(II) derivados de *p*-cimeno, conteniendo en su estructura ligandos hidrazona.



-Estudio de la reactividad de los complejos de rutenio preparados.

# **EXPERIMENTAL**

## 1. Procedimientos generales

La síntesis de los compuestos derivados de rutenio **1a**, **1b**, **1c**, **1d** y **2a** se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, utilizando técnicas Schlenk y línea de vacío. Los reactivos utilizados en las síntesis fueron empleados directamente tal y como se adquirieron de los proveedores comerciales mostrados en el apartado 1.1 de esta sección, al igual que los disolventes.

La síntesis de los complejos metálicos fue seguida por cromatografía en capa fina, empleando para ello cromatofolios de gel de sílice (Scharlab con soporte de aluminio, Si UV254 20x20) y de alúmina (Sigma-Aldrich, óxido de aluminio con soporte de aluminio), visualizándolo bajo radiación UV a 254 nm. La purificación en columna se llevó a cabo empleando gel de sílice (Sigma Aldrich, alto grado de pureza, 60 Å, 70-230mesh, 63-200µm).

La realización de los espectros de RMN se llevó a cabo empleando como disolvente  $\text{CDCl}_3$  (SDS, 99.8%) (Euriso-toom) y  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$  (SDS, 99.8%) (Eurisotop).

### 1.1 Lista de Reactivos y disolventes

#### Sales metálicas

Acetato sódico, Aldrich, 99+%, ACS Reagent.

Tetraclorobis(*p*-cimeno)dirutenio(II), Johnson Matthey, riqueza en metal del 32,98%.

Tetrayodobis(*p*-cimeno)dirutenio(II), Sigma-Aldrich.

Trifluorometanosulfonato de plata(I) ( $\text{AgCF}_3\text{SO}_3$ ), Alfa Aesar, 98%.

#### Reactivos orgánicos

Aldehídos:

Salicilaldehído Sigma-Aldrich, 98%.

2-(difenilfosfino)benzaldehído, Sigma-Aldrich, 97%.

4'-formilbenzo-15-corona-5, Fluka, 97%.

## Hidracinas:

2-Hidracinapiridina, Sigma-Aldrich, 97%.

(6-Cloro-2-piridil)hidracina, Alfa Aesar, 95%.

1-Metil-1-fenilhidracina, Alfa Aesar, 97%.

Se han empleado los siguientes disolventes indicados a continuación, purificados en algunos casos tal y como se indica con los agentes deshidratantes adecuados y destilados bajo atmósfera de nitrógeno.

Diclorometano<sup>a</sup> (Panreac, 99.8%)

Metanol<sup>b</sup> (Panreac, 99.9%)

Acetona (Panreac 99.8%)

Etanol (Panreac, 99,8%)

Ácido acético (Sigma-Aldrich, 99.8%)

DMSO-d<sup>6</sup> (Armar, 99.80 at-% D)

CDCl<sub>3</sub> (Euriso-toom, 99.80%)

N,N-Dimetilformamida (DMF) (Panreac, 99.8%)

Hexano (Panreac, 90,0%)

Dietiléter (Panreac, 99.7%)

<sup>a</sup>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: Se empleó previo secado con CaCl<sub>2</sub> seguido por deshidratación con reflujo sobre CaH<sub>2</sub> y destilación bajo atmósfera de nitrógeno.

<sup>b</sup>MeOH: Secado por deshidratación con reflujo sobre CaH<sub>2</sub> y destilación bajo atmósfera de nitrógeno.

## **2. Técnicas empleadas en la caracterización de los compuestos**

Para la caracterización de los compuestos sintetizados en el presente trabajo se han empleado las siguientes técnicas:

### **2.1 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN $^1\text{H}$ , $^{31}\text{P}$ - $\{^1\text{H}\}$ , $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$ )**

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  se registraron a temperatura ambiente en el espectrofotómetro de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) avance 300 MHz-Bruker-Avance 300, y en el espectrofotómetro avance 500 MHz-Bruker-Avance 500 respectivamente.

### **2.2 Espectroscopia de masas-ESI**

Los espectros ESI+ de alta resolución se llevaron a cabo en el espectrofotómetro LC-Q-q- TOF Applied Diosystems QSTAR ELITE.

### **2.3 Espectrometría infrarroja-ATR**

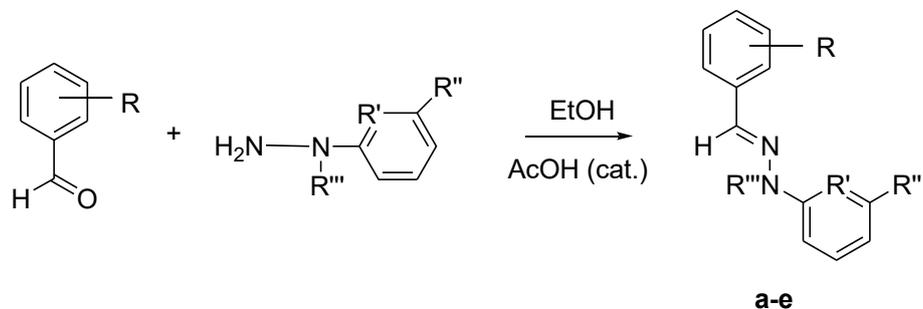
Los espectros de FR-IR se obtuvieron mediante la técnica de reflectancia total atenuada (ATR), en el equipo de espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR)-Thermo Scientific-Nicolet is10.

### **2.4 Conductividad**

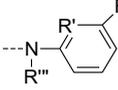
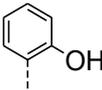
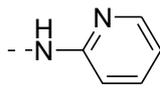
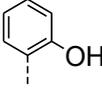
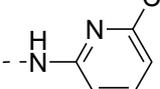
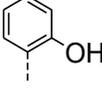
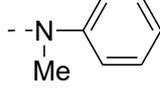
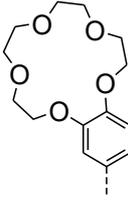
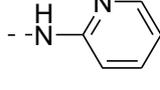
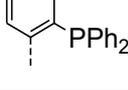
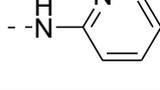
Las medidas de conductividad se llevaron a cabo a temperatura ambiente en un conductímetro CRISON modelo GLP 32 provisto de compensador automático de temperatura, empleando disoluciones  $10^{-3}\text{M}$  de los complejos correspondientes en dimetilformamida.

### 3. Preparación y caracterización de los compuestos

#### 3.1 Preparación y caracterización de los ligandos a-e



**Esquema 1.** Síntesis de ligandos a-e

Ligando	Aldeído 	Hidrazina 
<b>a</b>		
<b>b</b>		
<b>c</b>		
<b>d</b>		
<b>e</b>		

**Tabla 1.** Grupos R de los ligandos

Una mezcla estequiométrica del aldehído y la hidracina correspondiente en 50 mL de etanol, y acético en cantidad catalítica, se calentó a reflujo durante 24 h (las cantidades empleadas para cada ligando aparecen en la Tabla 2). Transcurrido este

tiempo, se deja enfriar la mezcla de reacción y se procede a la obtención del producto final tal y como se indica a continuación.

En caso de los ligandos **a**, **b** y **d** se observó la presencia de un sólido en la mezcla de reacción, que procedemos a filtrar a presión reducida y secar a vacío.

En el caso de los ligandos **c** y **e** no se aprecia la aparición de un sólido en el balón tras su enfriamiento, por lo que se procede a evaporar el disolvente a presión reducida, obteniéndose en el caso del ligando **c** un aceite que se tritura con hexano (15 mL), dando lugar a la formación de un sólido que filtramos y secamos a vacío; y en el caso del ligando **e** un sólido que se filtra a presión reducida y se seca a vacío.

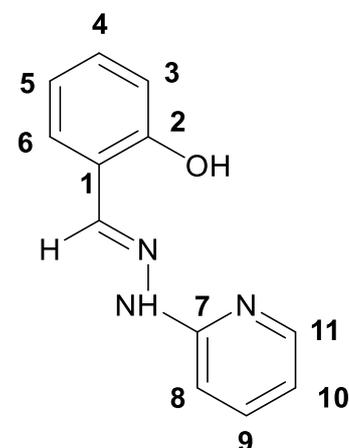
Ligando	Aldehído		Hidrazina	
	mg	mmol	mg	mmol
<b>a</b>	1 (g)	8.3	906	8.3
<b>b</b>	354	2.9	423	2.9
<b>c</b>	502	4.1	507	4.1
<b>d</b>	225	0.78	85.1	0.78
<b>e</b>	316	1.1	127	1.1

**Tabla 2.** Cantidades de reactivos empleadas en la síntesis de los ligandos **a-e**

### *Caracterización de los ligandos a-e*

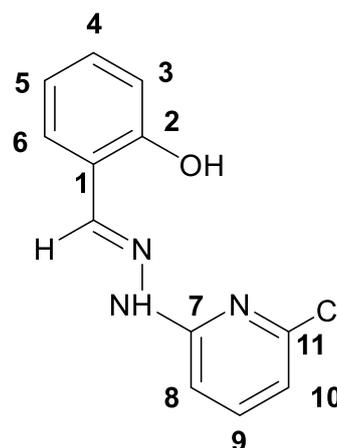
Ligando a: Sólido blanco. **Rto.:** 66%

**RMN-<sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO,  $\delta$  ppm, J Hz): 10.90 y 10.50 (2s, NH y OH), 8.29 (s, H<sub>i</sub>), 8.13 (ddd, 1H, H<sub>11</sub>,  $^4J_{H11-H9}$ = 1.9,  $^5J_{H11-H8}$ = 0.9), 7.65 (ddd, 1H, H<sub>9</sub>,  $^3J_{H9-H8}$ = 7.2,  $^4J_{H9-H11}$ = 1.9), 7.58 (dd, 1H, H<sub>6</sub>,  $^4J_{H6-H4}$ = 1.7), 7.19 (ddd, 1H, H<sub>4</sub>,  $^3J_{H4-H3}$ = 8.2,  $^4J_{H4-H6}$ = 1.7), 7.04 (d, 1H, H<sub>3</sub>,  $^3J_{H3-H4}$ = 8.4), 6.92-6.84 (m, 2H, H<sub>10</sub>, H<sub>5</sub>), 6.77 (ddd, 1H, H<sub>8</sub>,  $^3J_{H8-H9}$ = 7.2,  $^5J_{H8-H11}$ = 1.0). **RMN-<sup>13</sup>C-{<sup>1</sup>H}** (500MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 156.82 (C<sub>2</sub>), 156.42 (C<sub>7</sub>), 148.45 (C<sub>11</sub>), 139.17 (C=N), 138.45 (C<sub>9</sub>), 130.19 (C<sub>4</sub>), 127.66 (C<sub>6</sub>), 121.01 (C<sub>1</sub>), 119.79 (C<sub>5</sub>), 116.47 (C<sub>3</sub>), 115.46 (C<sub>10</sub>), 106.68 (C<sub>8</sub>). **FT-IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  (C=N), 1622.50 (h);  $\nu$  (OH), 3185.87 (d);  $\nu$  (NH), 3055.23 (d).



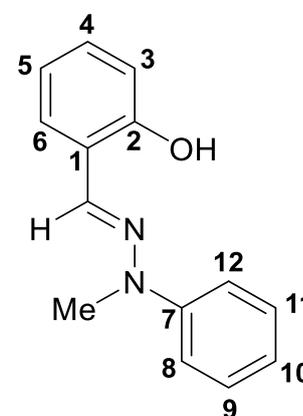
**Ligando b:** Sólido marrón. **Rto.:** 49%

**RMN-<sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO,  $\delta$  ppm, J Hz): 11.28 y 10.35 (2s, NH y OH), 8.35 (s, H<sub>i</sub>), 7.71 (m, 2H, H<sub>9</sub>, H<sub>6</sub>), 7.26 (ddd, 1H, H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>4</sub>-H<sub>3</sub></sub>= 8.2), 7.09 (dd, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>3</sub>-H<sub>4</sub></sub>= 8.2), 6.93 (m, 2H, H<sub>5</sub>, H<sub>8</sub>), 6.87 (dd, 1H, H<sub>10</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C-{<sup>1</sup>H}** (500MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 157.22 (C<sub>2</sub>), 156.50 (C<sub>7</sub>), 148.85 (C<sub>11</sub>), 141.57 (C=N), 139.87 (C<sub>9</sub>), 130.73 (C<sub>4</sub>), 127.35 (C<sub>6</sub>), 120.91 (C<sub>1</sub>), 119.88 (C<sub>5</sub>), 116.49 (C<sub>3</sub>), 114.19 (C<sub>10</sub>), 105.32 (C<sub>8</sub>). **FT-IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  (C=N), 1620.74 (h);  $\nu$  (OH), 3262.08 (m);  $\nu$  (NH), 3083.72 (d).



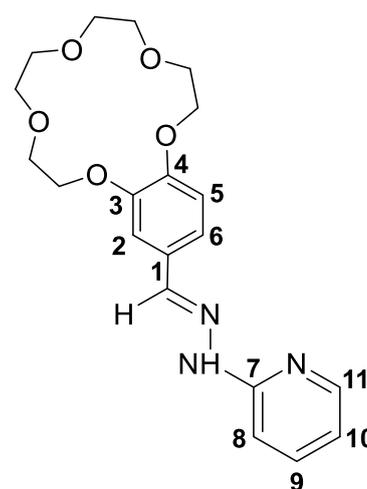
**Ligando c:** Sólido marrón. **Rto.:** 55%

**RMN-<sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO,  $\delta$  ppm, J Hz): 10.75 (s, OH), 7.93 (s, H<sub>i</sub>), 7.59 (dd, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J<sub>H<sub>6</sub>-H<sub>4</sub></sub>= 1.7), 7.38-7.17 (m, 4H, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>), 7.17 (ddd, 1H, H<sub>4</sub>, <sup>4</sup>J<sub>H<sub>4</sub>-H<sub>6</sub></sub>= 1.7), 6.94 (tt, 1H, H<sub>10</sub>), 6.91-6.86 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 3.44 (s, -CH<sub>3</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C-{<sup>1</sup>H}** (500MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 156.08 (C<sub>2</sub>), 147.71 (C<sub>7</sub>), 134.36 (C=N), 129.69 (C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>), 129.50 (C<sub>4</sub>), 128.27 (C<sub>6</sub>), 121.54 (C<sub>1</sub>), 121.05 (C<sub>10</sub>), 119.91 (C<sub>5</sub>), 116.48 (C<sub>3</sub>), 115.24 (C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>), 33.61 (-CH<sub>3</sub>). **FT-IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  (C=N), 1617.40 (h);  $\nu$  (OH), 3029.64 (d).



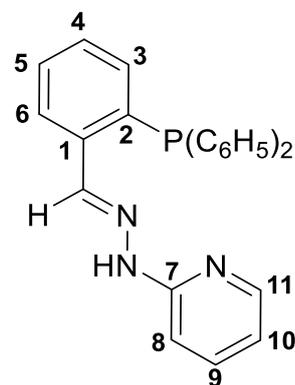
**Ligando d:** Sólido amarillo. **Rto.:** 98%

**RMN-<sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO,  $\delta$  ppm, J Hz): 10.77 (s, NH), 8.14 (dd, 1H, H<sub>11</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>11</sub>-H<sub>10</sub></sub>= 4.9, <sup>4</sup>J<sub>H<sub>11</sub>-H<sub>9</sub></sub>= 1.9, <sup>5</sup>J<sub>H<sub>11</sub>-H<sub>8</sub></sub>= 0.9), 7.99 (s, H<sub>i</sub>), 7.68 (ddd, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>9</sub>-H<sub>8</sub></sub>= 8.8, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>9</sub>-H<sub>10</sub></sub>= 7.2, <sup>4</sup>J<sub>H<sub>9</sub>-H<sub>11</sub></sub>= 1.9), 7.35 (d, 1H, H<sub>2</sub>, <sup>5</sup>J<sub>H<sub>2</sub>-H<sub>5</sub></sub>= 1.9), 7.29 (dt, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>8</sub>-H<sub>9</sub></sub>= 8.4, <sup>5</sup>J<sub>H<sub>8</sub>-H<sub>11</sub></sub>= 1.0), 7.17 (dd, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>5</sub>-H<sub>6</sub></sub>= 8.3, <sup>5</sup>J<sub>H<sub>5</sub>-H<sub>2</sub></sub>= 1.9), 7.02 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>6</sub>-H<sub>5</sub></sub>= 8.3), 6.79 (ddd, 1H, H<sub>10</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>10</sub>-H<sub>9</sub></sub>= 7.2, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>10</sub>-H<sub>11</sub></sub>= 4.9), 4.15-3.68 (m, éter corona). **RMN-<sup>13</sup>C-{<sup>1</sup>H}** (500MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 172.62 (C<sub>7</sub>), 149.76 (C<sub>4</sub>), 149.30 (C<sub>3</sub>), 148.10 (C<sub>11</sub>), 139.69 (C=N), 138.31 (C<sub>9</sub>), 129.04 (C<sub>1</sub>), 120.70 (C<sub>6</sub>), 115.04 (C<sub>10</sub>), 113.82 (C<sub>5</sub>), 110.37 (C<sub>2</sub>), 106.93 (C<sub>8</sub>), 70.97-68.89 (8C, éter corona). **FT-IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  (C=N), 1596.60 (d);  $\nu$  (NH), 3029.64 (d).



**Ligando e:** Sólido naranja. **Rto.:** 79%

**RMN-<sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO,  $\delta$  ppm, J Hz): 10.96 (s, NH), 8.59 (d, H<sub>i</sub>, J= 4.3), 8.07 (ddd, 1H, H<sub>11</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>11</sub>-H<sub>10</sub></sub>= 4.9, <sup>4</sup>J<sub>H<sub>11</sub>-H<sub>9</sub></sub>= 1.9, <sup>5</sup>J<sub>H<sub>11</sub>-H<sub>8</sub></sub>= 0.9), 7.96 (ddd, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>5</sup>J<sub>H<sub>6</sub>-H<sub>3</sub></sub>= 1.3), 7.54 (ddd, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>9</sub>-H<sub>8</sub></sub>= 8.8, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>9</sub>-H<sub>10</sub></sub>= 7.2, <sup>4</sup>J<sub>H<sub>9</sub>-H<sub>11</sub></sub>= 1.9), 7.43 (m, H<sub>5</sub>), 7.26 (td, 1H, H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>4</sub>-H<sub>3</sub></sub>= 7.5), 7.04 (dt, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>8</sub>-H<sub>9</sub></sub>= 8.5, <sup>5</sup>J<sub>H<sub>8</sub>-H<sub>11</sub></sub>= 1.0), 6.78 (ddd, 1H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>3</sub>-H<sub>4</sub></sub>= 7.3), 6.73 (ddd, 1H, H<sub>10</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>10</sub>-H<sub>9</sub></sub>= 7.2 <sup>3</sup>J<sub>H<sub>10</sub>-H<sub>11</sub></sub>= 4.9) H fenilos: 7.40 (m, 6H, H<sub>m</sub>, H<sub>p</sub>), 7.21-7.19 (m, 4H, H<sub>o</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C-{<sup>1</sup>H}** (500MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 157.40 (s, C<sub>7</sub>), 148.19 (s, C<sub>11</sub>), 139.5 (d, C<sub>2</sub>), 138.22 (s, C<sub>9</sub>), 137.61 (d, C=N), 136.87 (d, C<sub>1</sub>), 133.91 (d, C<sub>1</sub>), 129.22 (C<sub>2</sub> C<sub>3</sub>), 126.58 (d, C<sub>5</sub>), 115.57 (s, C<sub>8</sub>), 107.13 (s, C<sub>10</sub>), C fenilicos: 133.91 (d, C<sub>o</sub>), 129.22 (d, C<sub>m</sub> C<sub>p</sub>). **RMN-<sup>31</sup>P-{<sup>1</sup>H}** (500MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): -14.31 (s, 2P). **FT-IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  (C=N), 1569.12 (m);  $\nu$  (NH), 3053.47 (d).



## 3.2 Preparación y caracterización de los compuestos derivados de los ligandos a-e con sales de rutenio (II)

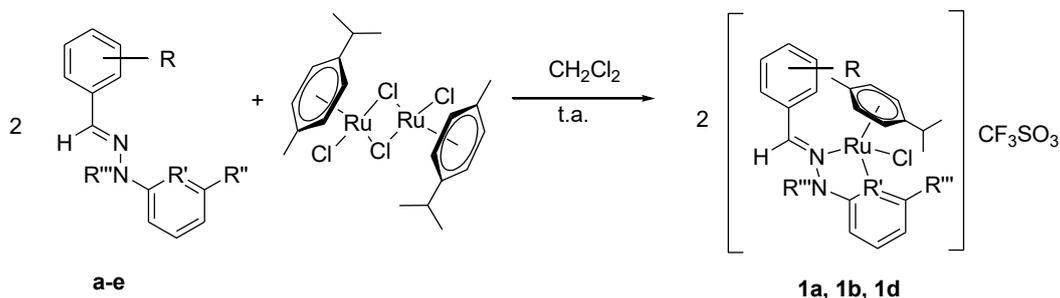
### 3.2.1 Procedimientos experimentales que emplean la sal de rutenio [RuCl<sub>2</sub>(*p*-cimeno)]<sub>2</sub>

Se planificaron diferentes síntesis en las que se llevó a cabo la reacción de los ligandos **a-e** con la sal de Ru(II) [RuCl<sub>2</sub>(*p*-cimeno)]<sub>2</sub> empleando distintas condiciones de reacción en algunos casos, con el objetivo de obtener los correspondientes compuestos metalados.

#### Procedimiento 1:

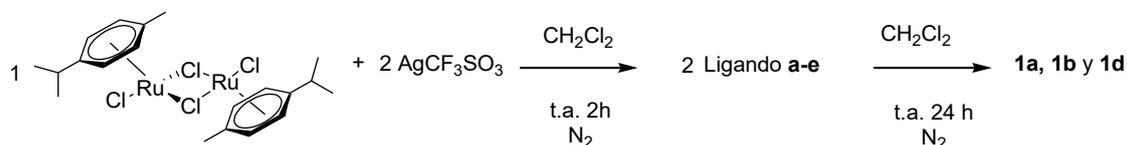
Se hicieron reaccionar los ligandos **a-e** con la sal de rutenio siguiendo el procedimiento descrito a continuación. Los datos espectroscópicos de las especies obtenidas indican que se han formado los compuestos **1a**, **1b** y **1d**, pero no hay resultados concluyentes que muestren que se han obtenido los derivados de los ligandos **c** y **e**.

### Compuestos **1a**, **1b** y **1d**



**Esquema 2.** Síntesis general

La síntesis transcurre en dos pasos:



**Esquema 3.** Esquema general para la síntesis de los compuestos **1a**, **1b** y **1c**

En un primer paso, en un matraz Schlenk se introduce la sal  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$  (1 mol equivalente),  $\text{AgCF}_3\text{SO}_3$  (2 mol equivalentes) y 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  previamente seco. La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, bajo atmósfera inerte y protegida de la luz. Transcurrido este tiempo, se observa la aparición de un sólido muy fino que corresponde al  $\text{AgCl}$  en una disolución de color naranja. En un segundo paso, se transfiere bajo nitrógeno la disolución naranja mediante una cánula con filtro (para evitar el paso del  $\text{AgCl}$  formado) a un segundo matraz Schlenk, que contiene la cantidad estequiométrica del correspondiente ligando (2 moles equivalentes) (las cantidades empleadas para cada ligando aparecen en la Tabla 3). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas.

Transcurrido este tiempo, en el caso de los compuestos **1a** y **1d**, se observa la aparición de un sólido que se filtra y se seca a vacío, resultando el producto final. Para el compuesto **1b**, se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un sólido que resulta ser el producto deseado.

Complejo	$[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$		Ligando hidrazona		$\text{AgCF}_3\text{SO}_3$	
	mg	mmol	mg	mmol	mg	mmol
<b>1a</b>	291	0.48	200	0.95	265	1.03
<b>1b</b>	186	0.31	150	0.61	164	0.64
<b>1d</b>	119	0.19	150	0.38	99.5	0.38

**Tabla 3.** Cantidades de reactivos empleadas en la síntesis de los compuestos **1a**, **1b** y **1d**

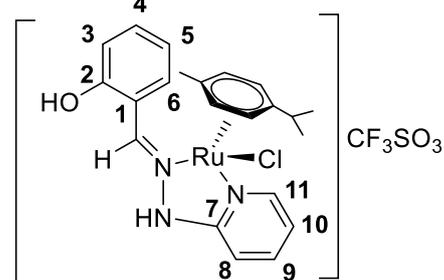
### Procedimiento 2:

Se llevó a cabo la reacción de los ligandos **a** y **c** con la sal de Ru(II)  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$  siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, con la salvedad de que la mezcla de reacción final se agitó calentando en un baño de parafina a 40°C durante 2 horas para la reacción con el ligando **a** y 24 horas para **c**: los datos espectroscópicos de las especies obtenidas indican que se ha formado de nuevo el compuesto **1a** pero no hay resultados concluyentes que muestren que se ha obtenido el derivado de ligando **c**.

### Caracterización de los compuestos **1a**, **1b** y **1d**

**Compuesto 1a:** Sólido amarillo. **Rto.:** 86%

**RMN-<sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO,  $\delta$  ppm, J Hz): 12.69 (s, NH), 10.64 (s, OH), 8.72 (dt, 1H, H11,  $^3J_{\text{H11-H10}} = 5.9$ ,  $^4J_{\text{H11-H9}} = 1.3$ ), 8.57 (s, H<sub>i</sub>), 8.34 (dd, 1H, H6,  $^3J_{\text{H6-H5}} = 7.7$ ), 7.85 (ddd, 1H, H9,  $^3J_{\text{H9-H8}} = 8.6$ ,  $^3J_{\text{H9-H10}} = 7.2$ ,  $^4J_{\text{H9-H11}} = 1.5$ ), 7.49 (td, 1H, H5,  $^3J_{\text{H5-H6}} = 7.7$ ), 7.10-7.04 (m, 2H, H3, H4), 7.02 (ddd, 1H, H10,  $^3J_{\text{H10-H9}} = 7.2$ ,  $^3J_{\text{H10-H11}} = 5.9$ ,  $^4J_{\text{H10-H8}} = 1.2$ ), 6.89 (dt, 1H, H8,  $^3J_{\text{H8-H9}} = 8.4$ ,  $^4J_{\text{H8-H10}} = 1.0$ ), *p*-cimeno: 5.80-4.94 (4d, 4H aromáticos), 2.5 (m, 1H, H isopropil), 2.15 (s, -CH<sub>3</sub>), 1.08 y 1.03 (2d, 6H, -CH<sub>3</sub> isopropil). **RMN-<sup>13</sup>C-{1H}** (500MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 157.36 (C2), 153.95 (C7), 152.86 (C=N), 152.20 (C11), 140.42 (C9), 133.29 (C5), 131.13 (C6), 120.51 (C1), 119.06 (C4), 116.86 (C10), 115.56 (C3), 106.68 (C8). *p*-cimeno: 103.99-102.99 (2s, 2C cuaternarios), 86.60-83.02 (4s, 4C aromáticos), 30.47 (CH isopropilo), 21.64 y 21.48 (2-CH<sub>3</sub> isopropilo), 18.20 (s, -CH<sub>3</sub>). **Masas (ESI positivo,**

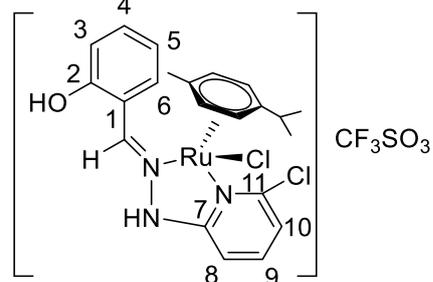


**m/z**: 484.07 [M]<sup>+</sup>, 448.09 [M(-HCl)]<sup>+</sup>, 313.98 [M(-*p*-cimeno-H)]<sup>+</sup> (o -C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>).

**Conductividad**: 68,6 cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup> (electrolito 1:1). **FT-IR** (ν, cm<sup>-1</sup>): ν (C=N), 1623.35 (m); ν (OH), 3181.96 (d); ν (NH), 3081.99 (d); ν<sub>asim</sub>(SO<sub>3</sub>), 1282.41 (m); ν<sub>sim</sub>(SO<sub>3</sub>), 1026.92 (f); ν<sub>sim</sub>(CF<sub>3</sub>), 1242.50 (m); ν<sub>asim</sub>(CF<sub>3</sub>), 1150.31 (m).

**Compuesto 1b**: Sólido marrón **Rto.**: 91%

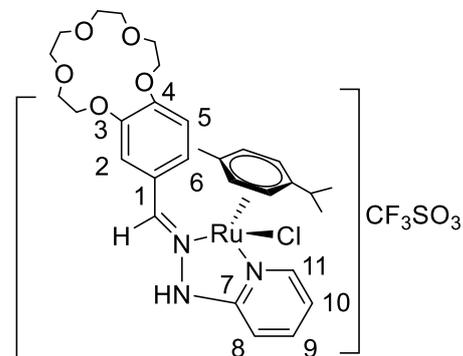
**RMN-<sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO, δ ppm, J Hz): 13.05 (s, NH), 10.73 (s, OH), 8.68 (s, H<sub>i</sub>), 8.39 (dd, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H6-H5</sub>= 7.7), 7.83 (dd, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H9-H8</sub>= 8., <sup>3</sup>J<sub>H9-H10</sub>= 7.6), 7.51 (ddd, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H5-H4</sub>= 8.6, <sup>3</sup>J<sub>H5-H6</sub>= 7.3), 7.27 (dd, 1H, H<sub>10</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H10-H9</sub>= 7.6, <sup>4</sup>J<sub>H10-H8</sub>= 1.1), 7.05 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>), 6.89 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H8-H9</sub>= 8.4, <sup>4</sup>J<sub>H8-H10</sub>= 1.1), *p*-cimeno: 6.03-5.46 (4d, 4H



aromáticos), 2.5 (m, 1H, H isopropil), 2.19 (s, -CH<sub>3</sub>), 1.09 y 1.01 (2d, 6H, -CH<sub>3</sub> isopropil). **RMN-<sup>13</sup>C-{<sup>1</sup>H}** (500MHz, DMSO, δ ppm): 157.98 (C<sub>2</sub>), 155.82 (C<sub>11</sub>), 155.62 (C=N), 151.59 (C<sub>7</sub>), 142.30 (C<sub>9</sub>), 134.19 (C<sub>6</sub>), 131.85 (C<sub>5</sub>), 120.36 (C<sub>1</sub>), 119.38 (C<sub>4</sub>), 117.65 (C<sub>10</sub>), 116.14 (C<sub>3</sub>), 105.74 (C<sub>8</sub>). *p*-cimeno: 103.14-100.38 (2s, 2C cuaternarios), 86.68-83.22 (4s, 4C aromáticos), 30.91 (CH isopropilo), 22.27 y 27.94 (2-CH<sub>3</sub> isopropilo), 18.87 (s, -CH<sub>3</sub>). **Masas (ESI positivo, m/z)**: 518.03 [M]<sup>+</sup>, 482.05 [M(-HCl)]<sup>+</sup>. **Conductividad**: 65,8 cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup> (electrolito 1:1). **FT-IR** (ν, cm<sup>-1</sup>): ν (C=N), 1615.31 (m); ν (OH), 3209.03 (d); ν (NH), 3079.20 (d); ν<sub>asim</sub>(SO<sub>3</sub>), 1271.04 (h); ν<sub>sim</sub>(SO<sub>3</sub>), 1025.45 (f); ν<sub>sim</sub>(CF<sub>3</sub>), 1221.97 (m); ν<sub>asim</sub>(CF<sub>3</sub>), 1158.05 (m).

**Compuesto 1d**: Sólido marrón **Rto.**: 58%

**RMN-<sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO, δ ppm, J Hz): 12.60 (s, NH), 8.76 (dd, 1H, H<sub>11</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H11-H10</sub>= 6.1), 8.61 (s, H<sub>i</sub>), 7.89 (m, 3H, H<sub>6</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>9</sub>), 7.28 (d, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H5-H6</sub>= 8.4), 7.08 (ddd, 1H, H<sub>10</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H10-H9</sub>= 7.2, <sup>3</sup>J<sub>H10-H11</sub>= 6.0, <sup>4</sup>J<sub>H10-H8</sub>= 1.2), 6.96 (dt, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H8-H9</sub>= 8.5). *p*-cimeno: 5.81-5.01 (4d, 4H aromáticos), 2.88 (m, 1H, H isopropil), 2.14 (s, -CH<sub>3</sub>), 1.14 y 1.07 (2d, 6H, -CH<sub>3</sub> isopropil).

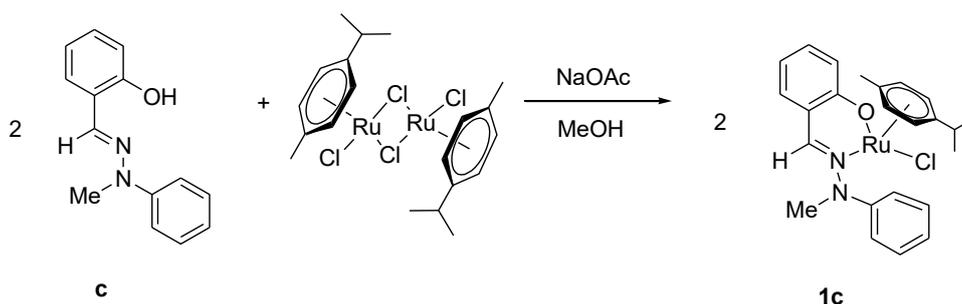


Éter corona (4.34-3.69). **RMN-<sup>13</sup>C-{<sup>1</sup>H}** (500MHz, DMSO, δ ppm): 155.76 (C<sub>11</sub>), 154.29 (C<sub>7</sub>), 152.21 (C=N), 151.17 (C<sub>4</sub>), 148.08 (C<sub>3</sub>), 140.35 (C<sub>9</sub>), 125.47 (C<sub>1</sub>), 124.45 (C<sub>6</sub>), 117.11 (C<sub>10</sub>), 115.13 (C<sub>5</sub>), 112.96 (C<sub>2</sub>), 106.75 (C<sub>8</sub>). *p*-cimeno: 104.49-103.14 (2s, 2C

cuaternarios), 86.47-82.27 (4s, 4C aromáticos), 30.49 (CH isopropilo), 21.75 y 21.43 (2-CH<sub>3</sub> isopropilo), 18.25 (s, -CH<sub>3</sub>). **Masas (ESI positivo, m/z):** 658.16 [M]<sup>+</sup>; 622.18 [M-HCl]<sup>+</sup>. **Conductividad:** 55,4 cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup> (electrolito 1:1). **FT-IR** (ν, cm<sup>-1</sup>): ν (C=N), 1625.39 (d); ν (NH), 3068.45 (d); ν<sub>asim</sub>(SO<sub>3</sub>), 1253.95 (m); ν<sub>sim</sub>(SO<sub>3</sub>), 1026.31 (f); ν<sub>sim</sub>(CF<sub>3</sub>), 1223.01 (h); ν<sub>asim</sub>(CF<sub>3</sub>), 1130.68 (m).

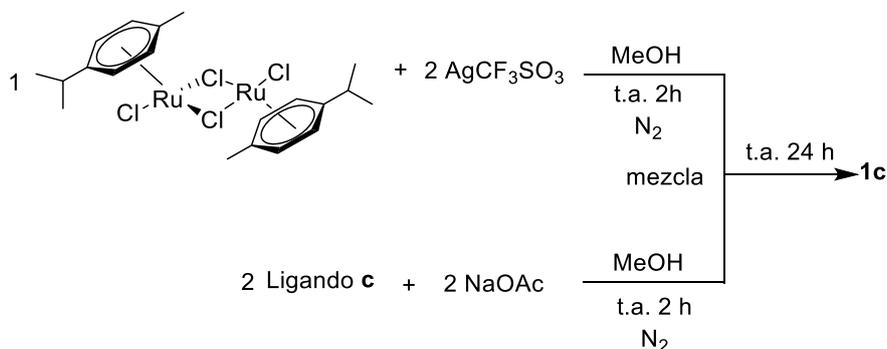
### Procedimiento 3:

#### Compuesto 1c



**Esquema 4.** Reacción general de la síntesis del compuesto **1c**

Se llevó a cabo la síntesis del ligando **c** con la sal de rutenio empleando el siguiente procedimiento que transcurre en dos pasos:



**Esquema 5.** Reacción en pasos la síntesis del compuesto **1c**

En un primer paso, en un matraz Schlenk se introduce la sal [RuCl<sub>2</sub>(*p*-cimeno)]<sub>2</sub> (1 mol equivalente), AgCF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub> (2 mol equivalentes) y 10 mL de MeOH previamente seco. La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, bajo atmosfera de nitrógeno y protegida de la luz. Transcurrido este tiempo, se observa la aparición de un sólido muy fino que corresponde al AgCl en una disolución de color amarillo. Al mismo tiempo, en otro

matraz Schlenk llevamos a cabo la desprotonación del ligando **c**: para ello, en 10 mL de MeOH seco, añadimos la cantidad estequiométrica del correspondiente ligando (2 moles equivalentes) y 2 equivalentes de NaOAc (las cantidades empleadas aparecen en la Tabla 5).

En un segundo paso, se transfiere bajo nitrógeno mediante una cánula con filtro la disolución amarilla (para evitar el paso del AgCl formado) a matraz Schlenk que contiene el ligando desprotonado. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas bajo atmósfera inerte. Transcurrido este tiempo, observamos la aparición de un sólido de color rojo que filtramos a presión reducida obteniendo el compuesto **1c**.

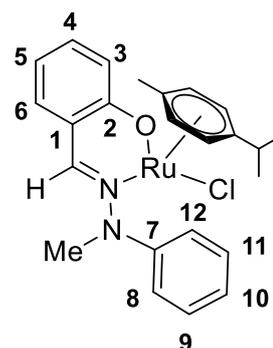
Complejo	Dímero de <i>p</i> -cimeno-Ru		Ligando hidrazona		NaOEt		AgCF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub>	
	mg	mmol	mg	mmol	mg	mmol	mg	mmol
<b>1c</b>	275	0.45	200	0.89	95	0.93	237	0.92

**Tabla 5.** Cantidad de reactivos empleados en la síntesis del compuesto **1c**

### Caracterización del compuesto **1c**

Sólido rojo. **Rto.:** 69%

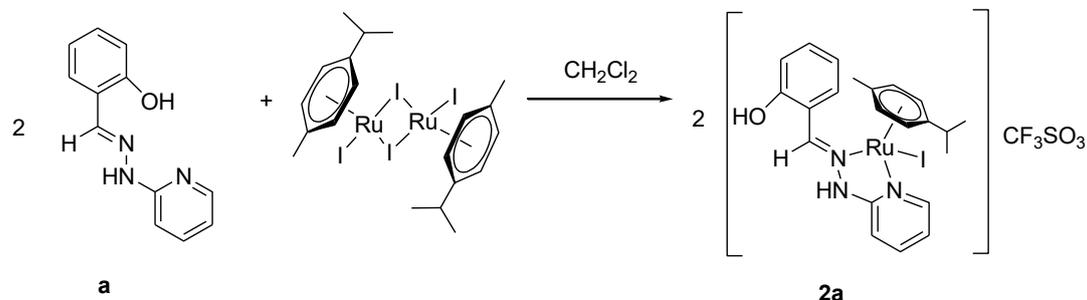
**RMN-<sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO,  $\delta$  ppm, J Hz): 8.16 (s, H<sub>i</sub>), 7.39 – 7.29 (m, 2H, H<sub>11</sub>, H<sub>9</sub>), 7.15 (ddd, 1H, H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>4</sub>-H<sub>3</sub></sub>= 8.7, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>4</sub>-H<sub>5</sub></sub>= 6.8), 6.99 (m, 3H, H<sub>12</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>6</sub>), 6.90 (t, 1H, H<sub>10</sub>), 6.68 (d, 1H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>3</sub>-H<sub>4</sub></sub>= 8.6), 6.32 (ddd, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>5</sub>-H<sub>4</sub></sub>= 6.8). *p*-cimeno: 5.49-4.95 (4d, 4H aromáticos), 2.67 (m, 1H, H isopropil), 2.04 (s, -CH<sub>3</sub>), 1.21 y 1.17 (2d, 6H, -CH<sub>3</sub> isopropil). **RMN-<sup>13</sup>C-{<sup>1</sup>H}** (500MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 170.56 (C=N), 166.99 (C<sub>2</sub>), 148.67 (C<sub>7</sub>), 135.73 (C<sub>4</sub>), 135.34 (C<sub>6</sub>), 129.75 (C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>), 121.82 (C<sub>5</sub>), 119.36 (C<sub>10</sub>), 117.51 (C<sub>1</sub>), 113.69 (C<sub>3</sub>), 113.30 (C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>), 40.35 (s, -CH<sub>3</sub>). *p*-cimeno: 102.30-95.68 (2s, 2C cuaternarios), 86.17-78.65 (4s, 4C aromáticos), 30.63 (CH isopropilo), 23.72 y 22.74 (2-CH<sub>3</sub> isopropilo), 18.05 (s, -CH<sub>3</sub>). **Masas (ESI positivo, m/z):** 461.11 [M(-Cl)]<sup>+</sup>; 355.05 [M(-C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N)]. **Conductividad:** 4,49 cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup> (neutro). **FT-IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  (C=N), 1603,10 (m).



### 3.2.2 Procedimientos experimentales que emplean la sal de rutenio

#### $[\text{RuI}_2(p\text{-cimeno})]_2$

##### Compuesto 2a



**Esquema 6.** Síntesis del compuesto **2a**

La reacción del ligando **a** con la sal de Ru(II)  $[\text{RuI}_2(p\text{-cimeno})]_2$  siguiendo el mismo procedimiento descrito para el caso del derivado **1a**, (ver apartado 3.2.1 Procedimiento 1) conduce a la obtención del compuesto **2a** (las cantidades empleadas aparecen reflejadas en la Tabla 6).

Transcurridas las 24 horas, queda una disolución naranja que llevamos a sequedad a presión reducida, apareciendo un aceite que, al romperlo con hexano y posterior evaporación del disolvente, da lugar al compuesto **2a**.

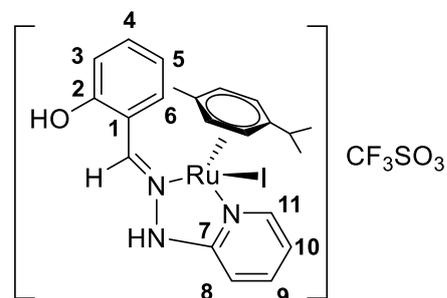
Complejo	Dímero de <i>p</i> -cimeno-Ru		Ligando hidrazona		AgCF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub>	
	mg	mmol	mg	mmol	mg	mmol
<b>2a</b>	254	0.26	109	0.51	149	0.58

**Tabla 6.** Cantidad de reactivos empleados en la síntesis del compuesto **2a**

**Caracterización del compuesto 2a**

Sólido marrón. **Rto.:** 90%

**RMN-<sup>1</sup>H** (300MHz, DMSO,  $\delta$  ppm, J Hz): 12.80 (s, NH), 10.69 (s, OH), 8.67 (dd, 1H, H11,  $^3J_{H11-H10}$  = 6.1,  $^4J_{H11-H9}$  = 1.5), 8.45 (s, H<sub>i</sub>), 8.42 (dd, 1H, H6,  $^3J_{H6-H5}$  = 7.8), 7.80 (ddd, 1H, H9,  $^3J_{H9-H8}$  = 8.7,  $^3J_{H9-H10}$  = 7.2,  $^4J_{H9-H11}$  = 1.5), 7.47 (ddd, 1H, H5,  $^3J_{H5-H6}$  = 7.3), 7.12-7.04 (m, 2H, H3, H4), 6.97 (ddd, 1H, H10,  $^3J_{H10-H9}$  = 7.2,  $^3J_{H10-H11}$  = 5.9), 6.86 (d, 1H, H8,  $^3J_{H8-H9}$  = 8.4), *p*-cimeno: 5.90-4.96 (4d, 4H aromáticos), 2.6 (m, 1H, H isopropil), 2.15 (s, -CH<sub>3</sub>), 1.08 y 1.03 (2d, 6H, -CH<sub>3</sub> isopropil). **RMN-<sup>13</sup>C-{1H}** (500MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 157.56 (C2), 153.51 (C7), 153.33 (C11), 140.12 (C=N), 140.42 (C9), 133.29 (C5), 131.13 (C6), 120.51 (C1), 119.06 (C4), 116.86 (C10), 115.56 (C3), 106.68 (C8). *p*-cimeno: 103.99-102.99 (2s, 2C cuaternarios), 86.60-83.02 (4s, 4C aromáticos), 30.47 (CH isopropilo), 21.86 y 21.27 (2-CH<sub>3</sub> isopropilo), 20.39 (s, -CH<sub>3</sub>). **Masas (ESI positivo, m/z):** 576.00 [M]<sup>+</sup>; 448.09 [M(-HI)]<sup>+</sup>. **Conductividad:** 60 cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup> (electrolito 1:1). **FT-IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  (C=N), 1635.08 (m);  $\nu$  (OH), 3217.57 (d);  $\nu$  (NH), 3055.49 (d);  $\nu_{\text{asim}}(\text{SO}_3)$ , 1263.04 (h);  $\nu_{\text{sim}}(\text{SO}_3)$ , 1024.48 (f);  $\nu_{\text{sim}}(\text{CF}_3)$ , 1222.08;  $\nu_{\text{asim}}(\text{CF}_3)$ , 1155.99.



A continuación, mostramos un esquema resumen de las síntesis realizadas durante este trabajo:



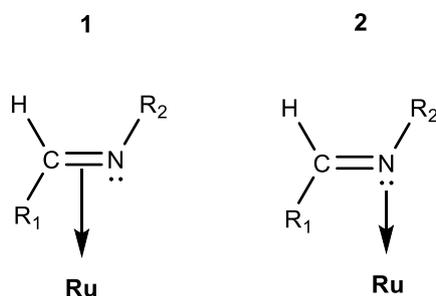
## **DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS**

## 1. Consideraciones generales

Para llevar a cabo la elucidación estructural de los compuestos de este trabajo se han empleado distintas técnicas, y de cada una de ellas se pueden extraer una serie de datos relevantes que resumimos a continuación, aunque en los siguientes apartados se discutirá en detalle la caracterización de los compuestos de manera más minuciosa.

La espectroscopia de IR nos aporta información, de manera cualitativa, de la presencia de determinados grupos funcionales, observando las bandas de vibración correspondientes.

En los espectros de todas las especies preparadas, tanto ligandos como complejos de rutenio, se puede observar la banda de vibración característica  $\nu(\text{C}=\text{N})$  del grupo imino, que en ocasiones suele salir solapada con otras, como, por ejemplo, las de vibraciones  $\nu(\text{C}=\text{C})$  de anillos aromáticos. Esta banda aparece aproximadamente a  $1600\text{ cm}^{-1}$ , pero su posición e intensidad puede variar en función del entorno del grupo imino. Para los ligandos, del presente trabajo, estas bandas aparecen entre  $1622.50\text{-}1596.60\text{ cm}^{-1}$ , que tras su coordinación al rutenio sufren un desplazamiento. Cuando los ligandos hidrazona se unen al centro metálico a través del grupo imino, se produce un desplazamiento de dicha banda que depende de si el metal se une a través del doble enlace (**1**) o por el par libre de electrones del nitrógeno (**2**), siendo más acusado en el primer caso<sup>37,38</sup>.



**Figura 1.** Situaciones de enlace ligando-metal a través del grupo imínico

<sup>37</sup> H. Onue, M. Moritani, *J. Organomet. Chem.*, **1972**, 43, 431.

<sup>38</sup> H. Onue, K. Minmi, K. Nakagawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1970**, 43, 3480.

Otra banda característica de estas especies es la correspondiente al grupo NH, que aparece ancha y poco definida con unos valores de onda entorno a los 3000 cm<sup>-1</sup>. De igual modo, en torno a este desplazamiento aparece para algunas de las especies del trabajo la banda ν(OH), la cual también suele ser ancha y mal definida<sup>39,40</sup> como consecuencia de la presencia de otros enlaces con el hidrógeno en dicha zona del espectro, y que todavía puede llegar a oscurecerse aún más debido a que los compuestos, en ocasiones, pueden contener algo de agua. Cuando los ligandos se coordinan al centro metálico, se observa un desplazamiento de la misma, lo que podría confirmar la coordinación al rutenio.

Por último, los espectros de IR nos arrojan información acerca de la presencia del grupo triflato en los complejos de rutenio, que se encontrará actuando como contraión. La asignación de las bandas del triflato no coordinado resulta compleja, ya que, en ocasiones, los modos de vibración del grupo CF<sub>3</sub> se superponen a los del SO<sub>3</sub>. En los espectros de IR se suelen observar cuatro bandas intensas: a 1270 y 1040 cm<sup>-1</sup> aparecen las bandas asimétricas y simétricas del SO<sub>3</sub>, y otras dos asignables a los modos de vibración ν<sub>sim</sub>(CF<sub>3</sub>) y ν<sub>asim</sub>(CF<sub>3</sub>) a 1240 y 1160 cm<sup>-1</sup>, respectivamente<sup>41,42</sup>.

Con el estudio de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H podemos corroborar la formación de los ligandos hidrazona, así como la posterior coordinación de estos ligandos al centro metálico, dando lugar a los complejos de rutenio.

Una de las señales más significativa que nos aporta información de ambos hechos, es la asignación de la señal correspondiente al protón imínico: en el caso de los ligandos libres, la resonancia de las señales de los protones imínicos aparece entre 8.59-7.93 ppm. Cuando se produce la unión del ligando al rutenio a través del grupo imino, se observa que dicha señal se desplaza hacia campo bajo con respecto a la posición del ligando libre. Este hecho permitirá, no solo confirmar que se ha llevado a cabo la unión del grupo imino al metal, sino que también nos permite deducir el modo

---

<sup>39</sup> E. Pretsch, J. Seibl, W. Simon, T. Clerc, "Tabellen zur Strukturaufklärung Organischer Verbindungen mit Spektroskopischen Methoden" 3rd edn., Springer-Verlag, Berlin, **1990**

<sup>40</sup> C. Cativela, L. R. Favello, J. C. Ginés, R. Navarro, E. P. Urrolabeitia, *New. J. Chem.*, **2001**, 25, 344.

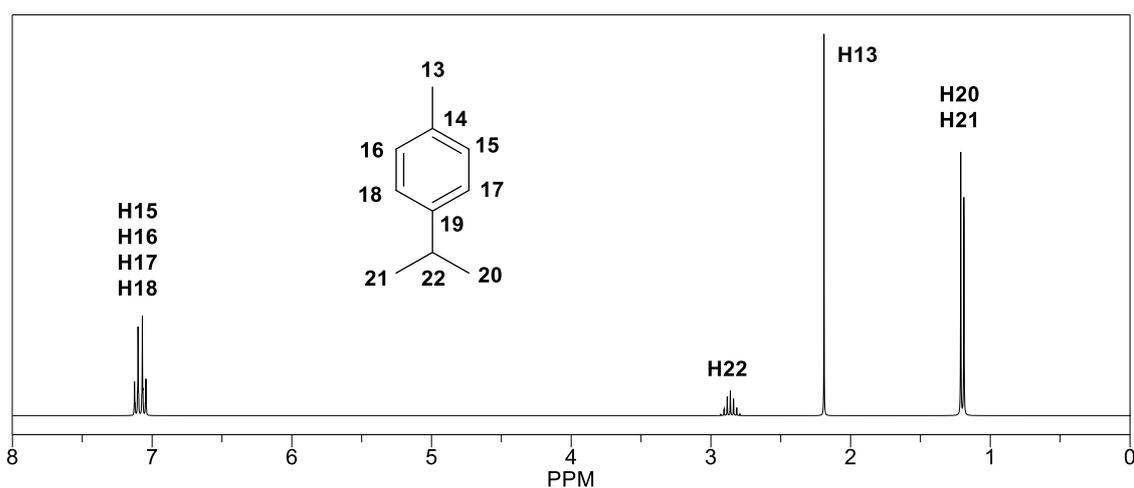
<sup>41</sup> G. A. Lawrance, *Chem. Rev.*, **1986**, 86, 17

<sup>42</sup> (A) D. H. Johnston, D. F. Shriver, *Inorg. Chem.*, **1993**, 32, 1045. B) M.G. O'Toole, B. Bennet, M.S. Mashuta, C. A. Grapperhaus. *Inorg. Chem.*, **2009**, 48, 2300. C) W. Harhour, C. Mchiri, S. Najmudin, C. Bonifácio, H. Nasri. *Acta Cryst.* **2016**, E72, 720. D) P. Paul, M. Ghosh, D. Neogy, P.K. Mallick. *Spectrochimica Acta Part. A.* **2011**, 78, 59.

de coordinación que tuvo lugar, ya que de acuerdo con Ustynyuk et al.<sup>43</sup> en función de la magnitud de dicho desplazamiento se puede determinar si la unión tiene lugar a través del doble enlace ( $\Delta\delta$  ca. 2 ppm) o a través del par electrónico solitario del átomo de nitrógeno ( $\Delta\delta$  ca. 0.2-1.0 ppm). De esta manera podemos confirmar que la unión tiene lugar por el par libre electrónico del átomo de N, observando un desplazamiento entre 0.16-0.62 ppm para todos los complejos formados.

Otro juego de señales importantes, que nos confirman que los ligandos se han coordinado al centro metálico de rutenio, son las correspondientes al anillo aromático del *p*-cimeno.

Al coordinarse el ligando al ion metálico, desaparece el plano de simetría presente en el anillo del *p*-cimeno libre, apareciendo un juego de señales característico, en el que los 4 H aromáticos dejan de mostrar dos dobletes y aparecen como 4 dobletes que integran por 1 H cada uno entre 6.03-4.94 ppm. Para el grupo isopropilo, los metilos [CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] dejan de ser equivalentes y generan dos dobletes, integrando por 3H cada uno, a campo alto (~1 ppm). Mientras que H22 [CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], aparece como un multiplete, muy característico, sobre 2.50 ppm que en ocasiones puede verse ocluido por el disolvente utilizado. Por último, el grupo metilo no muestra un cambio apreciable con respecto al *p*-cimeno libre, apareciendo con singlete ~2.15ppm.



Espectro RMN-<sup>1</sup>H del *p*-cimeno libre

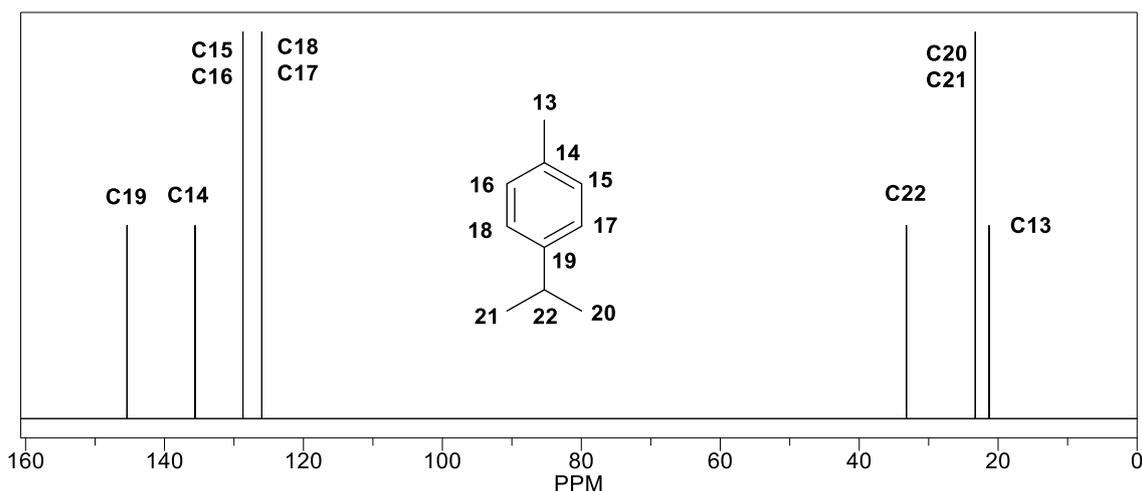
<sup>43</sup> Y. A. Ustynyuk, U. A. Chertov, I. V. Barinov, *J. Organomet. Chem.*, **1971**, 29, C53.

Cabe comentar que al producirse la coordinación del ligando al rutenio, hay otra serie de cambios relevantes que se aprecian en las señales de los protones del ligando libre respecto al ligando coordinado, que muestran los espectros de RMN- $^1\text{H}$  y que comentaremos en detalle en la discusión de los compuestos en los siguientes apartados.

La información que aportan los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  se corrobora con la que se extrae del estudio de los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ , y los experimentos DEPT 135; estos últimos complementan al RMN de  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ , ya que nos ayudan a identificar claramente algunas señales como son las señales de los carbonos cuaternarios, que desaparecen, y las de los carbonos secundarios que se invierten.

El desplazamiento de las señales entre el ligando libre y coordinado en los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ , no es muy acusado, aunque se aprecia sobre todo en la señal del carbono imínico C=N, que sufre un desplazamiento a campo más bajo, de hasta unos 36 ppm, dependiendo del entorno del dicho grupo en el ligando.

Además, al igual que en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , la alteración de simetría del sistema hace que los carbonos del grupo *p*-cimeno dejen de ser equivalentes, aunque, el desplazamiento de sus señales tras la coordinación, no es muy destacable. El espectro muestra dos señales correspondientes a los dos carbonos cuaternarios y cuatro señales que corresponden al resto de carbonos aromáticos del sistema, C15, C16, C17 y C18. Estas señales aparecen desplazadas a campo bajo, con respecto al *p*-cimeno libre. A campo alto, encontramos tres señales correspondientes al grupo isopropilo y la debida al carbono terciario del grupo metilo.

Espectro RMN-<sup>13</sup>C del *p*-cimeno libre

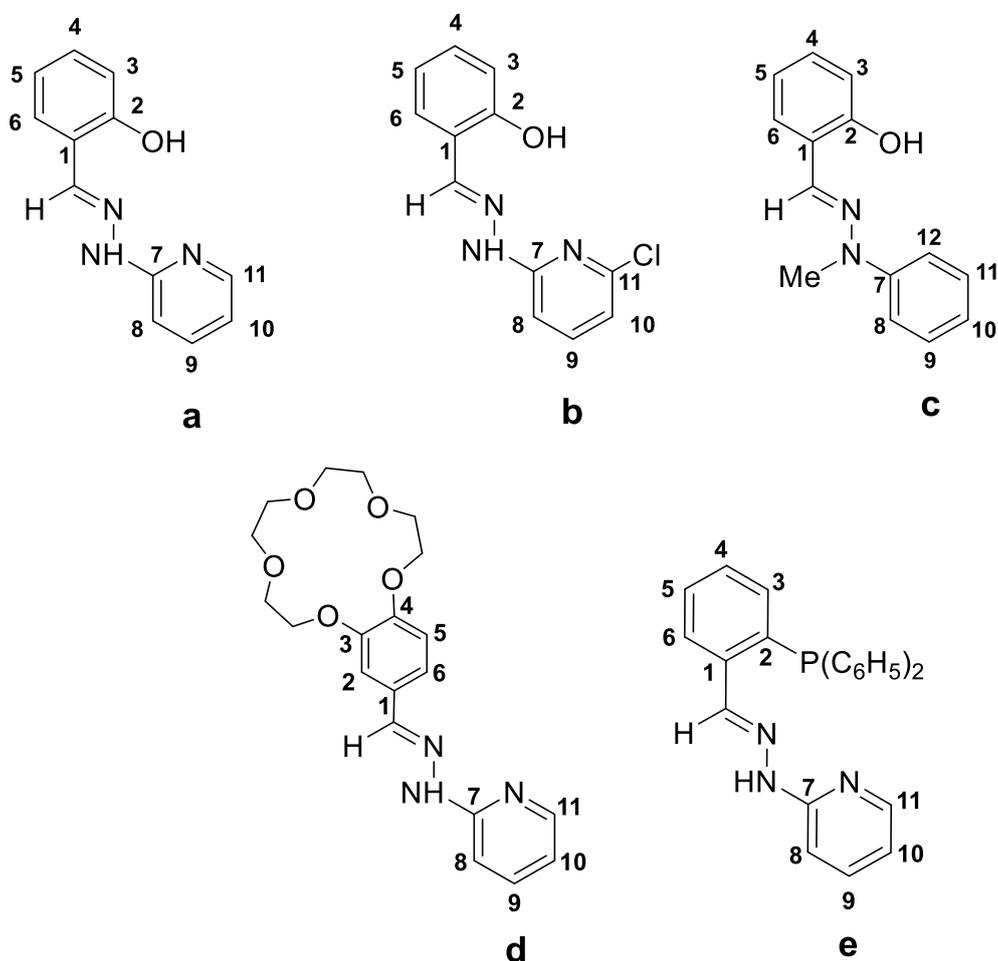
En el caso de los compuestos de rutenio, se completó su determinación estructural con la realización de los espectros de masas por ionización con electrospray (ESI), pudiendo asignarse en ellos el fragmento correspondiente al pico del ión molecular  $[M]^+$ , o de otros fragmentos característicos que se generan durante el proceso de fragmentación, y que nos ayudaron a corroborar las estructuras propuestas.

También para estas especies, que resultan ser mayoritariamente compuestos iónicos, las medidas de conductividad nos ayudaron a llevar a cabo una asignación correcta del tipo de electrolito, lo que corrobora el hecho de que el anión triflato se encuentre como contraión y no formando parte de la esfera de coordinación, neutralizando así la carga del ion complejo. Las medidas de conductividad se realizaron empleando una concentración de  $10^{-3}$  M, en 5 mL de dimetilformamida, y los resultados indican en todos los compuestos iónicos que se trata de electrolitos 1:1<sup>44</sup>, exceptuando el compuesto **1c**, que es neutro.

<sup>44</sup> Geary, W. J. (1971). The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. *Coordination Chemistry Reviews*, 7(1), 81-122.

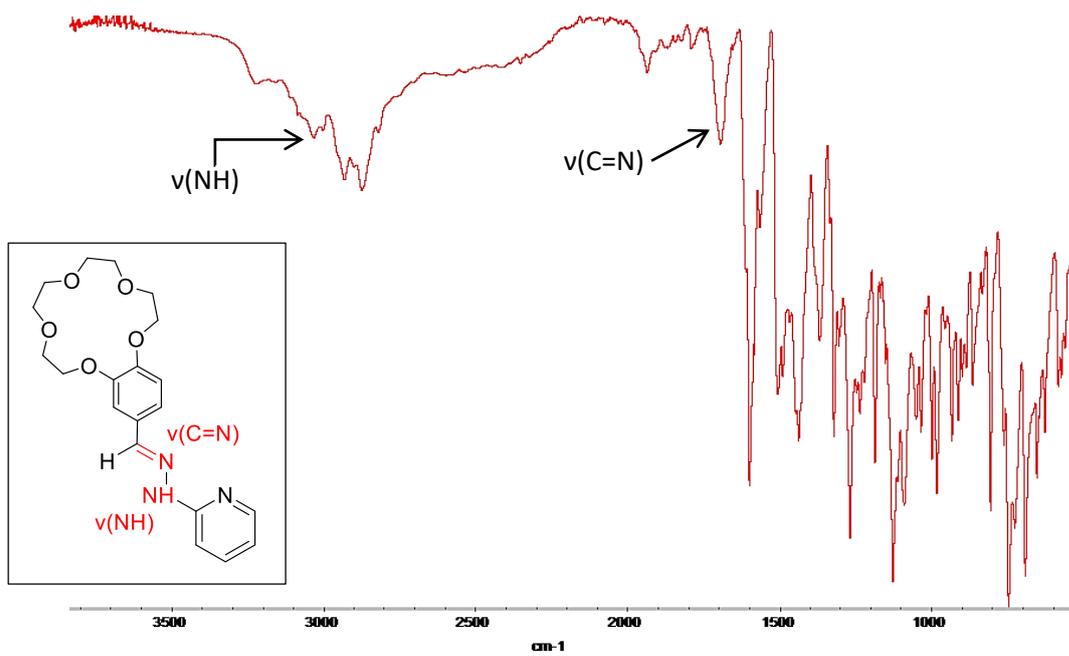
## 2. Estudio de los ligandos a-e

Los ligandos **a-e** se obtuvieron por condensación en cantidad estequiométrica (1:1) de las diferentes hidracinas con el aldehído correspondiente.



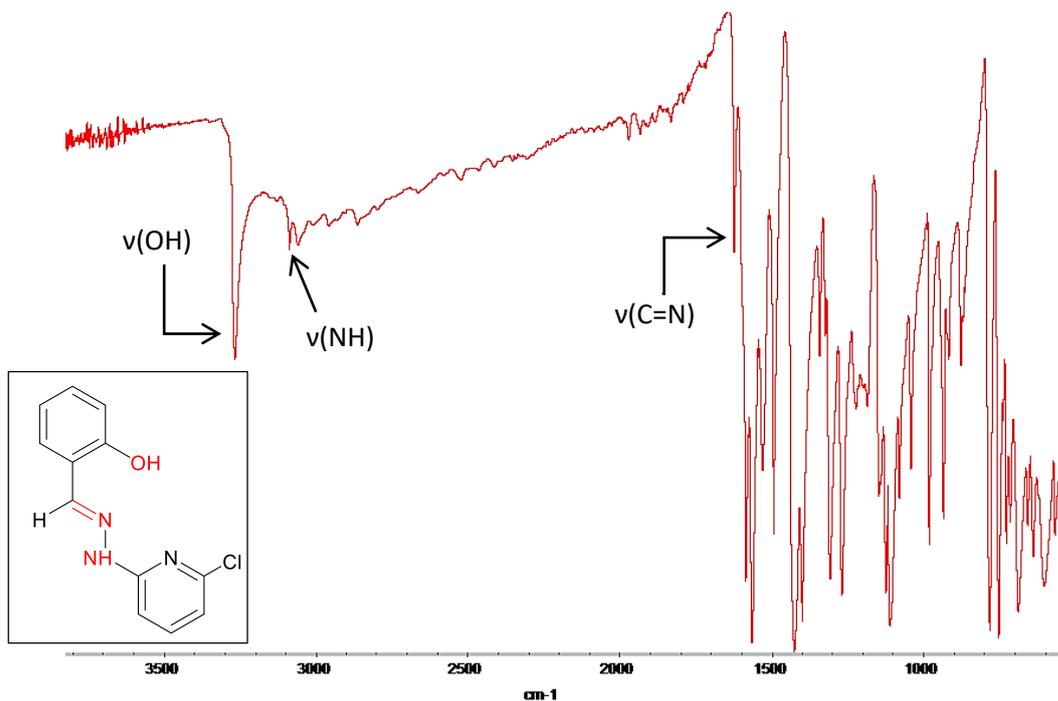
**Figura 2.** Estructuras de los ligandos **a-e**

En los espectros de IR de los ligandos, aparece una banda entre 1622-1596  $\text{cm}^{-1}$  característica de la vibración de tensión  $\nu(\text{C}=\text{N})$ . Además, para todos los ligandos, excepto el ligando **c**, observamos entre 3083 y 3029  $\text{cm}^{-1}$  la banda correspondiente al grupo NH.



Espectro de IR del ligando **d**: bandas C=N y NH

Para el caso concreto de los ligandos **a**, **b** y **c**, entre 3262-3029  $\text{cm}^{-1}$  encontramos la banda de vibración de tensión del grupo OH presente en los mismos.

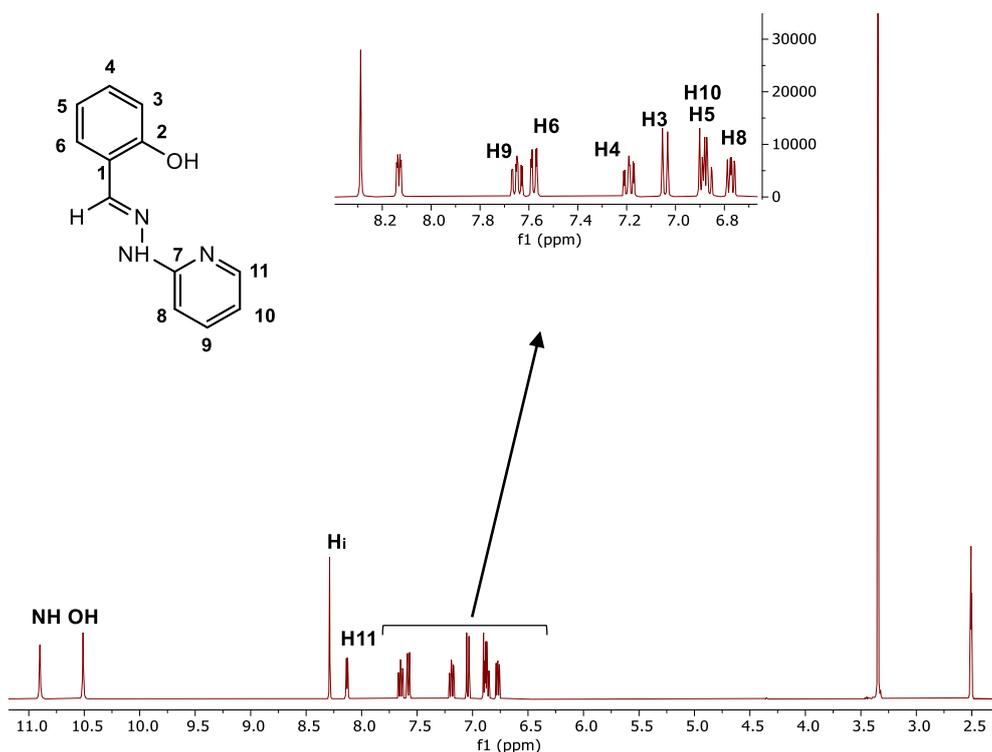


Espectro de IR de ligando **b**: bandas C=N, OH y NH

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  muestran un singlete en el intervalo 7.93-8.58 ppm, correspondiente al protón imínico, señal que aparece a campo bajo como consecuencia del desapantallamiento anisotrópico del enlace  $\text{C}=\text{N}$ , lo que nos indica la formación de la hidrazona. Esto se ve corroborado por la presencia en los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  de la señal de este carbono imínico  $\text{C}=\text{N}$  en torno a 139 ppm.

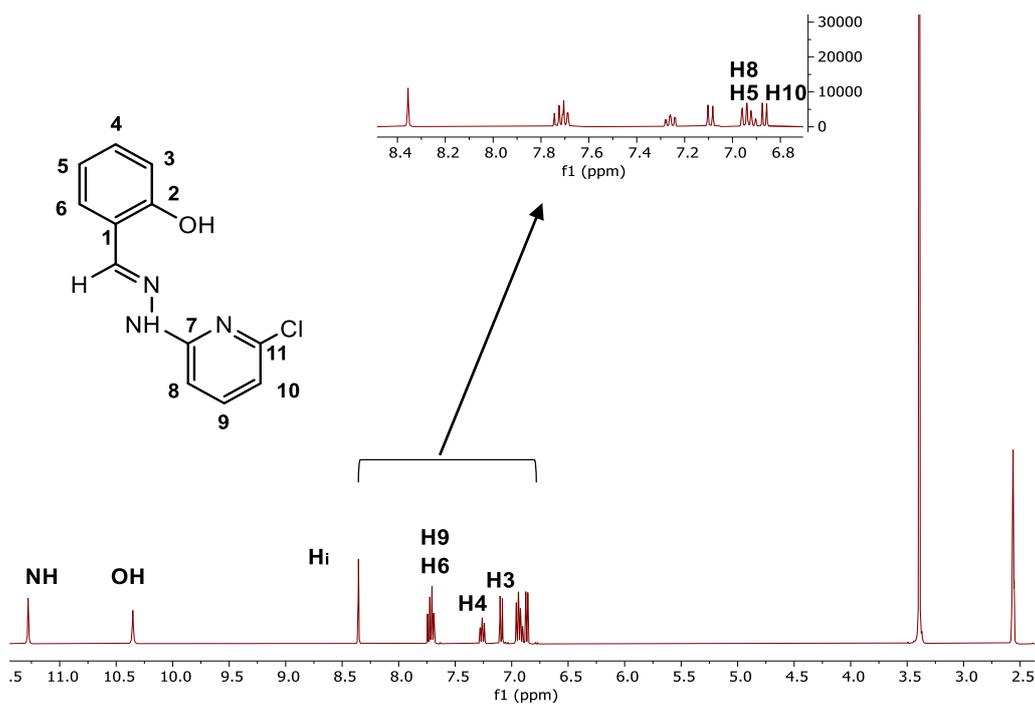
A continuación, procedemos a describir de un modo un poco más detallado las señales más características de cada uno de estos ligandos.

En relación al ligando **a**, destacamos tres señales características que aparecen a campo bajo: la señal correspondiente a los protones de los grupos  $\text{NH}$  y  $\text{OH}$ , que se observan en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  como dos singletes entre 10.90-10.50 ppm y la señal del protón contiguo al  $\text{N}$  de la piridina que se muestra un doblete a 8.13 ppm. En el intervalo de los protones aromáticos, aparecen 6 señales pertenecientes al resto de  $\text{H}$  del ligando.



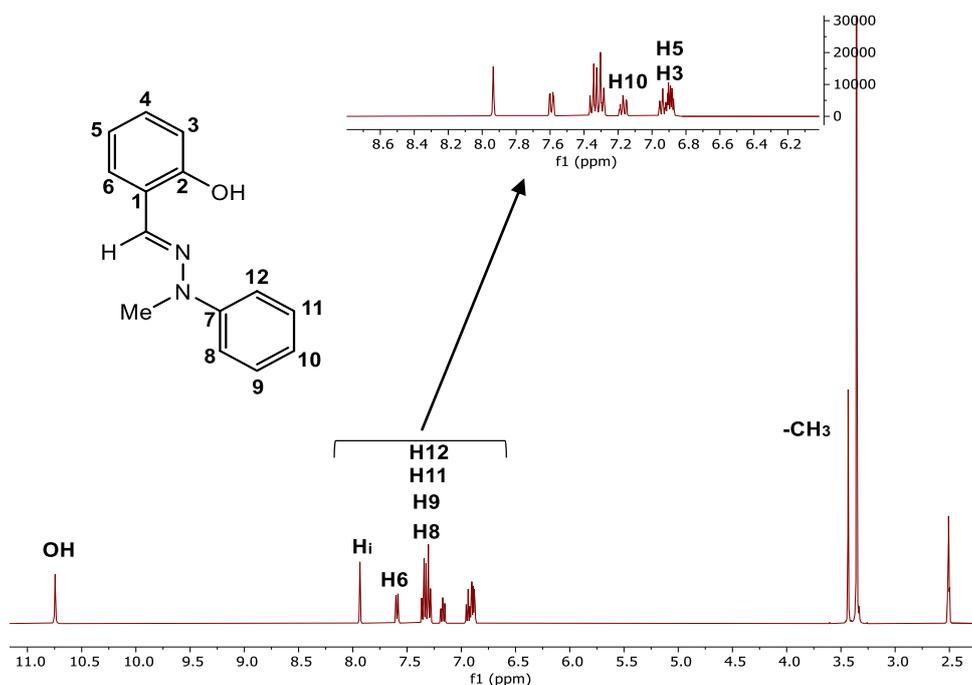
Espectro RMN- $^1\text{H}$  en DMSO del ligando **a**

En el caso del ligando **b**, el espectro resulta ser muy similar al del ligando **a** con la excepción de que el anillo piridínico, al tener una sustitución distinta, da lugar a un juego de señales diferentes.



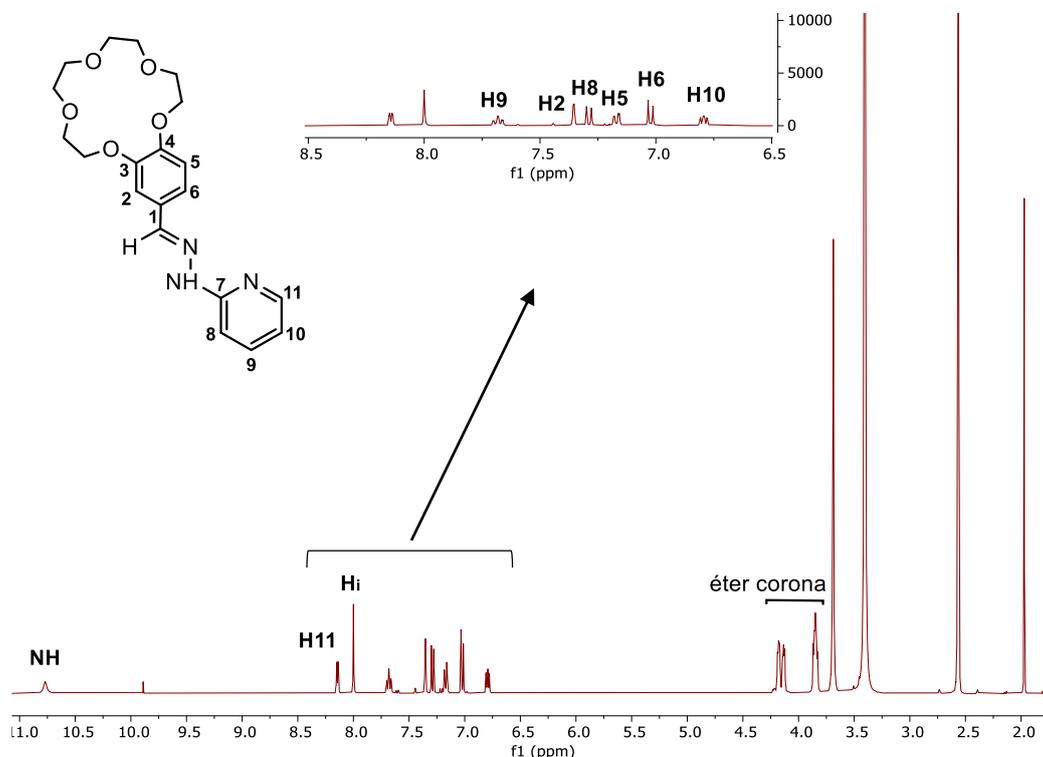
Espectro RMN-<sup>1</sup>H en DMSO del ligando **b**

El ligando **c**, en comparación con el resto de ligandos, no muestra el protón NH, ya que éste es sustituido por un grupo metilo que parece a 3.44 ppm. Por otra parte, en la posición del anillo de piridina aparece un grupo fenilo, cuyas señales aparecen entre 7.32 y 6.93 ppm, como un multiplete para H8, H9, H11 y H12 y como otro multiplete para H10, respectivamente.



Espectro RMN-<sup>1</sup>H en DMSO del ligando **c**

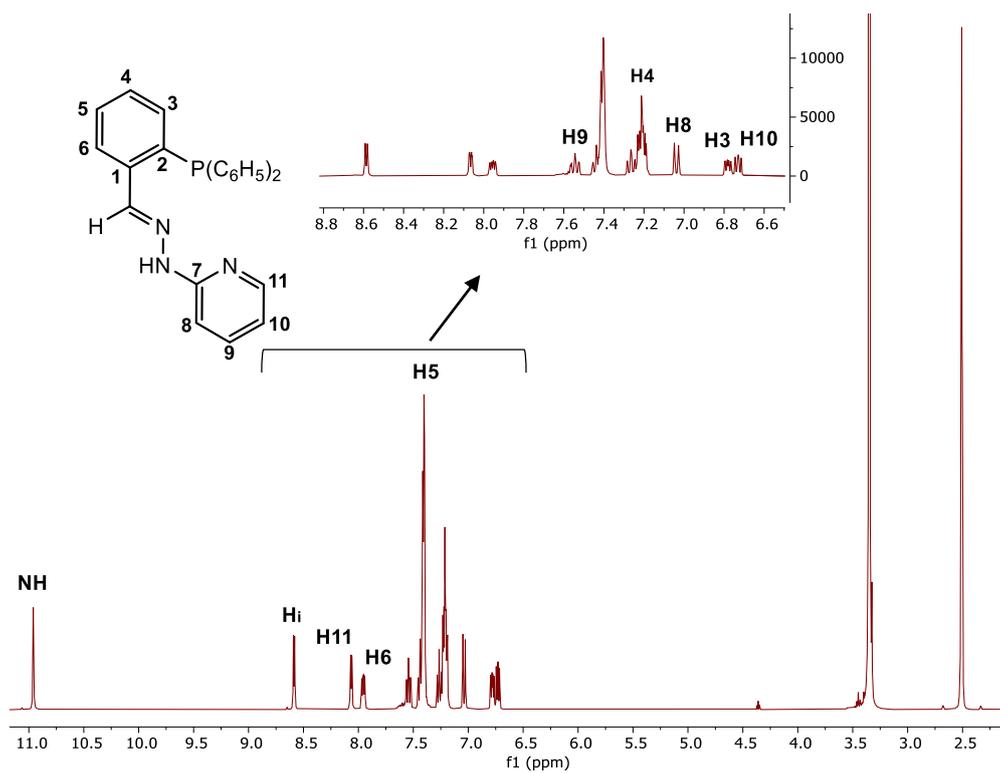
El espectro del ligando **d**, aparte de mostrar a 10.77 ppm la señal del NH, presenta, entre 4.15-3.68 ppm, una serie de señales características correspondientes a los protones del éter corona.



Espectro RMN-<sup>1</sup>H en DMSO del ligando **d**

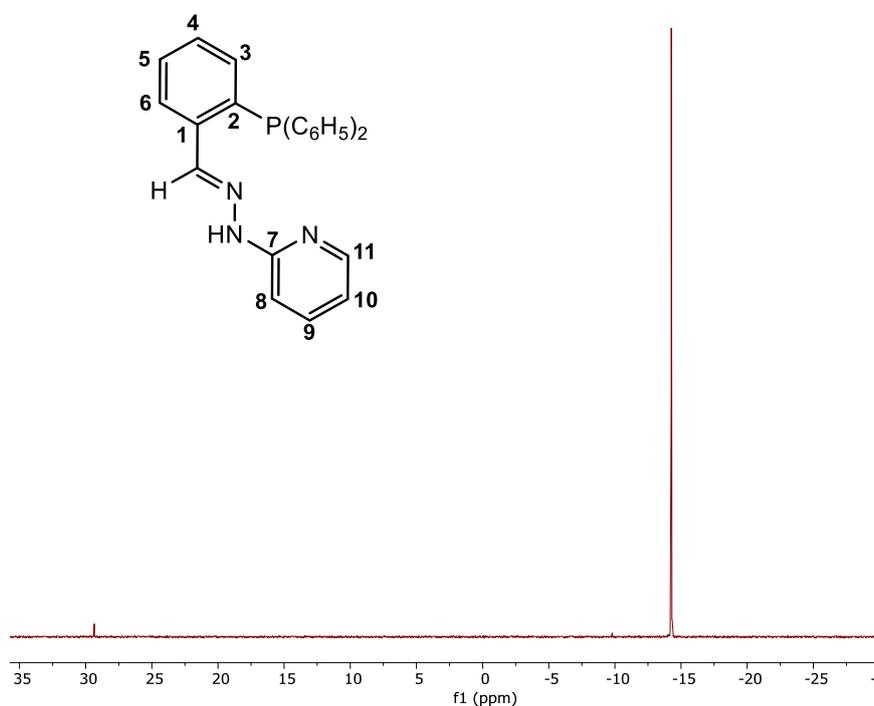
Por último, el ligando **e**, a diferencia del resto de ligandos, presenta un grupo -PPh<sub>2</sub>. Esto dificulta la interpretación de sus espectros de <sup>1</sup>H y de <sup>13</sup>C, debido a los acoplamientos con el <sup>31</sup>P.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H, a 10.96 ppm, aparece un singlete asignable al protón ácido del NH. En este caso, y debido al acoplamiento con el fósforo, el protón imínico aparece como un doblete a 8.58 ppm. En relación con las señales del anillo de piridina, éstas no varían de manera destacable en relación con los ligandos anteriores, pudiendo hacerse una asignación semejante. Sin embargo, para los protones del anillo aromático cercanos al fósforo, vemos un desplazamiento de las señales, en su mayoría a campo más bajo. Así, las señales de H3, H4, H5 y H6 (en *orto*, *meta* y *para* con respecto al fósforo) aparecen entre 7.96-6.78 ppm, quedando solapadas, en algunos casos, con los de los fenilos del grupo -PPh<sub>2</sub>.



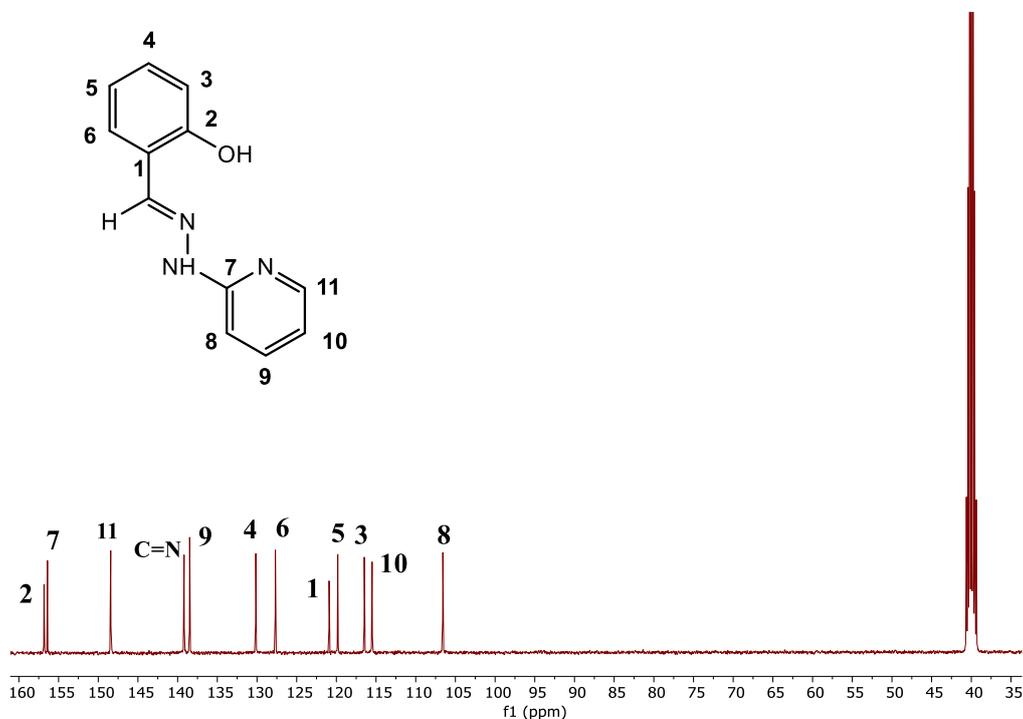
Espectro RMN-<sup>1</sup>H en DMSO del ligando e

En el espectro de <sup>31</sup>P, observamos una señal singlete a -14.27 ppm.



Espectro RMN-<sup>31</sup>P-{<sup>1</sup>H} en DMSO del ligando e

En caso de los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  de estas especies, destacar las señales del carbono imínico  $\text{C}=\text{N}$  y del C11, que aparecen entre 129-139 y 148 ppm, respectivamente, las cuales sufren un desplazamiento considerable cuando se lleva a cabo la coordinación del ligando al rutenio.

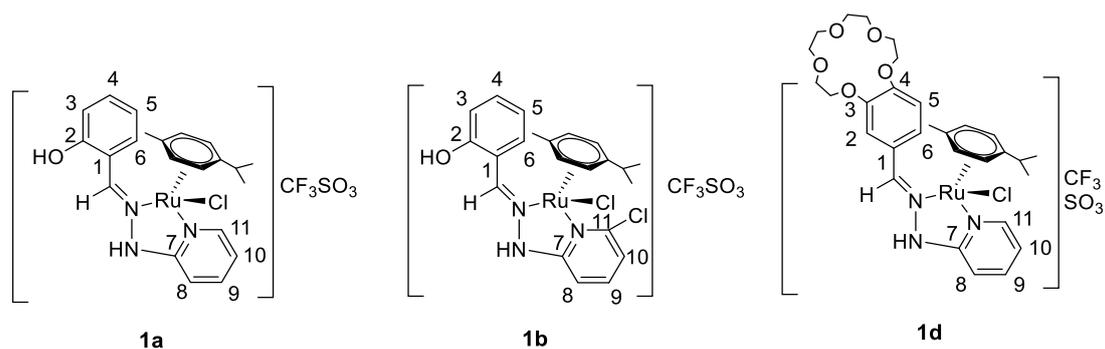


Espectro RMN de  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  en DMSO del ligando **a**

### 3. Estudio de los compuestos de rutenio derivados de los ligandos a-d

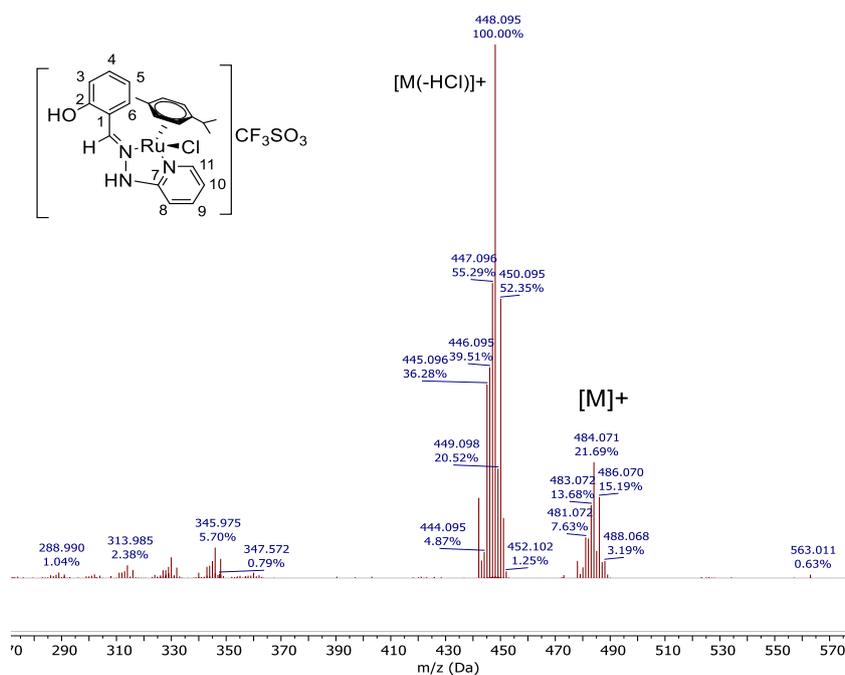
#### 3.1 Discusión de los complejos **1a**, **1b** y **1d**

La reacción de metátesis entre la sal de  $[\text{Ru}(p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$  y triflato de plata(I), con posterior adición de los ligandos **a**, **b** y **d** en relación molar (1:2) a temperatura ambiente (Procedimiento 1 del apartado 3.2.1) lleva a la obtención de complejos **1a**, **1b** y **1d**.

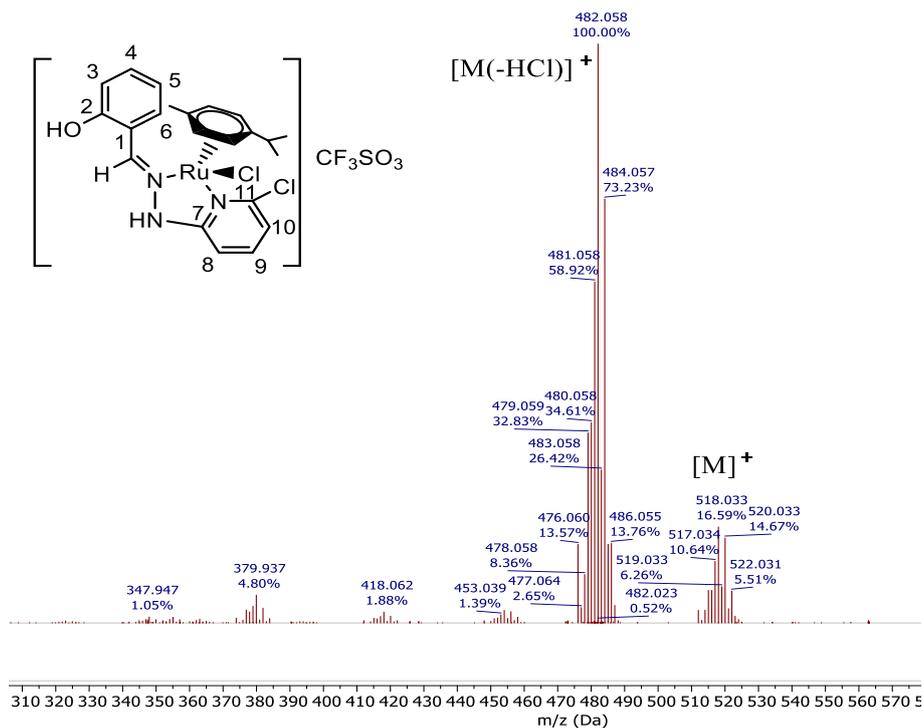


**Figura 3.** Estructuras de los complejos **1a**, **1b** y **1d**

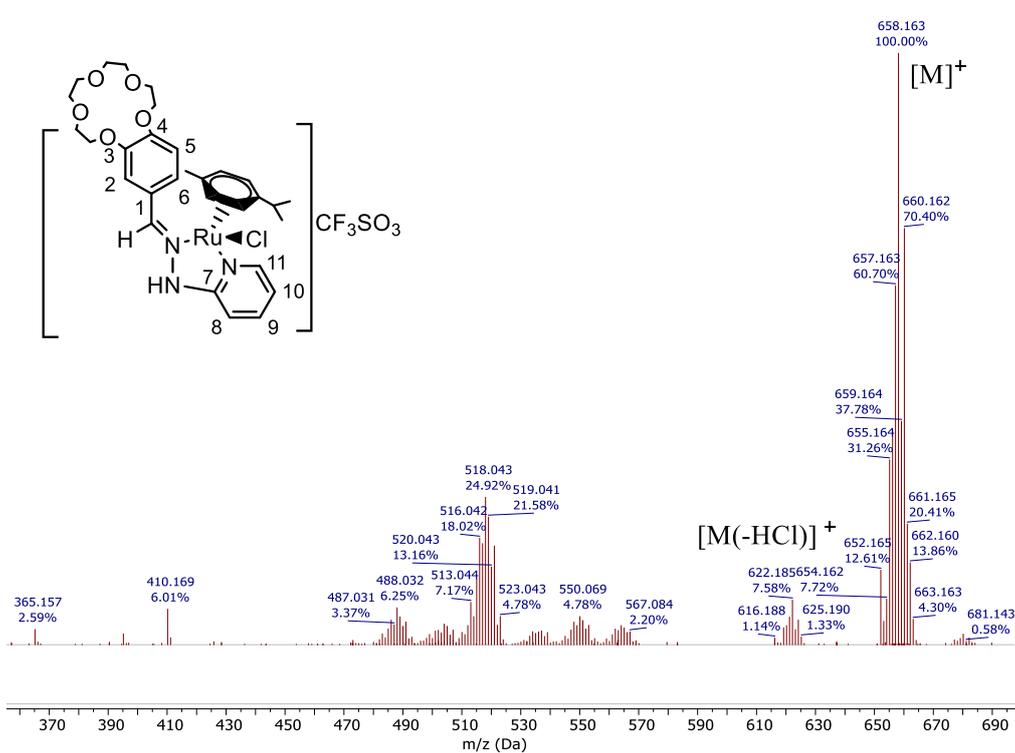
Los espectros de masas de **1a**, **1b** y **1d** confirman la estructura predicha para estos complejos, mostrando el patrón isotópico esperado para el fragmento  $[M]^+$  de cada complejo centrado a una relación masa/carga de 484.07 uma, 518.03 uma y 658.19 uma, respectivamente.



**Espectro MS del complejo 1a**



Espectro de MS con los picos característicos del compuesto **1b**



Espectro de MS con los picos característicos del compuesto **1d**

El desplazamiento de la banda  $\nu(\text{C}=\text{N})$  en los espectros de IR con respecto al ligando libre, 1623.35 (**1a**), 1615.31 (**1b**) y 1625.39  $\text{cm}^{-1}$  (**1d**) indica que se ha producido la coordinación metal-ligando. Además, el valor de dicho desplazamiento no

es muy acusado con respecto a su posición en los espectros de los ligandos libres, 0.85 para **1a**, 5.43 para **1b** y 28.75 para **1d**, lo indica que la donación tiene lugar por el par libre del átomo de nitrógeno.

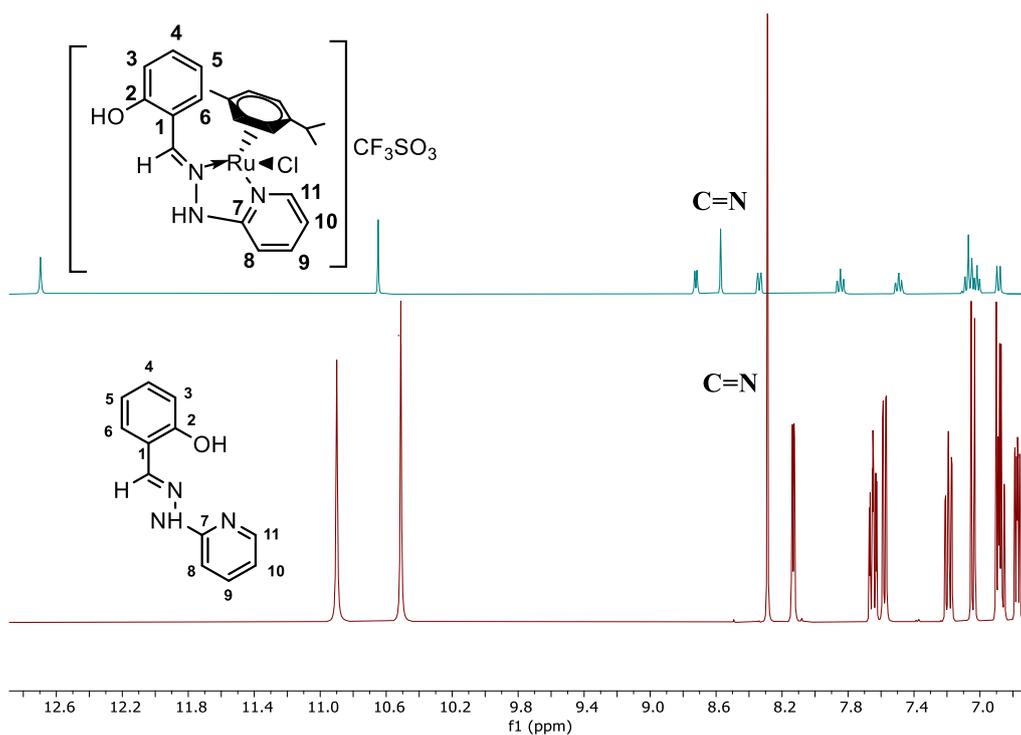
Por otro lado, se puede observar en los espectros de IR de los tres complejos las 4 bandas características del  $\text{CF}_3\text{SO}_3$  cuando se encuentra actuando como contraión, lo que confirma la naturaleza monocatiónica del complejo y que muestra el  $\text{ESI}^+$ . Además, las conductividades realizadas (Tabla 1), corroboran que son especies electrolito 1:1, apoyando lo esperado para la formulación de estos compuestos.

<b>1a</b>	68,6 $\text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$
<b>1b</b>	65,8 $\text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$
<b>1d</b>	55,4 $\text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$

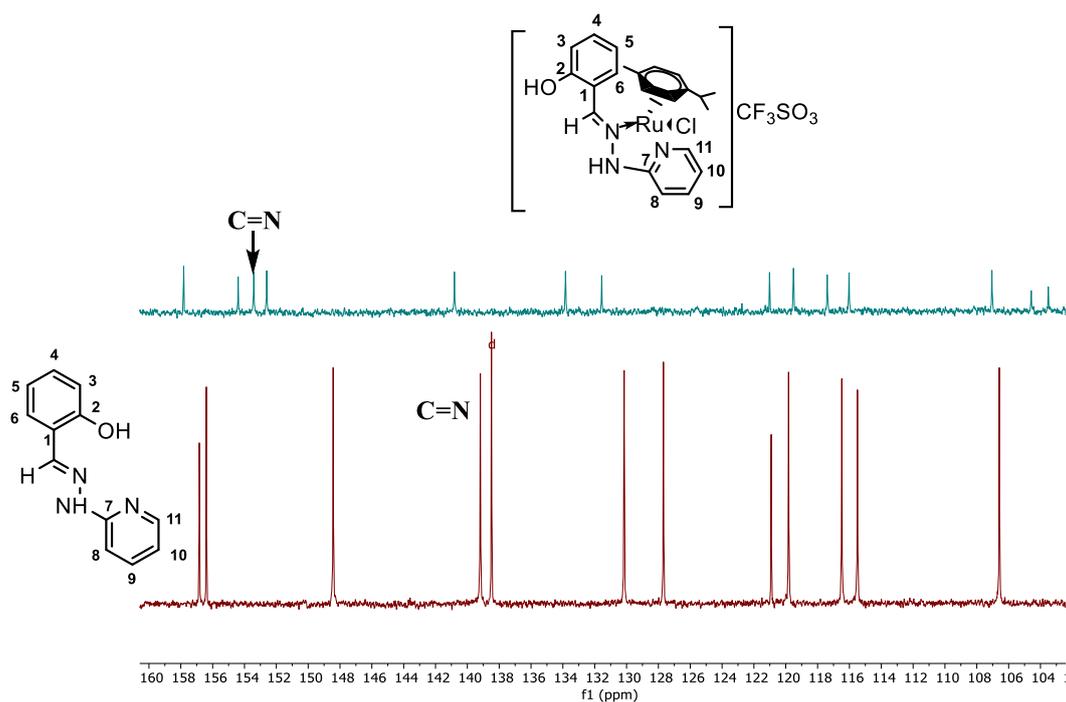
**Tabla 1.** Valores de la conductividad de los compuestos **1a**, **1b** y **1d**

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de los tres compuestos, las señales de los protones imínicos se desplazan hacia campo bajo, entre 0.31-0.62 ppm con respecto a su posición en el espectro del ligando libre, lo cual corrobora que la unión del grupo imino al rutenio se realiza a través del par no enlazante del nitrógeno. Los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  confirman este hecho, ya que la señal del carbono imínico aparece entre 152-155 ppm, desplazada a campo bajo con respecto al ligando libre, situada entre 139-141 ppm, como consecuencia de su coordinación al átomo metálico.

A continuación, se muestran los espectros de RMN- $^1\text{H}$  y RMN- $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  del compuesto **1a** superpuestos con los de su ligando, donde observamos el desplazamiento de la señal C=N a campo más bajo tras coordinarse al metal.



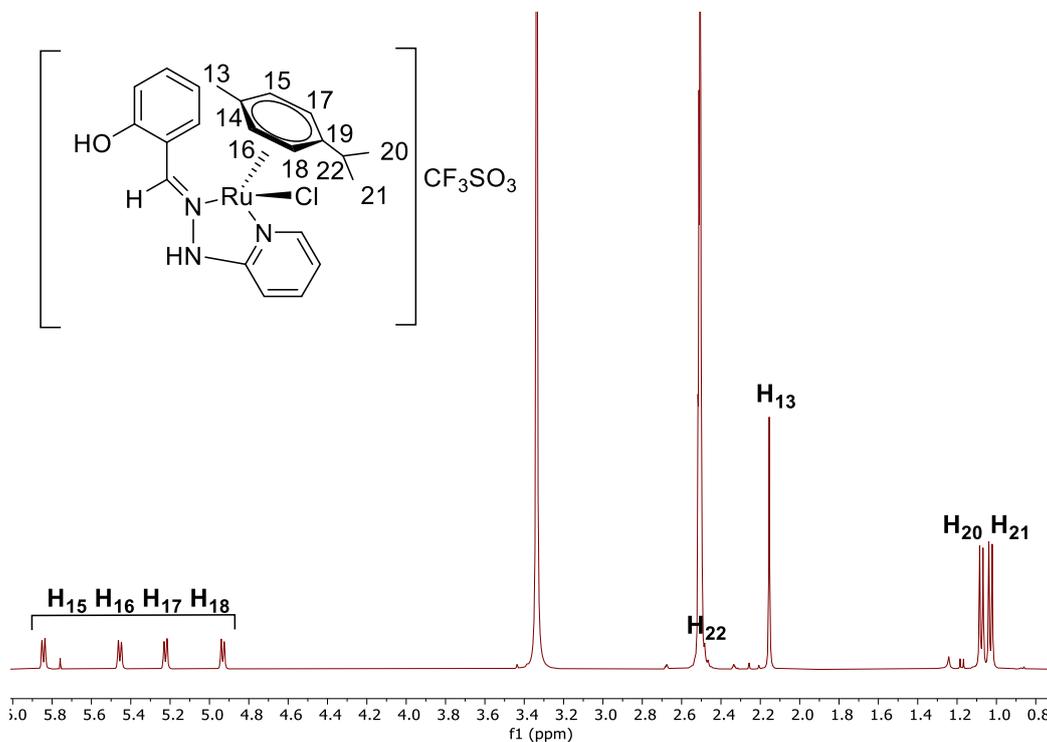
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de **1a** superpuesto con el ligando **a**



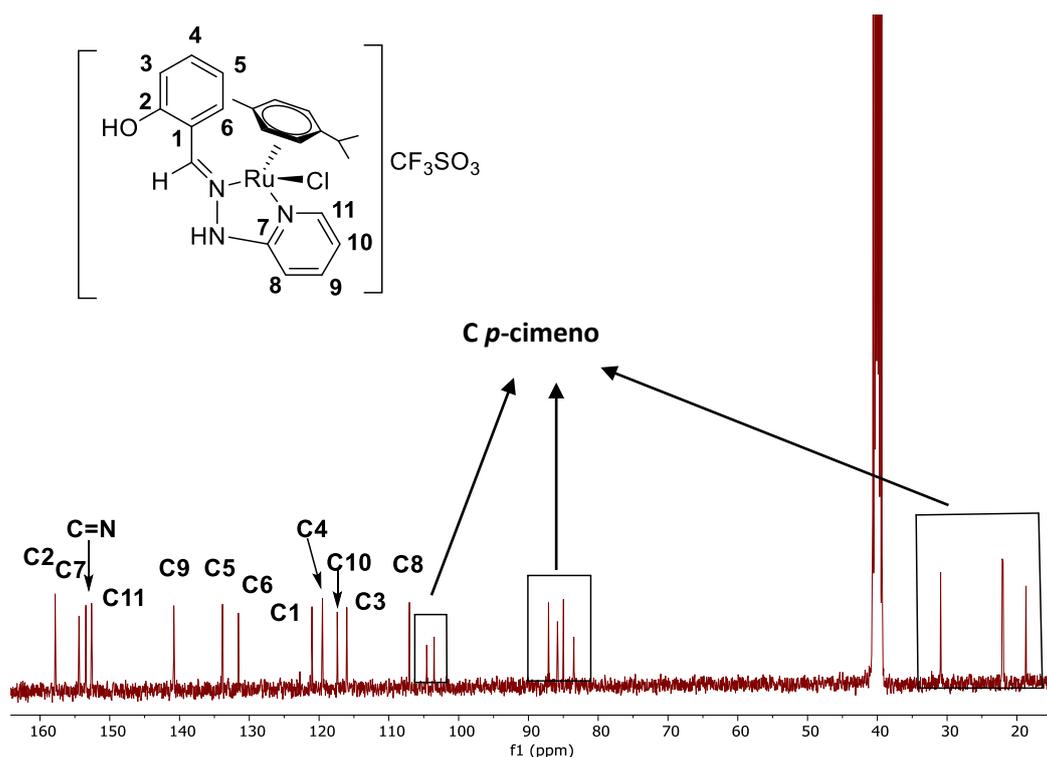
Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  de **1a** superpuesto con el ligando **a**

Si nos fijamos en las señales de los protones que se asignan al ligando *p*-cimeno, éstas muestran que ha desaparecido la simetría del anillo aromático como consecuencia de la coordinación del rutenio al ligando hidrazona. Como vemos en el espectro del complejo **1a**, aparecen cuatro dobletes entre 5.80-4.94 ppm

correspondientes a los protones aromáticos del anillo (H12, H13, H14 y H15). A campo alto, 2.50 ppm, aparece el multiplete de H19 solapado con la señal del DMSO sin deuterar y entre 1.08 y 1.03 ppm dos dobletes de los H20 y H21 del grupo isopropilo. De igual modo, en su espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  aparecen las señales asignadas a dicho ligando, corroborando la presencia de este en el complejo.

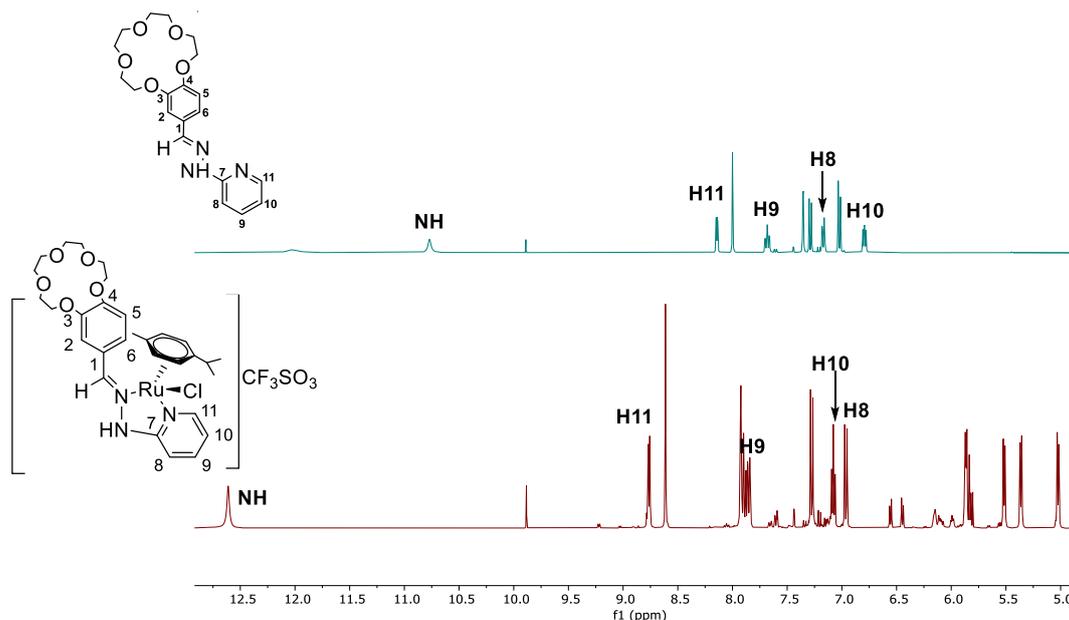


Espectro de RMN- $^1\text{H}$  del complejo **1a** que muestra la zona del *p*-cimeno coordinado

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  en DMSO de **1a**

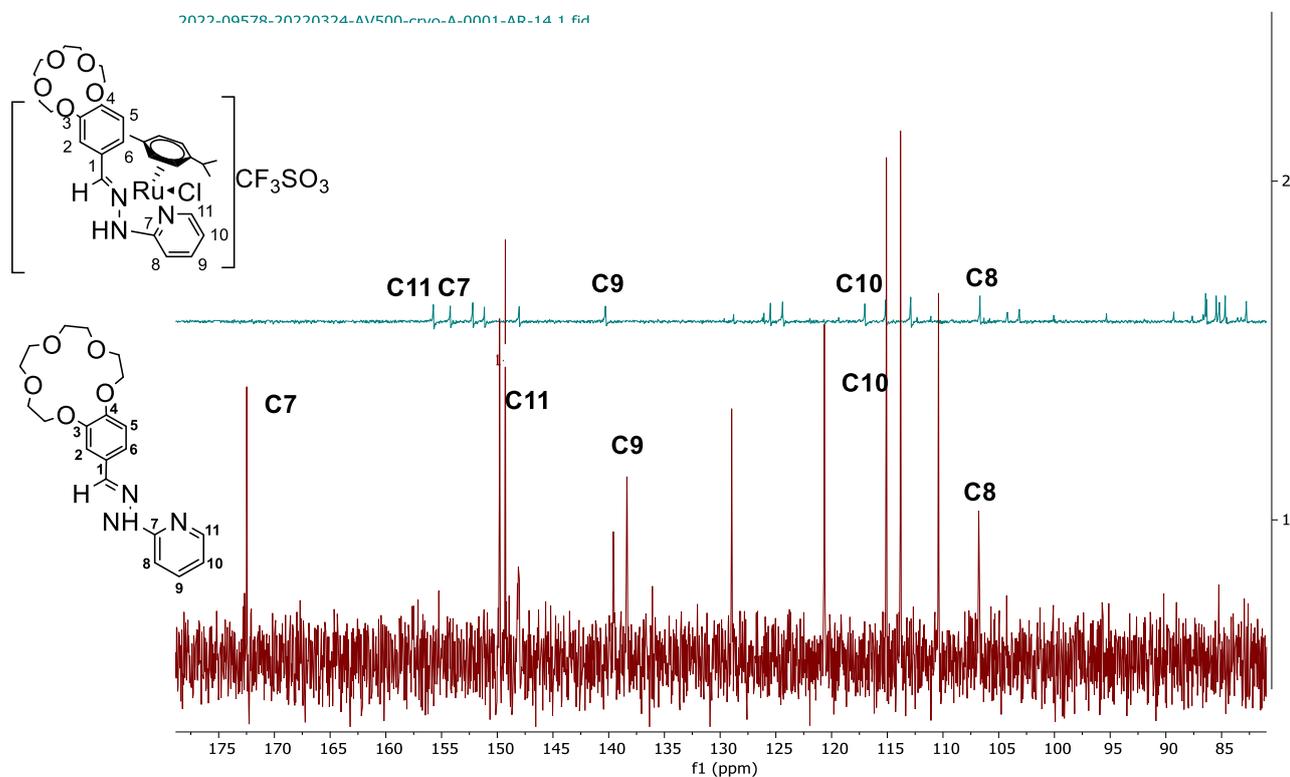
Todas las evidencias mostradas hasta ahora, nos indican que efectivamente el ligando se haya coordinado a través del N imínico al Ru, estando presente el ligando *p*-cimeno en la esfera de coordinación del metal.

Por otra parte, conocida la afinidad del Ru por el nitrógeno, cabe esperar que la interacción para formar el entorno tetraédrico y estabilizar el compuesto se dé a través del N piridínico. Para confirmarlo, estudiamos como se desplazan las señales cercanas a este en los distintos espectros de protón de los compuestos formados, observando un patrón común para todos ellos en las señales H11, H10, H9 y H8. Destacamos el desplazamiento acusado de la señal NH, que para el compuesto **1d**, mostrado como ejemplo, resulta ser de 1.83 ppm respecto al ligando libre. También la señal de H11 aparece notablemente desplazada campo más bajo  $\sim 0.60$  ppm mientras que las de H8, H9 y H10 muestran desplazamiento si bien menor. Todo ello confirmaría la interacción entre el N piridínico y el centro metálico.



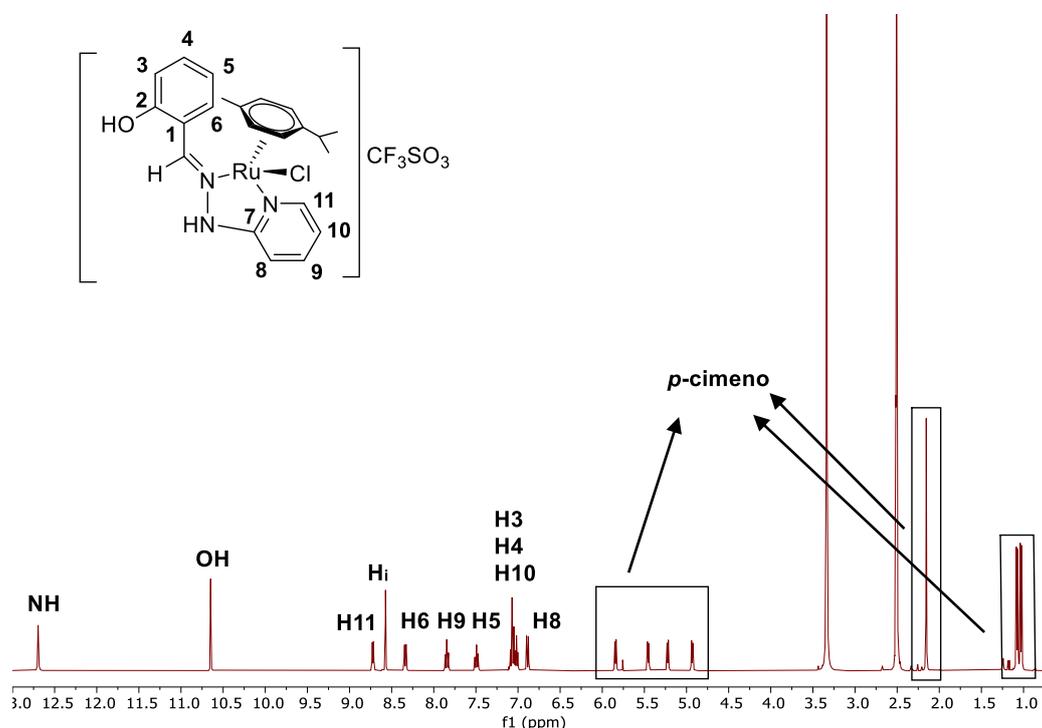
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de **1d** superpuesto con el ligando **d**

El espectro de RMN-<sup>13</sup>C-{<sup>1</sup>H} corrobora lo esperado, mostrando un desplazamiento de las señales contiguas al N piridínico elevado, (~18 ppm para C7 y ~8 ppm para C11). El resto de carbonos del anillo, C8, C9 y C10, muestran un desplazamiento mucho más ligero, de no más de 2 ppm.



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C-{<sup>1</sup>H} de **1d** superpuesto con el ligando **d**

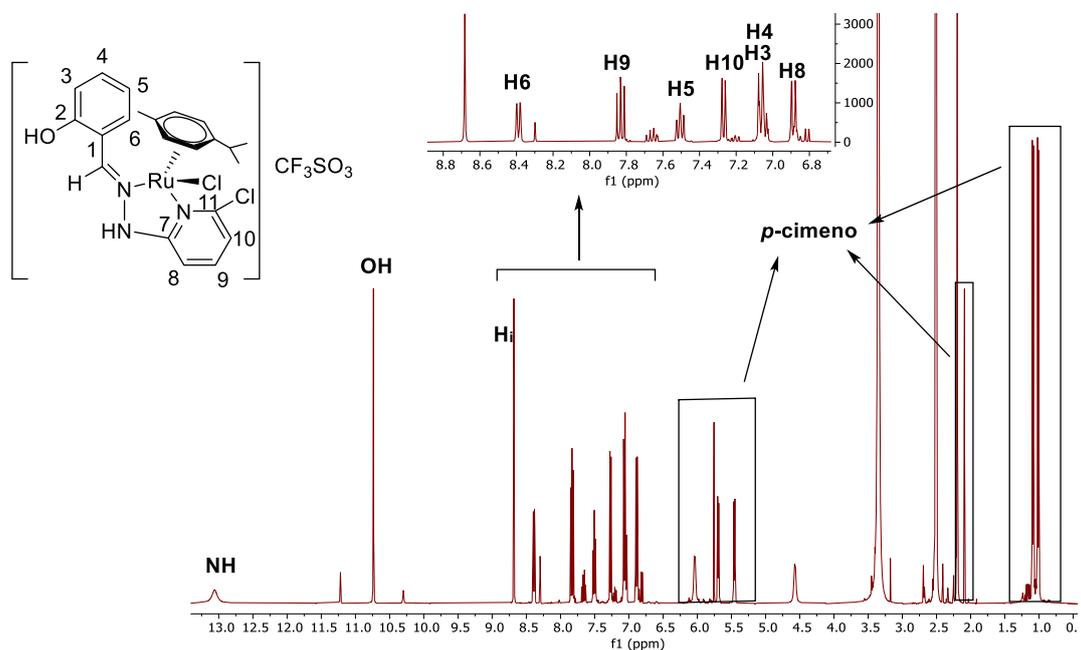
Cabe comentar que la asignación de las señales de **1a** se realizó con ayuda de espectros bidimensionales (COSY, HSQC y HMBQ) que sirvieron de guía para el resto de compuestos.



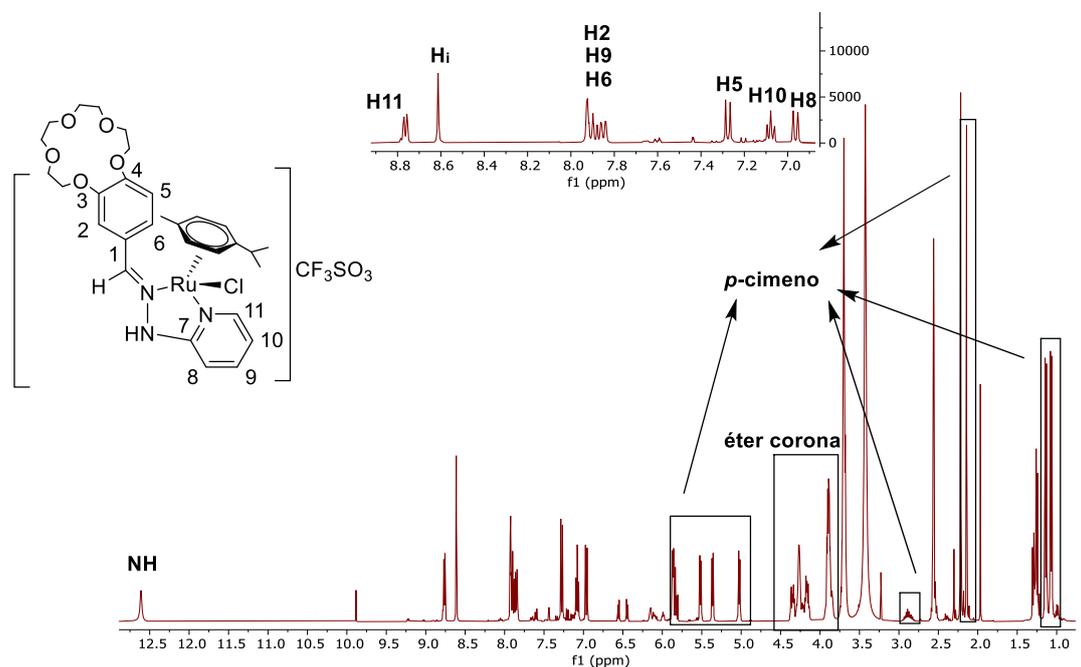
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H en DMSO del complejo **1a**

Como se muestra a continuación, en el caso de los compuestos **1b** y **1d**, se aprecian con claridad las señales que confirman la coordinación metal-ligando, así como la presencia, del *p*-cimeno coordinado. En ambos compuestos se ven con bastante claridad los 4 dobletes correspondientes a los cuatro protones aromáticos del anillo en la zona del *p*-cimeno coordinado, entre 5-6 ppm, además de las señales de los 3 metilos presentes en el ligando, a campo alto. En referencia al resto de señales, de las que corresponden al ligando, destacamos el desplazamiento a campo bajo del protón del NH, alrededor del 2 ppm, y del desplazamiento, aunque más ligero, del resto de señales. Pero, además, se aprecian también señales de menor intensidad que no se han podido asignar, ni relacionar con el compuesto de interés. Se intentó llevar a cabo una purificación posterior para estos dos compuestos, primero en columna de gel de sílice, observando que se provocaba la rotura del compuesto, y posteriormente a través de alúmina neutra, llegando al mismo resultado infructuoso, por lo que no se han podido obtener en ambos casos el compuesto purificado ni un espectro más claro.

No obstante, como hemos dicho, las señales que se han asignado evidencian la formación de **1b** y **1d**.



Espectro de RMN- $^1\text{H}$  en DMSO del complejo **1b** sin purificar



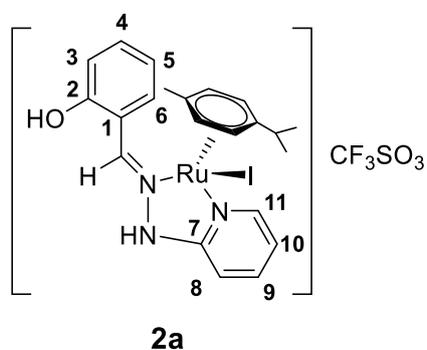
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  en DMSO del complejo **1d** sin purificar

Cabe comentar que en el caso del compuesto **1a** se llevó a cabo la síntesis anteriormente descrita, pero calentando, (Procedimiento 2 del apartado 3.2.1), con lo que se consiguió reducir notablemente el tiempo de reacción. Este procedimiento

también se llevó a cabo con el ligando **c**, ya que a temperatura ambiente no se había obtenido ningún resultado, pero un incremento de la temperatura no consiguió activar la reacción de coordinación del ligando hidrazona al rutenio.

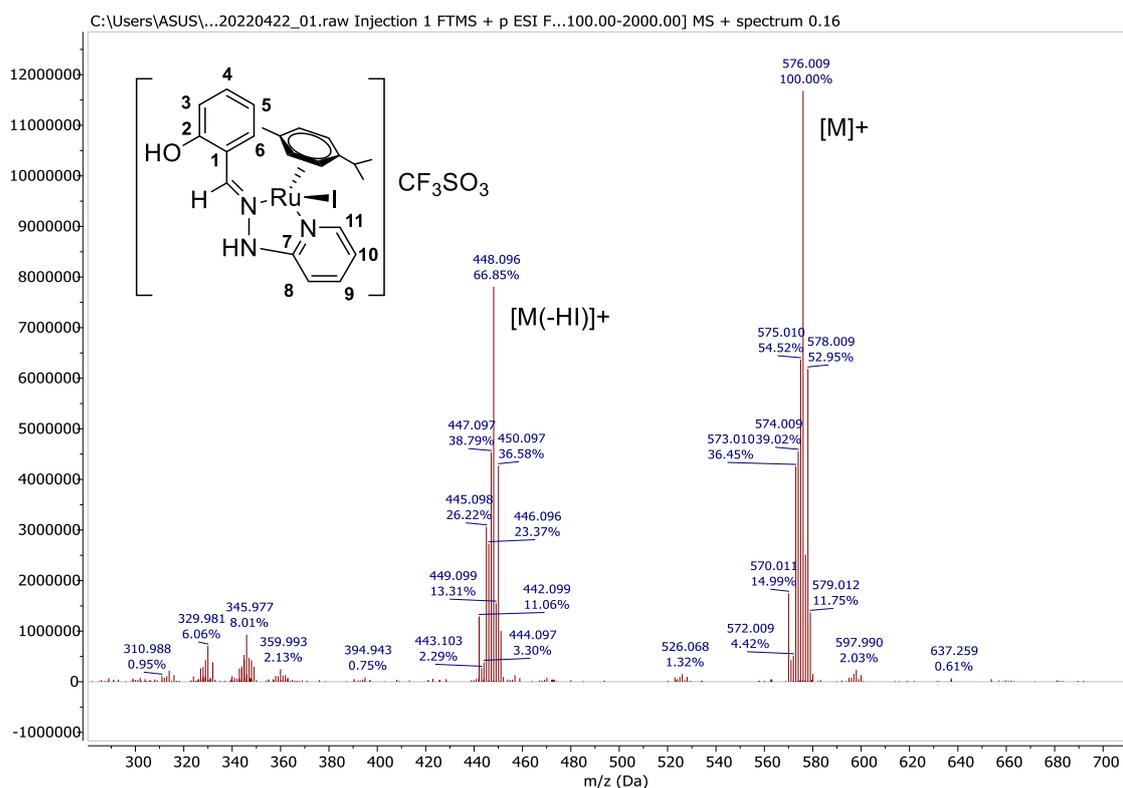
### 3.2 Discusión del complejo **2a**

En vista de que el ligando **a** reaccionó de manera exitosa con  $[\text{Ru}(p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$ , se decidió seguir el mismo método de síntesis, pero empleando el complejo iodado  $[\text{Ru}(p\text{-cimeno})\text{I}_2]_2$ , obteniéndose en este caso el complejo **2a**, cuya estructura es similar a la de **1a**, con la salvedad de que la cuarta posición de coordinación del Ru está ahora ocupada por el ligando yoduro procedente del compuesto de partida.



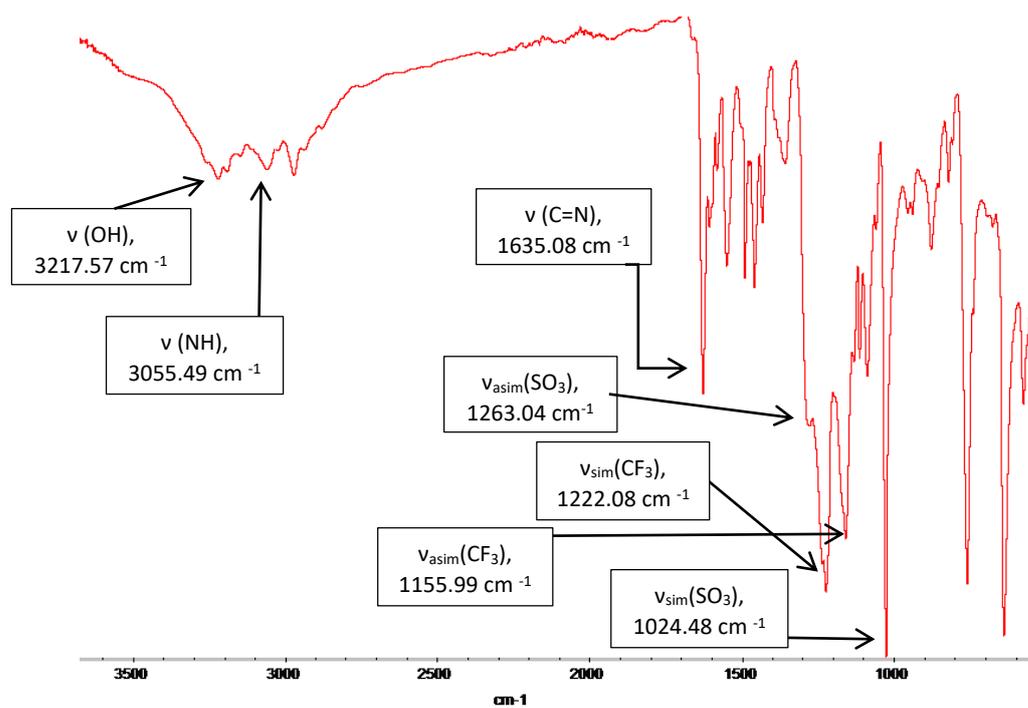
**Figura 4.** Estructura del complejo **2a**

El espectro de masas de **2a** muestra el patrón de señales correspondiente al pico  $[\text{M}]^+$  a 576 uma.



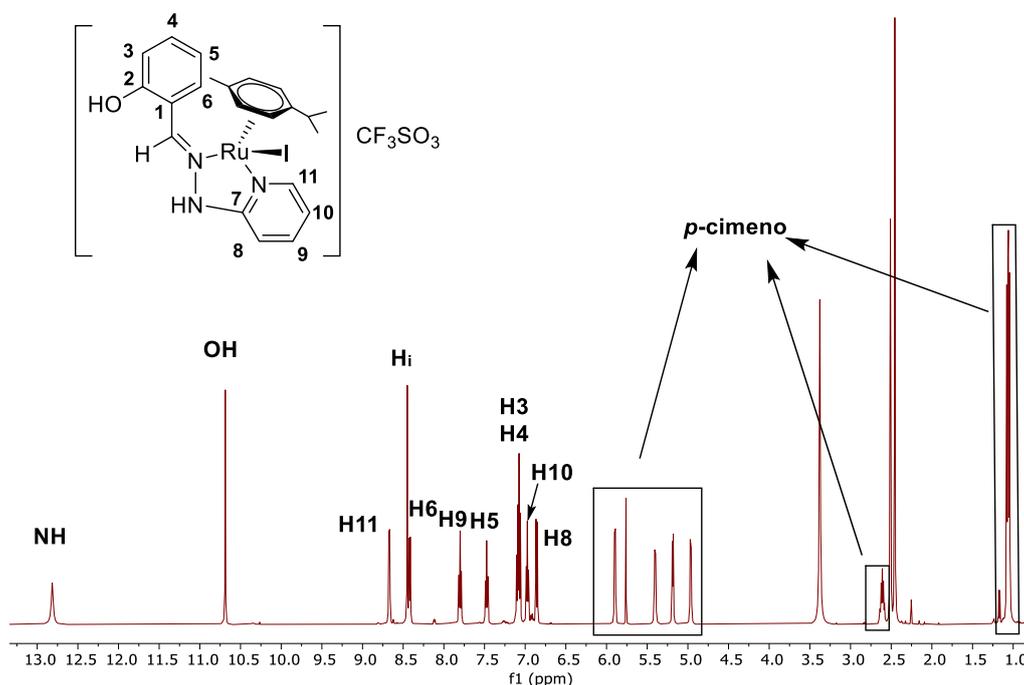
Espectro MS del complejo **2a**

El espectro de IR confirma la especie monocatiónica, con el  $\text{CF}_3\text{SO}_3$  como contraión como se aprecia en las cuatro bandas del IR características. Además, el valor de  $60 \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$  obtenido en las medidas de conductividad corrobora la formación de una especie electrolito 1:1.



Espectro IR del compuesto **2a**

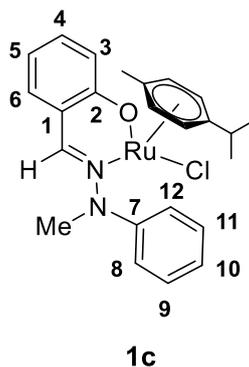
Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y RMN de  $^1\text{H}$ - $\{^{13}\text{C}\}$  son similares a los del derivado **1a**, lo que confirman la formación del compuesto deseado.



Espectro RMN- $^1\text{H}$  en DMSO de **2a**

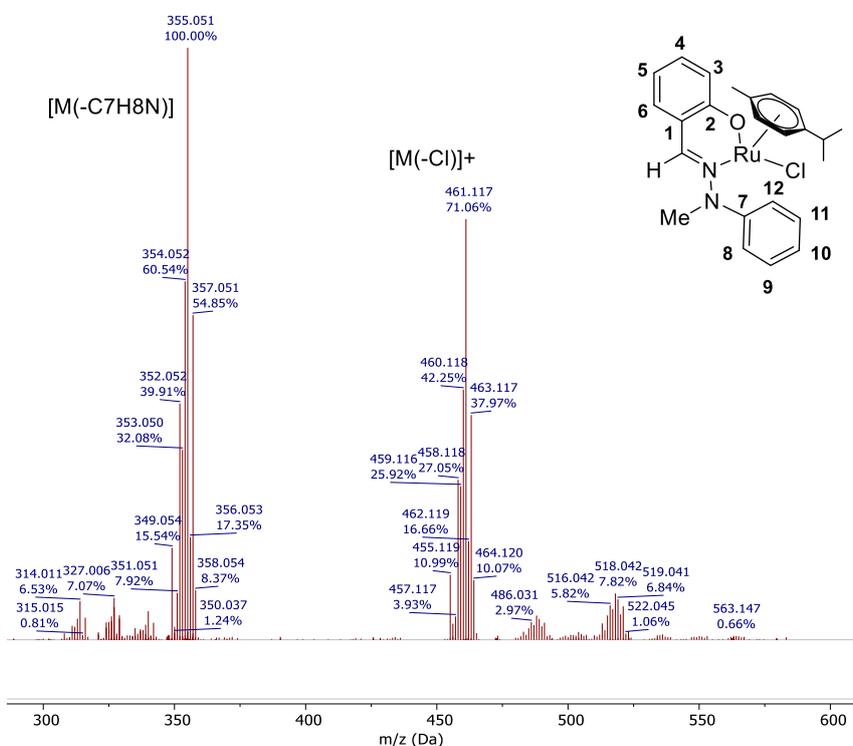
### 3.3 Discusión del complejo **1c**

El ligando **c**, a diferencia de los ligandos **a**, **b** y **d**, no presenta en su estructura un nitrógeno piridínico, no obstante, si tiene en su estructura dos heteroátomos con buena capacidad coordinativa, como son el N imínico y el O fenólico. Con el objetivo de llevar a cabo la coordinación de dicho ligando se realizó en un primer momento la reacción de metátesis entre  $[\text{Ru}(p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$  y triflato de plata(I), con posterior adición del ligando **c** en relación molar (1:2). La reacción se hizo tanto a temperatura ambiente (Procedimiento 1 del apartado 3.2.1), como calentando la mezcla de reacción final, sin embargo, ninguno de los procedimientos condujo a la obtención del compuesto esperado. En base a esos resultados, se decidió repetir la síntesis con una modificación, que era la adición de una base (NaOAc) para llevar a cabo una desprotonación previa del oxígeno fenólico (Procedimiento 3, apartado 3.2.1), y ver si en este caso la coordinación al centro metálico resultaba efectiva, dando lugar al derivado **1c**, cuya estructura es la que aparece a continuación.



**Figura 5.** Estructura del complejo **1c**

El espectro de masas de **1c** confirma la estructura predicha, mostrando el patrón isotópico esperado a una relación  $m/z$  de 461.11 uma para  $[M(-Cl)]^+$ .



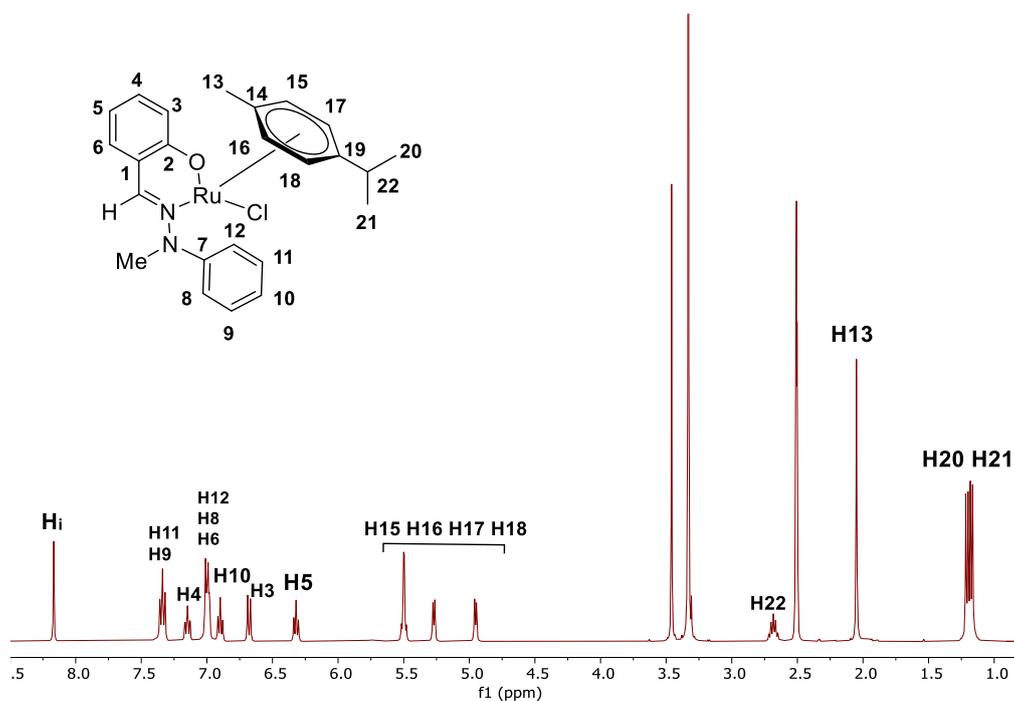
**Espectro MS del compuesto 1c**

La desaparición de la banda OH en el espectro de infrarrojo confirma la desprotonación del oxígeno fenólico, hecho que se ve corroborado en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H ya que ha desaparecido la señal a 10.75 ppm asignada a dicho grupo en el ligando libre.

En el espectro de IR podemos observar también la ausencia de las bandas asignables al grupo triflato al no ser preciso un contraíón ya que dicha especie ahora es

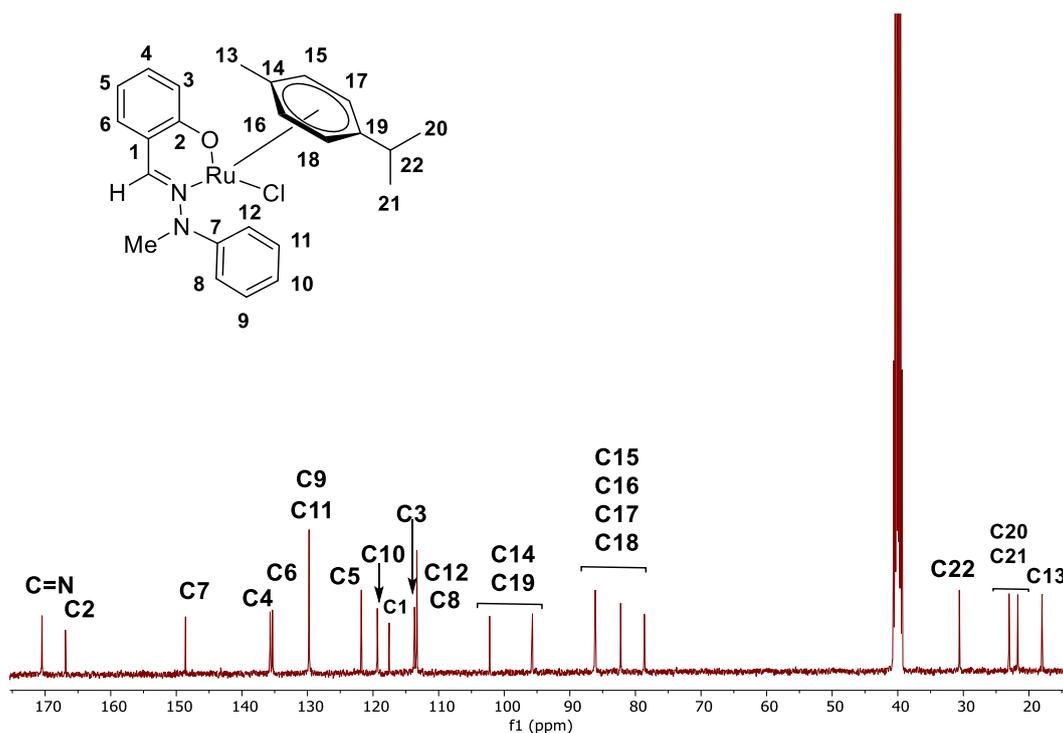
neutra debido a la coordinación del átomo de oxígeno desprotonado al centro metálico. La naturaleza neutra del complejo se confirma con la medida de conductividad,  $4,49 \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$  característica de un no-electrolito.

Por otro lado, y como cabía esperar, en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , la señal del protón imínico se desplaza 0.23 ppm a campo más bajo con respecto al ligando libre, hecho indicativo de la coordinación metal-ligando a través del par libre del nitrógeno imínico. Las señales de los protones H3, H4, H5 y H6 con respecto a los compuestos anteriores, sufren un desplazamiento a campo más alto, provocado por la coordinación del oxígeno al centro metálico. La asignación de los protones H8, H9, H11, H12 del grupo fenilo resulta compleja al observarse sus señales solapadas con los anteriores protones aromáticos nombrados.



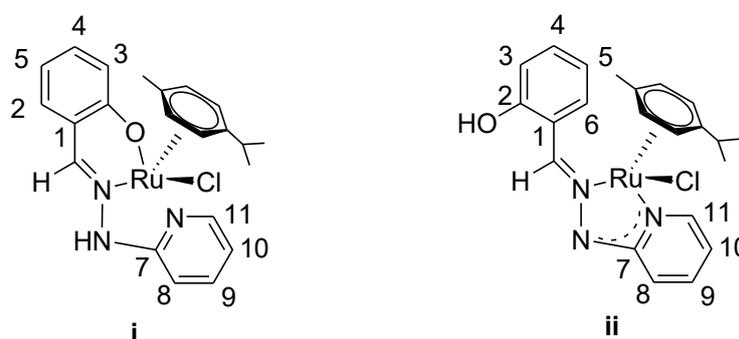
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  en DMSO del compuesto **1c**

El espectro de carbono confirma la estructura predicha y descrita a partir del análisis del espectro de RMN de protón, destacando el desplazamiento que sufre la señal del C=N de 36.19 ppm y la de C2, carbono unido al oxígeno fenólico, de 10.91 ppm respecto al ligando libre, siendo estas las que mayor desplazamiento sufren. Para el resto de señales, no se aprecia un desplazamiento de las señales destacables.



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C en DMSO del compuesto **1c**

Tras los buenos resultados obtenidos para **1c**, decidimos comprobar si, empleando similares condiciones de reacción, el ligando **a** podría resultar desprotonado en algunos de los dos grupos susceptibles, el OH o el NH, lo que, potencialmente, daría lugar a los compuestos **i** ó **ii** (Figura 6). Cabe destacar que en la mezcla de reacción que se obtuvo tras la síntesis, se obtiene cierta cantidad de rutenio reducido que se separa por filtración, y el RMN de <sup>1</sup>H se realiza al crudo de reacción una vez separado dicho rutenio.



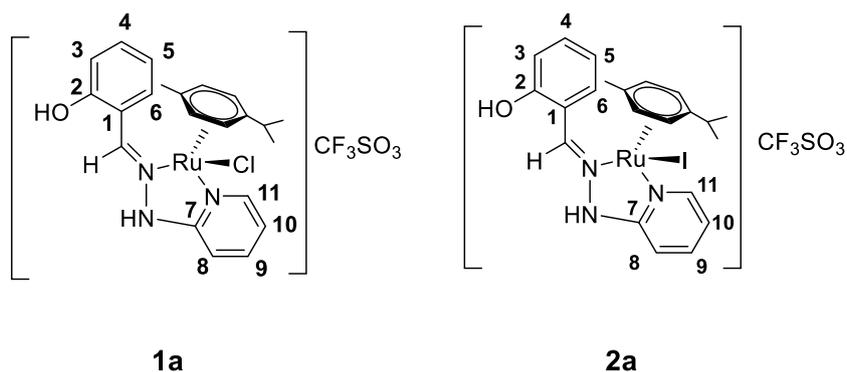
**Figura 6.** Posibles estructuras tras la desprotonación del ligando **a**

Efectivamente, el espectro de RMN de <sup>1</sup>H muestra una única señal a campo bajo indicando la desprotonación del ligando, aunque no hemos podido determinar si

está ha afectado al NH o el grupo OH. Al mismo tiempo podemos apreciar que aparecen las señales asignables al *p*-cimeno cuando se encuentra coordinado, pero también al *p*-cimeno libre, esto último concuerda con el hecho de que durante el procedimiento experimental observáramos que había rutenio reducido. Se intentó repetir la síntesis varias veces para poder caracterizarlo, pero la reacción no fue reproducible para dicho ligando.

## 4. Estudios de reactividad llevados a cabo con los complejos **1a** y **2a**

Para los compuestos **1a** y **2a**, se han realizado diferentes pruebas de reactividad, tratando, en todos los casos, de provocar o facilitar la salida del haluro de la esfera de coordinación.

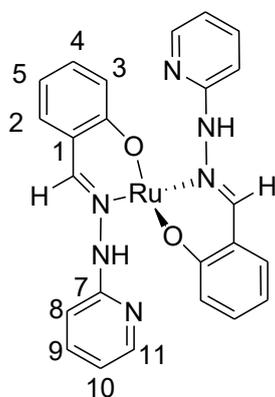


**Figura 7.** Estructura de los compuestos **1a** y **2a**

### 4.1 Reacción entre el complejo **1a** y **2a** con una sal de plata

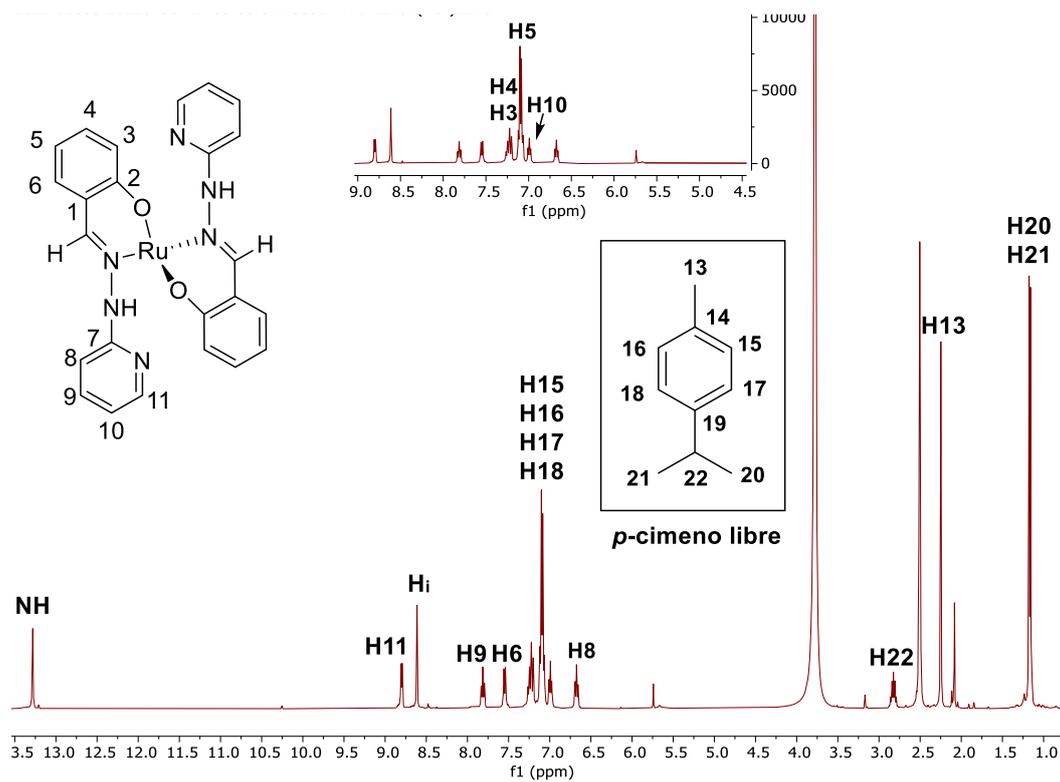
Un primer intento para extraer el haluro de la esfera de coordinación del rutenio, fue tratar los compuestos **1a** y **2a** con la sal de plata ( $\text{AgCF}_3\text{SO}_3$ ); para ello se disuelven los complejos de partida en acetona, y se le añade la cantidad estequiométrica correspondiente de la sal de plata (1:1). La mezcla de reacción se deja en ambos casos durante aproximadamente hora y media bajo atmosfera inerte y en ausencia de luz, y transcurrido el tiempo, aparece un precipitado fino de color blanco, supuestamente el haluro de plata, que filtramos a vacío sobre celita. Las aguas madres se llevan a sequedad y se realiza el RMN de  $^1\text{H}$  directamente al crudo, sin purificación.

Los espectros de RMN- $^1\text{H}$ , de ambos productos obtenidos, son similares: en ellos podemos observar que desaparecen las señales del *p*-cimeno coordinado y en su lugar se observan señales correspondientes al ligando *p*-cimeno libre, sin coordinar. La observación experimental durante el procedimiento sintético nos lleva a pensar que se ha eliminado el haluro de la esfera de coordinación del metal, y el RMN de  $^1\text{H}$  nos indica que el *p*-cimeno se ha liberado también. En el RMN de  $^1\text{H}$  se pueden observar todas las señales correspondientes a la zona del ligando hidrazona descritas anteriormente para los complejos **1a** y **2a**, lo que sugiere que de algún modo el ligando sigue coordinado. Por lo que, a la vista de las evidencias, la estructura que podemos proponer en ambos casos sería la mostrada en la figura 8, en la que el cloro y el anillo aromático de *p*-cimeno salen de la esfera de coordinación del rutenio, siendo ocupadas esas dos posiciones de coordinación por el nitrógeno imínico y el oxígeno fenólico desprotonado de otro ligando hidrazona, todo ello en una disposición tetraédrica entorno al centro metálico.

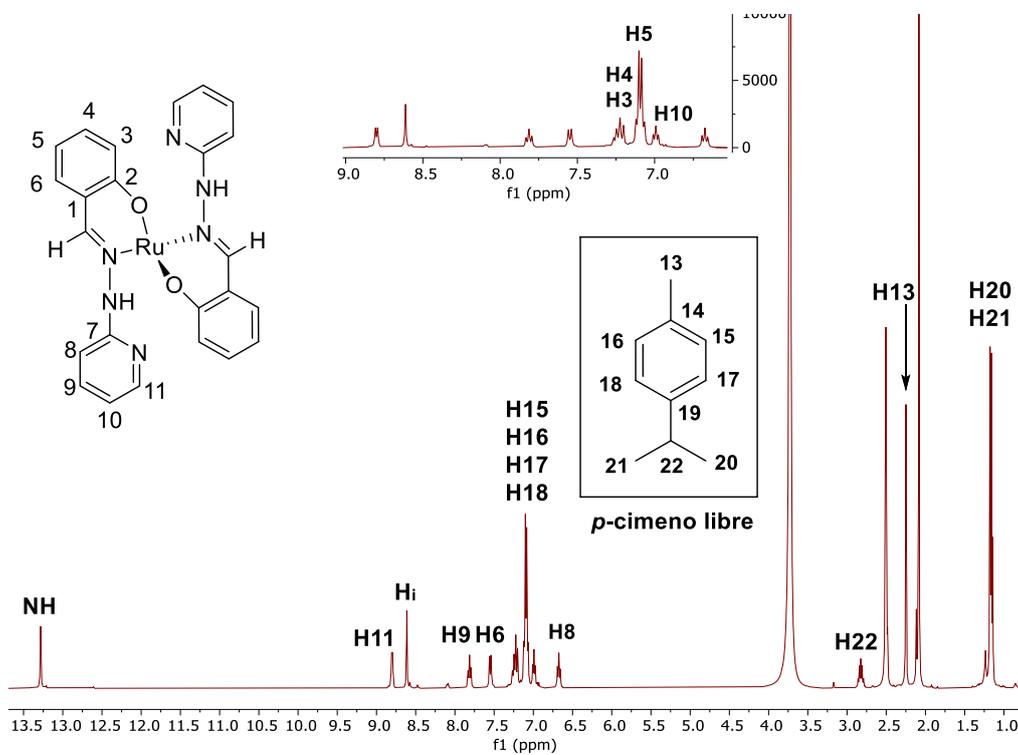


**Figura 8.** Estructura propuesta para la reacción de **1a** y **2a** con la sal de plata

Para el producto resultante de **1a**, se intentó llevar a cabo una purificación, primero por recristalización y posteriormente en columna cromatografía. Con ello se pretendía eliminar el *p*-cimeno libre y poder así, caracterizar mejor el compuesto obtenido. Los resultados mostrados tras la purificación no resultaron satisfactorios ya que bajo esas condiciones no eliminamos el *p*-cimeno y el compuesto rompía tanto en columna de gel de sílice como en alúmina neutra.



Espectro del compuesto resultado de la reacción de **1a** con  $\text{AgCF}_3\text{SO}_3$



Espectro del compuesto resultado de la reacción de **2a** con  $\text{AgCF}_3\text{SO}_3$

# **CONCLUSIONES**

1. Los ligandos bases de Schiff **a-e** fueron sintetizados por condensación de las diferentes hidracinas con el aldehído correspondiente.
2. Los ligandos **a**, **b** y **d** se hicieron reaccionar con la sal de  $[\text{Ru}(p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$ , tras previa reacción de metátesis con triflato de plata(I), obteniendo los complejos mononucleares **1a**, **1b** y **1d**, en los que los ligandos hidrazona actúan como bidentados [N,N]. Estos compuestos, presentan una estructura de “taburete de piano” en la que el ligando hidrazona y el ligando lábil, un cloro, se encuentran actuando como las patas y el *p*-cimeno como silla. Posteriormente, se realizó la misma síntesis en presencia de tetrayodobis(*p*-cimeno)dirutenio (II), obteniendo el derivado **2a**, con la misma estructura que anteriormente comentada, pero con un yoduro como ligando lábil.
3. La síntesis llevada a cabo con los ligandos **a**, **b** y **d** no resulta efectiva con los ligandos **c** y **e**: sin embargo, la desprotonación del ligando **c** con NaOAc, y, a continuación, la reacción entre el ligando desprotonado y la sal de rutenio (II), previa reacción de metátesis con  $\text{AgCF}_3\text{SO}_3$ , da lugar al compuesto mononuclear **1c**, en el que dicho ligando se comporta como bidentado [N,O]. El resto de posiciones de coordinación del rutenio se encuentra ocupadas por un ligando Cl y un ligando areno, *p*-cimeno.
4. La reacción de los compuestos **1a** y **2a** con la cantidad estequiométrica adecuada de  $\text{AgCF}_3\text{SO}_3$ , conduce a la formación de un precipitado de  $\text{AgX}$  ( $X = \text{Cl}, \text{I}$ ) que indica que se ha extraído el haluro de la esfera de coordinación del rutenio, y tras eliminarse dicho precipitado mediante filtración, se obtiene un crudo de reacción que no ha sido posible purificar en ningún caso, pero cuya caracterización mediante RMN de  $^1\text{H}$  muestra que el anillo areno de *p*-cimeno tampoco se encuentra formando parte de la esfera de coordinación del rutenio, por lo que propone una estructura en la que el rutenio se encuentra coordinado a dos ligandos hidrazona.

1. Os ligandos bases de Schiff **a-e** foron sintetizados por condensación das diferentes hidracinas có aldehído correspondente.
2. Os ligandos **a**, **b** e **d** fixéronse reaccionar coa sal de  $[\text{Ru}(p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$ , tras previa reacción de metátese con triflato de prata(I), obtendo os complexos mononucleares **1a**, **1b** e **1d** con ligandos hidrazona, que actúan como bidentados [N,N]. Estes compostos, presentan unha estrutura de “taburete de piano” na que o ligando hidrazona e o ligando lábil, un cloro, se atopan actuando como as patas e o *p*-cimeno como silla. Posteriormente, realizouse a mesma síntese en presenza de tetraiodobis(*p*-cimeno)dirutenio (II), obtendo o derivado **2a**, coa mesma estrutura ca anteriormente, pero con un ioduro como ligando lábil.
3. A síntese levada a cabo cos ligandos **a**, **b** e **d** non resulta efectiva cós ligandos **c** e **e**: sen embargo, a desprotonación do ligando **c** con NaOAc, e, a continuación, a reacción entre o ligando desprotonado e a sal de rutenio(II), previa reacción de metátesis con  $\text{AgCF}_3\text{SO}_3$ , da lugar ó composto mononuclear **1c**, no que dito ligando se comporta como bidentado [N,O]. O resto de posicións de coordinación do rutenio atópanse ocupadas por un ligando Cl e un ligando areno, *p*-cimeno.
4. A reacción dos compostos **1a** e **2a** coa cantidade estequiométrica adecuada de  $\text{AgCF}_3\text{SO}_3$ , conduce á formación dun precipitado de  $\text{AgX}$  ( $X = \text{Cl}, \text{I}$ ) que indica que se eliminou o cloro da esfera de coordinación do rutenio, e tras eliminarse dito precipitado mediante filtración, obtense un cru de reacción que non foi posible purificar en ningún caso, pero cuxa caracterización mediante RMN de  $^1\text{H}$  mostra que o areno de *p*-cimeno tampouco se encontra formando parte da esfera de coordinación do rutenio, polo que se propón unha estrutura na que o rutenio se atopa coordinado a dous ligandos hidrazona.

1. Schiff base ligands **a-e** were synthesized by condensation of the different hydrazines with the corresponding aldehyde.
2. The ligands **a**, **b** and **d** were made to react with the salt of  $[\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$ , after previous metathesis reaction with silver(I) triflate, obtaining the mononuclear complexes **1a**, **1b** and **1d**, in which the hydrazone ligands act as bidentate [N,N]. These compounds, present a "piano stool" structure in which the hydrazone ligand and the labile ligand, a chlorine, are found acting as the legs and the *p*-cymene as the chair. Subsequently, the same synthesis was carried out in the presence of tetrayodobis(*p*-cymene)diruthenium (II), obtaining derivative **2a**, with the same structure as previously discussed, but with an iodide as the labile ligand.
3. The synthesis carried out with ligands **a**, **b** and **d** is not effective with ligands **c** and **e**: however, the deprotonation of ligand **c** with NaOAc, and then the reaction between the deprotonated ligand and the ruthenium(II) salt, after metathesis reaction with  $\text{AgCF}_3\text{SO}_3$ , gives rise to the mononuclear compound **1c**, in which said ligand behaves as a bidentate [N,O]. The remaining coordination positions of ruthenium are occupied by a Cl ligand and an arene ligand, *p*-cymene.
4. The reaction of compounds **1a** and **2a** with the appropriate stoichiometric amount of  $\text{AgCF}_3\text{SO}_3$ , leads to the formation of a precipitate of  $\text{AgX}$  ( $X = \text{Cl}, \text{I}$ ) which indicates that the halide has been extracted from the ruthenium coordination sphere, and after removing this precipitate by filtration, a reaction crude is obtained which has not been possible to purify in any case, but whose characterization by NMR- $^1\text{H}$  shows that the *p*-cymene arene ring is not part of the coordination sphere of ruthenium either, thus proposing a structure in which ruthenium is coordinated to two hydrazone ligands.