

Diseño y propiedades de compuestos heterolépticos derivados de Ru (η^6 -*p*-cimeno)

Autor: Jorge Lado Sanjurjo

Tesis doctoral UDC/2018

Directores: Dr. Jesús José Fernández Sánchez y Dr. Alberto Ángel Fernández López.

Programa de Doctorado en Química Ambiental y Fundamental.



UNIVERSIDADE DA CORUÑA



Memoria realizada en el grupo QUIMOLMAT de la Facultad de Ciencias de la Universidade da Coruña y en el Centro de Investigaciones Científicas Avanzadas (CICA) por D. **Jorge Lado Sanjurjo** para obtener el *Grado de Doctor* por la Universidade da Coruña.

A Coruña, a de Septiembre de 2018

Doctorando

Jorge Lado Sanjurjo

Directores

Dr. D. Jesús José Fernández Sánchez

Dr. D. Alberto Ángel Fernández López

Dr. D. **JESÚS JOSÉ FERNÁNDEZ SÁNCHEZ** y el Dr. D. **ALBERTO ÁNGEL FERNÁNDEZ LÓPEZ**, Catedráticos de Universidad pertenecientes al Departamento de Química de la Facultad de Ciencias de la Universidade da Coruña,

INFORMAN:

Que la presente memoria, titulada “**Diseño y propiedades de compuestos heterolépticos derivados de Ru (η^6 -*p*-cimeno)**” ha sido realizada por el Graduado en Química D. **Jorge Lado Sanjurjo** en el Área de **Química Inorgánica** dependiente del **Departamento de Química**, en el Laboratorio del Área de Química Inorgánica en la Facultad de Ciencias y en el Laboratorio **QUIMOLMAT 2** del Centro de Investigaciones Científicas Avanzadas de A Coruña (**CICA**) y, habiendo sido concluida, **AUTORIZAN** su presentación para optar al Grado de Doctor con *Mención de Doctor Internacional*.

En A Coruña, a de Septiembre de dos mil dieciocho

Dr. D. Jesús José Fernández Sánchez

Dr. D. Alberto Ángel Fernández López

Programa de Doutoramento en Química Ambiental e Fundamental

Acta de Tesis

El tribunal, nombrado por el Excmo. Sr. Rector de la Universidade da Coruña para calificar la tesis doctoral titulada “**Diseño y propiedades de compuestos heterolépticos derivados de Ru (η^6 -*p*-cimeno)**”, dirigidas por los Dres. D. Jesús José Fernández Sánchez y D. Alberto Ángel Fernández López, y presentada por D. Jorge Lado Sanjurjo; y constituido en el día de la fecha por los miembros que suscriben la presente Acta, una vez efectuada la defensa por el doctorando y contestadas las objeciones y/o sugerencias que se le han formulado, ha otorgado por la calificación de:

En A Coruña, a de de 2018

El Presidente,

.El Secretario,

El Vocal

Fdo.:.....

Fdo.:.....

Fdo.:.....

La presente Tesis Doctoral ha sido subvencionada con cargo al
GRC 2014/042 (Programa de Grupos de Referencia Competitiva).

Agradecimientos

La novela que te engancha día y noche, ese poema con el que te declaras a la persona que quieres, esa película con la que te agarras a las butacas del cine... Todo aquello que te emociona, TODO, lo hace por una razón muy simple: tiene un final. Lo bueno, lo malo, lo que te entristece, lo que te alegra... todo eso solo se disfruta porque sabemos que acabará en algún momento. Pero no es hasta que se acaba cuando uno puede comprender cuán trascendente en su vida es lo que ha sucedido.

Una Tesis Doctoral no es, ni mucho menos, una excepción. Es un camino extremadamente intenso, cuatro años que suponen una aventura tanto profesional como personal. Ha sido un camino que hasta que defienda esta memoria ante los que la vais a evaluar no sabré valorar justamente... de hecho puede que nunca llegue a hacerlo del todo. Pero lo importante de este camino no es el destino al que se llega, sino como se cruza y con quién. Por eso, quiero dedicar un momento para rememorar a todos los que han andado conmigo a través del mismo, y por los que he llegado hasta el final.

*Quiero agradecer, en primer lugar, a los **Profesores Jesús J. Fernández Sánchez** (Jotas) y **Alberto A. Fernández López** por aceptarme en el grupo y contratarme profesionalmente durante la práctica totalidad del periodo que he pasado en él; así como por las indicaciones dadas durante estos años y sus sugerencias, que han permitido completar este trabajo. Así mismo, extender estos agradecimientos a las otras PDIs del grupo, las **Profesoras Digna Vázquez García** y **Margarita López Torres**, por toda la ayuda ofrecida durante estos años.*

*Quiero extender este agradecimiento a todos los docentes responsables del grupo QUIMOLMAT; así como al resto de docentes del CICA, en especial a la **Profesora Monica Folgueira Otero** y a todo su equipo, por la realización de los ensayos de toxicidad con peces cebra de la presente tesis.*

*También quiero agradecer a todos los profesionales no investigadores del CICA su gran disposición a la hora de facilitarnos el trabajo, en especial a la **Dra. Alicia Latorre Fernández**.*

Fuera del CICA, quiero agradecer también a los responsables del Servicio de Apoyo a la investigación (SAI) y a la Unidad de Apoyo a la Docencia e Investigación (UADI), por los servicios prestado; a la Universidad de A Coruña en general, por el

*mismo motivo; a la Xunta de Galicia por la concesión del proyecto GRC2014/042 en base al que se me ha contratado durante la presente tesis doctoral, y a la **Fundación Inditex**, por concederme las **Becas Inditex de Estancias Predoctorales en las convocatorias de 2015 y 2017***

*I also want to thanks to **Prfs. Silvia Díez González** and **Ana Isabel Tomaz** for giving me the chance to work in two international and well-recognised universities in the world, as Imperial College London and University of Lisbon, respectively. Also thanks for their respective staff for the welcome received and allowing me to discover new perspectives, new disciplines, and improve my personal life by discovering new cultures and amazing experiences.*

*Como grupo grande que es **QUIMOLMAT** (tanto metafórica como literalmente) he tenido el inmenso honor de convivir con un montón de maravillosas personas, que de una forma o de otra han enriquecido la maravillosa experiencia vivida en los presentes años. Es justo y necesario, pues, darles mi particular y sentido homenaje en las presentes líneas.*

*Empiezo por agradecer a mis compañeros de laboratorio durante todos estos años, los **Doctores Ismael Marcos Cives** y **Oscar Armando Lenís Rojas** por todos los momentos vividos en el laboratorio. En el caso de **Isma**, agradecerle todos los consejos que me ha dado durante todos estos años, tanto dentro del laboratorio como fuera de él, y por todos los grandes momentos que hemos vivido juntos, desde la “tarta a la mufla” hasta...bueno, básicamente todos los momentos en los que ha habido comida de por medio.*

*También quiero agradecer a **Patricia Gaudino Martínez** por esos días de locos del principio y el buen rollo final, puesto que cuando más reñidos más queridos. También agradecer a **Alberto Cuquejo Cid**, **Raquel Pumares Otero** y **Lucía López Vilas**: A **Alberto**, por todas las tardes de terraza y por su contagiosa alegría (me debes un regalo por la asesoría del TFG, el norte no olvida jeje). A **Luci**, porque aunque no cayes ni debajo del agua sabes que mi vida ya no es lo mismo sin nuestro vaciles de cariño absoluto que hacía que venir al laboratorio fuera una alegría. Y a mi “padawan”, **Rachel**, porque aunque ya no tengo heredera de mi trono, no puedo estar más orgulloso de todo lo que has hecho bajo mi tutela. Me llevo tres enormes amigos, y confío en conservaros durante mucho tiempo. Agradezco también a todos los estudiantes de Grado que han pasado a lo largo de estos años por el laboratorio.*

Como han sido tantos compañeros los que tenemos en QUIMOLMAT, iré desde QUIMOLMAT 1 a QUIMOLMAT 5 ahora. Esto dará al que tenga energías para leer mis agradecimientos una perspectiva del incontable número de personas que merecen un hueco en mis recuerdos.

*Por QUIMOLMAT 1, empiezo por el **Dr Alberto García Fernández**, al que agradezco todas las cañas a 1 euro tomadas, todos los presentes traídos de esos viajes tan espectaculares que has realizado a lo largo de estos años y todos los buenos momentos vividos y consejos que me has dado a lo largo de esta etapa, tanto profesionales como personales; llevándome un gran amigo de esta etapa y el cual espero que dure mucho tiempo.*

*Agradezco también al **Dr. Juan Manuel Bermúdez García**, por todos los grandes acontecimientos que han surgido a lo largo de estos años, y todo el conocimiento sobre el mundo científico transferido.*

*Mención especial al nuevo, **Jorge Salgado**, que con sus sesiones de ukelele este último año bien se la ha ganado también, no tanto por sus trabajos con el photoshop.*

*Por QUIMOLMAT 3, agradezco a **Ramón Millán Álvarez** por todos los grandes momentos compartidos y todos los planes improvisados que hemos hecho este último año; ya que sabes que aunque nos vacilemos mutuamente es porque te aprecio un montón y te considero un gran amigo. A la **Dra. Lorena Alonso Marañón** por todas las tardes de tupper y demás grandes momentos que hemos vivido en estos años. Agradecer también a la **Dra. Cristina Pérez Caaveiro**, y especialmente a **Lucía Ageitos Castiñeiras (Chip)**, mi asesora musical particular, y una de las personas a las que más aprecio tengo dentro de QUIMOLMAT, por todo lo vivido y por lo que vendrá.*

*Por QUIMOLMAT 4, agradezco a la **Dra. Diana Martínez Matamoros, Dra. Rosa María Peña Nieto, a Dawrin Pech Puch, Almudena Saavedra Bouza y a Javier Cisneros Sureda** por todos esos cumpleaños, FiesteCICA's y demás guateques organizados, donde habéis tenido un papel muy protagonista.*

*Finalmente, por QUIMOLMAT 5, quiero agradecer a **Iago Neira García** porque, aunque a veces me saca de quicio, es un grandísimo compañero y amigo, y no puedo sino agradecerle todas las ideas de bombero, canciones y noches que eran “de tranquis” y acabábamos casi cerrando las discotecas. Al nuevo fichaje, **Paula Novo Valencia**, por toda la alegría e ilusión que lleva detrás suya, este último año me he llevado una amiga maravillosa contigo y te deseo la mejor de las suertes para esa tesis tan chula que vas a*

hacer; y a **Arturo Blanco Gómez** y **Ángel Fernández Blanco**, los saqueadores habituales de nuestras despensas a los que también les guardo un gran cariño. Pero por encima de todo, quiero hacer un agradecimiento especial a las tres personas más singulares y a las que más cariño he sacado de esta experiencia y sobre las que más ilusión me hace escribir estas líneas.

Dra. Tamara Rama García, eres la compañera de trabajo perfecta: siempre una sonrisa en la cara, independientemente de estar saturada con los Masas y los “escorpionenos”, buscando la mejor versión de sí misma y dispuesta a ayudar al prójimo en lo que sea que necesite. Sin hacer mucho ruido, consigues que todos te apreciemos, y eso dice mucho de ti. Te agradezco enormemente tu capacidad de sacar siempre el lado bueno de todo, y de tu apoyo en los momentos difíciles.

Dra. Eva María López Vidal, eres la mayor alegría que me llevo del doctorado. Tu capacidad de adaptación, de lucha, de buscar siempre el mejor resultado posible es una enorme inspiración para mí. Pero sobre todo he encontrado una gran amiga en ti, y sé que aún queda mucho por disfrutar juntos (esperemos que de viaje por otros países).

Doctora, mejor compañera, mejor amiga, y mi querida genio Olaya Domarco Álvarez.... ¿¿Queda algo por decir ya?? Este viaje lo hemos comenzado desde la carrera, y hemos llegado juntos hasta el final. Tristemente nuestros caminos definitivamente se separan, pero eso no va a borrar todos los cafés, fiestas, los Skypes desde Londres, Viena y Lisboa que tanta vida me dieron en los peores momentos, el viaje a Suiza, mi visita a Austria... y podría seguir así TODO EL DÍA. Solo puedo darte las gracias por absolutamente TODO, y que espero que te quedes en mi vida para siempre. Pd: A ver si el sulfato de quinina nos da la alegría que todos deseamos.

Por último, no quería olvidarme de todas las personas con las que ya he compartido laboratorio estos años y siguen sus caminos, viniendo a hacer alguna visita de vez en cuando. Por eso, agradezco al **Dr. Martín Regueiro Figueroa**, **Dr. Israel Carreira Barral**, **Dr. Adrián Roca Sabio**, **Dra. Leticia Naya Salgado**, **Dra. Marta Mato**, y **Katia Caamaño Chico** por todos esos momentos. Mención especial para **Laura Caneda Martínez**; ya que de todas las personas que entran en esta parte de los agradecimientos, es a la que más adoro de todos, llevándome una fantástica amiga, espero que de forma permanente.

En un plano más personal, agradecer a mi familia todo el apoyo tanto económico como moral que habéis realizado en los últimos años. Mis recuerdos también para aquellos que ya solo existen dentro de mí, anduviesen a dos o a cuatro patas.

*A todos mis amigos fuera del mundo científico, en especial al futuro profesor **Miguel Pazos Seoane** y a **Jesús Páramo Viqueira**, por ser los más colgados del mundo mundial, que es la única forma de ser los mejores amigos.*

*Al Colegio Internacional Eiris, por darme una identidad y unos principios que merecen la pena conservar, sobre todo a la profesora **Nelly Varela**, por ser una de las personas más decisivas en mi vida.*

A España y a Galicia, porque conservo la esperanza de que la increíble investigación que hacemos algún día sea reconocida por todos.

A todos aquellos que me han puesto en situaciones difíciles o me abandonaron en las mismas, ya que... ¿Qué es la vida sin desafíos?

Y por último, a la vida en sí, porque da igual lo compleja que sea a veces, estos agradecimientos son la prueba de que es maravillosa.

すべてをありがとう

ABREVIATURAS

AcOH	Ácido acético	m	multiplete
ADN	Ácido desoxirribonucleico	Me	Metil
AgCF ₃ SO ₃	Triflato de plata (I)	MHz	MegaHercio
ATR	Reflectancia total atenuada	MO	Molecular Orbital
A2780	Línea del Cáncer de ovario	m/z	relación masa/carga
ba	Banda ancha	nm	nanometro
BINAP	Bisnaftilidifosfina	NOE	Nuclear Overhauser Effect
-B(O(CH ₂) ₂ O)	Éster dietilborónico	OCDE	Organización Cooperación y Desarrollo Económico
CF ₃ SO ₃ ⁻	Ión triflato	ppm	Parte por millón (Hercios)
cm	centímetro	RMN	Resonancia Magnética Nuclear
d	doblete	RX	Rayos X
DEPT	Distorsionless Enhancement by Polarized Transfer	s	Singlete
DMSO	Dimetilsulfóxido	SAR	Structure and activity relationship
Dppe	Difosfinitenodifosfina	t	triplete
E _a	Energía de activación	t.amb	Temperatura ambiente
ESI	ElectroSpray Ionization	THF	Tetrahidrofurano
FT-IR	Fourier Transformed Infrared	TMEDA	
FDA	Food and Drug Administration	tv	Triplete Virtual
HSA	Human seroalbumin	v/v	Concentración volumen/volumen
HOMO	Highest Occupied MO	Vdpp	1,1-Bis(difenilfosfino)etileno
IC50	Índice citotóxico medio	WAAMO	Wheel and Axle Metal Organic
IF	Intensity fluorescence	δ	Desplazamiento químico (RMN)
IF ₀	Initial Intensity fluorescence	Δ	Variación de la temperatura
^x Jyz	Constante de acoplamiento	η ^x	Hapticidad de un compuesto
K _D	Constante dinámica	λ	Longitud de onda
K _s	Constante estática	μL	Microlitro
L	Ligando	μM	Micromolar
LD50	Dosis Letal media	ν _{as}	Vibración asimétrica
LOEC		ν _s	Vibración simétrica
LUMO	Lowest Unoccupied MO	ν	Vibración
M	Metal/ Concentración Molar	σ	Enlace sencillo

ÍNDICE DE CONTENIDOS

I. Introducción	1
I.1: Arenos: Introducción general.	2
I.1.1: Química Organometálica: Conceptos básicos.	2
I.1.2: Complejos con ligandos areno.	3
I.1.3: Aplicación de los arenos de rutenio (II) como metalofármacos en terapia contra el cáncer.	9
I.1.3.1: Historia de los metalofármacos antitumorales: del platino al rutenio.	9
I.1.3.2: Propiedades del rutenio como antineoplásico.	11
I.1.3.3: Arenos de rutenio (II) como compuestos antitumorales.	14
I.1.4: Otras aplicaciones de los complejos de rutenio (II) con arenos.	16
I.1.4.1: Activación de enlaces C-H en reacciones de acoplamiento cruzado C-C, C-N y C-O	16
I.1.4.2: Materiales cristalinos <i>rueda-eje</i> metaloorgánicos (WAAMO) rígidos.	19
I.1.4.3: Autoensamblaje supramolecular dirigido por centros metálicos.	21
I.2: Compuestos ciclometalados	24
I.2.1: Definición de compuesto ciclometalado.	24
I.2.2: Características de los compuestos ciclometalados.	25
I.2.2.1: Naturaleza del metal.	25
I.2.2.2: Naturaleza del átomo donador.	25
I.2.2.3: Naturaleza del carbono metalado.	26
I.2.2.4: Denticidad del ligando.	28
I.2.3: Síntesis de los compuestos ciclometalados.	28
I.2.3.1: Activación C-H: reacción de ciclometalación estándar.	28
I.2.3.2: Activación C-M: Transmetalación.	31
I.2.3.3: Activación C-Heteroátomo.	32
I.2.4: Reactividad de los compuestos ciclometalados.	33

I.3: Fosfinas y su reactividad: Funcionalización post-coordinación a centros metálicos.	35
I.3.1: Fosfinas como ligandos.	35
I.3.1.1: Monofosfinas.	35
I.3.1.2: Difosfinas.	37
I.3.1.3: Trifosfinas.	39
I.3.2: Activación de fosfinas por coordinación: funcionalización post-coordinación.	39
I.4: Referencias	44
II. Antecedentes, objetivos y técnicas experimentales	53
II.1: Antecedentes y objetivos.	54
II.2: Técnicas experimentales.	57
II.3: Referencias.	61
III. Compuestos ciclometalados de η-6-p-cimeno-rutenio (II) derivados de iminas simples y dobles.	63
III.1: Síntesis de las iminas a-p.	64
III.2: Síntesis de los compuestos ciclometalados 1a-1p.	74
III.3: Compuestos ciclometalados de Ru derivados de los ligandos bidentados a-d.	86
III.4: Compuestos ciclometalados de Ru derivados de los ligandos bidentados e-m: regioselectividad de la ciclometalación.	96
III.5: Compuestos ciclometalados de Ru derivados de los ligandos tetradentados n-p.	106
III.6: Referencias.	114
IV. Adiciones nucleófilas tipo Michael sobre el complejo Ru-Vdpp	115
IV.1: Síntesis del precursor Ru-Vdpp.	116
IV.2: Adición nucleófila de derivados nitrogenados sobre el enlace etileno del complejo Ru-Vdpp.	117
IV.3: Obtención del precursor Ru-Vdpp.	127

IV.4: Adiciones nucleófilas C-N sobre el doble enlace de la 1,1-bis(difenilfosfino)etileno (vdpp) con heterociclos saturados, heterociclos insaturados e hidracinas.	132
IV.5: Referencias.	144
V. Ensayos biológicos de los compuestos sintetizados y evaluación de su potencial aplicación biológica.	145
V.1: Consideraciones generales.	146
V.2: <i>Screening</i> de estudios <i>in vitro</i> de los los derivados de adiciones nucleófilas a Ru-Vdpp.	146
V.2.1: Introducción.	146
V.2.2: Procedimiento experimental.	147
V.2.3: Discusión de resultados.	148
V.3: Estudio de toxicidad <i>in vivo</i> usando el pez cebra (<i>Danio rerio</i>) como modelo de estudio.	149
V.3.1: Introducción.	149
V.3.2: Procedimiento experimental	150
V.3.3: Discusión de resultados.	150
V.4: Estudios de interacción con seroalbúmina humana (HSA): Determinación de la constante de asociación por fluorescencia.	154
V.4.1: Introducción	154
V.4.2: Procedimiento experimental	154
V.4.3: Discusión de resultados	155
V.5: Referencias	158
VI. Conclusions	159
VII. Anexos	163

Resumen

En la presente Tesis Doctoral, se ha explorado por un lado las propiedades de la reacción de ciclometalación de ligandos tipo Base de Schiff con distintos sustituyentes en el anillo metalado, y por otro la adición nucleófila tipo Michael de diversos N-nucleófilos a la 1,1-Bis(difenilfosfina)etileno coordinada a un centro metálico; empleando en ambos sistemas un centro metálico de rutenio (II), con un h⁶ ligando de *p*-cimeno. Se ha llevado a cabo para algunos productos de adición nucleófila un estudio biológico; con el fin de determinar si podrían funcionar como agentes antineoplásicos.

La determinación estructural de cada uno de los compuestos fue llevada a cabo mediante espectrometría de masas, RMN de ¹H, ¹³C, DEPT-135 y, en los casos que fuera necesario, ³¹P, y FT-IR. A mayores, en los compuestos en los que fue posible obtener monocristales aptos para estudiar, se realizó difracción de Rayos X de los mismos para la resolución absoluta de la estructura. En algunos compuestos, se ha estudiado la actividad *in vitro* frente a distintas líneas del cáncer humano, e *in vivo*, empleando como modelo experimental el pez cebra. Además, se ha estudiado la interacción de estos compuestos con la HSA.

Tanto los productos de ciclometalación como los de adición nucleófila han permitido obtener una nueva perspectiva de los aspectos estructurales y de reactividad de sendas reacciones cuando se realizan con un agente metalante más inerte que el paladio, como es el *p*-cimenorutenio (II). En el caso particular de las adiciones, se ha podido descubrir que la funcionalización post-coordinación de la 1,1-Bis(Vinildifenilfosfina) modula la actividad tanto *in vitro* como *in vivo* del complejo original, abriendo nuevas posibilidades a la modulación del potencial metalofármaco; así como su interacción con diversas moléculas diana, como la HSA.

Resumo

Na presente Tese de Doutoramento, explorouse por unha banda as propiedades da reacción de ciclometalación de ligandos tipo Base de Schiff con distintos substituintes no anel metalado, e pola outra a adición nucleófila tipo Michael de varios N-nucleófilos á 1,1-Bis(vinildifenilfosfina) coordinada a un centro metálico; empregando en ambos sistemas un centro metálico de rutenio (II), con un η^6 ligando de p-cimeno. Para algúns produtos de adición nucleófila levouse a cabo estudos biolóxicos, co gallo de determinar a súa empregabilidade coma axentes antineoplásicos.

A determinación estrutural de cada composto realizouse por espectrometría de masas, RMN de ^1H , ^{13}C , DEPT-135 e, cando cómpre, ^{31}P , e FT-IR. A maiores, cando for posible obter monocristais aptos para estudiaren, realizouse difracción de Rayos X dos mesmos para a resolución absoluta da estrutura. Nalgúns compostos, estudiouse a actividade *in vitro* fronte diferentes liñas do cancro humano; e *in vivo*, empregando coma modelo experimental o peixe zebra. Ademáis, estudiouse a interacción destes compostos coa HSA.

Tanto os produtos ciclometalados coma os das adicións nucleófilas permitiron obter unha nova perspectiva dos aspectos estruturais e de reactividade de ambas dúas reaccións cando realizáanse cun axente metalante máis inerte có paladio, coma o p-cimenorutenio (II). No trocante as adicións, descubriuse que a funcionalización post-coordinación da 1,1-Bis(Vinildifenilfosfina) modula a actividade tanto *in vitro* coma *in vivo* do complexo orixinal, abrindo novas posibilidades á modulación do potencial metalofármaco; así coma a súa interacción con diversas moléculas diana, coma a HSA.

Abstract

In this PhD memory, Schiff-Based with a variety of aromatic-metalated-ring substitutes ligands by one hand and coordinated 1,1-Bis(diphenylphosphine)ethylene-N-Nucleophilic Michael Addition was explored, using as a metallic center ruthenium (II) in both studies, with a h^6 p-cymene ligand. Biological studies were carried for some nucleophile additions products, with the aim of determine their worthy as an antineoplastic agents.

Structural elucidation of each compound were obtained by Mass Spectroscopy, NMR- ^1H , ^{13}C , DEPT-135 and, where it was necessary, ^{31}P ; and FT-IR. Additionally, in the occasions where it was posible of obtain valid monocrystals, X-Ray Diffraction for full resolution of the structure. In some compounds, *in vitro* and *in vivo* essays were made, using a variety of cancer human cell lines for *in vitro*, and zebrafish experimental model for *in vivo* essays. Futhermore, HSA interaction of these compounds were studied.

Either cyclometalated or nucleophile additions products gives a new insight into structural and reactivity of both procesures in presence of an palladium more inert metallant agent, as p-cymeneruthenium (II) is. To Whom nucleophilic additions concern, post-coordination functionalization of 1,1-Bis(Vinyldiphenylphosphine) changes either *in vitro* or *in vivo* activity from original complex, providing new opportunities to the modulation of the new metallodrug; also their interaction with target molecules as HSA.

I. INTRODUCCIÓN

I.1. Arenos: Introducción general

I.1.1 Química Organometálica: Conceptos Básicos

La Química Organometálica se concibe como la disciplina que estudia aquellos compuestos que presentan, como mínimo, un enlace entre un átomo de carbono de un ligando y un átomo de un metal¹; entendiéndose por metal todo aquel que presente una electronegatividad menor que la del carbono². Si bien presentan esta propiedad los carburos y cianuros metálicos, por convención, no entran dentro de esta definición.



Figura 1: Distribución de carga en un enlace organometálico.

Este enlace principalmente es de tipo covalente. Muchos de los compuestos organometálicos de los metales de transición cumplen la llamada regla de los 18 electrones³ formulada a principios de siglo XX.

Una de las clasificaciones de compuestos ciclometalados más extendidas es en función del número de átomos de carbono contiguos del ligando que se enlazan de forma simultánea a un mismo centro metálico. El término que se usa para definir esta propiedad es la hapticidad (η^x). Los más sencillos son los de hapticidad 1 (es decir, η^1), y pueden presentar un enlace simple^{4,5,6}, doble^{7,8a} (conociéndose como carbenos (**Figura 2 Inferior**) o triple^{8b} (en este caso, carbinos) Los compuestos organometálicos η^1 fueron los primeros compuestos organometálicos sintetizados, siendo el primer ejemplo en la bibliografía el líquido de Cadet, que data del siglo XVIII. (**Figura 2 Superior**).

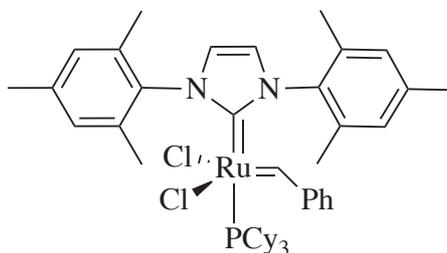


Figura 2: Síntesis del líquido de Cadet como ejemplo de ligando organometálico con hapticidad 1 (figura superior)⁴ y catalizador de Grubbs como ejemplo de complejo de carbeno (figura inferior)⁸.

Introducción

Sin embargo, el interés de la comunidad científica en esta disciplina comenzó a desarrollarse con las síntesis de los compuestos organometálicos con ligandos de hapticidad 2, como la sal de Zeise, y superiores (**Figura 3**).

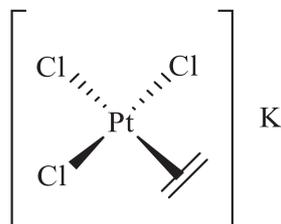


Figura 3: Estructura de la sal de Zeise.

El más trascendental de todos, y que marcó el auge de esta disciplina, fue la síntesis del ferroceno realizada por Pauson y Kealy⁹ y cuya estructura establecieron Woodward y Wilkinson¹⁰. Este hallazgo permitió, entre otras cosas, elucidar la estructura de los complejos de arenos (η^6)¹¹, en los cuales se centrará el presente trabajo de doctorado (**Figura 4**).

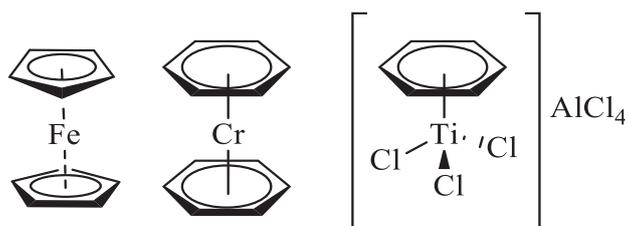


Figura 4: A la izquierda, la estructura del ferroceno, primer compuesto organometálico de alta hapticidad (η^5). En el centro y la derecha, dos ejemplos de complejos de arenos.

I.1.2 Complejos con ligandos areno

Los complejos con ligandos areno son compuestos organometálicos en los que seis átomos de carbono del ligando se enlazan de forma simultánea al mismo centro metálico. Los carbonos suelen proceder de un anillo aromático, ya que electrónicamente es el tipo de ligandos más estable¹². En 1956¹³ se acuñó el término *compuesto sandwich* para describir a aquellos complejos en los que dos anillos planos se intercalan con el centro metálico.

El bis(benceno)cromo fue el primer areno tipo *sandwich* con un ligando de hapticidad η^6 que se sintetizó. Fue sintetizado en 1956 por Fischer¹⁴ haciendo reaccionar, en condiciones de alta presión y temperatura, cloruro de cromo(III) y cloruro de aluminio en disolución de benceno, seguido de la reducción del catión resultante con ditionito sódico (**Figura 5**).

Introducción

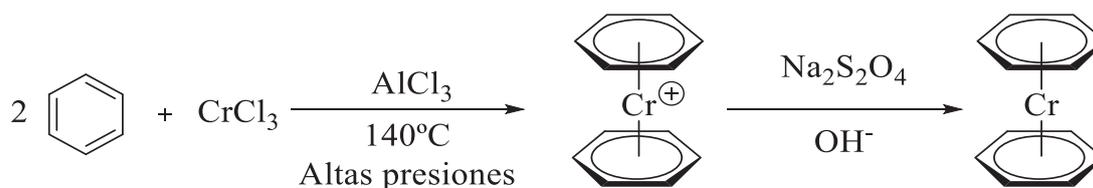


Figura 5: Obtención del bis(benceno)cromo propuesta por Fischer en 1956.

Del estudio del enlace metal-areno, aplicando la Teoría de Orbitales Moleculares, puede deducirse que hay una transferencia de carga de los HOMO del anillo aromático hacia los LUMO del átomo metálico, lo que implica que el anillo pierde su aromaticidad tras la coordinación¹⁵ (**Figura 6**).

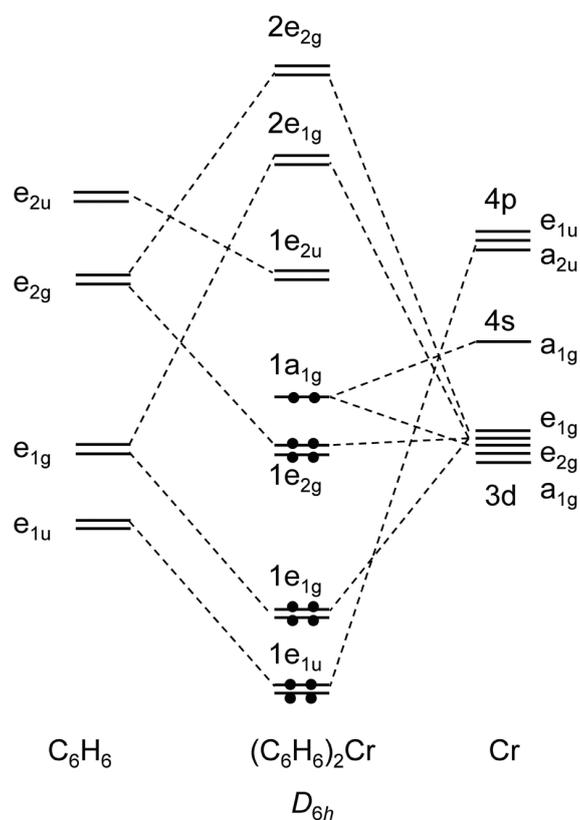


Figura 6: Diagrama de orbitales moleculares del bis(benceno)cromo, extraído directamente de la fuente (se han omitido los orbitales del grupo de los ligandos de simetría a_{1g} y a_{2u} para simplificar el diagrama)¹⁹.

No obstante, la mayoría de los complejos descritos en la bibliografía se componen de un areno y otros ligandos, completando los 18 electrones, a los cuales se les conoce como *compuestos semisandwich*^{16a}. Cuando, además del areno el complejo presenta otros tres ligandos sencillos se habla de estructura tipo *taburete de piano* (**Figura 7**).

Introducción

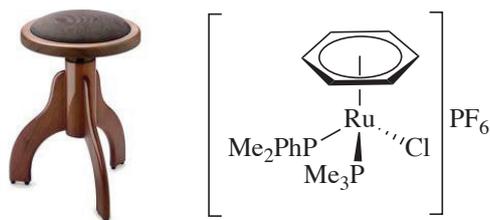


Figura 7: A la izquierda, un taburete de piano, a modo de ilustración gráfica. En la derecha, ejemplo de complejo areno de rutenio(II), cuyo parecido con el anterior taburete justifica la nomenclatura.

Debido a la distribución electrónica del enlace se puede considerar que el areno ocupa tres posiciones de coordinación del átomo del metal por lo que los compuestos tipo *taburete de piano* presentan una geometría octaédrica en el centro metálico. Sin embargo, se ha aceptado considerar que el enlace con el areno ocupa una única posición de coordinación efectiva, lo que permite acuñar el término geometría *pseudotetraédrica*. Esta condición se mantiene frecuentemente en la bibliografía, incluso en aquellas situaciones con geometrías múltiples (**Figura 8**)^{16b,16c}.

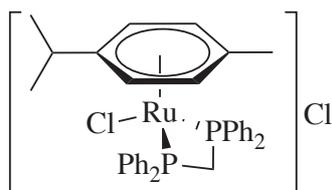


Figura 8: Ejemplo de areno de rutenio en el que se considera que el anillo aromático ocupa una posición de coordinación, generando una geometría pseudotetraédrica.

Los ligandos que acompañan al anillo en los compuestos *semisandwich* suelen ser de carácter lábil, al menos alguno de ellos. Por esto, en disolución, los complejos tienden a presentar un comportamiento fluxional, debido a que generan un intermedio de reacción por pérdida de uno de estos ligandos lábiles y pueden invertir su configuración a través de un estado de baja energía de activación (inferior a 15 kcal/mol)¹⁷(**Figura 9**).

Introducción

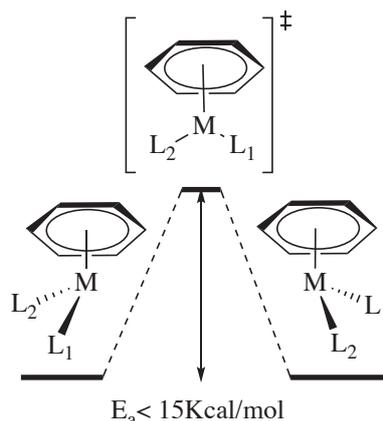


Figura 9: Barrera de inversión de los compuestos semisandwich, aplicada a un areno metálico.¹⁷

En aquellos casos en que el complejo no es capaz de completar los 18 electrones, tiende a formar dímeros. Uno de los más conocidos es el dímero de dicloro(*p*-cimeno)rutenio(II)¹⁸, utilizado como producto de partida en el presente trabajo de doctorado (**Figura 10**), que contiene un anillo de *p*-cimeno (único isómero de la familia de los cimenos de origen natural). Dicho complejo fue obtenido en 1974 por Smith¹⁹, mediante la deshidrogenación del α -felandreno con tricloruro de rutenio en etanol.

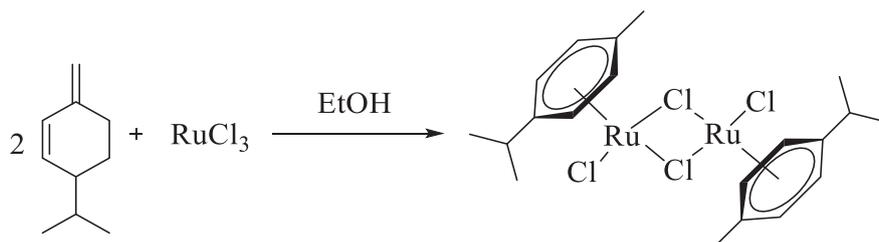


Figura 10: Obtención de $[\text{Ru}(\textit{p}\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$.

Esta estrategia sintética se emplea aún en la actualidad, en la síntesis de arenos de rutenio(II). En la bibliografía se encuentran diversos ejemplos en los cuales el anillo está funcionalizado de múltiples formas²⁰ (**Figura 11**).

Introducción

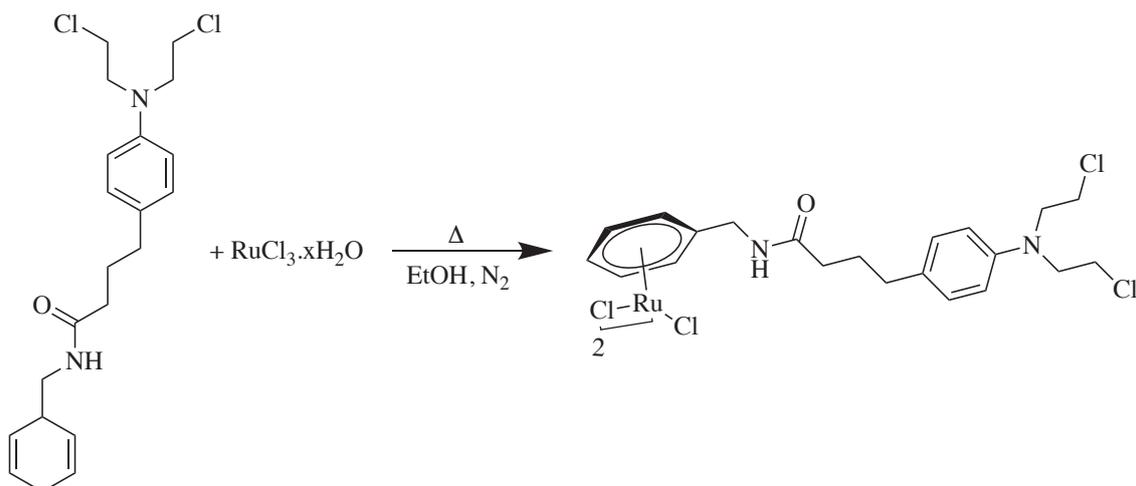


Figura 11: Ejemplo de obtención de arenos de rutenio(II) con el anillo funcionalizado.

Los arenos metálicos presentan una reactividad muy diversa. En primer lugar, la reactividad puede afectar al propio anillo de areno, tal y como demostraron a finales de los años 50 Nicholls y Whiting. Por ejemplo, algunos desplazamientos nucleofílicos se vuelven muy asequibles tras la coordinación (**Figura 12 Superior**). No obstante, la estrategia más convencional para modificar el anillo aromático, a día de hoy, sigue siendo el intercambio de ligando areno, como consiguieron ellos mismos intercambiando una unidad de tolueno por otra con *N,N*-dimetilaminina, con buenos rendimientos(**Figura 12 Inferior**)²¹.

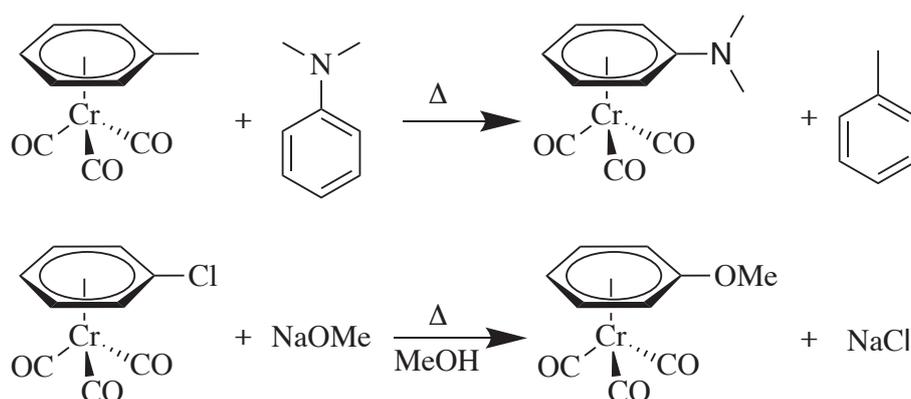


Figura 12: Ejemplos de reactividad del areno coordinado al centro metálico.

Sin embargo, y dada la inercia del anillo areno coordinado, el tipo de reacciones que los compuestos *semisandwich* experimentan con más frecuencia afecta a los ligandos que ocupan las posiciones de coordinación restantes. En ese sentido, existen un gran número de referencias bibliográficas donde los compuestos *semisandwich* presentan coligandos adicionales que coordinan a través de átomos donadores de nitrógeno²²,

Introducción

oxígeno²³, azufre²⁴ o fósforo²⁵ (**Figura 13**), que suelen ser incorporados al centro metálico mediante reacciones de sustitución.

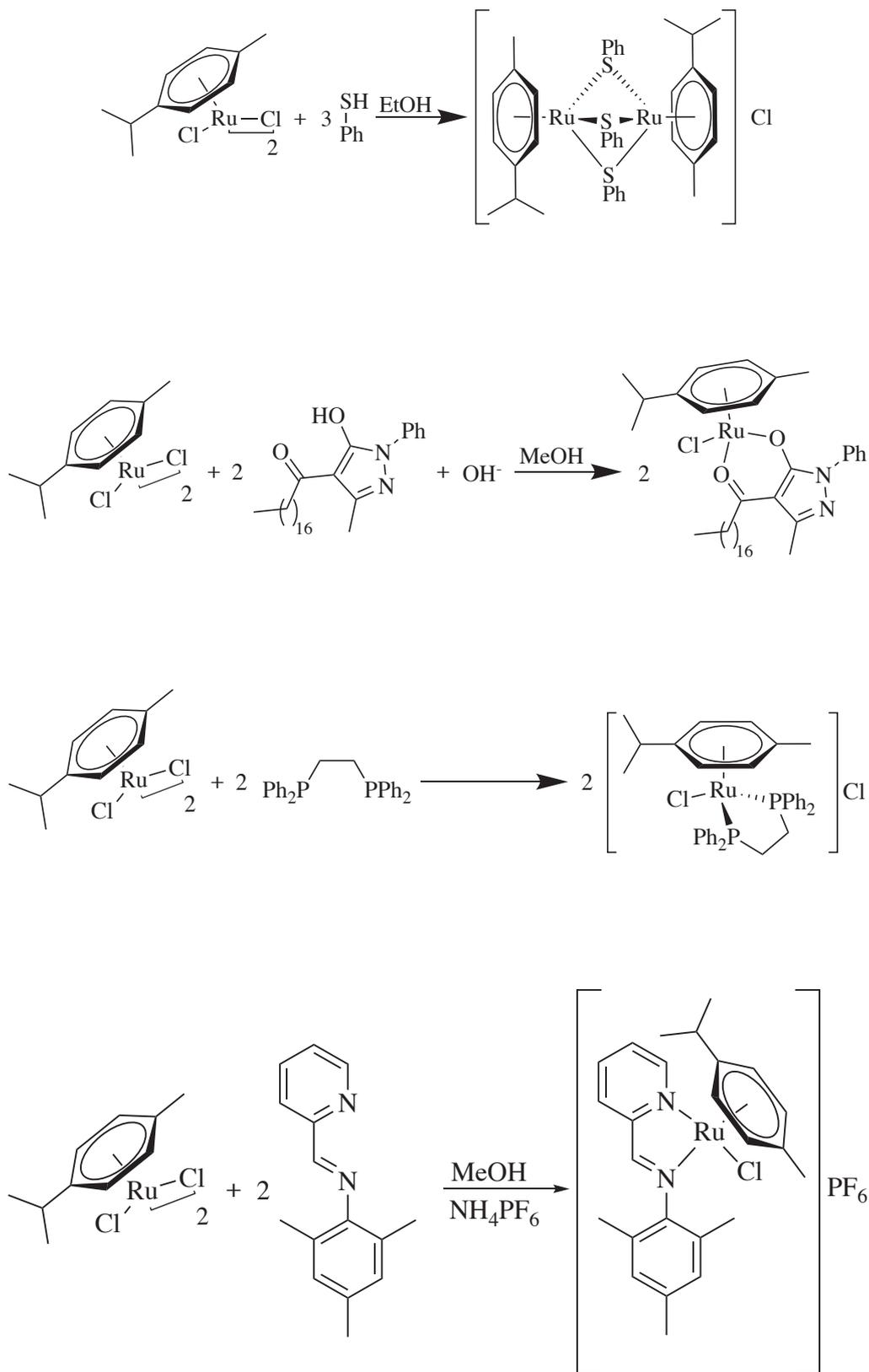


Figura 13: Ejemplos de diferentes reacciones de sustitución de coordinación de $[Ru(p\text{-cimeno})Cl]_2$ con bases de Lewis con distintos átomos dadores

Introducción

I.1.3 Aplicación de los arenos de rutenio(II) como metalofármacos en terapia contra el cancer.

I.1.3.1 Historia de los metalofármacos antitumorales: del platino al rutenio

El cáncer, según la Agencia Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de América, puede definirse como el crecimiento incontrolado de las células de una región del organismo de un ser vivo. Actualmente, es una de las principales causas de muerte en los países del primer mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que, en la actualidad, el 50% de la población mundial es susceptible de contraer la enfermedad, estimándose que causará más de 13 millones de muertes al año en 2030²⁶.

En 1965²⁷, mientras estudiaban la influencia de la aplicación de un campo eléctrico en los procesos de crecimiento de la *Escherichia Coli*, Rosenberg y Van Camp observaron que concentraciones de 1-10 ppm de $[\text{PtCl}_6](\text{NH}_4)_2$ (**Figura 14 izquierda**) en el medio de cultivo inhibían el proceso de replicación del ADN. Este impactante hallazgo les llevó a estudiar si esta propiedad podía aplicarse a organismos más complejos y poder detener la replicación celular en células cancerosas.

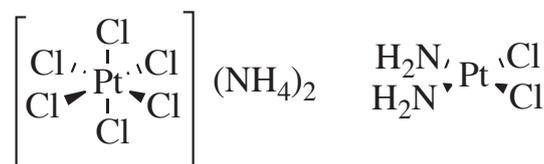


Figura 14: A la izquierda, hexacloroplatinato(IV) de diamonio, inhibidor del proceso de división celular de la *E. Coli*. A la derecha, el *cis*-platino, el primer complejo empleado como fármaco antitumoral.

Por ello, estudiaron el proceso de inhibición de una serie de complejos de Pt(II) y Pt(IV) sobre las líneas celulares del sarcoma 180 y de leucemia L1210²⁸, así como ensayos *in vivo* en ratones. Obtuvieron dos compuestos que presentaron los resultados deseados: el *cis*-diamminodicloroplatino(II) (**Figura 14 derecha**) (comúnmente conocido como *cis*-platino) y el *cis*-diamminotetracloroplatino(IV) Ya que el primero es más estable que el segundo, se decidió que era el más interesante para la investigación clínica.

No fue hasta los años 70 cuando Barton y Lippard propusieron un mecanismo de actuación para este nuevo fármaco^{29, 30}, de manera que el *cis*-platino actúa como agente

Introducción

alquilante, coordinando de forma covalente con las bases púricas de la hélice del ADN, acortando la doble hélice e impidiendo que pueda replicarse en la célula; lo cual causa la muerte celular. (Figura 15)³¹.

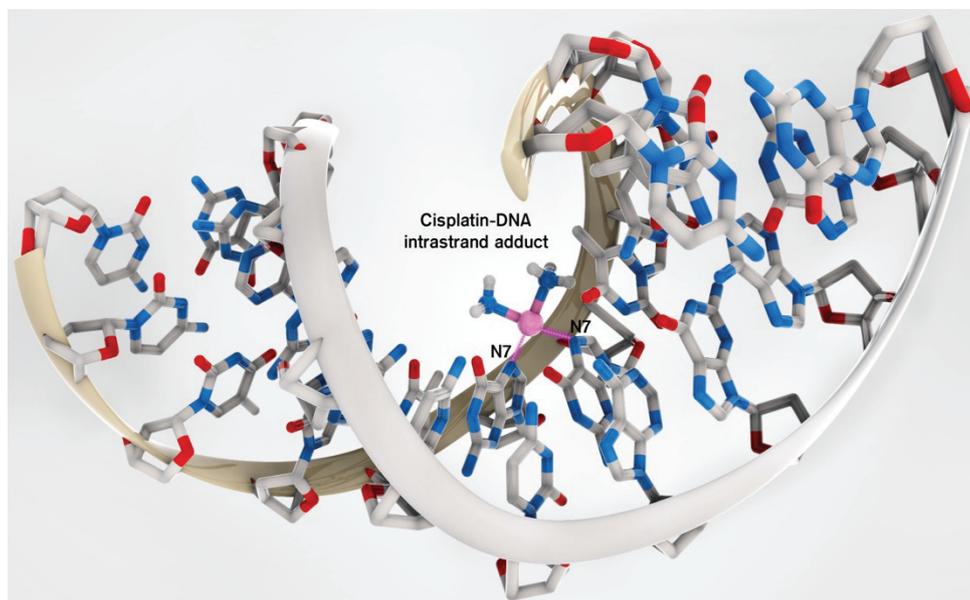


Figura 15: Ilustración que muestra el mecanismo de actuación del cis-platino, coordinando de forma covalente al ADN a través de las bases púricas³¹.

El *cis*-platino fue aprobado por la FDA como fármaco en 1978, naciendo así el primer **metalofármaco antitumoral**. Estos compuestos se definen como todos aquellos compuestos de interés farmacológico cuyo principio activo contiene al menos un centro metálico³².

El *cis*-platino aún a día de hoy, ya sea inoculado solo o en combinación con otro tratamiento, sigue siendo uno de los fármacos más utilizados en el mundo, si bien la FDA aprobó otros dos metalofármacos³³ con platino: el carboplatin³⁴ y el oxaliplatin³⁵, los cuales presentan mejoras en la farmacodinámica y farmacocinética respecto al metalofármaco de partida.

Por desgracia, el *cis*-platino tiene inconvenientes: dado que se asume que su mecanismo de acción radica en coordinarse al ADN de las células, esto implica que carece de selectividad sobre las células cancerígenas, pudiendo interferir en cualquier célula del organismo. Esto causa la gran mayoría de los efectos secundarios que produce el tratamiento con anticancerígenos, como pérdida del cuero cabelludo, vómitos, mareos, fallos orgánicos y, en casos extremos, coma y muerte. Como factor añadido, el efecto de

Introducción

los metalofármacos se diluye en el tiempo; ya que, incluso con una respuesta inicial positiva, el propio organismo genera defensas frente al compuesto administrado³⁵.

Por todos estos motivos, es imprescindible la búsqueda de nuevos metalofármacos, con nuevos centros metálicos con mayor versatilidad que los derivados de platino y que permitan modular la selectividad y la eficacia del fármaco. En este contexto, el rutenio se ha propuesto como uno de los principales metales de transición empleados en los últimos metalofármacos que han entrado en fase II recientemente^{36,37}: el NAMI-A, sintetizado por primera vez por Sava, y el KP1019, sintetizado por Keppler (Figura 16).

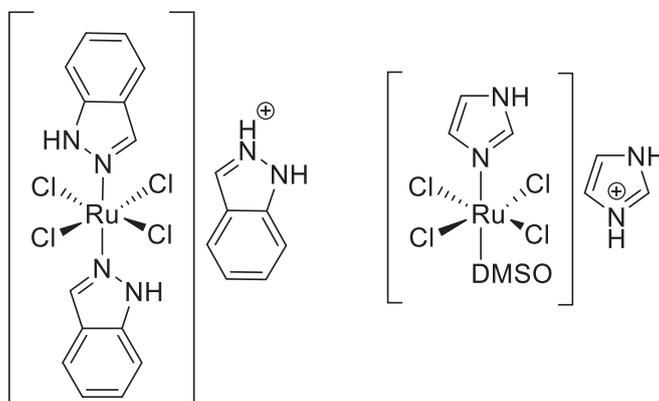


Figura 16: A la izquierda, la estructura del KP1019³⁶. A la derecha, el NAMI-A35.

I.1.3.2 Propiedades del rutenio como antineoplásico.

La elección del rutenio como centro metálico para la búsqueda de metalofármacos de nueva generación no es arbitraria. De hecho, existen tres razones principales que justifican esta decisión.

La primera de ellas es que, al igual que los complejos de Pt(II), los complejos de rutenio son de carácter inerte, y por tanto poseen una cinética de intercambio de ligandos lenta. Esto confiere a estos productos estabilidad a nivel fisiológico, impidiendo que sucedan reacciones competitivas a mayor velocidad que el enlace al ADN.

La segunda de ellas radica en su estructura electrónica. A diferencia de los complejos de platino(II) que presentan geometría planocuadrada³⁸, los complejos de rutenio tienden a formar estructuras octaédricas en diversos estados de oxidación accesibles en condiciones fisiológicas, siendo los más habituales el Ru(II) y el Ru(III).

Introducción

De hecho, se ha propuesto un mecanismo de actuación denominado *activación por reducción*. En este mecanismo, el fármaco se inyecta como Ru(III), en calidad de profármaco y, dado que el consumo de nutrientes que las células cancerosas requieren en la división celular es mayor, estas células presentan un menor consumo de oxígeno (fenómeno conocido como hipoxia)³⁹ y, en consecuencia, dependen mucho de la glucólisis para generar energía; lo que conlleva que el interior celular esté a un pH inferior respecto a una célula sana⁴⁰. Estas diferencias metabólicas generan un potencial electroquímico inferior respecto a las células normales, lo que permite que el Ru(III) se reduzca a Ru(II); siendo este ya el metalofármaco que interactuará con el ADN. Precisamente el NAMI-A funciona por este mecanismo, combinado con procesos de hidrólisis⁴¹.

Finalmente, el rutenio es, electrónicamente y biológicamente, un metal similar al hierro; que es el uno de los metales más influyentes en los procesos biológicos, por no decir el más relevante. Esto es importante porque los complejos de hierro presentes en el torrente sanguíneo son aductos de dos proteínas imprescindibles para la supervivencia de los organismos celulares: la transferrina y la seroalbúmina humana (HSA). Esto es de vital importancia, debido a que las células cancerígenas tienen un mayor requerimiento de hierro para mantener el ritmo de crecimiento de las mismas; por lo que la afinidad por la HSA y la transferrina puede estar relacionada con la mayor selectividad de los fármacos de rutenio respecto a los de platino.

La transferrina⁴² es una glicoproteína, de aproximadamente 80 kDa, formada por una cadena simple de polipéptidos que posee dos centros de unión específicos para el hierro(III) compuestos por dos tirosinas, un aspartato, un carbonato bidentado y dos histidinas⁴³, los cuales resultan ser críticos en la unión con el hierro(III). La función principal de la transferrina es el transporte del hierro en la sangre, si bien puede admitir otros iones metálicos en surcos secundarios de la proteína⁴⁴.

Dado el parecido del rutenio con el hierro, Keppler demostró que los complejos de rutenio(III) podían sustituir en los centros de unión específicos al hierro(III)⁴⁵, aunque también pueden ocupar posiciones secundarias en la proteína⁴⁶.

Este comportamiento es similar en la seroalbúmina humana; aunque, al ser una proteína no específica, puede competir con otros centros metálicos presentes en el organismo⁴⁷. Keppler determinó por difracción de rayos X los modos de unión del

Introducción

KP1019 a la seroalbúmina humana, confirmando que los complejos de rutenio(III) pueden tener hasta doce puntos de unión ⁴⁸, mientras que el *cis*-platino sólo presenta cinco ⁴⁹ (**Figura 17**).

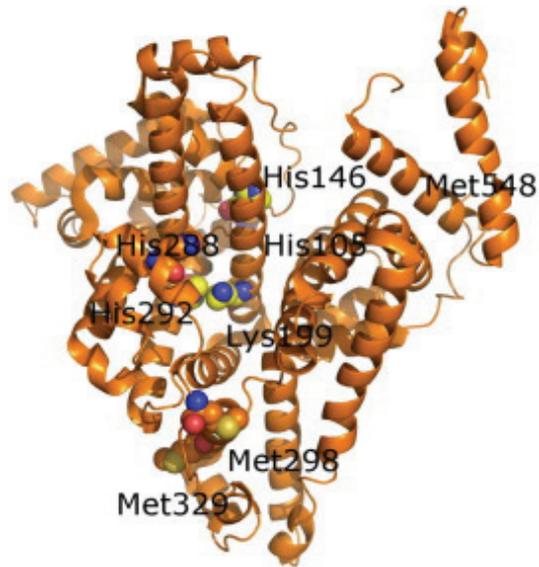


Figura 17: Representación de la seroalbúmina humana. El cis-platino y el KP-1019 se representan en naranja y amarillo, respectivamente. Los otros colores representan los puntos de unión entre otros metales (cobre y zinc)⁴⁹.

Introducción

I.1.3.3 Arenos de rutenio(II) como compuestos antitumorales

En el año 1992⁵⁰, Tocher publicó el primer trabajo en el que se describía la aplicación sanitaria de un areno de rutenio. En este trabajo, se coordinó el compuesto antitumoral 1- β -hidroxietil-2-metil-5-nitroimidazol (metronidazol) al rutenio a través del átomo donador de nitrógeno libre, otorgando al compuesto mayor citotoxicidad y selectividad respecto al metronidazol libre. Este trabajo, en su momento, no tuvo mayor seguimiento por parte de la comunidad científica, sin embargo, el enorme desarrollo de los arenos de rutenio(II) en este campo^{50,51} y los avances que Keppler y Sava hicieron con los complejos de rutenio(III) reactivaron el interés en los compuestos con enlace rutenio-areno^{22,52} (Figura 18).

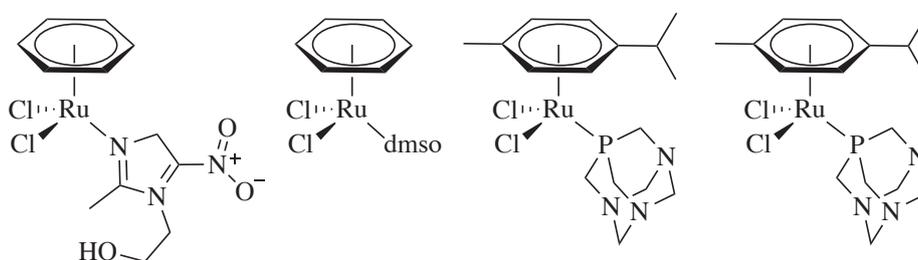


Figura 18: A la izquierda, el complejo $[Ru(\text{metronidazol})Cl_2]$. A su derecha, diversos tipos de complejos de rutenio(II) con propiedades relevantes como compuestos antitumorales descritos en la bibliografía.

La investigación que han realizado diversos grupos a lo largo del presente siglo ha consolidado a los arenos de rutenio como compuestos de potencial valor farmacéutico. Las propiedades más relevantes que justifican la actividad de estos tipos de compuestos⁵³ son:

Introducción

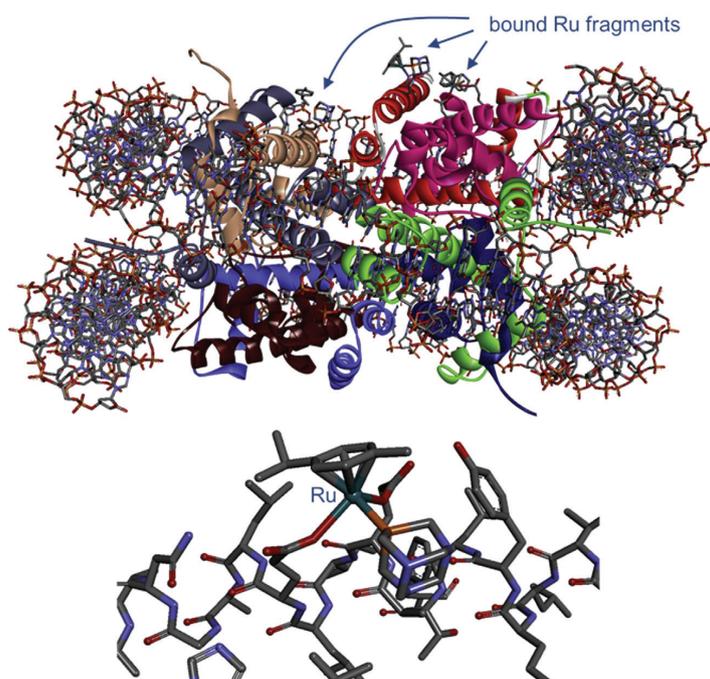


Figura 19: Representación gráfica de un monocristal de un areno de rutenio(II) coordinando al nucleosoma de una proteína de la seroalbúmina humana⁵³.

- La estabilidad del enlace rutenio-areno permite el acceso a múltiples estrategias de funcionalización del metalofármaco, siendo posible introducir grupos biológicamente activos con relativa facilidad.
- El anillo aromático ofrece una notable superficie hidrofóbica, que aumenta la selectividad del metalofármaco respecto a la interacción con el ADN y las proteínas.
- La hidrólisis del enlace Ru-Cl permite la coordinación directa con las biomoléculas diana, aumentando su toxicidad. La velocidad de coordinación puede modularse sustituyendo el grupo cloro por otros sustituyentes más lábiles o más inertes, según interese. (**Figura 19**).

Entre este tipo de compuestos han despertado un interés especial aquellos con una posición lábil y dos posiciones ocupadas por un ligando bidentado. Se han diseñado multitud de compuestos con ligandos N,N, N,O, N,S y O,O^{54,55}, en los que el cloro actúa como ligando lábil para generar una vacante capaz de coordinar con los receptores de histidina de las histonas (**Figura 20**).

Introducción

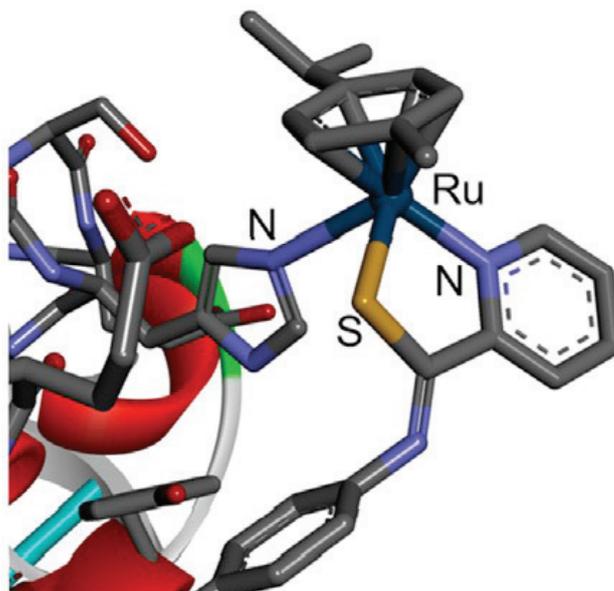
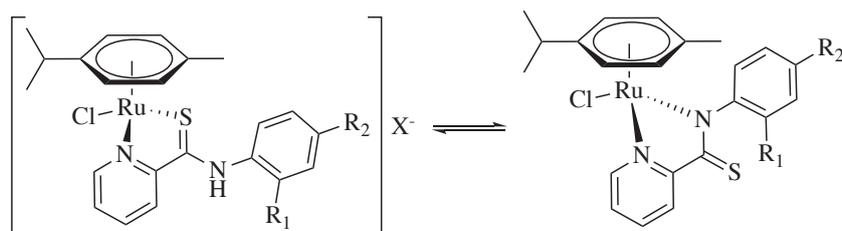


Figura 20: Arriba, un ejemplo de ligandos N,N interconvertible a N,S. Abajo, su interacción con los receptores de histidinas⁵⁵.

I.1.4 Otras aplicaciones de los complejos de rutenio(II) con arenos.

Los arenos de rutenio(II) presentan diversas aplicaciones tanto en la Química Inorgánica como en la Química Orgánica. En este apartado, se hará una revisión aquellas aplicaciones que, en la actualidad, se están investigando con mayor profundidad.

I.1.4.1. Activación de enlaces C-H en reacciones de acoplamiento cruzado C-C, C-N y C-O

La activación del enlace carbono-hidrógeno mediante la utilización de compuestos metálicos supone la escisión del enlace C-H⁵⁶ y la formación de un compuesto organometálico. Este proceso es un paso clave en muchas reacciones de acoplamiento cruzado, en las cuales el complejo organometálico y un halogenuro orgánico se acoplan con la formación de un nuevo enlace C-C mediante el concurso de un catalizador.⁵⁷

Introducción

Este tipo de reacciones fue desarrollada en los años 80 por gran cantidad de científicos, siendo los que mayor éxito obtuvieron Negishi y Suzuki; los cuales estudiaron extensivamente el acoplamiento C-C catalizado por paladio(II). Por este motivo, obtuvieron el Premio Nobel de Química en 2010, siendo uno de los grandes reconocimientos que la Química Sintética ha recibido⁵⁸.

Las reacciones de acoplamiento C-C siguen un esquema general muy característico. En primer lugar, se produce la adición oxidante del haluro al centro metálico del catalizador. En segundo lugar, se produce la reacción de transmetalación; en la cual el compuesto organometálico se intercambia con el agente catalítico. Finalmente, se produce una eliminación reductora, que libera el catalizador y genera el nuevo enlace C-C⁵⁹ (**Figura 21**).

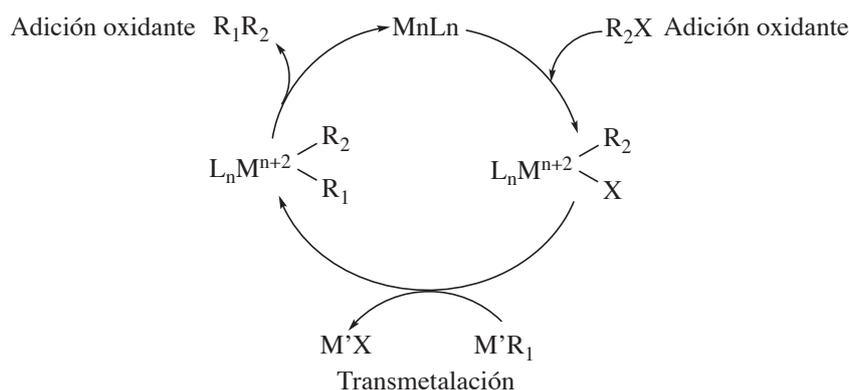


Figura 21: Esquema del mecanismo de las reacciones de acoplamiento cruzado C-C.⁵⁹

Analizando este mecanismo, puede verse el primer gran inconveniente de estas reacciones: requieren un importante número de etapas, que conlleva la aparición de gran cantidad de productos secundarios⁶⁰. Por tanto, en los últimos años se ha apostado por la búsqueda de nuevas metodologías sintéticas con buena economía atómica y menor número de etapas⁶¹, en las cuales el rutenio destaca por no necesitar transmetalación, lo cual simplifica el mecanismo de reacción.

En este contexto, Ackermann ha realizado en la última década grandes avances en esta dirección, realizando diversas reacciones de acoplamiento C-C, C-N y C-O⁶²; algunas de las cuales representan los primeros ejemplos que se disponen. Entre las muchas clases de acoplamientos C-C y C-heteroátomo que ha realizado, se encuentran un acoplamiento C-C en posición *meta*⁶³ por activación remota del hidrógeno en *para* al

Introducción

carbono activado, una de las reacciones más novedosas que se han descubierto en los últimos años⁶⁴(Figura 22); y una ortoaminación de cetonas por acoplamiento C-N que se realiza sólo en dos etapas⁶⁵.

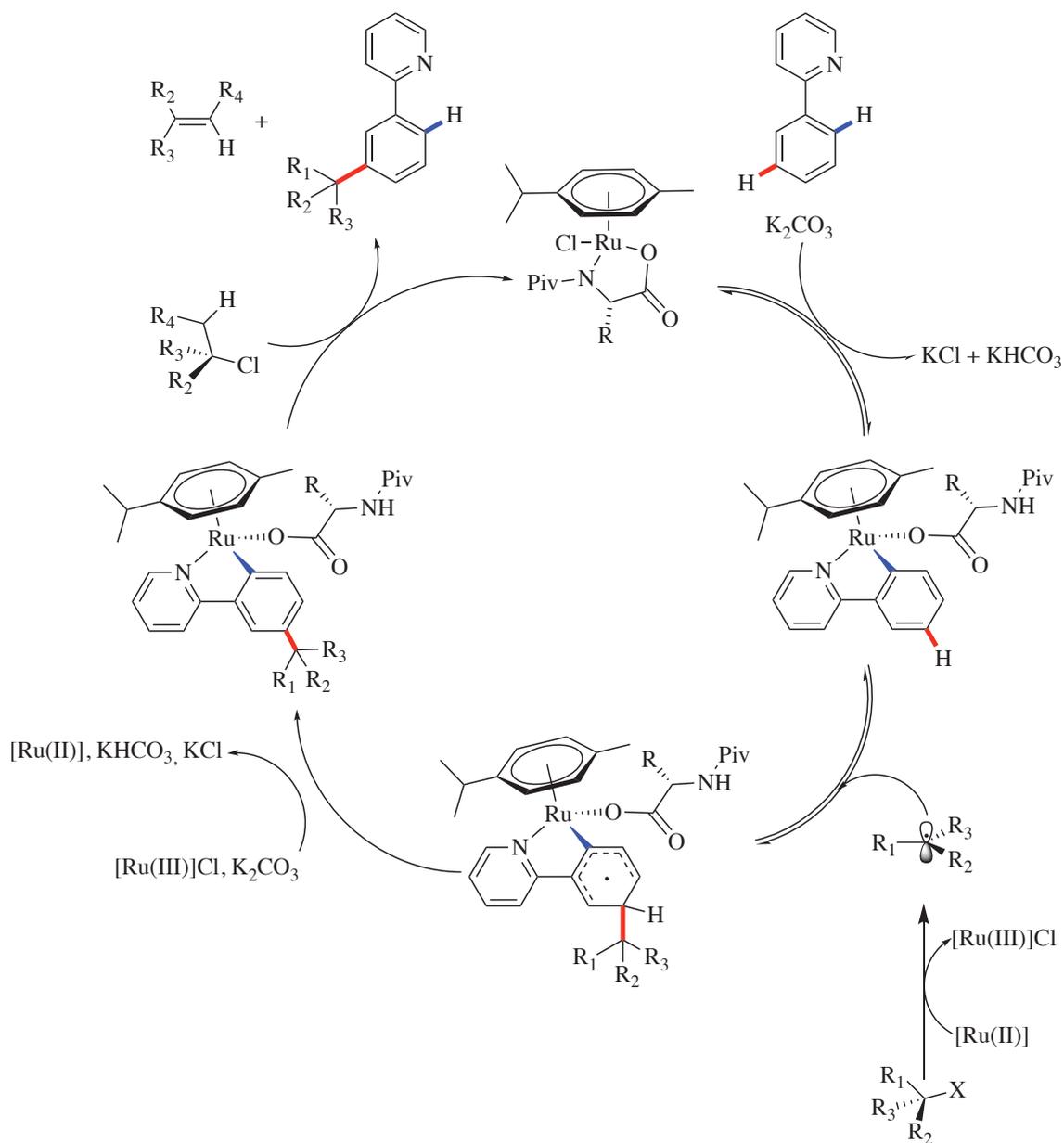


Figura 22: Esquema de mecanismo propuesto en 2015 por Ackermann⁶⁴ para la reacción de acoplamiento C-C catalizada por un areno de rutenio por activación remota del H en meta al grupo director; .

Introducción

I.1.4.2 Materiales cristalinos *rueda-eje* metaloorgánicos (WAAMO) rígidos

Los compuestos cristalinos *rueda-eje* (*wheel and axle* en inglés) son compuestos que presenta una estructura basada en dos unidades de gran volumen (la rueda) unidas por un espaciador de carácter lineal (el eje)⁶⁶.

Dado que la estructura cristalina de estos materiales se basan en interacciones no covalentes, tienen la habilidad de alterar sus parámetros de celda con el fin de actuar de receptores (*host*) de moléculas de pequeño tamaño que actúan como sustrato (*guest*)⁶⁸(Figura 23).

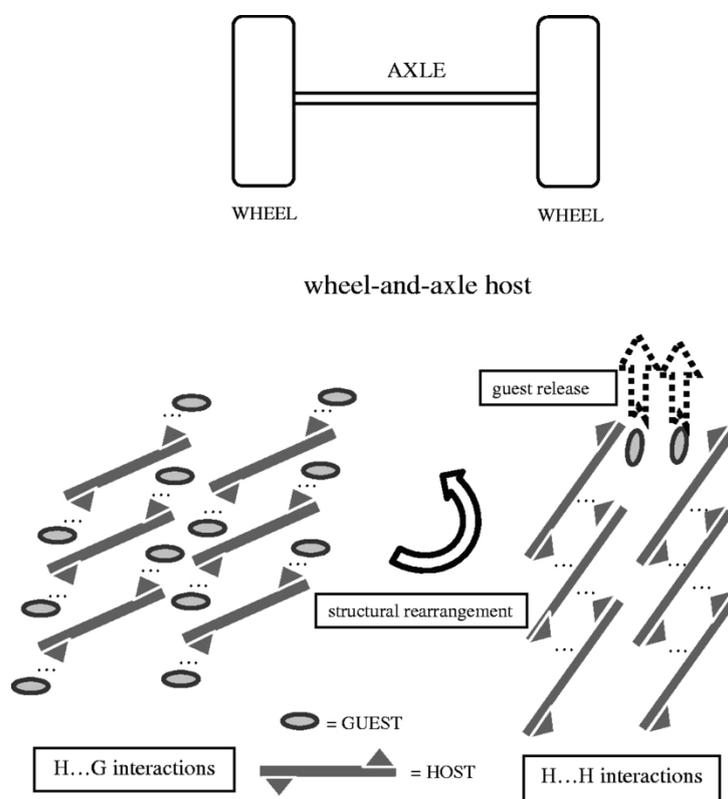


Figura 23: Arriba, representación del sistema *wheel and axle*. Abajo, representación gráfica del mecanismo de actuación de estos sistemas como *host-guest*: El *host* consiste en un sistema cristalino compuesto de la unidad *Wheel and Axle*, que modifican su empaquetamiento estructural para acoger diferentes sustratos (*guest*).

Estos compuestos se diferencian de los rotaxanos⁶⁷ en que es la estructura cristalina en su conjunto la que modifica su estructura por completo en función de los estímulos recibidos, en vez de ser la rueda la que se mueve a través del eje. Además, también se diferencian de las estructuras metaloorgánicas tradicionales (*Metal-Organic Frameworks* o *MOFs*)⁶⁹ en que no necesitan una porosidad previa para ejercer su función, son un tipo de “materiales porosos sin porosidad”⁷⁰.

Introducción

Los arenos de rutenio(II) se han empleado en el diseño de este tipo de estructuras, creando una familia de compuestos conocida como *compuestos rueda-eje metaloorgánicos* (WAAMO, en las siglas traducidas al inglés). En estos sistemas, el eje puede estar formado por una única molécula o por el ensamblaje de dos (Figura 24) En los primeros⁷¹, el eje es un ligando lineal; mientras que en los segundos⁷² el eje se forma a través de la dimerización por enlaces de hidrógeno entre grupos carboxílicos de dos ligandos.

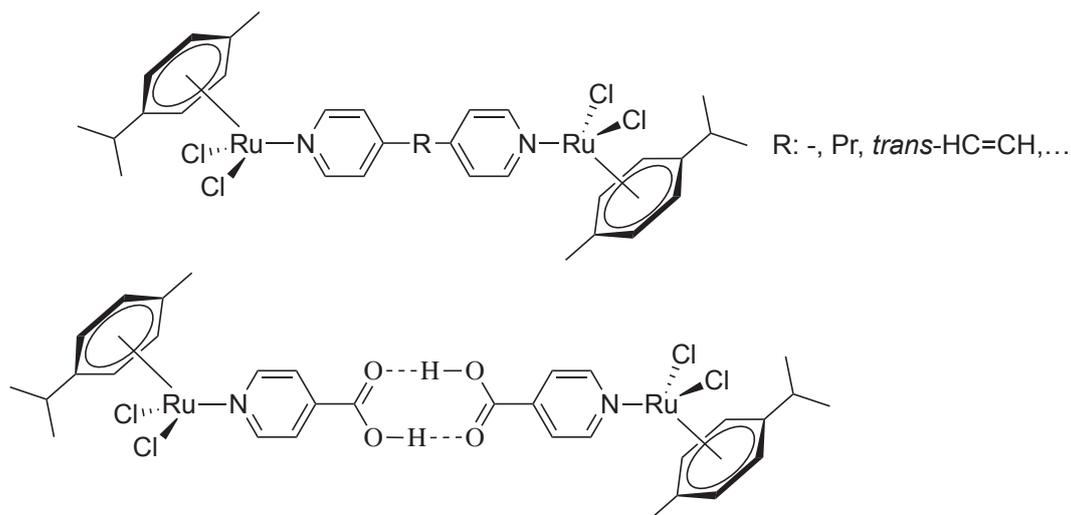


Figura 24: Ejemplos de compuestos Wheel-And-Axle Metal Organic (WAAMO)

La estructura cristalina de estos sistemas presenta por lo general cavidades lo suficientemente grandes como para albergar moléculas pequeñas de disolventes orgánicos, como acetona o tetrahidrofurano (Figura 25).⁷³

En 2015, Pelagatti⁷⁴ demostró que esta cavidad, modificando la presión y temperatura, podía reestructurarse para adsorber moléculas aromáticas como xilenos o fenilacetileno.

Introducción

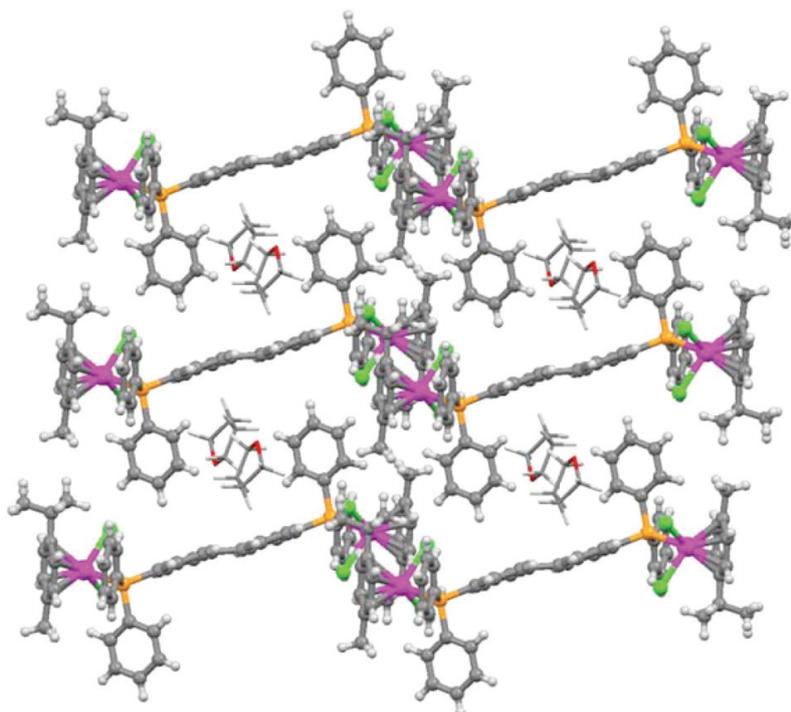


Figura 25: Ejemplo de WAAMO alojando THF en su estructura.

I.1.4.3 Autoensamblaje supramolecular dirigido por centros metálicos

La Química Supramolecular, desarrollada por Lehn⁷⁵ y Cram⁷⁶ entre los años 60 y 70, ha supuesto una de las mayores revoluciones en la química moderna, convirtiéndose en una de las disciplinas más estudiadas en Química Orgánica e Química Inorgánica. Se puede decir⁷⁷ que se dedica al estudio de entidades organizadas que resultan de la asociación de especies químicas de pequeño tamaño por interacciones no covalentes (enlaces de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals, cavidad hidrofóbica, interacciones π -stacking...). Dentro de este tipo de interacciones se suele considerar el enlace de coordinación, aunque éste se puede explicar mediante modelos de enlace covalentes.

Dentro de este campo, el autoensamblaje supramolecular dirigido por centros metálicos ha sido el área más explorada en el presente siglo⁷⁸. Este consiste en la asociación espontánea, en disolución, de unos o varios componentes; resultando en la formación de entidades discretas o extensas que se estabilizan por interacciones no covalentes. Esta estrategia, debido a las múltiples geometrías que pueden poseer los centros metálicos, permite el acceso a estructuras topológicas de gran complejidad, como los [2] y [3] catenanos⁷⁹, los nudos de Salomón⁸⁰ o incluso un ejemplo de Estrella de David⁸¹, entre otros⁸² (**Figura 26**).

Introducción

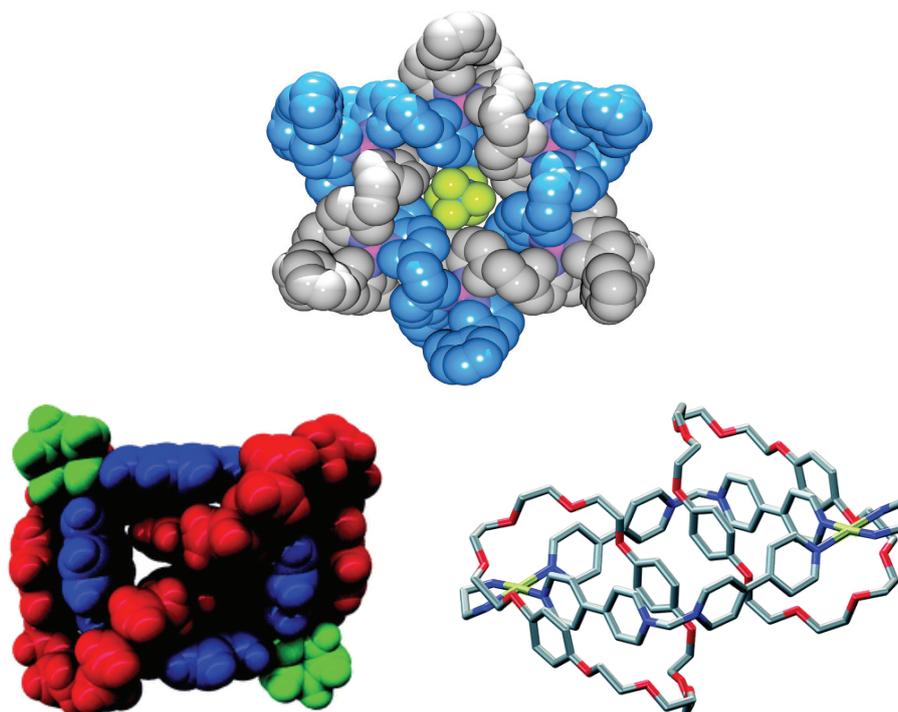


Figura 26: En la parte superior, el único ejemplo en bibliografía de una Estrella de David molecular⁸¹. En la parte inferior, un [2] catenano entrelazado (Nudo de Salomón)⁸⁰ y un [3] catenano⁷⁹.

El primer ejemplo de un areno de rutenio(II) como base para un sistema autoensamblado fue publicado por Süss-Fink en 1997⁸³. Consiste en un metalociclo tetranuclear, formado por cuatro unidades de areno de rutenio unidas a pares a un grupo oxalato, coordinando por la posición restante a dos unidades de 4,4-bipiridina. Desde entonces, se han realizado multitud de trabajos en el diseño de rectángulos moleculares, que han sido estudiados como agentes antitumorales⁸⁴ (**Figura 27**).

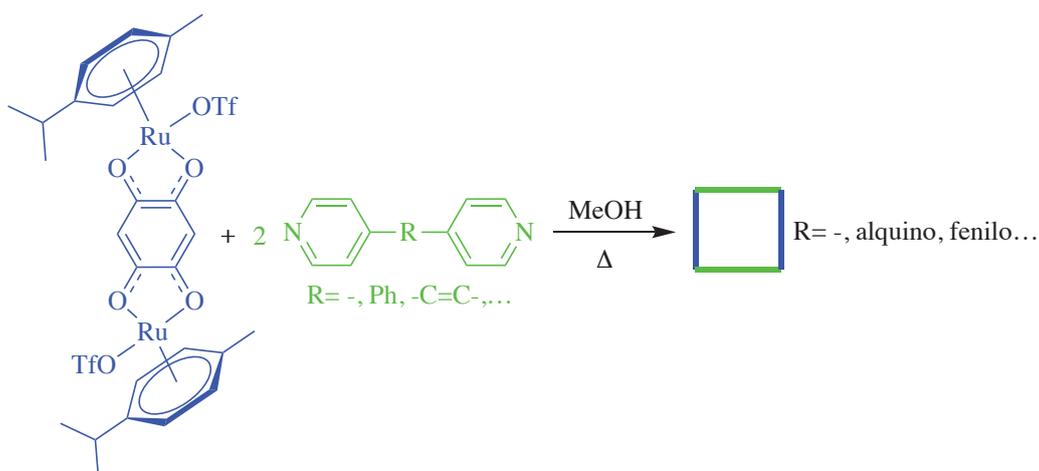


Figura 27: Ejemplos de aceptores metálicos de rutenio(II), capaces de formar rectángulos al enlazarse con análogos de la 4,4-bipiridina⁸⁴.

Introducción

Asimismo, los arenos de rutenio(II) han supuesto un gran avance en topología molecular, al menos en lo que respecta a esta estrategia sintética. Así, en 2016, Ki-Wan Chi sintetizó el último nudo de Salomón obtenido por auto ensamblaje⁸⁵ y un anillo de Borromeo, siendo este el primero que se obtiene por autoensamblaje dirigido por centros metálicos⁸⁶ monitorizados por RMN.(Figura 28).

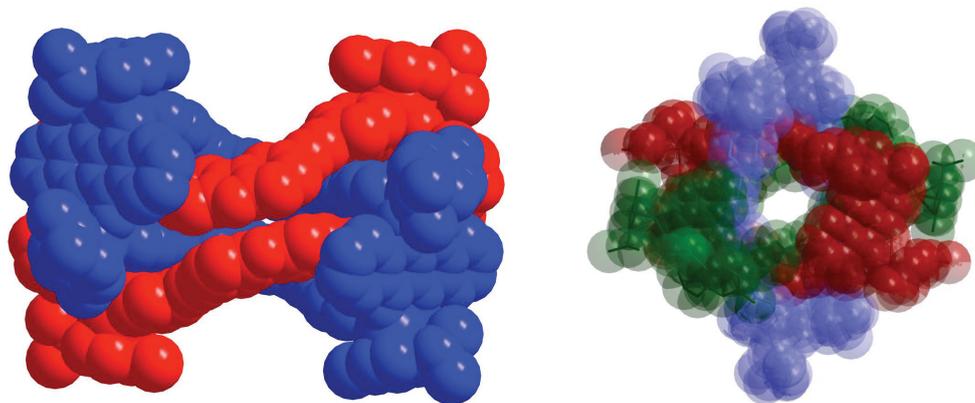


Figura 28: Representación en esquema de bolas del Nudo de Salomón⁸⁵ (Izquierda) y del Anillo de Borromeo⁸⁶ (Derecha) cuyos centros metálicos son arenos de rutenio (II)

I.2. Compuestos ciclometalados

I.2.1 Definición de compuesto ciclometalado

Dentro de la familia de los compuestos organometálicos, se encuentran enmarcados los compuestos ciclometalados, los cuales son el objeto de estudio en el presente trabajo. Un compuesto ciclometalado es aquel que contiene un anillo quelato del cual forman parte, entre otros, dos enlaces contiguos, por una parte, un enlace σ metal-carbono y, por otra parte, un enlace coordinado entre el centro metálico y un heteroátomo.

La presencia del enlace σ M-C permite diferenciar este tipo de anillos de los quelatos inorgánicos, en los cuales el ligando se une al metal a través de dos heteroátomos; y de los metalociclos, en los que dos carbonos del ligando forman enlaces σ con el centro metálico (**Figura 29**)^{87,88}.

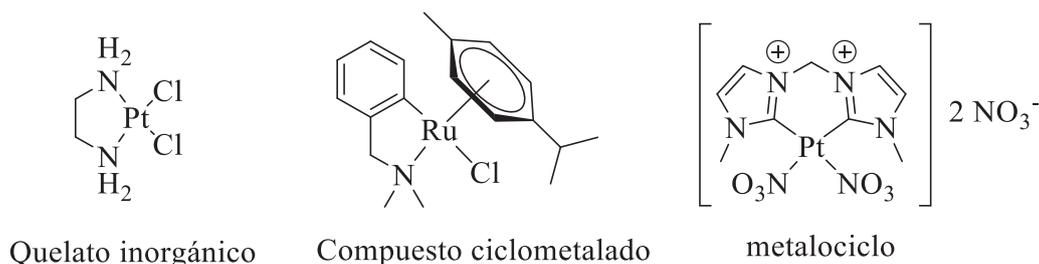


Figura 29: Ejemplos de quelato inorgánico (izquierda), compuesto ciclometalado (centro) y metalociclos (derecha)

Aunque los primeros compuestos de este tipo fueron sintetizados en los años 60^{89,90} (**Figura 30**), la definición fue propuesta de forma indirecta por Trofimenko⁹¹ en 1973, cuando acuñó el término “ciclopaladación” para referirse al proceso sintético por el que sucede esta reacción. El nombre proviene de sus trabajos con paladio(II) como centro metálico, acuñándose el nombre genérico más adelante⁹².

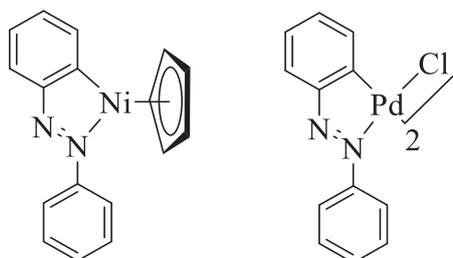


Figura 30: Primeros compuesto ciclometalados, obtenidos por Kleiman-Dubeck (izquierda) y de Cope (derecha).

Introducción

Desde estos hallazgos, múltiples grupos han sintetizado una gran variedad de compuestos ciclometalados, encontrándose una serie de patrones comunes, que se presentarán en el siguiente apartado.

I.2.2 Características de los compuestos ciclometalados

I.2.2.1 Naturaleza del metal

Existe una amplia variedad de centros metálicos capaces de formar este tipo de compuestos, pero los más habituales son aquellos que presentan una configuración electrónica d^6 y d^8 , pertenecientes a los grupos 8 y 10, respectivamente⁹³. No obstante, existen también ciclometalados pertenecientes a los demás grupos de transición⁹⁴, e incluso algunos ejemplos de metales de transición interna^{95,96} (**Figura 31**) y de los grupos principales.

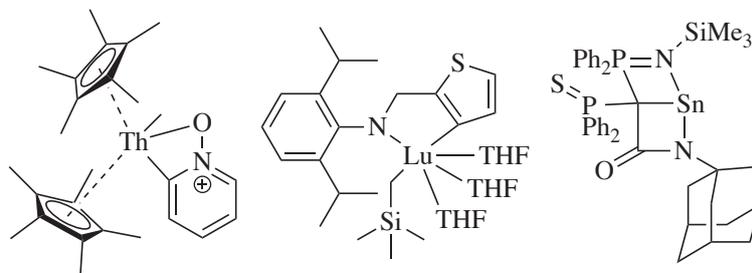


Figura 31: ciclometalados derivados de metales de transición interna (Izquierda y Centro) y de los grupos principales (Derecha).

Aunque los compuestos más estudiados son aquellos que contienen paladio como átomo metálico, este trabajo se enfocará principalmente en los ciclometalados con un centro metálico de rutenio. Éste es un metal muy versátil, capaz de presentar diversos estados de oxidación, siendo los más habituales en la química de ciclometalación los compuestos de rutenio(II) y rutenio(III)⁹⁷.

I.2.2.2 Naturaleza del átomo donador

El átomo donador, por lo general, suele ser un miembro de los grupos 15 y 16 de la Tabla Periódica. En la bibliografía, los ligandos más descritos presentan un átomo donador de nitrógeno; entre otros, derivados de aminas terciarias, piridinas⁹⁸, azobencenos⁹⁹ e iminas¹⁰⁰. Los ciclometalados con átomo donador de fósforo también son recurrentes en la bibliografía¹⁰¹ (**Figura 32**).

Introducción

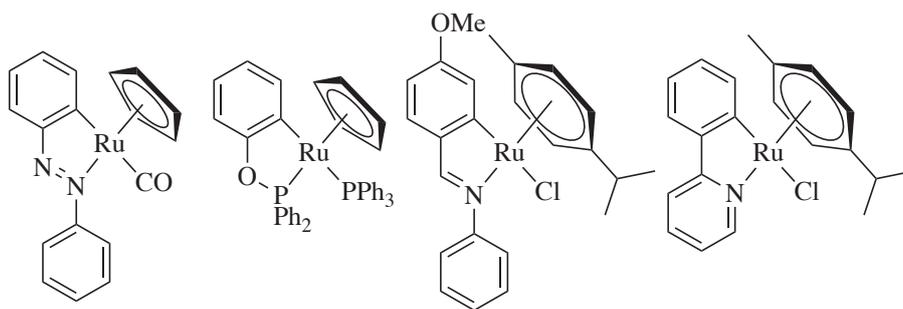


Figura 32: Ciclometalados derivados de distintos ligandos: De izquierda a derecha, azobencenos, fosfinas, bases de Schiff y piridinas.

Los ciclometalados son más difíciles de sintetizar y menos estables a medida que el átomo donador se va haciendo más pesado. Esto puede explicarse considerando que, en las series más bajas, los orbitales que ocupados por el par electrónico no enlazante del heteroátomo son de mayor tamaño. Por tanto, son peores bases de Lewis, lo que disminuye la estabilidad del complejo formado.

I.2.2.3 Naturaleza del carbono metalado

La mayoría de los compuestos ciclometalados se forman a través de un átomo de carbono con hibridación sp^2 , frecuentemente de un anillo aromático. Esto puede justificarse por la menor energía de activación de un enlace Csp^2-H frente a la correspondiente para un carbono sp^3 ¹⁶. Aunque poco frecuentes, hay referencias de carbonos sp^2 no aromáticos ciclometalados de naturaleza imínica o carbonílica^{103,104} (Figura 33).

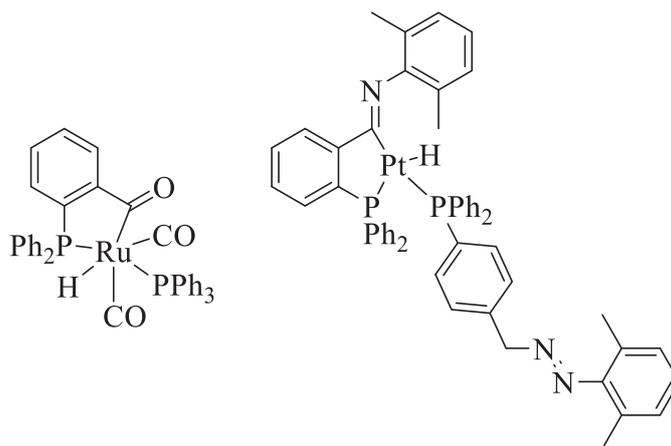


Figura 33: Ejemplos de ciclometalados con carbonos sp^2 no aromáticos.

Aun siendo menos frecuentes, existen referencias de ciclometalados en los que el carbono metalado, de origen bencílico o alifático, presenta hibridación sp^3 ^{105,106} (Figura 34).

Introducción

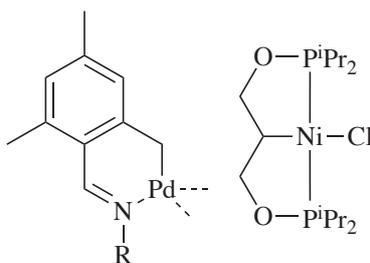


Figura 34: Ejemplos de ciclometalados sobre átomos de carbono sp^3 .

A través de estas evidencias, se puede concluir que la ciclometalación se ve favorecida en el sentido $C_{\text{aromático}} > C_{\text{olefínico}} > C_{\text{saturado}}$. No obstante, nuestro grupo demostró en 2010 que, en función de las condiciones de reacción y del agente metalante, puede activarse preferentemente un carbono sp^3 frente a un carbono sp^2 ¹⁰⁷ (Figura 35).

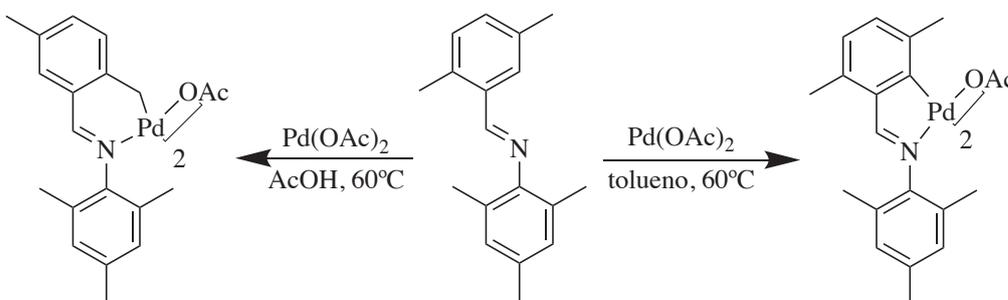


Figura 35: Control de las condiciones sintéticas diseñada por nuestro grupo para ciclometalar selectivamente un carbono sp^2 (síntesis de la derecha) o un carbono sp^3 (síntesis de la izquierda).

Otro factor determinante para ciclometalar un carbono sp^3 es el impedimento estérico. Así, Rothwell demostró que la 8-metilquinolina y la 8-etilquinolina pueden ciclometalar a través del carbono sp^3 , mientras que la 8-isopropilquinolina no¹⁰⁸ (Figura 36).

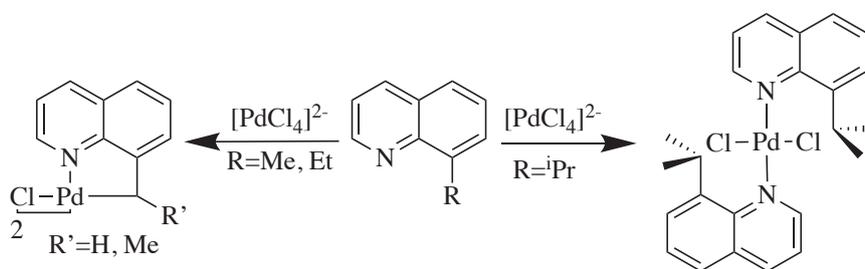


Figura 36: Ejemplo del efecto estérico sobre la preparación del ciclometalado (Síntesis de la izquierda) frente a la formación del complejo de coordinación (Síntesis de la derecha).

Introducción

I.2.2.4 Denticidad del ligando

Además del carbono y del heteroátomo el ligando orgánico puede enlazarse al átomo del metal a través de más átomos, actuando como ligando polidentado y generando más de un quelato en el entorno al metal. Los más habituales son los ligandos tridentados, los cuales se clasifican en función del tipo de átomos donadores y su posición relativa respecto al carbono metalado^{109,110,111,112} (**Figura 37**).

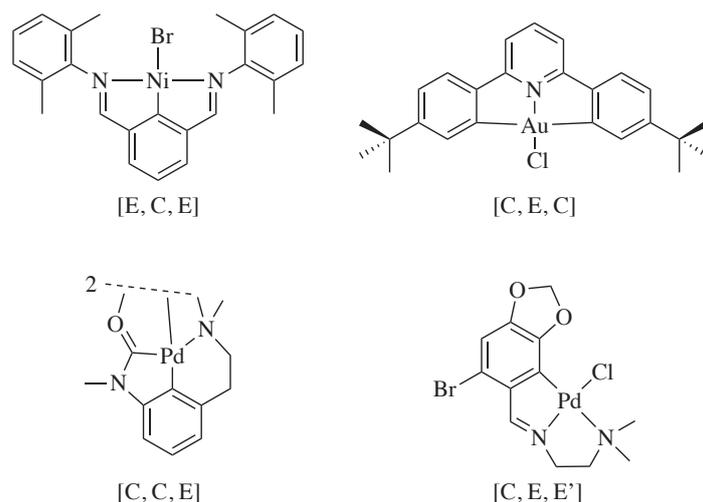


Figura 37: Ejemplos de ciclometalados [E,C,E] (Superior izquierda); [C,C,E] (Inferior izquierda); [C,E,C] (Superior Derecha); [C,E,E] (Inferior Derecha).

I.2.3 Síntesis de los compuestos ciclometalados

Los compuestos ciclometalados se obtienen mediante distintos métodos. En el caso de los compuestos de rutenio hay tres rutas principales, y estas serán las que se discutan en el presente apartado:

I.2.3.1 Activación C-H: reacción de ciclometalación estándar.

Es la ruta más habitual descrita en la bibliografía y transcurre a través de un esquema común: en primer lugar, el centro metálico coordina al átomo donador, para a continuación atacar al enlace C-H, formando el enlace M-C y eliminando el átomo de hidrógeno por combinación con un grupo saliente¹¹³ (**Figura 38**).

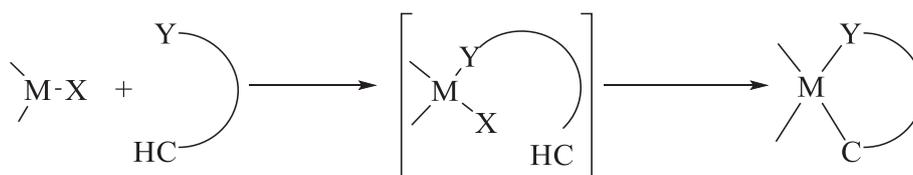


Figura 38: Mecanismo de reacción de la ciclometalación.

Introducción

Los primeros ejemplos de compuestos ciclometalados de rutenio, con diazabenceno como ligando, datan de los años 70. En su síntesis se empleó el *cloruro de rutenio azul* (el nombre común para el $[\text{Ru}_5\text{Cl}_{12}]^{2-}$) como agente metalante, para formar un complejo dinuclear de rutenio(III). La posterior adición de trifenilfosfina induce la ruptura de la estructura dinuclear, al mismo tiempo que la reducción a rutenio(II) (**Figura 39**)¹¹⁴.

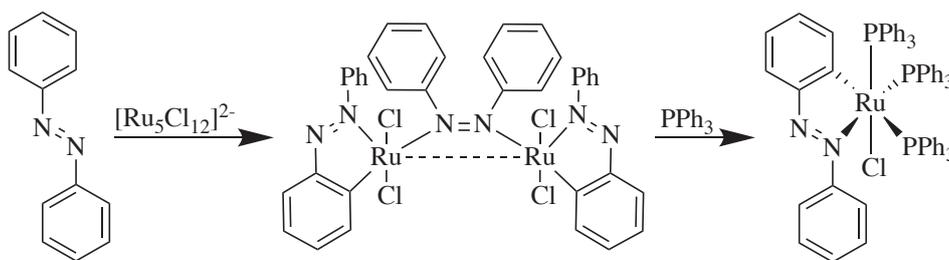


Figura 39: Primer compuesto ciclometalado en el que se usó un centro metálico de rutenio.

A partir de entonces, la estrategia se fue refinando bastante, empezando a emplearse compuestos de coordinación como agentes metalantes. Uno de ellos es $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$, que libera en el medio trifenilfosfina y suele emplearse en la síntesis de ciclometalados con ligandos tridentados (como por ejemplo, en la ciclometalación de las bases de Schiff O'Donnell)¹¹⁵ (**Figura 40**)

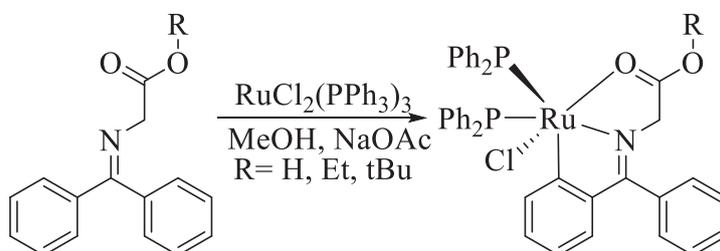


Figura 40: Primer ejemplo de un ciclometalado de rutenio (II) en cuya síntesis se emplea como agente metalante un compuesto de coordinación del mismo metal.

Otra estrategia muy común es emplear complejos con ligandos quelatantes (muy frecuentemente derivados de piridina), los cuales presentan varias posiciones de coordinación lábiles a través de las cuales se une el ligando orgánico. En estos casos la acidez del medio suele ser importante para que se forme el ciclometalado, frente al compuesto de coordinación¹¹⁶. Dos ejemplos descritos por Constable en los que se utiliza como agente metalante $[\text{Ru}(\text{terpy})\text{Cl}_3]$, ponen de manifiesto la importancia de dicha propiedad a la hora de determinar el producto de la reacción (**Figura 41**)^{117,118}.

Introducción

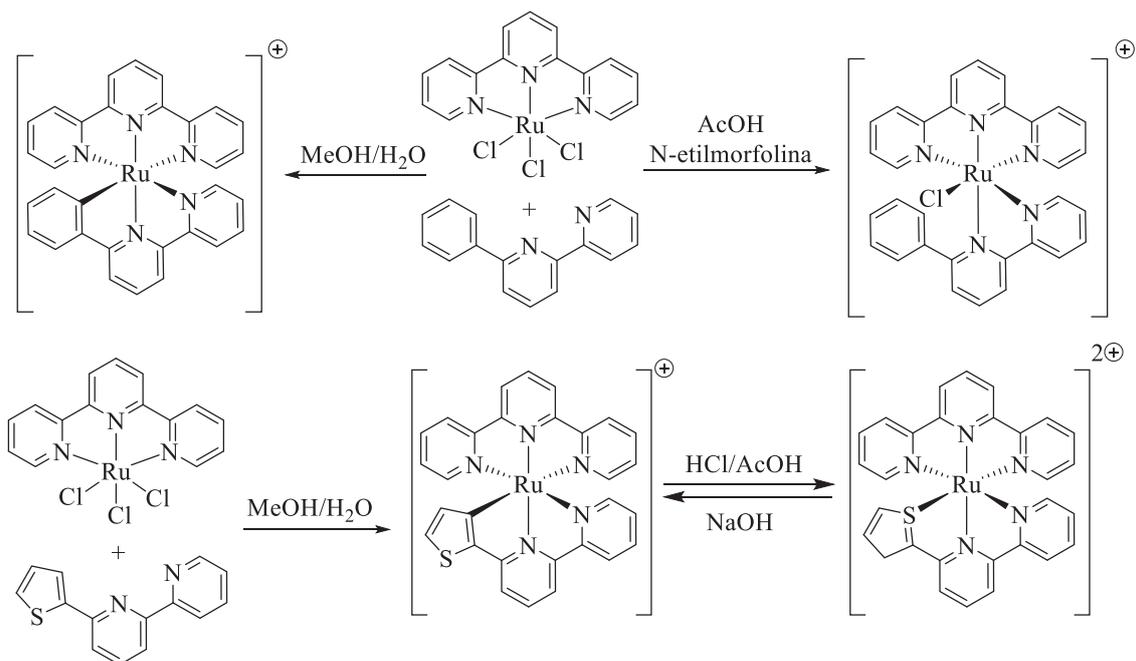


Figura 41: Ejemplos de dependencia de la acidez en el medio de reacción para la obtención del compuesto ciclometalado frente al compuesto de coordinación.

En el presente trabajo, se describe la síntesis de complejos ciclometalados de rutenio con ligandos espectadores del tipo η^6 -arenos. Estos han demostrado que pueden formar compuestos ciclometalados con una gran variedad de ligandos con átomos donadores de nitrógeno¹¹⁹, como Boncella demostró en su tiempo (Figura 42).

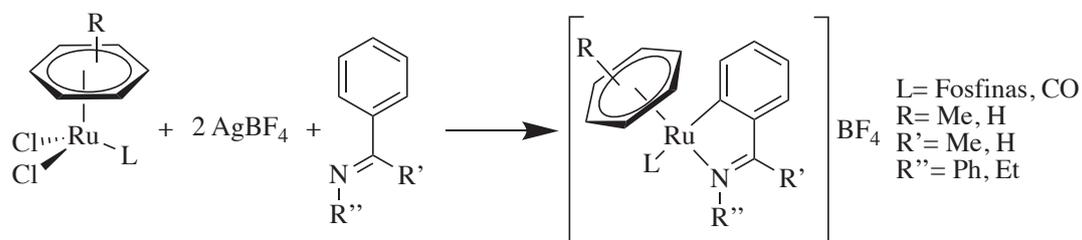


Figura 42: Ejemplo de ciclometalado [C,N] con un areno de rutenio (II).

En el año 2011, Dixneuf, propuso un mecanismo para la reacción de ciclometalación de arenos de rutenio(II) partiendo de bis-dicloro(*p*-cimeno)rutenio(II), que resultó ser notablemente complejo¹²⁰.

Éste se compone de 3 etapas: en presencia de un exceso de acetato sódico, los ligandos cloro del precursor metálico se sustituyen por dos ligandos acetato y, a continuación, uno de dichos ligandos se libera, permitiendo la coordinación del átomo donador del ligando a ciclometalar. En ese punto, una nueva molécula de acetato induce la desprotonación intermolecular del enlace C-H a través de una sustitución electrófila, que genera el

Introducción

compuesto ciclometalado. El ácido acético que se genera como resultado, induce la liberación de otra molécula de ácido acético, completando el ciclo, que en conjunto se define como autocatalítico (**Figura 43**).

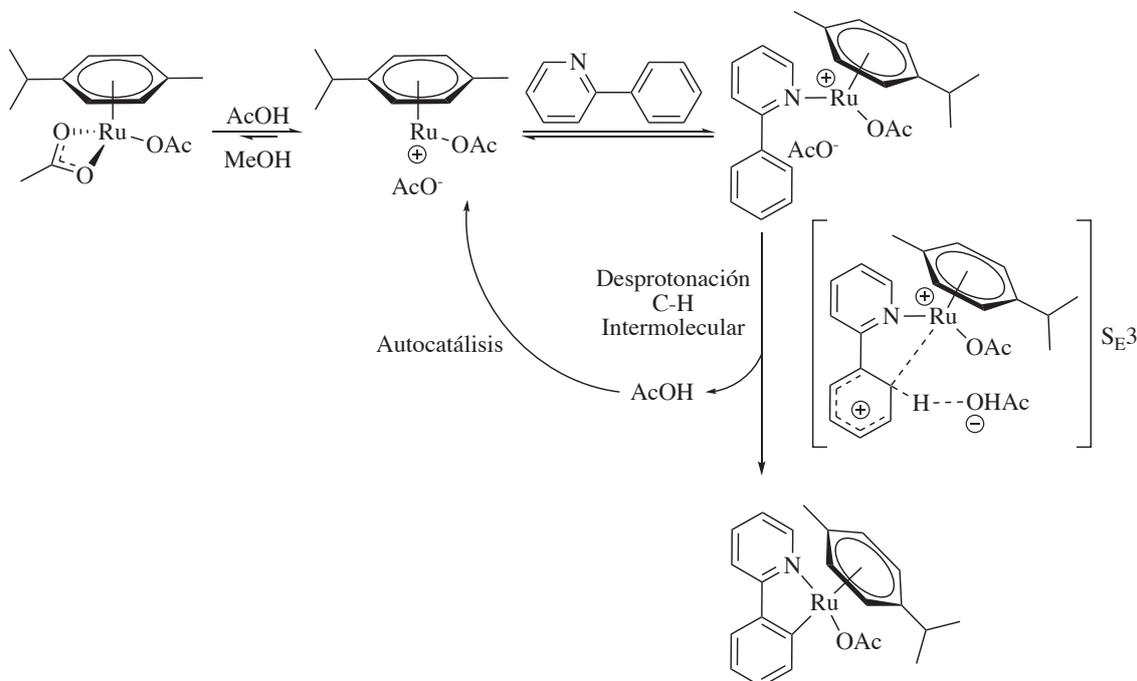


Figura 43: Mecanismo de reacción propuesto por Dixneuf para el proceso de ciclometalación del p-cimenorutenio (II).

I.2.3.2 Activación C-M: Transmetalación

La reacción de transmetalación es un proceso en el cual un ligando R se transfiere desde un metal M a un metal M' sin alterar el estado de oxidación del metal M'. Es un mecanismo muy útil cuando el ligando libre que se desea ciclometalar no se puede activar de forma directa.

Los organometálicos más comunes como agentes transmetalantes son los organomercurícos y los organolíticos¹²¹. En el primer caso, se han descrito gran cantidad de ciclometalados derivados de arenos de rutenio(II) sintetizados a usando este método (**Figura 44**)¹²².

Introducción

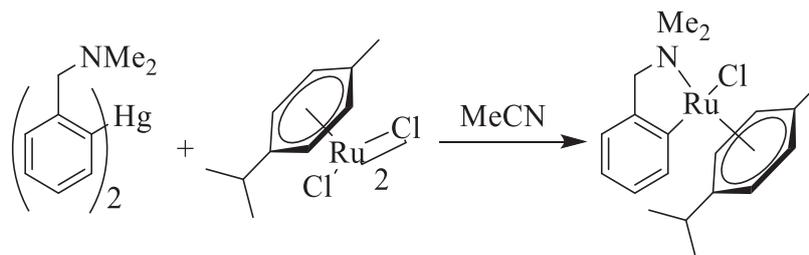


Figura 44: Ejemplo de ciclometalado de *p*-cimenorutenio (II) obtenido mediante transmetalación.

I.2.3.3 Activación C-Heteroátomo

En situaciones muy puntuales, se han descrito ejemplos de complejos ciclometalados obtenidos por activación de enlaces C-X. A principios de los 70, Stone obtuvo el primer ejemplo de ciclometalado por activación C-F¹²⁴ a partir de decafluoroazobenceno en condiciones sintéticas similares a las utilizadas en el análogo con azobenceno (**Figura 45**).

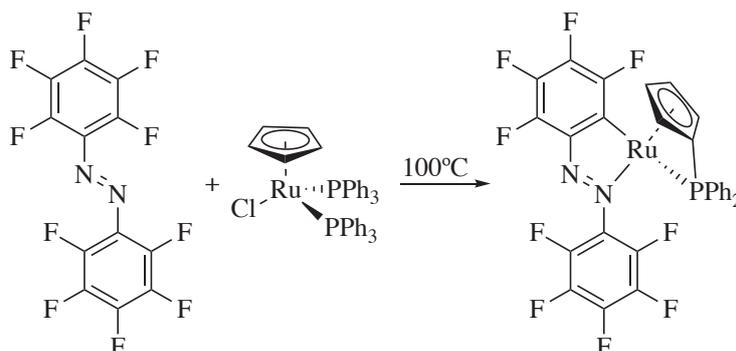


Figura 45: Ejemplo de obtención de un ciclometalado de rutenio (II) a través de una activación C-F.

Otro ejemplo menos habitual en la bibliografía, aunque más reciente, es la activación de enlaces C-P para obtener ciclometalados [C,P] derivados del BINAP¹²⁵. Mediante RMN de ³¹P-¹H se pudo determinar que la reacción transcurría a través de un intermedio sintético en el que uno de los anillos del naftaleno del ligando BINAP actuaba como dihapto ligando (**Figura 46**).

Introducción

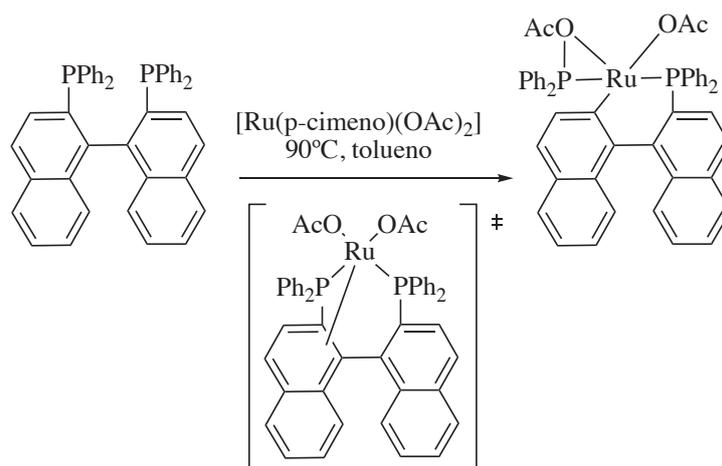


Figura 46: Ejemplo de obtención de un ciclometalado [C,P] obtenido a través de una activación C-P.

I.2.4 Reactividad de los compuestos ciclometalados

Dado que los compuestos ciclometalados han sido considerados intermedios en las reacciones de activación C-H, la mayor parte de los estudios de reactividad van encaminados a la formación de enlaces C-C entre especies orgánicas. En este apartado, se profundizará en la distinta reactividad que puede surgir en las especies ciclometaladas.

Uno de los primeros ejemplos, descritos por Bruce y Stone¹²⁵ corresponde a la inserción de dos moléculas de hexafluorobut-2-ino en un complejo [C,P], que da como resultado un anillo ciclometalado de 8 miembros en vez del de 4 miembros inicial. La caracterización mediante RMN de ¹⁹F-¹H} permitió determinar que todos los grupos CF₃ se encontraban en disposición relativa *cis* (Figura 47).

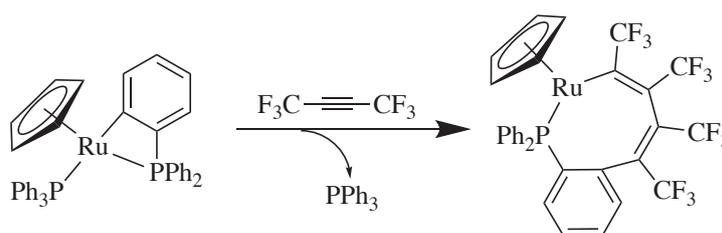


Figura 47: Ejemplo de ciclometalado [C,P] sufriendo una reacción de inserción de alquinos.

Los primeros ejemplos que implicaban a sistemas [C,N] vinieron en los 90 de la mano de Pfeffer, obteniendo productos similares.¹²⁶ En los casos en los que los sustituyentes del alquino son menos aceptores de carga que un grupo carbonílico, se produce la inserción de una única unidad de alquino en el ciclo. Sin embargo, cuando dichos sustituyentes son donadores de carga se obtiene un pseudo-*sandwich* de rutenio(0),

Introducción

en el que el centro metálico se une a un anillo de η^6 -benceno y una unidad η^4 -isoquinolínica de carácter inestable (**Figura 48**).

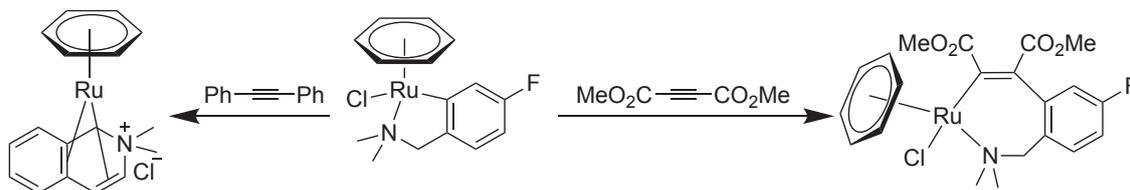


Figura 48: Efecto del sustituyente en los alquinos en la reactividad de inserción en un complejo ciclometalado [C,N].

En algunos complejos de este tipo, en los cuales el enlace con el átomo donador es lábil, pueden tener lugar reordenamientos que generen regioisómeros estructurales. Como mecanismo, van Koten propuso una activación $C(sp^3)$ -H, seguida de la formación de un enlace η^2 del centro metálico con el anillo aromático, lo cual permite el giro de la molécula necesario para formar el segundo regioisómero. (**Figura 49**)¹²⁷.

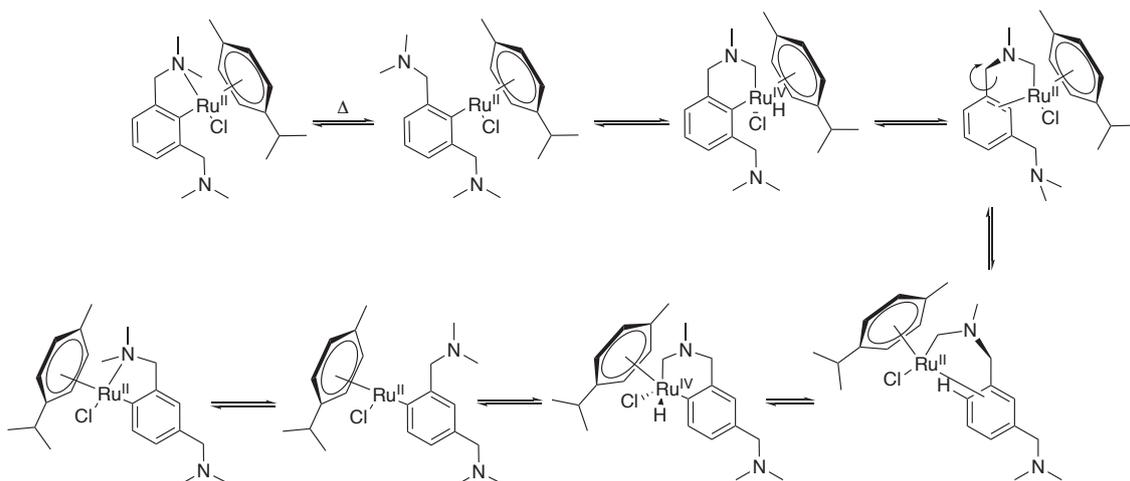


Figura 49: Mecanismo de isomerización en compuestos ciclometalados [C,N] con dos átomos donadores de nitrógeno en posición relativa meta.

I.3 Fosfinas y su reactividad: Funcionalización post-coordinación a centros metálicos.

I.3.1 Fosfinas como ligandos

Las fosfinas son ligandos que actúan como dadores σ y aceptores π . A nivel electrónico esto favorece la estabilidad del enlace de coordinación, si bien es la naturaleza de los sustituyentes, R, la que determina la capacidad dadora o aceptora del fósforo respecto al centro metálico. A nivel estérico, la rotación del enlace M-P forma un cono de revolución conocido que se puede cuantificar mediante el denominado ángulo cónico de Tollman, que suele superar los 100° en casi todos los casos (**Figura 50**).

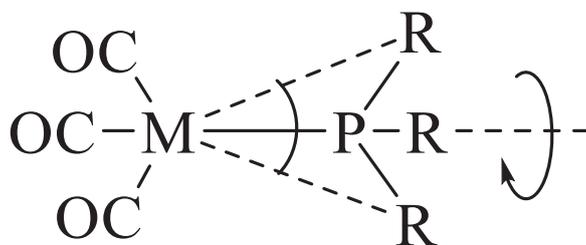


Figura 50: Esquema del enlace M-P, que muestra la rotación del mismo y el ángulo cónico de Tollman.

Según la clasificación de Pearson¹²⁸, las fosfinas son bases blandas, lo cual explica que tienda a coordinarse a centros metálicos blandos, por lo que se usan en muchas ocasiones para estabilizar compuestos organometálicos con bajo estado de oxidación.

El primer complejo con una fosfina terciaria sintetizó en 1827 de la mano de Hofman¹²⁹. Sin embargo, fue en 1938¹³⁰ cuando esta familia de compuestos empezó a popularizarse, y empezaron a utilizarse en múltiples disciplinas como catálisis o síntesis orgánica.

Las fosfinas pueden clasificarse atendiendo a su denticidad, siendo las más habituales:

I.3.1.1 Monofosfinas

Frecuentemente las monofosfinas terciarias reaccionan con los compuestos ciclometalados desplazando a los ligandos lábiles que se encuentren en la esfera de

Introducción

coordinación del centro metálico¹³¹ (**Figura 51**). La monofosfina más representativa de este tipo es la trifenilfosfina.

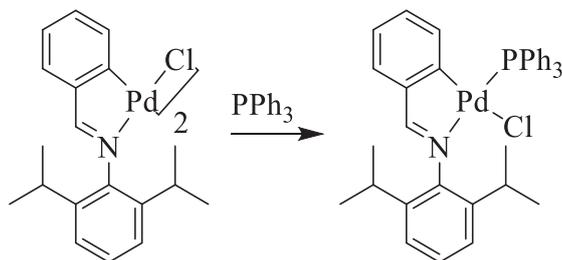


Figura 51: Esquema de reacción de obtención de complejos metal-fosfina, donde la trifenilfosfina desplaza a uno de los ligandos cloruro de la esfera de coordinación del metal.

Cuando reacciona con dímeros de arenos de rutenio, sustituye a un ligando cloruro, rompiendo el dímico y dando un complejo mononuclear con dos posiciones todavía lábiles¹³² (**Figura 52**).

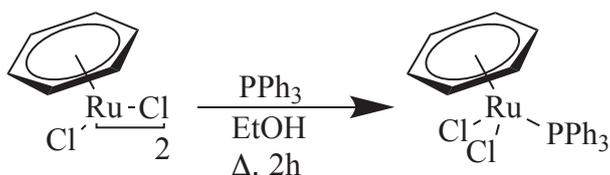


Figura 52: Reacción de una monofosfina con un complejo de rutenio (II) con ligando areno.

Frecuentemente, previo a la reacción con la fosfina es necesario intercambiar de los ligandos de la esfera de coordinación de rutenio por otros más lábiles, como triflato o una azida. Existen diversas referencias en la bibliografía de arenos de rutenio con monofosfinas, siendo los más relevantes los que contienen fosfotriazadecanofosfina (cuyas siglas en inglés son RAPTA). (**Figura 53**)^{22,133}.

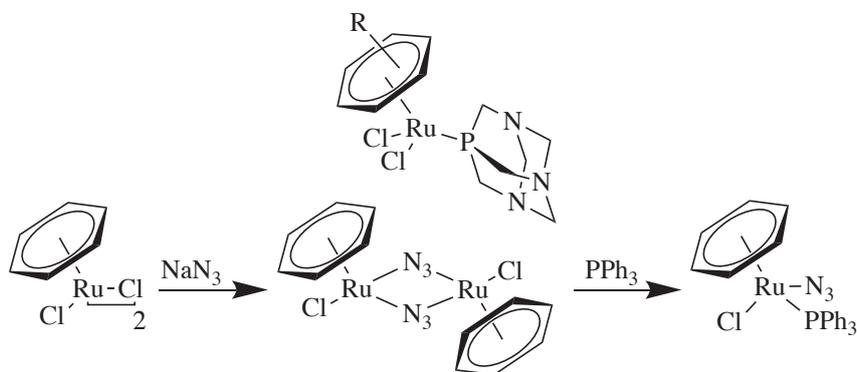


Figura 53: Arriba, la estructura general de los compuestos tipo RAPTA. Abajo, un ejemplo de ruta sintética para la obtención de un complejo monofosfina.

Introducción

I.3.1.2 Difosfinas

Las difosfinas, a cuya familia pertenece la empleada en el presente trabajo, son un tipo de ligandos de gran interés debido, entre otras cosas, a su enorme versatilidad coordinativa. Así, puede coordinarse de tres maneras distintas (**Figura 54**):

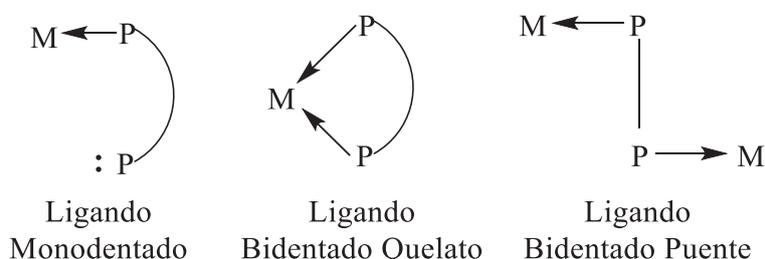


Figura 54: Esquema representativo de los distintos modos de coordinación de las difosfinas con un centro metálico.

Si bien el modo de coordinación de la fosfina puede modificarse a través de las condiciones de reacción¹³⁴ (**Figura 55**), generalmente viene condicionada por sus sustituyentes y los ligandos auxiliares del átomo metálico.

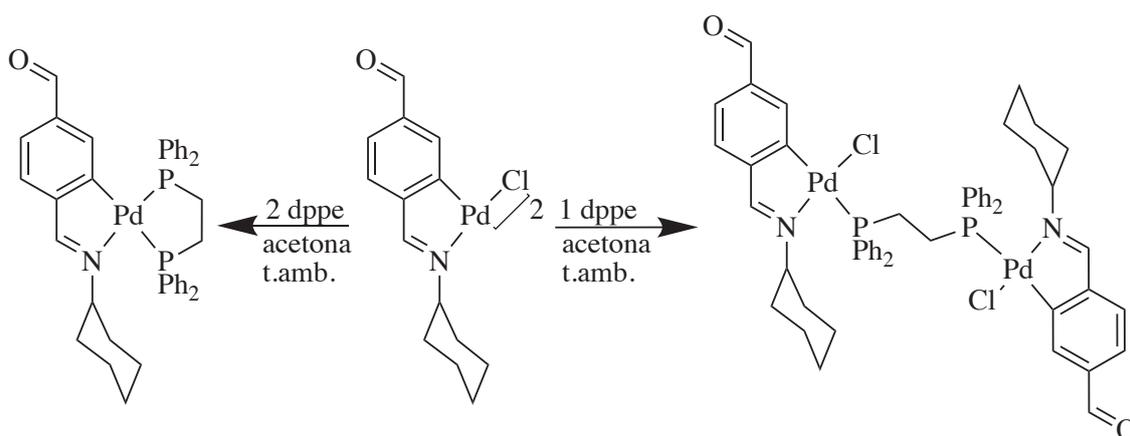


Figura 55: Ejemplo de control del modo de coordinación en una difosfina con un centro metálico de paladio, siendo posible obtener un quelato bidentado (Esquema Izquierdo) o un puente bidentado (Esquema derecho) en función de la relación estequiométrica empleada en la reacción.

Otro factor importante es la longitud de la cadena carbonada que une a los dos átomos de fósforo. Termodinámicamente, serán más estables las difosfinas que una vez coordinadas formen en el entorno del metal anillos de 5 miembros. No obstante, en nuestro grupo hemos obtenido quelatos 6 o de 4 miembros. En el presente capítulo nos centraremos en los complejos con ciclos de 4 (**Figura 56**)^{136,137,138}.

Introducción

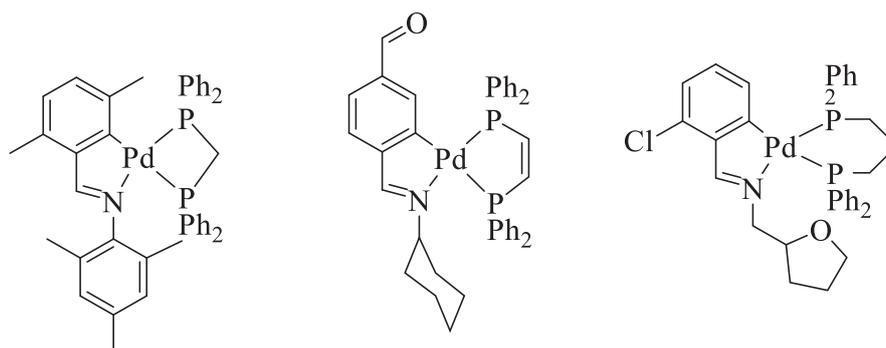


Figura 56: Ejemplos de complejos bidentados con difosfinas que forman quelatos de cuatro (Izquierda), cinco (Centro) y de 6 miembros (Derecha).

Aparecen algunos ejemplos en la bibliografía en los que arenos de rutenio han reaccionado con ligandos difosfina. En función de la cadena alifática del ligando fosfina, es más favorable que esta actúe como bidentado quelato (**Figura 57 superior**) o bidentado puente (**Figura 57 inferior**)¹³³.

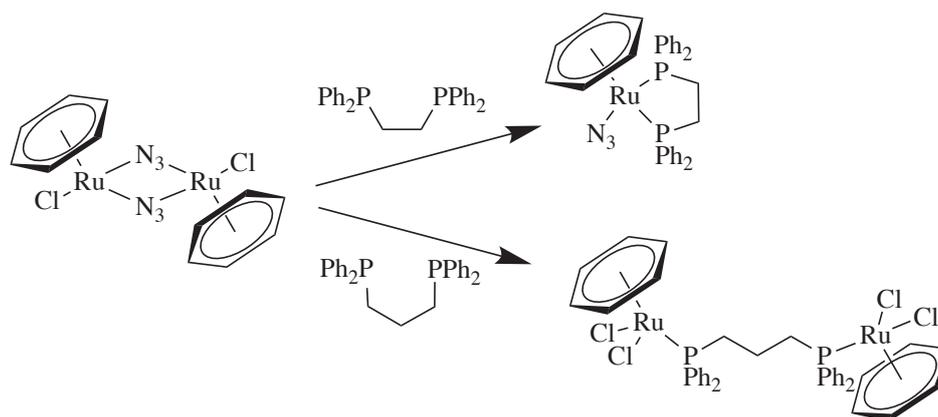


Figura 57: Efecto del efecto del número de carbonos en la cadena alifática de las difosfinas en el modo de actuación: bidentado quelato (Esquema superior) o bidentado puente (Esquema inferior).

Dada la mayor estabilidad de los complejos con fosfinas quelatantes, es más frecuente encontrar en la bibliografía ejemplos de dicho modo de actuación (**Figura 58**)¹³⁵.

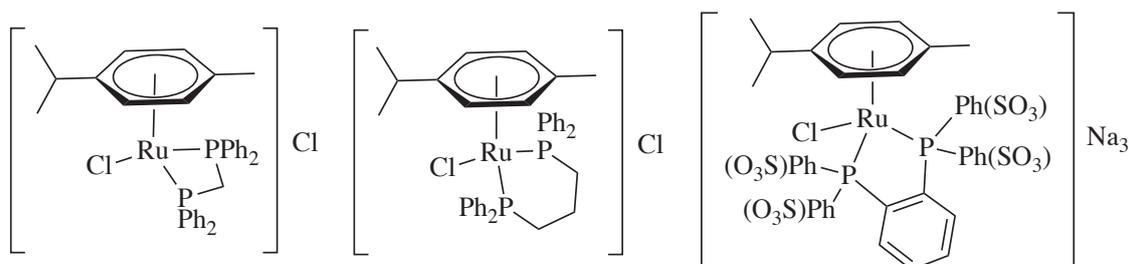


Figura 58 Ejemplos de difosfinas bidentadas quelato en los que el areno es el *p*-cimenorutenio(II), el areno que se emplea en la presente tesis.

Introducción

I.3.1.3 Trifosfinas

En un principio, podría pensarse en una amplia gama de modos de coordinación. Sin embargo, solo se poseen evidencias de unas pocas, y entre ellas ningún ejemplo con arenos de rutenio: Como ligando monodentado, haciendo puente entre los centros metálicos¹³⁶; como ligando bidentado quelato, dejando un átomo de fósforo sin coordinar¹³⁷; y como ligando tridentado bis(quelato), donde los tres átomos de fósforo coordinan a un único centro metálico (**Figura 59**)¹⁴⁰.

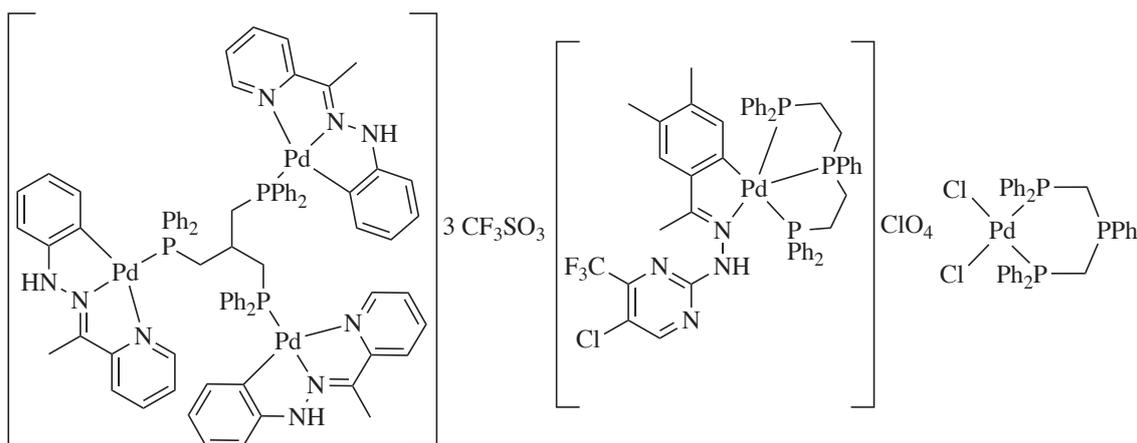


Figura 59: Ejemplos de trifosfinas actuando de las tres formas en las que puede coordinar a centros metálicos: como ligando puente monodentado enlazado con tres centros metálicos (Izquierda), como ligando tridentado bis(quelato) (Centro), y como bidentado quelato, dejando un grupo fosfina sin coordinar (Derecha).

I.3.2 Activación de fosfinas por coordinación: funcionalización post-coordinación.

En el presente trabajo se aborda la funcionalización de la difosfina 1,1-bisdifenilfosfinoetileno (a partir de aquí, citada por la abreviatura vdpp) tras su coordinación a un centro metálico.

La reactividad de la vdpp libre es bastante limitada, en parte debido a que el doble enlace vinílico es muy poco reactivo cuando se encuentra en estado libre. No obstante, hay algunas reacciones puntuales que sí afecta a este ligando cuando no está coordinado.

La formación de la sal de fosfonio con haluros de alquilo conduce a una segunda reacción en la que tiene lugar una cicloadición [3+3]¹⁴¹. También es posible llevar a cabo una reacción de ciclopropanación mediante transferencia de un grupo metileno.¹⁴² La posición adyacente de los dos grupos difenilfosfino permite la adición al doble enlace de

Introducción

especies con uno o varios enlaces P-H, lo que constituye una vía de síntesis de fosfinas polidentadas¹⁴³ (**Figura 60**).

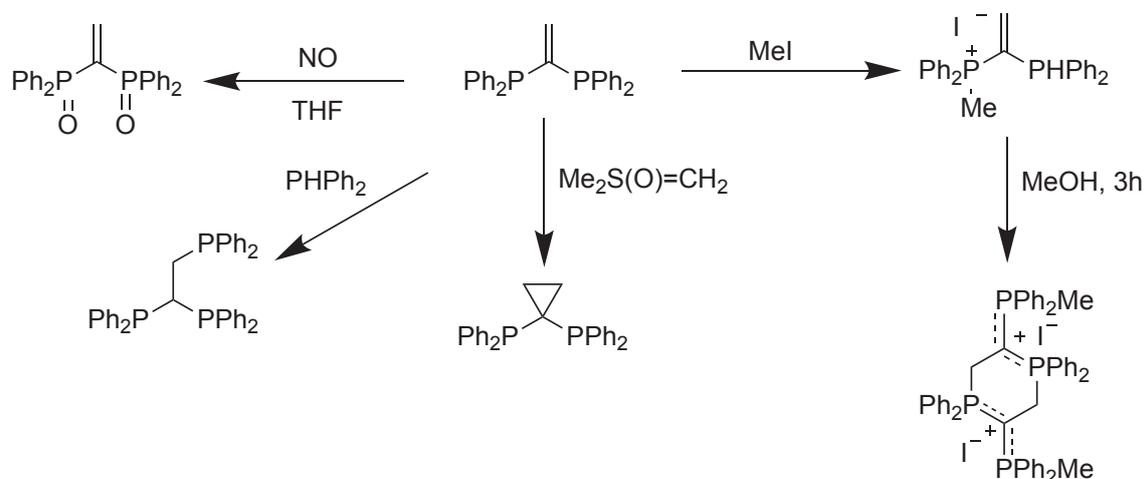


Figura 60: Esquema general de diferentes tipos de reacción que la vdpp es susceptible de sufrir en su forma libre.

Una vez que se coordina al centro metálico, la retirada de carga que el metal realiza sobre el ligando fosfina provoca un aumento de la reactividad en el grupo vinilo, que puede experimentar reacciones de adición tipo Michael. Los primeros ejemplos de estas adiciones aparecieron en 1985, cuando Shaw coordinó esta difosfina a distintos centros metálicos del grupo 6, con una estructura general $[\text{M}(\text{CO})_4\text{vdpp}]$ ($\text{M} = \text{Cr}, \text{Mo}, \text{W}$)¹⁴⁴.

Tras la coordinación la vdpp experimenta el ataque de diversos nucleófilos que son buenas bases de Lewis, como hidracinas, aminas, 1,3-dicarbonilos (en presencia de una base) o incluso con alquinos, previamente litiados y en presencia de tetrametiletilendiamina (**Figura 61**).

Introducción

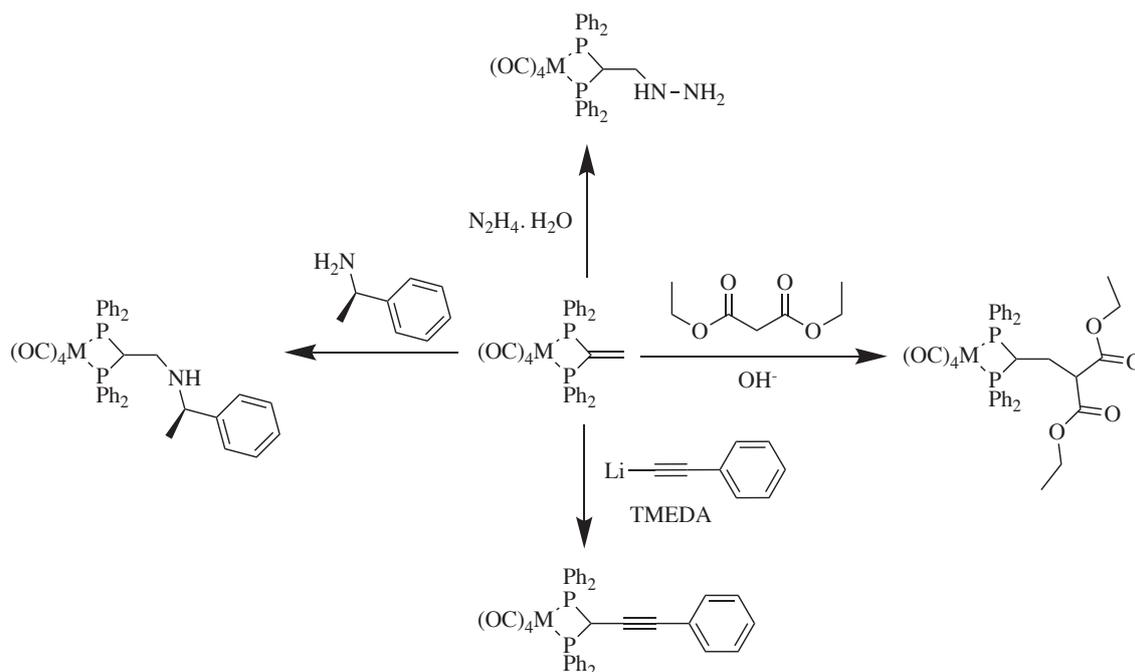


Figura 61: Ejemplos de reactividad de la vdp ante distintas bases de Lewis.

En 1989, Shaw realizó las primeras adiciones de este estilo en complejos de platino(II)¹⁴⁵. En ellas, la activación del doble enlace es muy acusada, y puede reaccionar con una amplia gama de compuestos dicarbónicos. Esta reacción está tan favorecida que, incluso cuando los coligandos de la esfera de coordinación del metal son haluros, tiene preferencia la adición tipo Michael sobre un intercambio de ligandos en dicha esfera de coordinación¹⁴⁶ (**Figura 62**).

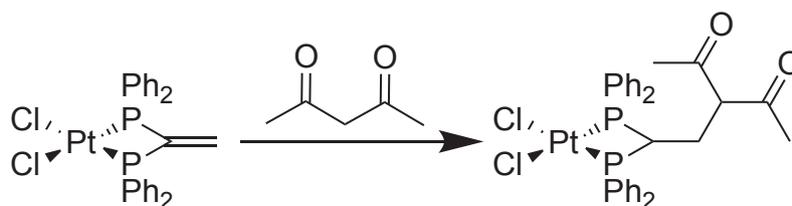


Figura 62: Adición nucleófila de una 2,4-dicetona a la 1,1-bisdifenilfosfinoetileno complejada al platino (II).

Fue en los años 90 cuando el platino fue sustituido en esta química por el paladio. Así, se obtuvieron una amplia gama de adiciones nucleófilas efectivas con distintos nucleófilos de carbono (1,2-dicarbonílicos), nitrógeno (aminas primarias, secundarias, hidracinas y derivados heterocíclicos), oxígeno y azufre; estos dos últimos requieren la presencia de una base muy fuerte¹⁴⁷.

La reacción también puede llevarse a cabo en condiciones catalíticas, particularmente cuando se utilizan acetatos como coligandos en el centro metálico. Tal es el caso de la

Introducción

funcionalización de la vdpp con hidrazinas en presencia de acetato de paladio(II).¹⁴⁸ (Figura 63).

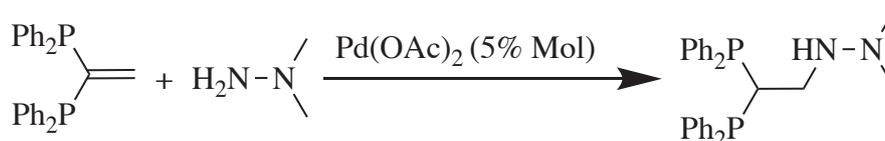


Figura 63: Ejemplo de adición nucleófila a la vdpp empleando el centro metálico en cantidades catalíticas.

Los primeros ejemplos empleando un centro metálico de rutenio(II) con un ligando polihapto espectador, aparecieron en 1994 de la mano de Smith; si bien fue necesaria una base fuerte para activar el proceso, ya que empleó una fosfina como agente nucleófilo¹⁴⁹. En este caso, la presencia del nuevo grupo coordinante permite crear especies homo o heteropolimetálicas (Figura 64).

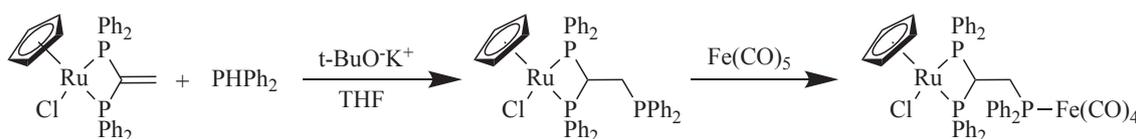


Figura 64: Ejemplo de adición nucleófila sobre la vdpp coordinada a un centro metálico de rutenio (II) cuyo producto final es una especie heterodimetálica.

Ya a principios de siglo, inspirados en esta reactividad, en 2004 el grupo de Riera desarrolló una estrategia sintética alternativa de funcionalización de difosfinas; en la cual, partiendo de difosfinoceteniminas complejadas con manganeso, se consigue adicionar nucleófilos preservando el doble enlace en el carbono en α a los grupos fosfina¹⁵⁰. En este caso, mediante reordenamientos estructurales, desarrollaron una metodología para desarrollar pseudodifosfinocarbenos mixtos (Figura 65).

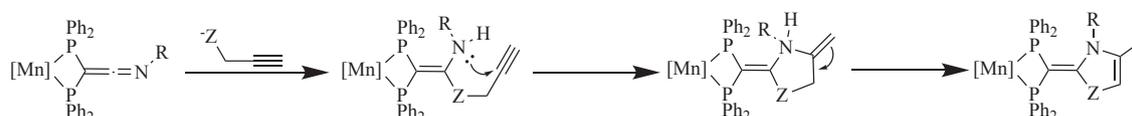


Figura 65: Ejemplo de aplicación de una difosfinocetenimina complejada en la obtención de pseudodifosfinocarbenos.

Esta estrategia sintética permite también la generación de grupos heterociclo diversos con fosfinas, las cuales al ser descoordinadas producen monofosfinas susceptibles de actuar como quelatos [N,P] (Figura 66).

Introducción

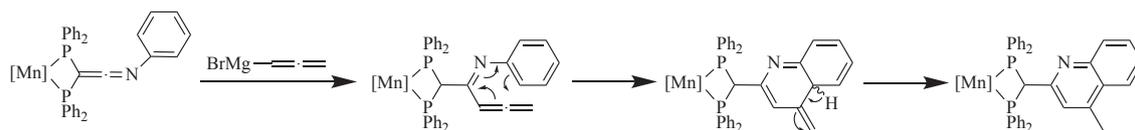


Figura 66: Formación de un heterociclo mediante adición nucleófila a una difosfinocetenimida.

Uno de los últimos ejemplos en la bibliografía que han generado interés es la síntesis secuencial de nuevos ligandos, como en la formación de dihidropiridazinas, la cual se realiza a través de una adición a la vdpp con hidracina seguida de una reacción nucleófila sobre un sistema 1,4-dicarbonílico¹⁵¹. Al haber dos centros susceptibles de reaccionar y dos centros nucleófilos, la ciclación se produce secuencialmente; abriendo la posibilidad de funcionalizar la vdpp de forma novedosa y dotarla de una versatilidad sintética mayor (**Figura 67**).

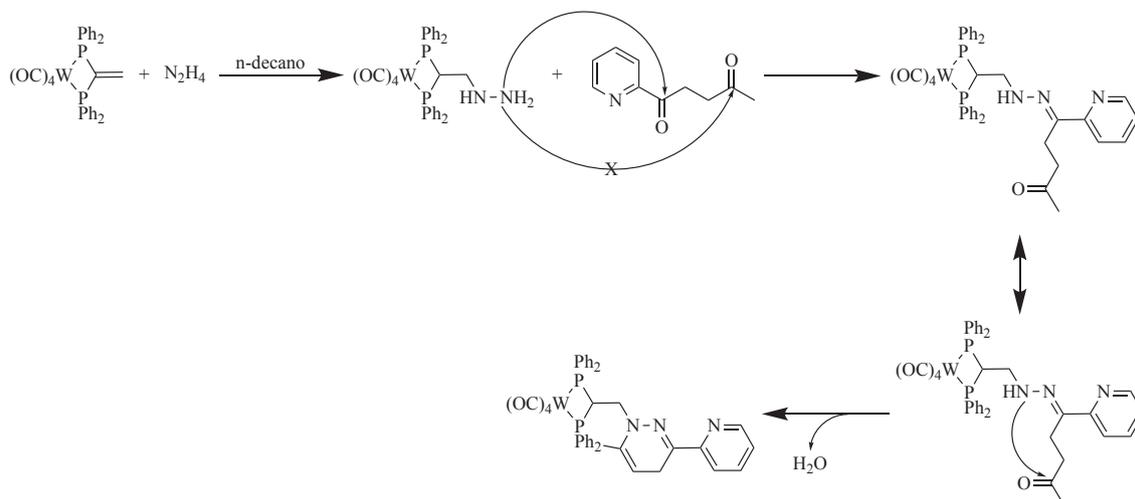


Figura 67 Adición nucleófila de una hidrazina sobre la vdpp, que reacciona de forma secuencial con un dicarbonílico para la formación de un heterociclo complejo.

En nuestro grupo, se ha obtenido una gran variedad de difosfinas funcionalizadas, aplicando la reacción de adición sobre la vdpp en un complejo de paladio(II), que posee como coligando un sistema ciclotalado; consiguiendo de manera muy sencilla, con una gran cantidad de nucleófilos, la formación de enlaces C-C (mediante la adición de dicetonas), C-N (de aminas, aminoácidos, hidrazinas...) e incluso enlaces C-O (de alcoholes)¹⁵³ (**Figura 68**).

Introducción

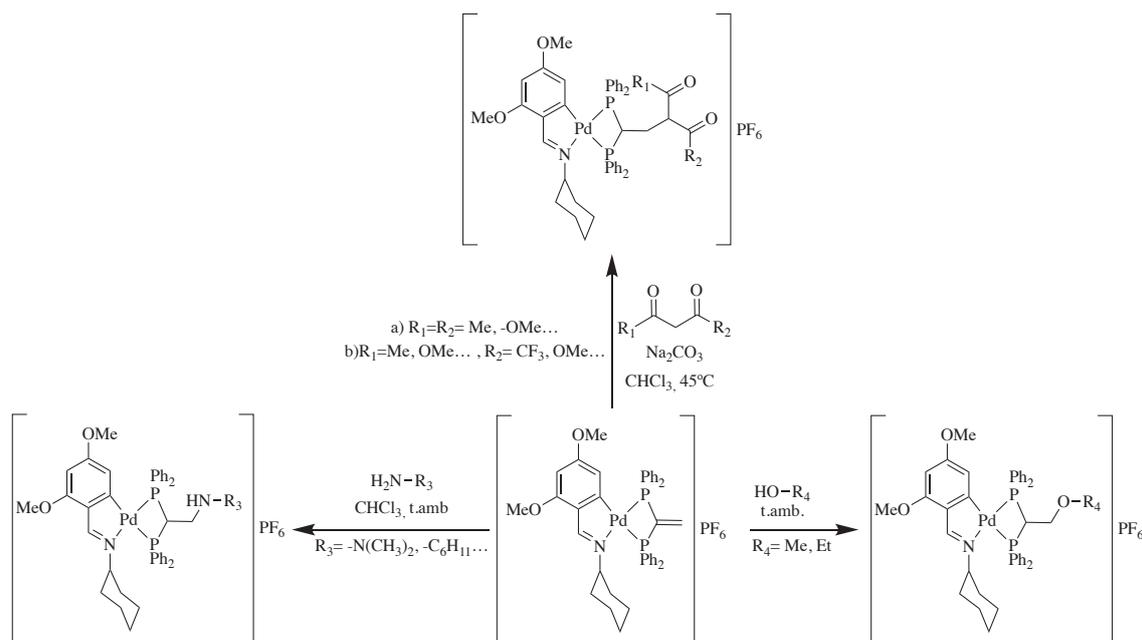


Figura 68: Estudio de la reactividad de la vdpp complejada a un complejo ciclotmetalado de paladio(II) realizado en nuestro grupo de investigación.

I.4 Referencias

- 1) Omae, I. , *Applications of Organometallic Compounds*, John Wiley & Sons: Chichester, **1998**, p.1.
- 2) Pauling, L. , *The Nature of the Chemical Bond*, Ithaca, **1960**.
- 3) Langmuir, I, *Science*; **1921**,54, 59.
- 4) Cadet de Gassicourt, L.C. ; *Mem.Mat.Physics* , **1760**, 3, 363, 623.
- 5) Cahours, A. , Riche, A. ; *Liebigs Ann. Chem.*, **1854**, 92, 301.
- 6) Grignard, V. , *C.R. Acad. Sci.*, **1900**, 130, 1322.
- 7) Fischer, E.O., Massböl, A., *Angew. Chem. Int. Ed*, **1964**, 3, 580.
- 8a) Love, J.A., Sanford, M.S., Day, M.W., Grubbs, R. H., *J.Am.Chem.Soc*, **2003**, 125, 10103.
- 8b) Fischer, O., Kreis, C., Kreiter, G., Müller, J., Huttner, G., Lorenz, M.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1973**, 85, 618.
- 9) Kealy, T.J., Pauson, P.L., *Nature*, **1951**, 168, 1039.
- 10) Wilkinson, G., Rosenblum, M., Whiting, M. C., Woodward, R. B., *J.Am.Chem.Soc.*, **1952**, 74: 2125.

Introducción

- 11) Calderazzo, F, Pampaloni.G. Vallieri, A., *Inorg.Chim.Acta*, **1995**, 229, 179.
- 12) Fischer, E. O.; Hafner, W. Z., *Nature*. **1953**, 8b, 444.
- 13) Dunitz, J., Orgel, L., A. Rich, *Acta Crystallographica*, **1956**, 9, 373.
- 14) Fischer, E.O. , Hafner, W. , *Inorg. Chem.*, **1956**, 286, 146.
- 15) Ketkov, S. , Tzeng,W. et al. , *Dalton Trans.*, **2014**, 43, 17703.
- 16a) Kumar, P., Kumar-Gupta, R, Pandey, D. S., *Chem.Soc.Rev*, **2014**, 43, 707.
- 16b) Cámpora, J., Conejo, M., Reyes, M.L., Mereiter, K., Passaglia, E., *Chem.Comm.*, **2002**, 78.
- 16c) Nikiforov, G.B., Crewdson, P., Gambarotta, S., Korobkov, I., and Budzelaar, P. H., *Organometallics*, **2007**, 26, 48.
- 17) Ward, T.R. ; Hofmann, P. et al , *Organometallics*, **1997**, 16, 3207.
- 18) Dougan, S.J., Melchart, M., Habtemariam, A., Parsons, S., Sadler, P.J., *Inorg.Chem.*, **2006**, 45, 10882.
- 19) Bennett, M. A., Smith, A.K., *Dalton Trans.*, **1974**, 233.
- 20) Nazarov, A.A., Meier, S.M., Zava, O., Nosova, Y.N., Milaeva, E. R., Hartinger, C.G., Dyson, P.J., *Dalton Trans.*, **2015**, 44, 3614.
- 21) Brezinski, M.M., Klabunde, K.J., *Organometallics* **1983**, 2, 1116.
- 22) Adhireksan, Z.; Dyson, P., et al., *Nature Communications*, **2014**, 5, 3462.
- 23) Daguene, C., Dyson, P.J., *Catal. Comm.* 2003, 4, 153–157.
- 24) Giannini, F., Furrer, J., Süß-Fink, G., Clavel, C.M., Dyson, P.J., *J.Organometallic Chem.*, **2013**, 744, 41.
- 25) Daguene, C. Scopelliti, R., Dyson, P.J., *Organometallics*, **2004**, 23, 4849-4857.
- 26) World Health Organization. Cancer; **2013**.Fact sheet No. 297; WHO Press: Geneva,
- 27) Rosenberg, B., Van Camp, L., Krigas, T., *Nature*, **1965**, 205, 698.
- 28) Rosenberg, B., Van Camp, L., Trosko, J.E., Mansour, V.H., *Nature*, **1969**, 222, 385.
- 29) Howe-Grant, M., Lippard, S.J. et al, *Biochemistry*, **1976**, 15, 4339.
- 30) Barton, J.K., Lippard, S.J., *Science*, **1979**, 203, 1014.

Introducción

- 31) <https://3dciencia.wordpress.com/2012/06/29/hello-world/>.
- 32) Orvig, C.; Dralle-Mjos, K.; *Chem.Rev.*, **2014**, 114, 4540.
- 32) Keppler, B.K. et al, *Dalton Trans.*, **2008**, 183.
- 33) Cleare, M. J.; Hoeschele, J. D., *Bioinorg. Chem.*, **1973**, 2, 187.
- 34) Kidani, Y.; Noji, M.; Tashiro, T., *Gann* ,**1980**, 71, 637.
- 35) Stewart, D. J. *Crit Rev Oncol Hematol*, **2007** , 63, 12.
- 36) Sava, G. et al, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2004**,310, 737.
- 37) Hartinger, C. G.; Zorbas-Seifried, S.; Jakupec, M. A.; Kynast, B.; Zorbas, H.; Keppler, B. K., *J. Inorg. Biochem.*, **2006**, 100, 891.
- 38) Clark, M.J., *Coord.Chem.Rev.*, **2003**, 236, 209
- 39) Palmer, B.D., Wilson, W.R., Pullen, S.M., *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 112.
- 40) Wike-Hooley, J.L., Haveman, J., Reinhold, H.S., *Radiother.Oncol.* 2 (1984) 343.
- 41) Clarke, M.J. , Zhu, F., Frasca, D. R., *Chem.Rev.*, **1999**, 99, 2511.
- 42) Li, H.S., Sun, P.J., *Eur. J. Biochem.* 1996, 242, 387.
- 43) Bailey, S.E., Robert W., Garratt, R.G., *Biochemistry*, **1988**, 27, 5804.
- 44) Bates, G.C., *J. Biol. Chem.*, 1982, 25, 7560.
- 45) Kratz F, Keppler, B.K., Messori, L., Smith, C., Baker, E.N., *Metal-Based Drugs* 1, **1994**, 169.
- 46) Martin, D.M., Chasteen, N.D., Grady, J.K., *Biochim. Biophys. Acta*, **1991**, 1076, 252.
- 47) Meloun, B., Moravek L, Kostka V., *FEBS Lett.*, **1975**, 58, 134.
- 48) Y. Zhang, A. Ho, J. Yue, L. Kong, Z. Zhou, X. Wu, F. Yang, H. Liang, *Eur. J. Med. Chem.* ,2014, 86, 449.
- 49) G. Ferraro, L. Massai, L. Messori, A. Merlino, *Chem. Commun.* 2015, 51, 9436.
- 50) Dale, L.D., Tocher, J.H.,Dyson, T.M., Edwards, D.I., Tocher, D.A., *Anti-Cancer Drug Design*, **1992**, 7, 3.
- 51) Quebatte, L., Haas, M., Solari, E., Scopelliti, R., Nguyen, Q.T., Severin, K., *Angew. Chem., Int. Ed.* , **2005**, 44, 1084.

Introducción

- 52) Gopal, Y.N.V., Konuru, N., Kondapi, A.K., *Arch. Biochem. Biophys.*, 2002, 401, 53.
- 53) Gopal, Y.N.V., Jayaraju, D., Kondapi, A.K., *Biochemistry*, **1999**, 38, 4382.
- 54) van Rijt, S.H., Hebden, A.J., Amaresekera, T., Deeth, R.J., Clarkson, G.J., Parsons, S., McGowan, P.C., Sadler, P.J., *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 7753.
- 55) Barragán, F., López-Senín, P., Salassa, L., Betanzos-Lara, S., Habtemariam, A., Moreno, V., Sadler, P.J., Marchán, V., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 14098.
- 56) Crabtree, R.H., *J. Organometallic Chem.*, **2004**, 689, 4083.
- 57) Seechurn, C. C. C. J., Kitching, M. O., Colacot, T.J., Snieckus, V., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 5062.
- 58) http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/index.html.
- 59) Negishi, E., *Handbook of Organopalladium for Organic Synthesis*, 2002, Ed.; Wiley: New York, Vol.1, Cap.III. 2.19, pag.943.
- 60) Ackermann, L. *Modern Arylation Methods*; **2009**, Wiley-VCH: Weinheim.
- 61) Wencel-Delord, J.; Dröge, T.; Liu, F.; Glorius, F., *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 4740–4761.
- 62) Phani Kumar, N. Y., Bechtoldt, A., Raghuvanshi, K., Ackermann, L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 1.
- 63) Li, J.; Warratz, S.; De Sarkar, S., Ishikawa, E. E., Ackermann, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, 13894.
- 64) Leow, D., Li, G., Mei, T.-S., Yu, J.Q., *Nature*, **2012**, 486, 518.
- 65) Raghuvanshi, K., Zell, D., Rauch, K., Ackermann, L., *ACS Catalysis*, **2016**, 6, 3172.
- 66) Bacchi, A., Carcelli, M., Pelagatti, P., *Crystallography Reviews*, **2012**, 18, 253.
- 67) Blanco, V., Leigh, D.A., Marcos, V., Morales-Serna, J.A., Nussbaumer, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 4905.
- 68) Albrecht, M.; Lutz, M.; Spek, A. L.; van Koten, G., *Nature*, **2000**, 406, 970.
- 69) Li, H.; Eddaoudi, M.; O’Keeffe, M.; Yagi, O. M., *Nature*, **1999**, 402, 276.
- 70) Barbour, L. J., *Chem. Commun.*, **2006**, 1163.

Introducción

- 71) Bacchi, A.; Cantoni, G.; Pelagatti, P.; Rizzato, S., *J. Organomet. Chem.*, **2012**, 714, 81.
- 72) Bacchi, A.; Cantoni, G.; Mezzadri, F., Pelagatti, P., *Cryst. Growth. Des.*, **2012**, 12, 4240.
- 73) Bacchi, A.; Pelagatti, P. Et al, *Cryst. Growth Des.*, **2012**,12, 4240.
- 74) Bacchi, A.; Pelagatti, P. Et al, *Cryst. Growth Des.*, **2015**,15, 1876.
- 75) Dietrich, B., Lehn, J.M., Sauvage, J. P., *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 10, 2889.
- 76) Cram, D. J., Cram, J. M., *Science*, **1974**, 183, 803.
- 77) Lehn, J. M., *Supramolecular Chemistry*, **1995**, VCH, Weinheim.
- 78) Fujita, M., Ogura K., *Comprehensive Supramolecular Chemistry, Vol.9*, **1996**; (Ed.:J.M.Lehn),Pergamon, New York.
- 79) Blanco, V., Chas, M., Abella, D., Peinador,C., Quintela, J.M., *J.Am.Chem.Soc.*, **2007**, 129, 13978.
- 80) Peinador,C., Blanco, V., Quintela, J.M., *J.Am.Chem.Soc.*, **2009**, 131, 920.
- 81) Leigh, D.A., Pritchard, R. G., Sthepens, A. J., *Nature Chemistry*, **2014**, 6, 978.
- 82) Danon, J. J., Leigh, D. A. et al, *Science*, **2017**, 355, 159.
- 83) Yan, H., Süß-Fink, G., Neels, A., Stoelki-Evans, H.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1997**, 4345.
- 84) Therrien, B.; *CrystEngComm*, **2015**, 17, 484.
- 85) Ho-Son, Y, Chi, K. Et al, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 2007.
- 86) Kim, T., Chi, K. Et al, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, 8368.
- 87) D. L. Davies, O. Al-Duaij, J. Fawcett, M. Giardiello, S. T. Hilton, D. R. Russell, *Dalton Trans.* **2003**, 4132.
- 88) Marcos, I., Domarco, O., Peinador, C., Fernández, A., Fernández, J.J., Vázquez-García, D., García, M., *Dalton Trans.*; **2017**; 46, 4182.
- 89) Kleinman, J. P., Dubeck, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 1544.
- 90) Cope, A. C., Friederich, E. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 909.
- 91) Trofimenko, S.; *Inorg. Chem.*, **1973**, 12, 1215.

Introducción

- 92) Nolte, M., Singleton, E., Van der Stok, E., *J.Organomet.Chem.*, **1977**, 142, 387.
- 93) Kumaran, E., Leong, W.E., *Organometallics*, **2012**, 31, 4849.
- 94) Garg, J.A., Blacque, O., Venkatesan, K., *Inorg. Chem.*, **2011**, 50, 5430.
- 95) Wang, D., Cui, D., Miao, W., Li, S., Huang, B., *Dalton Trans.*, **2007**, 4576.
- 96) Pool, J. A., Scott, B. L., Kiplinger, J. L., *J.Am.Chem.Soc.*, **2005**, 127, 1338.
- 97) Nagaraju, K. Pal, S., *J.Organomet.Chem.*, **2013**, 745, 404.
- 98) Fetzer, L., Boff, B., Ali, M., Xiangjun, M., Collin, J.P., Sirlin, C., Gaiddon, C., Pfeffer, M., *Dalton Trans.* **2011**, 40, 8869.
- 99) Garn, D., Knoch, F., Kisch, H., *J. Organomet. Chem.*; **1993**; 444, 155.
- 100) Lin, B., Darcel, C., Roisnel, T., Dixneuf, P.H., *J. Organomet. Chem.*; **2015**; 793; 200.
- 101) Kletzin, H., Werner, H.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*; **1983**; 22; 873.
- 102) Jones, W. D., *Inorg. Chem.*, **2005**, 44, 4475.
- 103) Benhamou, L., César, V., Lugan, N., Lavigne, G., *Organometallics*, **2007**, 26, 4673.
- 104) Vaughan, T. F., Koedyk, D. J., Spencer, J. L., *Organometallics*, **2011**, 30, 5170.
- 105) Mawo, R. Y., Jonson, D.M., Wood, J.L., Smoliakova, I.P., *J.Organomet. Chem.*, **2008**, 693, 33.
- 106) Pandarus, V., Zargarian, D., *Organometallics*, **2007**, 26, 4321.
- 107) Vázquez-García, D., Fernández, A., López-Torres, M., Rodríguez, A., Gómez-Blanco, N., Viader, C., Vila, J.M., *Organometallics*, **2010**; 29, 3303.
- 108) Deeming, A.J., Rothwell, I.P., *J. Organomet. Chem.*, **1981**, 205, 117.
- 109) Zhang, J., Gao, W., Lang, X., Wu, Q., Zhang, L., Mu, Y., *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 9639.
- 110) Rosca, D.A., Smith, A.A., Bochmann, M., *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 7247.
- 111) Solé, D., Solans, X., Font-Bardia, M., *Dalton Trans.*, **2007**, 4286.

Introducción

- 112) Naya, L., Vázquez-García, D., Fernández, A., López-Torres, M., Marcos, I., Lenis, O.A., Teresa-Pereira, M., Vila, J.M., Fernández, J.J., *J. Organomet. Chem.*, **2014**, 772, 192.
- 113) Bruce, M.I., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1977**, 16, 73.
- 114) Gilbert, J.D., Rose, D., Wilkinson, G., *J. Chem. Soc. A*, **1970**, 2765.
- 115) Urban, R., Beck, W., *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **2006**, 632, 955–958.
- 116) Constable, E.C., Rees, D. G. F., *New J. Chem.* **1997**, 21, 369–376.
- 117) Constable, E. C., Hannon, M. J., *Inorg. Chim. Acta*, **1993**, 211, 101–110.
- 118) Constable, E. C., Dunne, S. J., Rees, D. G. F., Schmitt, C. X., *Chem. Commun.* **1996**, 1169–1170.
- 119) Martin, G.C., Boncella, J.M., Wucherer, E.J.; *Organometallics*; **1991**; 10; 2804.
- 120) Flegeau, E.F., Bruneau, C., Dixneuf, P. H., Jutand, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 10161.
- 121) Brown, S. D. J., Henderson, W., Kilpin, K. J., Nicholson, B. K., *Inorg. Chem. Acta*, **2007**, 360, 1310.
- 122) Dupont, J., Consorti, C. S., Spencer, J., *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 2527.
- 123) Abbenhuis, H. C. L., Pfeffer, M., Sutter, J. P., de Cian, A., Fischer, J., Ji, H. L., Nelson, J. H., *Organometallics* **1993**, 12, 4464–4472.
- 124) Bruce, M. I., Gardner, R. C. F., Goodall, B. L., Stone, F. G. A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 185–186.
- 125) Bruce, M. I., Gardner, C. F., Stone, F. G. A., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1976**, 81.
- 126) Pfeffer, M., Sutter, J.P., Urriolabeitia, E. P., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1997**, 134, 947.
- 127) Steenwinkel, P., James, S. L., Gossage, R. A., Grove, D. M., Kooijman, H., Smeets, W. J. J., Spek, A. L., Van Koten, G., *Organometallics*, **1998**, 17, 4680.
- 128) Pearson R.G., *Coord. Chem. Rev.*, **1990**, 100, 403.
- 129) Hoffmann A. W., *Ann. Chem. Liebigs*, **1857**, 103, 357.
- 130) Chatt, J., Mann, F. G., *J. Chem. Soc.*, **1938**, 1622.

Introducción

- 131) Mungwe, N., Swarts, A. J., Mapolie, F., Westman, G., *J. Organomet. Chem.*, **2011**, 696, 3527.
- 132) Wang, L., Yang, Q., Fu, H.Y., Chen, H., Yuan, M.L., Li, R.X., *Applied Organomet. Chem.*, **2011**, 25, 626.
- 133) Lalrempuia, R., Yennawar, H.P., Kollipara, M.R., *J. Coord. Chem.*, **2009**, 62, 3661.
- 134) Ares, R., López-Torres, M., Fernández, A., Castro-Ruiz, S., Suárez, A., Alberdi, G., Fernández, J.J., Vila, J.M., *Polyhedron*, **2002**, 21, 2309.
- 135) Dagueneit, C., Scollepiti, R., Dyson, P.J.; *Organometallics*, **2004**, 23, 4849.
- 136) Vázquez-García, D., Fernández, A., Pereira, M. T., Mariño, M., Fernández, A., López-Torres, M., Ares, R., *J. Organomet. Chem.*, **2011**, 696, 764.
- 137) Fernández, A., Pereira, E., Fernández, J. J., López-Torres, M., Suárez, A., Mosteiro, R., Vila, J. M., *Polyhedron*, **2002**, 21, 39.
- 138) Fernández, A., Vázquez-García, D., Fernández, J. J., López-Torres, M., Suárez, A., Vila, J. M., *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 3669.
- 139) Balch, A.L., Guimerans, R.R., Lineham, R.R., *Inorg. Chem.*, **1985**, 24, 290.
- 140) Fernández, J.J., Fernández, A., López-Torres, M., Vázquez-García, D., Rodríguez, A., Varela, A., Vila, J.M., *J. Organomet. Chem.*, **2009**, 694, 2234.
- 141) Schmidbaur, H., Herr, R., Riede, J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, 23, 247.
- 142) Schmidbaur, H., Pollok, T., *Helv. Chim. Acta*, **1984**, 24, 378.
- 143) Bookham, J.L., McFarlane, W., Colquhoun, I.J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1041.
- 144) Cooper, G.R., Hassan, F., Shaw, B.L., Thornton-Pett, M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 614.
- 145) Hassan, F.S.M., Higgins, S.J., Jacobsen, G.B., Shaw, B.L., Thornton-Pett, M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 1635.
- 146) Higgins, S.J., Shaw, B.L., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1989**, 1527.

Introducción

- 147) Herring, A.M., Higgins, S.J., Jacobsen, G.B., Shaw, B.L., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 882.
- 148) Nawar, N., Smith, A.K., *Inorg. Chim. Acta*, **1994**, 227, 79.
- 149) Ruiz, J., Mosquera, M.E.G., García, G., Marquinez, F., Riera, V., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 102.
- 150) Mosquera, M.E.G., Ruiz, J., García, G., Marquinez, F., *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 7706.
- 151) Al-Hossainy, A.F., *Bull. Mater. Sci.*, **2016**, 39, 209.
- 152) Mosteiro, R., Fernández, A., López-Torres, M., Vázquez-García, D., Naya, L., Ortigueira, J.M., Vila, J.M., Fernández, J.J.; *Journal of Organometallic Chemistry*, **2012**, 720, 30.

II. Antecedentes y Objetivos

II.1: Antecedentes y objetivos

Desde que QuiMolMat fue formado en 2015, a través de la unión de los principales grupos de Química Orgánica y Química Inorgánica, el grupo se ha enfocado en la síntesis y estudio de nuevos materiales multifuncionales^{153, 154} y compuestos, tanto de origen natural como sintético, con actividad biológica^{155, 156}, útiles en el tratamiento de enfermedades, en seguridad alimentaria y hospitalaria, y en aplicaciones catalíticas¹⁵⁷ y de aprovechamiento energético¹⁵⁸.

En el campo de estudio que los supervisores de la presente Tesis doctoral se han especializado a lo largo de los últimos años, se ha profundizado en la síntesis de compuestos organometálicos ciclometalados de paladio (II) y su reactividad ante nucleófilos como fosfinas¹⁵⁹ y carbenos¹⁶⁰. Aunque esta química ha demostrado ser especialmente útil, sobre todo en el campo de la catálisis¹⁶¹, presenta ciertas limitaciones para ciertas aplicaciones, sobre todo a nivel biológico.

En este sentido, el grupo ha derivado al empleo de metales de carácter más inerte que el paladio (II) como agente metalante. Recientemente, en nuestro grupo se ha desarrollado una metodología para la obtención de ciclometalados tridentados derivados de platino (II)¹⁶². Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que el proceso procede a través de una sustitución electrófila, siendo el paso determinante la eliminación de un coligando cloro sobre el metal y la coordinación al mismo de la hidrazona, para dar lugar a un intermedio agóstico que evoluciona al producto final mediante la eliminación del átomo de hidrogeno como cloruro de hidrógeno (Figura).

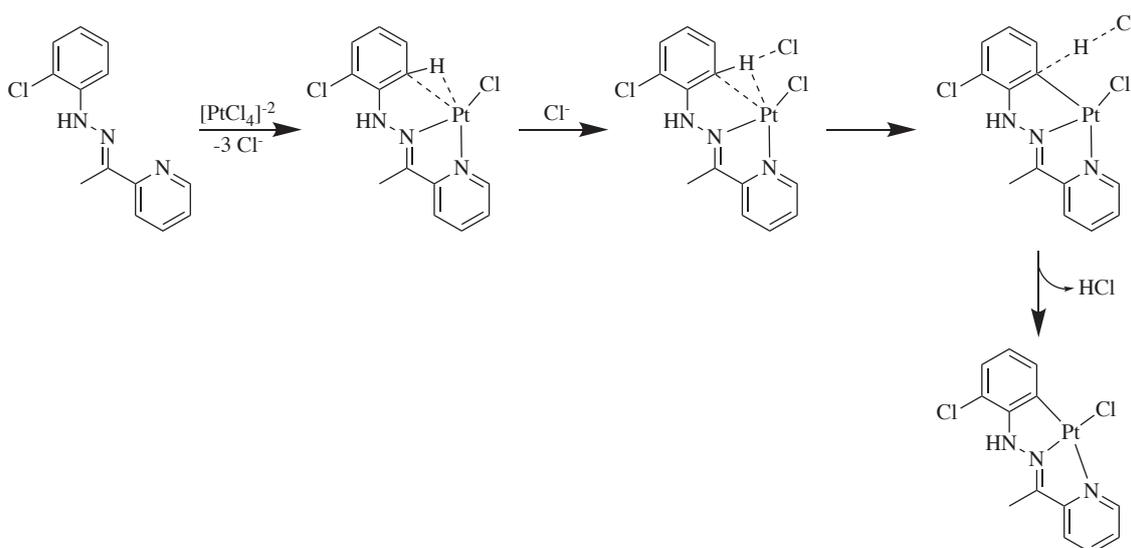


Figura 69: Mecanismo de ciclometalación de hidrazonas con platino (II) diseñado por el grupo. Se observa la formación de un intermedio agóstico, que libera ácido clorhídrico para completar la ciclometalación.

Antecedentes y Objetivos

Sin embargo, la presencia de una base externa como es el ion acetato cambia el mecanismo del proceso, puesto que en primer lugar la base actúa como ligando y se coordina al centro metálico, facilitando la deprotonación de la hidrazona y la activación electrófila del enlace C-H a través de un complejo de tipo Wheland, que finalmente experimenta una aromatización y evoluciona al producto final mediante la eliminación del átomo de hidrogeno como ácido acético (Figura). Los cálculos teóricos confirman que la energía de activación es menor en presencia de la base auxiliar, y el proceso global termodinámicamente favorable (**Figura 70**).

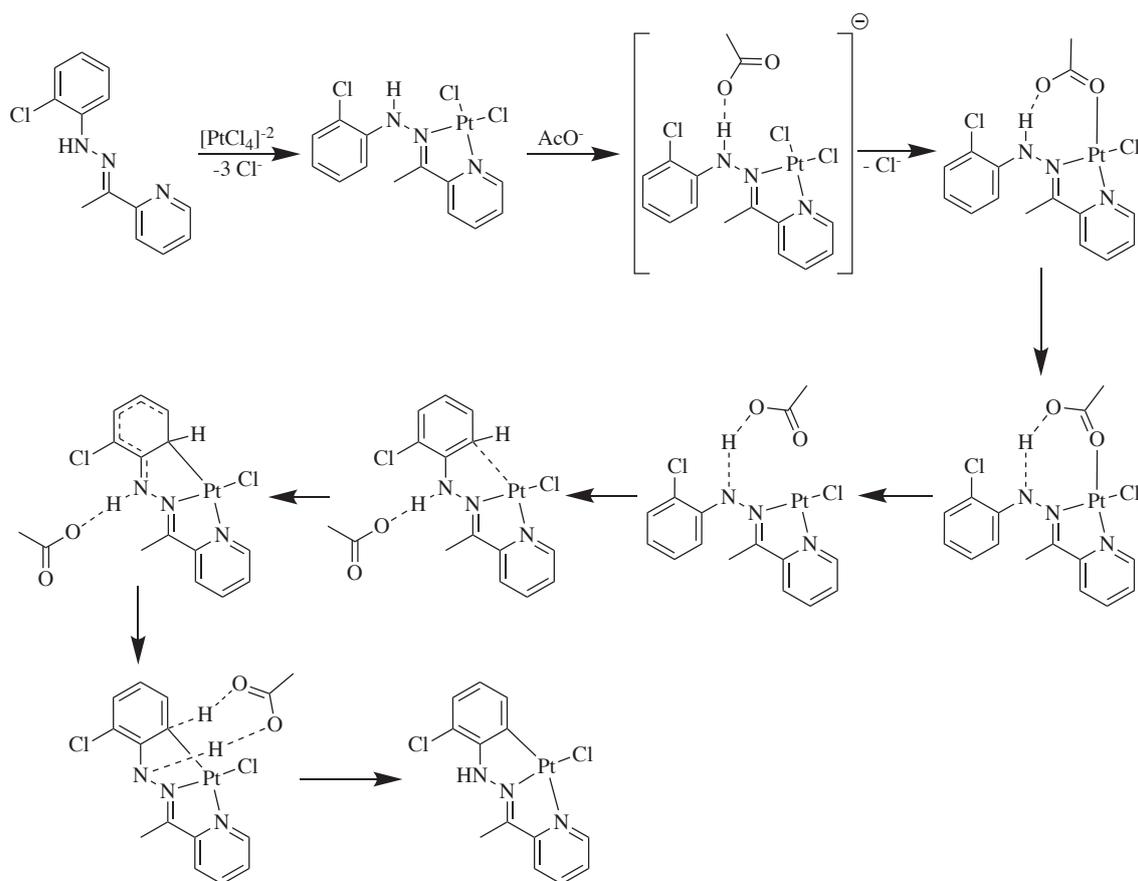


Figura 70: Mecanismo de ciclometalación de hidrazonas con platino (II) en presencia de una base externa. En las últimas etapas, se observa la formación del intermedio tipo Wheland, que libera ácido acético para la formación del ciclometalado final.

Con el fin de adecuarse al ideal con el que el grupo QuiMolMat fue fundado, el grupo ha orientado sus esfuerzos en el diseño de nuevos complejos inorgánicos con propiedades anticancerígenas.

En colaboración con Alexandra Fernandes y con Ana Isabel Tomaz, de la Universidade Nova de Lisboa y de la Universidad de Lisboa respectivamente, hemos desarrollado una amplia variedad de complejos inorgánicos con actividad biológica derivados de complejos mono y dinucleares de rutenio (II)^{163, 164}.

Antecedentes y Objetivos

Uno de ellos, el complejo Ru-Vdpp, es de los más singulares; puesto que, tal y como se explicó en la Introducción, la coordinación de un centro metálico a la difosfina Ru-Vdpp vuelve al enlace C=CH₂ susceptible de sufrir la reacción de adición nucleófila tipo Michael con diversos nucleófilos (**Figura 71**).

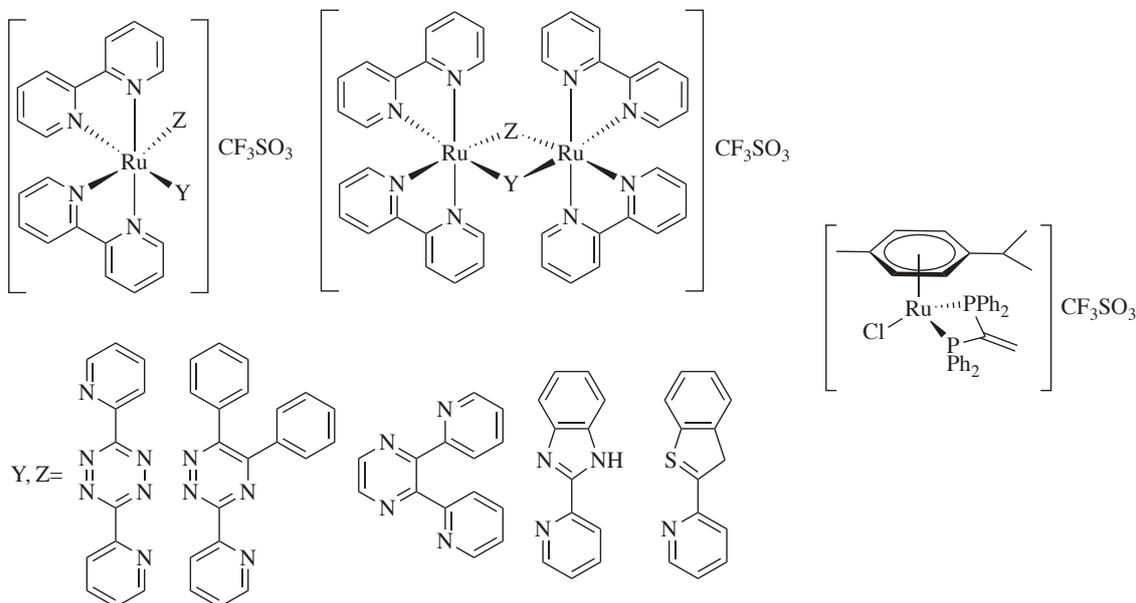


Figura 71: A la izquierda y centrado, ejemplos de complejos mono y dinucleares de rutenio (II) publicados previamente por el grupo de investigación. A la derecha, el complejo del 1,1-Bis(Difenilfosfino)etileno con el p-cimeno rutenio (II), complejo precursor de los sintetizados en esta memoria.

Considerando estos antecedentes, en este trabajo de investigación se pretende profundizar más en las propiedades de los complejos difosfina de p-cimeno rutenio (II) como potenciales anticancerígenos, mediante el desarrollo de una metodología de funcionalización a través de la formación de enlaces C-N mediante adición nucleófila tipo Michael. Por otra parte, se pretende trasladar lo descubierto para la síntesis de ciclometalados de platino (II) a rutenio (II), con el fin de explorar sus potenciales propiedades.

Por todas las razones aquí descritas, los objetivos de la presente tesis se esquematizan de esta manera:

- Sintetizar una familia de ligandos tipo Base de Schiff, tanto con una posición metalante como con dos, variando tanto los grupos funcionales del anillo ciclometalado (electronegatividad, regioselectividad...) como el sustituyente del grupo imínico (isomería *endo/exo*).

Antecedentes y Objetivos

Heterociclos

- N-Metilpiperazina, Alfa Aesar, 98%
- Piperazina, Fluka Chemika, 98%
- 4-Hidroxipiperidina, Fluka Chemika, 98%
- Pirrolidina, Aldrich, 99%
- Morfolina, Sigma Aldrich, 99+%, ACS Reagent
- Imidazol, Fluka, 99.5%
- 1,2,4-Triazol, Fluka Chemika, 99%
- Tetrazol,

Hidrazinas

- N-Fenilhidrazina, Aldrich, 97%
- N,N-Metilfenilhidrazina, Alfa Aesar, 97%
- N,N-Dimetilhidrazina, Aldrich Chemie, 95%
- N-Metilhidrazina, Aldrich Chemie, 98%

Sales metálicas

- Trifluorometansulfonato de plata (I), Alfa Aesar, 98%
- Tetraclorobis(4-cimeno)dirutenio (II), Johnson Matthey, Riqueza en metal del 32.70%.

Aldehidos

- 2,4-dimetoxibenzaldehido, Aldrich, 90%
- 2,4-dimetilbenzaldehido, Aldrich, 90%
- 4-Nitrobenzaldehido
- 4-Metoxi-3-Metilbenzaldehido, Aldrich, 99%
- 3,4-Dimetoxibenzaldehido, Fluka Chemika, 98%
- 2,3,4-Trimetoxibenzaldehido, Alfa Aesar, 98%
- 1,4-benzodiozan-6-carboxaldehido, Alfa Aesar, 99%
- 2,3-Dihidrobenzofuran-5-Carboxaldehido, Aldrich. 97%
- Ácido-4-Formilbencenborónico, Alfa Aesar, 97%

Miscelánea

- Acetato sódico, Aldrich, 99+%, ACS Reagent
- 1,1-Bis(difenilfosfino)etileno, Aldrich
- 2,2-Bipiridina, Fluka Chemika

Antecedentes y Objetivos

- Seroalbúmina humana, Alfa Aesar, 96%
- Etilenglicol, Panreac, 99%

II.2.1.2 Disolventes

Disolventes deuterados

- Cloroformo-d, Euriso-toom 99.80%
- Dimetilsulfóxido-d6, Euriso-top, 99.80%
- Diclorometano-d2, Aldrich, 99.5%

Disolventes No Deuterados

- Metanol, Panreac, 99.9%, se usa previa deshidratación con óxido de calcio.
- Cloroformo, Panreac 99.5%, se usa previa deshidratación con pentóxido de fósforo.
- Diclorometano, Panreac 99.5%, se usa previa deshidratación con pentóxido de fósforo.
- Acetona, Panreac, 99,5%
- Éter dietílico, Panreac, 99,7%
- Dimetilsulfóxido, Panreac, 99.5%

II.2.2. Técnicas instrumentales empleadas

II.2.2.1 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Los espectros de RMN de ^1H y de $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ se registraron a temperatura ambiente en los espectrómetros BRUKER AV-300F (300.0 MHz para ^1H , 121.5 MHz para $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$), y BRUKER AC-500F (500.0 MHz para ^1H , 202.5 MHz para $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$).

II.2.2.2 Espectroscopia de Infrarrojo (FT-IR)

Los espectros de FT-IR se obtuvieron mediante la técnica de reflectancia total atenuada (ATR) en el espectrómetro Thermo Scientific Nicolet iS10.

II.2.2.3 Espectrometría de masas

Los espectros de ESI de baja y alta resolución se realizaron en el espectrómetro LC-Q-q- TOF Applied Diosystems QSTAR Elite.

II.2.2.4 Rayos X

Las medidas de difracción de rayos-X se llevaron a cabo con un difractorómetro Bruker X8 APEXII, con tubo de molibdeno, fuente de foco fino y monocromador de grafito. Las estructuras han sido resueltas por métodos directos y refinadas utilizando el método de mínimos cuadrados de matriz completa frente a F^2 (SHELX-97 integrado en la suite WINGX)

II.2.2.5. Espectroscopia de fluorescencia.

Las valoraciones Stern-Volmer realizadas con la seroalbúmina humana fueron realizadas en un espectrofluorímetro Fluorolog–FL3-22; Horiba Jobin Yvon.

II.2.2.6 Espectroscopia de UV-Vis

Para determinar la concentración de la disolución madre de seroalbúmina humana, se empleó el valor de absorptividad de la misma en el tampón HEPES (66580 g/mol) y se dedujo del valor de la absorbancia medida en el espectrómetro JASCO V-560, usando una cubeta de 1cm de longitud.

II.2.2.7 Medidas de citotoxicidad

La absorbancia del formazán formado tras el ensayo MTT se midió a 570 nm con un espectrofotómetro de placas (Bio-Tek). Cada experimento se repitió al menos tres veces y cada concentración fue probada en al menos seis réplicas. Los resultados se expresan como un porcentaje de supervivencia con respecto al control de las células en ausencia del compuesto. Los valores de IC₅₀ (concentración de fármaco que induce un 50% de muerte celular) se calcularon a partir de curvas construidas mediante el trazado de la supervivencia celular (%) en comparación con la concentración de compuesto utilizando el programa GraphPad Prism.

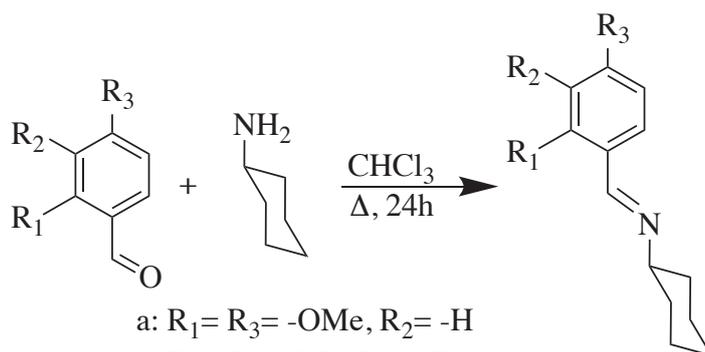
II.3 Referencias

- 153) García-Fernández, A., Marcos-Cives, I., Platas-Iglesias, C., Castro-García, S., Vázquez-García, D., Fernández, A., Sánchez-Andújar, M.. *Inorganic Chemistry*, **2018**, 57, 7655-7664.
- 154) García-Fernandez, A., Bermudez-García, J. M., Castro-García, S., Llamas-Saiz, A.L., Artiaga, R., Lopez-Beceiro, J.J., Sanchez-Andujar, M., Señarís-Rodríguez, M.A., *Inorganic Chemistry*, **2018**, 57, 3215–3222.
- 155) Seitz, T., Millán, R.E., Lentz, D., Jiménez, C., Rodríguez, J., Christmann, M.. *Organic Letters*, **2018**, 20, 10, 594-597.
- 156) Pérez-Caaveiro, C., Pérez-Sestelo, J, Martínez, M., A. Sarandeses, L. A., *Journal of Organic Chemistry*, **2014**, 79, 9586–9593.
- 157) Alonso-Marañón, L., Sarandeses, L.A., Martínez, M., Pérez-Sestelo, J., *Organic Chemistry Frontiers*, **2018**, 5, 2308.
- 158) Bermúdez-García, J. M., Sánchez-Andújar, M., Castro-García, S., López-Beceiro, J., Artiaga, R., Señarís-Rodríguez, M. A., *Nature Communications*, **2017**, 8, 15715
- 159) Frieiro-Gomis, P., Lucio-Martínez, F., Munín-Cruz, P., Ortigueira, J. M., Pereira, M.T., Polo-Ces, P., Vázquez-García, D, Vila, J. M., *Chem.Comm*, **2018**, 54, 2662.
- 160) Naya, L.; Vazquez-Garcia, D.; Fernandez, A.; Lopez-Torres, M.; Ojea, V.; Marcos, I.; Vila, J.M.; Fernandez, J.J., *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2016**, 3, 422.
- 161) Lucio-Martínez, F, Adrio, L.A., Polo-Ces, P., Ortigueira, J. M., Jesús J. Fernández, J. J., Adams, H., Pereira, M. T., Vila, J. M., *Dalton Trans.*, **2016**, 45, 17598.
- 162) Marcos, I., Ojea, V., Vázquez-García, D., Fernández, J. J., Fernández, A., López-Torres, M., Lado, J., Vila, J. M., *Dalton Trans.*, **2017**, 46, 16845.
- 163) Lenis-Rojas, O. A., Fernandes, A. R., Roma-Rodrigues, C., Baptista, P. V., Marques, F., Pérez-Fernández, D., Guerra-Varela, J., Sánchez, L., Vázquez-García, D., López Torres, M., Fernández A, Fernández, J. J., *Dalton Transactions*, **2016**, 45, 19127.
- 164) Lenis-Rojas, O. A., Roma-Rodrigues, C., Fernandes, A. R., Marques, F., Pérez-Fernández, D., Guerra-Varela, J., Sánchez, L., Vázquez-García, D., López-Torres, M., Alberto Fernández, J. Fernández, J. J., *Inorganic Chemistry*, **2017**, 56, 7127.

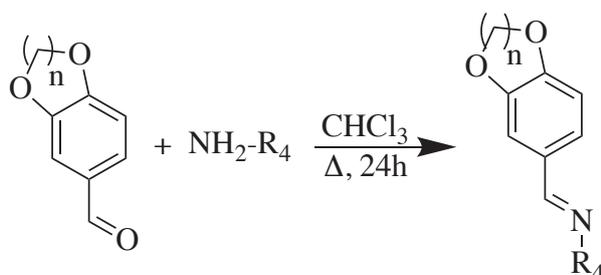
Antecedentes y Objetivos

**III. Compuestos ciclometalados
de η^6 -*p*-cimenorutenio (II)
derivados de iminas simples y
dobles.**

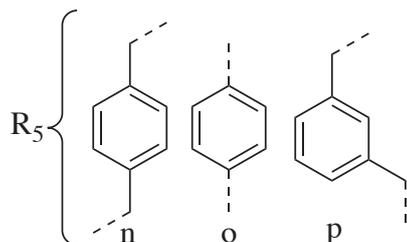
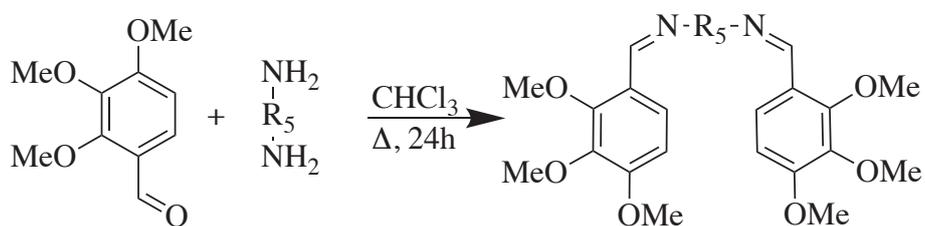
III.1 Síntesis de las iminas a-p



- a: $R_1 = R_3 = -\text{OMe}$, $R_2 = -\text{H}$
 b: $R_1 = R_3 = -\text{Me}$, $R_2 = -\text{H}$
 c: $R_1 = R_2 = -\text{H}$, $R_3 = -\text{NO}_2$
 d: $R_1 = R_2 = -\text{H}$, $R_3 = -\text{B}(\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O})$
 e: $R_2 = -\text{OMe}$, $R_3 = -\text{OMe}$, $R_1 = -\text{H}$
 f: $R_2 = -\text{Me}$, $R_3 = -\text{OMe}$, $R_1 = -\text{H}$
 g: $R_2 = -\text{OCH}_2$, $R_3 = -\text{CH}_2-$, $R_1 = -\text{H}$



- h: $R_4 = \text{ciclohexilo}$, $n=1$
 i: $R_4 = \text{ciclohexilo}$, $n=2$
 j: $R_4 = 4\text{-iodofenilo}$, $n=1$
 k: $R_4 = 4\text{-iodofenilo}$, $n=2$
 l: $R_4 = \text{piperonilo}$, $n=1$
 m: $R_4 = \text{piperonilo}$, $n=2$



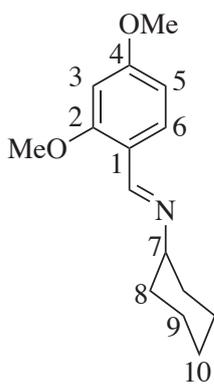
Procedimiento general

Se disuelve en cloroformo 1 equivalente de aldehído, se añade otro equivalente de amina y se refluje en un Dean-Stark modificado para disolventes más densos que el agua durante 24 horas. Pasado este tiempo, se elimina el disolvente a presión reducida. La elaboración para cada compuesto se describe en la caracterización del mismo.

Para las iminas dobles, se realiza el mismo procedimiento experimental, pero empleando dos equivalentes de aldehído por uno de amina.

En el caso del ligando **f** primero se ha de proteger el grupo borónico, para lo que se hace reaccionar el aldehído comercial con 0.230 mL (1 equivalente) de etilenglicol.

Ligando **a**, 2,4-(OMe)₂C₆H₃C=N(C₆H₁₁)



Producto: Aceite amarillo que solidifica al aplicar frío, obteniendo un sólido amarillo pálido y se seca al vacío.

Rendimiento: 97%

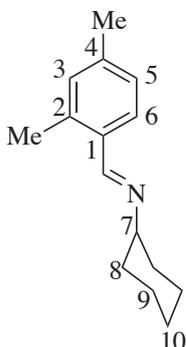
RMN ¹H (δ, ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8.64 (s, 1H, H_i), 7.89 (d, 1H, H₆, ³J_{H6H5} = 8.3 Hz), 6.49 (dd, 1H, H₅, ⁴J_{H3H5} = 2.0 Hz), 6.41 (d, 1H, H₃), 3.85, 3.75 (s, 3H, OMe_{orto}/OMe_{para}), 3.19 (m, 1H, H₇), 1.7-1.2 (m, 10H, ciclohexilo).

RMN ¹³C (δ, ppm, CDCl₃, 500 MHz): 162.7 (C₄), 159.8 (C₂), 154.1 (C=N), 128.4 (C₆), 118.3 (C₁), 105.2 (C₅), 97.9 (C₃), 70.2 (C₇), 55.4, 55.3 (O-Me_{orto}/ O-Me_{para}), 34.6, 25.7, 25.0 (C₈/C₉/C₁₀).

FT-IR (ν, cm⁻¹): 1608 f, ν(C=N).

Masas (ESI positivo, m/z): 233.13 [L]⁺

Ligando b, 2,4-(OMe)₂C₆H₃C=N(C₆H₁₁)



Producto: Aceite marrón.

Rendimiento: 89%

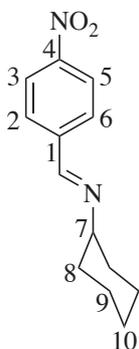
RMN ¹H (δ,ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8.48 (s, 1H, H_i), 7.67 (d, 1H, H₆, ³J_{H6H5} = 7.8 Hz), 6.92 (dd, 1H, H₅, ⁴J_{H5H3} = 1.5 Hz), 6.86 (d, 1H, H₃), 3.19 (m, 1H, H₇), 2.34, 2.21 (s, 3H, Me_{orto}/Me_{para}), 1.7-1.2 (m, 10H, ciclohexilo).

RMN ¹³C (δ, ppm, CDCl₃, 500 MHz): 156.9 (C=N), 139.8 (C₂), 137.2 (C₄), 132.0 (C₁), 131.4 (C₃), 127.6 (C₆), 126.9 (C₅), 70.4 (C₅), 34.6, 25.8, 24.8 (C₈/C₉/C₁₀), 21.3, 19.2 (Me_{orto}/Me_{para}).

FT-IR (ν, cm⁻¹): 1639.45 f, ν(C=N).

Masas (ESI positivo, m/z): 215.16 [L]⁺

Ligando c, 4-(NO₂)C₆H₄C=N(C₆H₁₁)



Producto: Aceite marrón, se forma sólido al aplicar vacío.

Rendimiento: 80%

RMN ¹H (δ,ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8.30 (s, 1H, H_i), 8.15 (d, 2H, H₃/H₅, ³J_{H3H2} = 8.8 Hz), 7.80 (d, 2H, H₂/H₆), 3.20 (m, 1H, H₇), 1.64 (m, 6H, ciclohexilo), 1.23 (m, 4H, ciclohexilo).

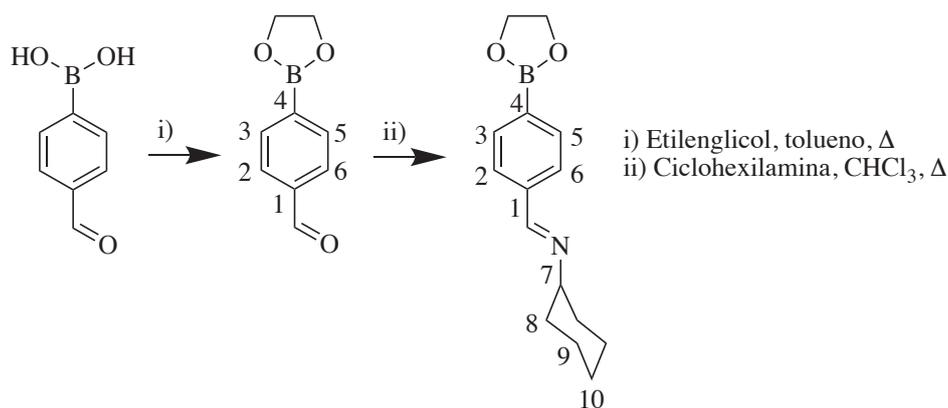
RMN ¹³C (δ, ppm, CDCl₃, 500 MHz): 155.12 (C=N), 147.89 (C₄), 141.24 (C₁), 127.68 (C₂/C₆), 122.75 (C₃/C₅), 68.99 (C₇), 33.20, 24.60, 23.58 (C₈/C₉/C₁₀).

FT-IR (ν, cm⁻¹): 1518.2 f, ν(C=N).

Masas (ESI positivo, m/z): 232.13 [L]⁺

Compuestos ciclometalados: Parte experimental

Ligando d, 4-(BO(CH₂CH₂)O)C₆H₄C=N(C₆H₁₁)



Intermedio 1:

Reacción/Elaboración: Se suspende el ácido (4-formil) borónico en tolueno y se añade el etilenglicol. Se refluxe 20 horas, obteniendo un precipitado blanco. Se filtra y se lava con éter dietílico, para luego secar al vacío.

Rendimiento: 85%

RMN ¹H (δ, ppm, CDCl₃, 300 MHz): 10.05 (s, 1H, CHO), 7.98 (d, 2H, H₃/H₅, ³J_{H₃H₅} = 8.1 Hz), 7.87 (d, 2H, H₂/H₆), 4.41 (s, 4H, CH₂).

FT-IR (ν, cm⁻¹): 1698 f, ν(C=O).

Ligando d

Producto: Aceite marrón. Se tritura en frío, obteniendo un sólido marrón.

Rendimiento: 85%

RMN ¹H (δ, ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8.31 (s, 1H, H_i), 7.83 (d, 2H, H₃/H₅, ³J_{H₃H₅} = 8.1 Hz), 7.72 (d, 2H, H₂/H₆), 4.36 (s, 4H, O(CH₂CH₂)O), 3.20 (m, 1H, H₇), 1.45 (m, 10H, ciclohexilo).

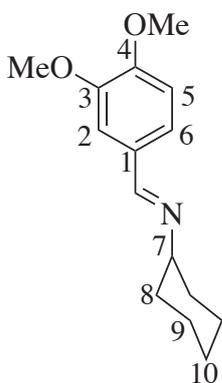
RMN ¹³C (δ, ppm, CDCl₃, 500 MHz): 158.46 (C=N), 139.01 (C₁/C₄), 134.98 (C₃/C₅), 127.37 (C₂/C₆), 70.04 (C₇), 66.01 (O(CH₂CH₂)O), 34.28, 25.61, 24.74 (C₈/C₉/C₁₀)

FT-IR (ν, cm⁻¹): 1658 f, ν(C=N).

Compuestos ciclometalados: Parte experimental

Masas (ESI positivo, m/z): 232.15 [L (-B{O(CH₂CH₂)O})⁺, 246.17 [L]⁺.

Ligando e, 3,4-(OMe)₂-C₆H₃C=N(C₆H₁₁)



Producto: Aceite marrón, que forma un sólido al aplicar vacío, se seca.

Rendimiento: 90%

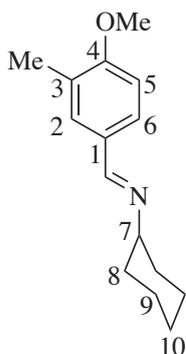
RMN ¹H (δ, ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8.19 (s, 1H, H_i), 7.42 (s, 1H, H₂), 7.13 (d, 1H, H₆, ³J_{H5H6} = 8.1 Hz), 6.84 (d, 1H, H₅), 3.92, 3.88 (s, 3H, OMe_{meta}/OMe_{para}), 3.14 (m, 1H, H₇), 1.8-1.2 (m, 10H, ciclohexilo).

RMN ¹³C (δ, ppm, CDCl₃, 500 MHz): 158.0 (C=N), 150.9 (C₃), 149.2 (C₄), 129.8 (C₁) 122.7 (C₆), 110.3 (C₂), 108.8 (C₅), 69.8 (C₇), 55.9, 55.8 (OMe_{meta}/OMe_{para}), 36.6, 26.0, 25.6 (C₈/C₉/C₁₀).

FT-IR (ν, cm⁻¹): 1635 f, ν(C=N).

Masas (ESI positivo, m/z): 247.15 [L]⁺

Ligando f, 3-Me-4-OMe-C₆H₃C=N(C₆H₁₁):



Producto: Aceite marrón que solidifica al aplicar vacío.

Rendimiento: 85%

RMN ¹H (δ, ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8.21 (s, 1H, H_i), 7.61 (s, 1H, H₂), 7.46 (d, 1H, H₆, ³J_{H6H5} = 8.2 Hz), 6.81 (d, 1H, H₅), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.14 (m, 1H, H₇), 2.25 (s, 3H, Me), 1.85-1.25 (m, 10H, ciclohexilo).

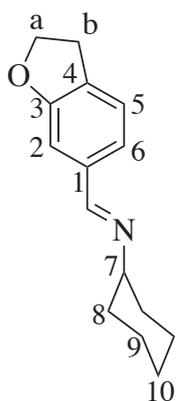
RMN ¹³C (δ, ppm, CDCl₃, 500 MHz): 159.66 (C₄), 158.33 (C=N), 129.63 (C₂), 129.03 (C₁), 127.81 (C₅), 126.96 (C₃), 104.48 (C₆), 70.01 (C₇), 55.38 (OMe), 34.52, 24.97 (C₈/C₉), 16.11 (Me).

FT-IR (ν, cm⁻¹): 1641.36 f, ν(C=N).

Masas (ESI positivo, m/z): 231.15 [L]⁺.

Compuestos ciclometalados: Parte experimental

Ligando g, 3,4-(OCH₂CH₂)-C₆H₃C=N(C₆H₁₁)



Producto: Sólido marrón.

Rendimiento: 89%

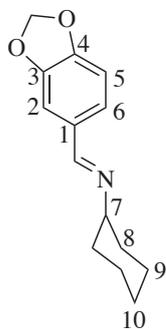
RMN ¹H (δ, ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8.20 (s, 1H, H_i), 7.68 (s, 1H, H₂), 7.36 (d, 1H, H₅, ³J_{H5H6} = 8.2 Hz), 6.77 (d, 1H, H₆), 4.57 (t, 2H, CH₂^a, ³J (HH) = 8.6 Hz), 3.18 (t, 2H, CH₂^b), 3.12 (m, 1H, H₇), 1.85-1.15 (m, 10H, ciclohexilo).

RMN ¹³C (δ, ppm, CDCl₃, 500 MHz): 162.00 (CH₂C), 158.08 (C=N), 129.61 (C₅), 129.58 (CH₂^a), 127.62 (C=N), 123.76 (C₂), 108.86 (C₆), 71.59 (CH₂^a), 69.71 (C₇), 29.09 (CH₂^b), 34.41, 25.54, 24.79 (C₈/C₉/C₁₀).

FT-IR (ν, cm⁻¹): 1638.18 f, ν(C=N).

Masas (ESI positivo, m/z): 229.14 [L]⁺.

Ligando h, 3,4-(OCH₂O)-C₆H₃C=N(C₆H₁₁)



Producto: Aceite marrón. Se obtiene un sólido tras triturar con éter dietílico, que se filtra a vacío y se seca en atmósfera inerte.

Rendimiento: 88%

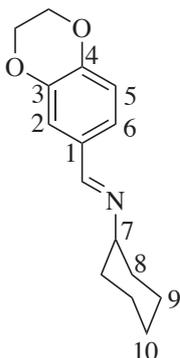
RMN ¹H (δ, ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8.18 (s, 1H, H_i), 7.25 (s, 1H, H₂), 7.14 (d, 1H, H₆, ³J_{H6H5} = 8.0 Hz), 6.92 (s, 1H, H₅), 6.04 (s, 2H, OCH₂O), 3.12 (m, 1H, H₇), 1.71-1.23 (m, 10H, ciclohexilo).

RMN ¹³C (δ, ppm, CDCl₃, 500 MHz): 157.1 (C=N), 149.5-148.1 (C₃/C₄), 131.5 (C₁), 124.0 (C₅), 107.9, 106.7 (C₂/C₆), 101.3 (OCH₂O), 69.7 (C₇), 34.7 (C₈), 26.0 (C₁₀), 25.7 (C₉).

FT-IR (ν, cm⁻¹): 1639.45 f, ν(C=N).

Masas (ESI positivo, m/z): 231.12 [L]⁺.

Ligando i, 3,4-(OCH₂CH₂O)-C₆H₃C=N(C₆H₁₁)



Producto: Aceite marrón.

Rendimiento: 95%

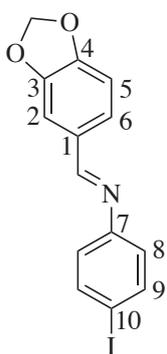
RMN ¹H (δ, ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8.21 (s, 1H, H_i), 7.61 (s, 1H, H₂), 7.46 (d, 1H, H₆, ³J_{H₆H₅ = 8.2 Hz), 6.81 (d, 1H, H₅), 3.83 (s, 4H, OCH₂CH₂O), 3.14 (m, 1H, H₇), 1.8-1.2 (m, 10H, ciclohexilo).}

RMN ¹³C (δ, ppm, CDCl₃, 500 MHz): 157.74 (C=N), 145.83 (C₃), 143.83 (C₄), 130.51 (C₁), 121.69 (C₅), 117.51 (C₂), 116.57 (C₆), 68.95 (C₇), 64.73, 64.43 (OCH₂CH₂O), 34.64 (C₈), 25.73 (C₉), 24.65 (C₁₀).

FT-IR (ν, cm⁻¹): 1630.63 f, ν(C=N).

Masas (ESI positivo, m/z): 244.13 [L]⁺.

Ligando j, 3,4-(OCH₂O)-C₆H₃C=N(p-I-C₆H₄)



Producto: Sólido violeta.

Rendimiento: 91%

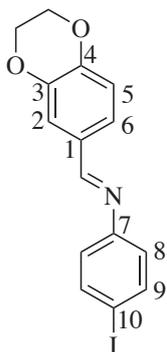
¹H RMN (δ, ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8.46 (s, 1H, H_i), 7.70 (d, 2H, H₉, ³J_{H₉H₈ = 8.2 Hz), 7.44 (s, 1H, H₂), 7.40 (d, 1H, H₆, ³J_{H₅H₆ = 8.1 Hz), 7.03 (m, 3H, H₅/H₈), 6.11 (s, 2H, O(CH₂)O).}}

¹³C RMN (δ, ppm, CDCl₃, 500 MHz): 160.81 (C=N), 151.54 (C₄), 150.87 (C₇), 148.49 (C₅), 138.32 (C₉), 131.08 (C₁), 126.53 (C₂), 123.91 (C₈), 108.87 (C₆), 106.75 (C₃), 102.25 (O(CH₂)O), 90.96 (C₁₀).

FT-IR (ν, ATR, cm⁻¹): 1597.10 f, ν(C=N).

Masas (ESI positivo, m/z): 351.98 [L]⁺.

Ligando k, , 3,4-(OCH₂CH₂O)-C₆H₃C=N(p-I-C₆H₄)



Producto: Sólido grisáceo.

Rendimiento: 92%

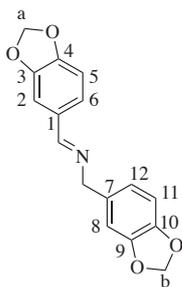
¹H RMN (δ, ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8.18 (s, 1H, H_i), 7.59 (d, 2H, H₉, ³J_{H₉H₈} = 8.2 Hz), 7.35 (s, 1H, H₂), 7.30 (m, 1H, H₆, ³J_{H₅H₆} = 8.1 Hz (d, 1H, H₅)), 6.86 (d, 2H, H₈), 6.37 (d, 1H, H₅), 4.20 (m, 4H, O(CH₂CH₂)O),

¹³C RMN (δ, ppm, CDCl₃, 500 MHz): 159.89 (C=N), 151.78 (C₄), 146.86 (C₇), 143.87 (C₃), 138.13 (C₉), 129.86 (C₁), 123.08 (C₆), 122.97 (C₈), 117.53 (C₂), 117.30 (C₅), 90.02 (C₁₀), 64.65, 64.20 (OCH₂CH₂O).

FT-IR (ν, ATR, cm⁻¹): 1623.51 f, ν(C=N).

Masas (ESI positivo, m/z): 365.99 [L]⁺.

Ligando l, 3,4-(OCH₂O)-C₆H₃C=NCH₂[9,10-(OCH₂)C₆H₃]



Producto: Aceite blanco; se obtiene un sólido blanco al triturar con éter dietílico y se seca.

Rendimiento: 92%

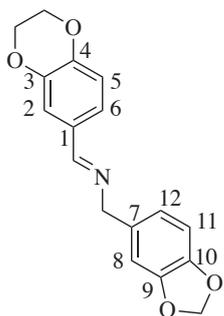
RMN ¹H (δ, ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8.24 (s, 1H, H_i), 7.41 (d, 1H, H₂, ⁴J_{H₆H₂} = 1.9 Hz), 7.13 (dd, 1H, H₆, ³J_{H₅H₆} = 8.3 Hz), 6.83 (d, 1H, H₅), 6.80 (m, 3H, H₈/H₁₁/H₁₂), 5.99, 5.94 (s, 2H, OCH₂O a y b), 4.69 (s, 2H, NCH₂).

RMN ¹³C (δ, ppm, CDCl₃, 500 MHz): 160.8 (C=N), 149.9 (C₅), 148.3 (C₄), 147.7 (C₉), 146.5 (C₁₀), 133.3 (C₇), 131.0 (C₁), 124.5 (C₂), 121.0 (C₁₂), 108.6 (C₈), 108.2 (C₁₁), 108.0 (C₆), 106.7 (C₃), 101.4 (OCH₂^a), 100.9 (OCH₂^b), 64.5 (NCH₂).

FT-IR (ν, cm⁻¹): 1645 f, ν(C=N).

Masas (ESI positivo, m/z): 283.08 [L]⁺.

Ligando m, 3,4-(OCH₂CH₂O)-C₆H₃C=NCH₂[9,10-(OCH₂)C₆H₃]



Producto: Aceite blanco; se obtiene un sólido blanco al triturar con éter dietílico que se filtra y se seca a vacío.

Rendimiento: 94%

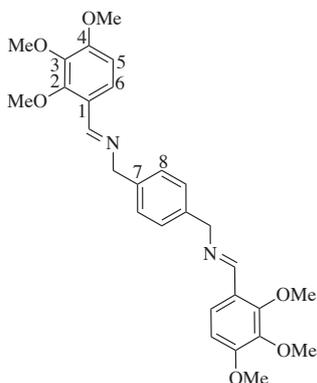
RMN ¹H (δ, ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8.12 (s, 1H, H_i), 7.16 (s, 1H, H₂), 7.12 (d, 1H, H₆, ⁴J_{H6H2} = 2.1 Hz), 6.77 (d, 1H, H₅, ³J_{H5H6} = 8.3 Hz), 6.73 (s, 1H, H₈), 6.70 (m, 1H, H₁₂), 6.64 (m, 1H, H₁₁), 5.83 (s, 2H, OCH₂O), 4.47 (s, 2H, NCH₂), 4.11 (s, 4H, OCH₂CH₂O).

RMN ¹³C (δ, ppm, CDCl₃, 500 MHz): 160.8 (C=N), 147.7 (C₉), 146.5 (C₁₀), 145.9 (C₃), 143.7 (C₄), 133.3 (C₄), 130.0 (C₁), 121.9 (C₆), 121.0 (C₁₂), 117.6 (C₂), 116.9 (C₅), 101.25 (OCH₂O), 108.6 (C₈), 108.0 (C₁₁), 106.7 (C₃), 64.5, 64.2 (OCH₂CH₂O), 64.5 (NCH₂).

FT-IR (ν, cm⁻¹): 1641 f, ν(C=N).

Masas (ESI positivo, m/z): 297.10 [L]⁺.

Ligando n, 1,4-[2,3,4-(OMe)₃-C₆H₃C=NCH₂]₂C₆H₄



Producto: Sólido blanco.

Rendimiento: 85%

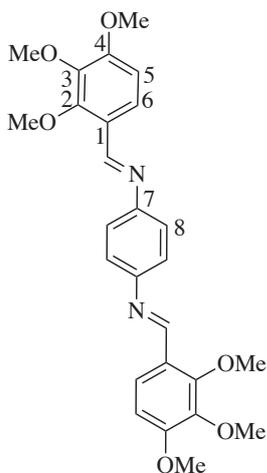
RMN ¹H (δ, ppm, CDCl₃, 300 MHz): 8.66 (s, 1H, H_i), 7.74 (d, 1H, H₆, ³J_{H6H5} = 8.8 Hz), 7.31 (s, 4H, H₈), 6.70 (d, 1H, H₅), 4.78 (s, 2H, CH₂), 3.93 (s, 3H, OMe_{orto}), 3.87 (s, 6H, OMe_{meta}/OMe_{para})

RMN ¹³C (δ, ppm, CDCl₃, 500 MHz): 157.4 (C=N), 155.9 (C₂), 153.9 (C₄), 141.7 (C₃), 138.3 (C₇), 128.1 (C₈), 122.7 (C₁), 122.4 (C₆), 107.7 (C₅), 65.2 (CH₂), 61.9, 60.9, 56.0 (OMe_{orto}/OMe_{meta}/OMe_{para})

FT-IR (ν, cm⁻¹): 1635 f, ν(C=N).

Masas (ESI positivo, m/z): 492.22 [L]⁺.

Ligando o, 1,4-[2,3,4-(OMe)₃-C₆H₃C=N]₂C₆H₄



Producto: Sólido amarillo

Rendimiento: 95%

RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆, 300 MHz): 8.69 (s, 1H, H_i), 7.80 (d, 1H, H₆, ³J_{H6H5} = 8.8 Hz), 7.27 (s, 2H, H₈), 6.96 (d, 1H, H₅), 3.89, 3.79 (s, 3H, OMe).

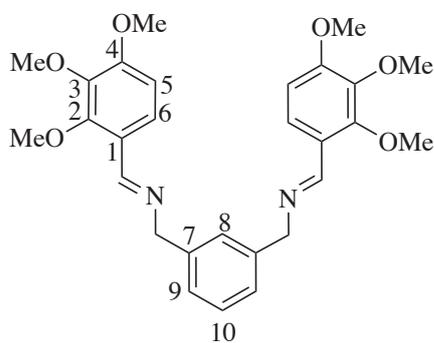
RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆) δ 156.35(C₄), 154.49(C=N), 154.14(C₂), 149.75(C₇), 141.41(C₃), 122.18(C₁), 122.10(C₅), 121.84(C₈), 108.49(C₆), 60.48,

56.05, 62.01 (OMe_{orto}/OMe_{meta}/OMe_{para}).

FT-IR (ν, cm⁻¹): 1605 f, ν(C=N).

Masas (ESI positivo, m/z): 465.20 [L⁺], 287.14[C₆H₂(OMe)₃C=N(C₆H₄)]⁺.

Ligando p, 1,3-[2,3,4-(OMe)₃-C₆H₃C=NCH₂]₂C₆H₄



Producto: Aceite naranja.

Rendimiento: 96%

RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆): 8.61 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, H₆, ³J_{H5H6} = 8.9 Hz), 7.30 (t, 1H, H₁₀), 7.25 (s, 1H, H₈), 7.20 (d, 1H, H₉), 6.84 (d, 1H, H₅), 4.75 (s, 2H, NCH₂),

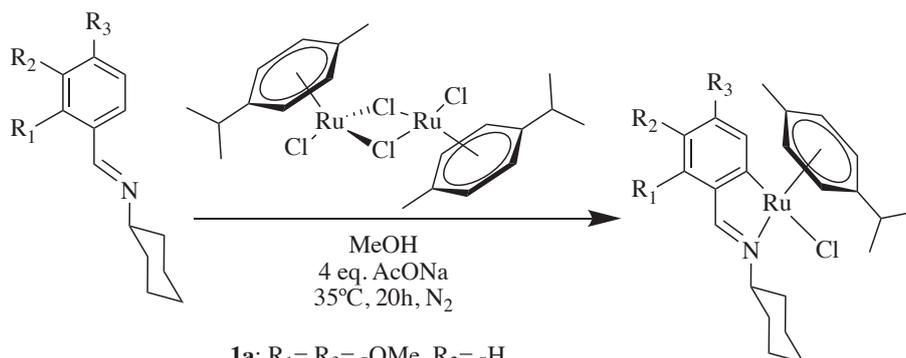
3.83 (s, 6H, OMe_{meta}/OMe_{para}), 3.76 (s, 3H, OMe_{orto}).

RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆, 500 MHz): 157.4(C=N), 155.9 (C₂), 153.9 (C₄), 141.7 (C₃), 139.8 (C₇), 128.5 (C₈), 127.5 (C₉), 126.5 (C₁₀), 122.7 (C₁), 122.4 (C₆), 107.7 (C₅), 65.4(CH₂), 61.9, 60.9, 56.0 (OMe_{orto}/OMe_{meta}/OMe_{para})

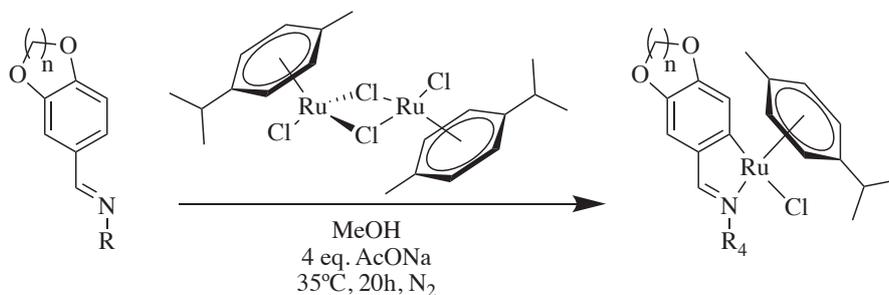
FT-IR (ν, cm⁻¹): 1635 f, ν(C=N).

Masas (ESI positivo, m/z): 492.22 [L⁺].

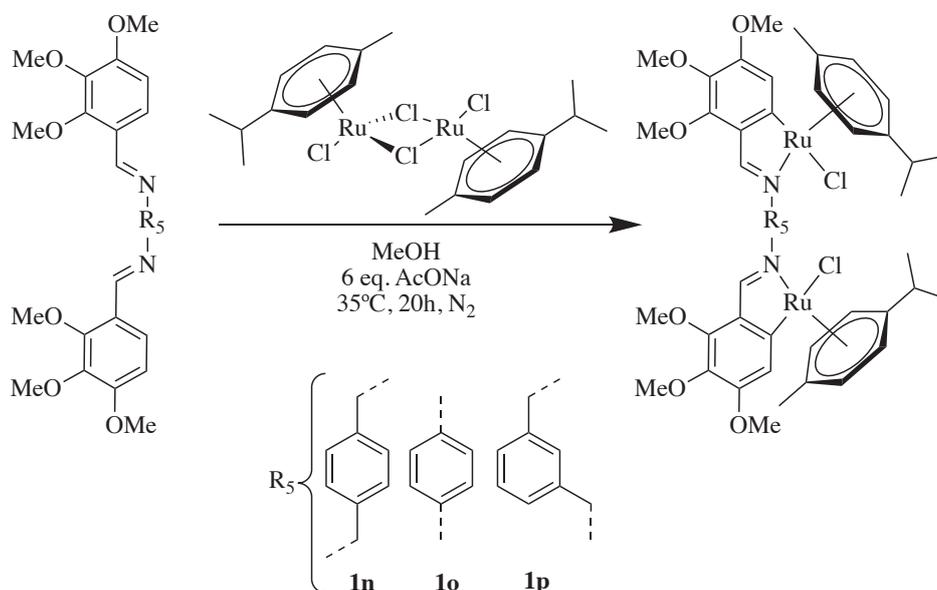
III.2 Síntesis de los compuestos organometálicos 1a-1p



- 1a:** R₁ = R₃ = -OMe, R₂ = -H
1b: R₁ = R₃ = -Me, R₂ = -H
1c: R₁ = R₂ = -H, R₃ = -NO₂
1d: R₁ = R₂ = -H, R₃ = -B(O(CH₂)₂O)
1e: R₂ = -OMe, R₃ = -OMe, R₁ = -H
1f: R₂ = -Me, R₃ = -OMe, R₁ = -H
1g: R₂ = -OCH₂, R₃ = -CH₂-, R₁ = -H



- 1h:** R₄ = Ciclohexilo, n = 1
1i: R₄ = Ciclohexilo, n = 2
1j: R₄ = 4-iodofenilo, n = 1
1k: R₄ = 4-iodofenilo, n = 2
1l: R₄ = piperonilo, n = 1
1m: R₄ = piperonilo, n = 2

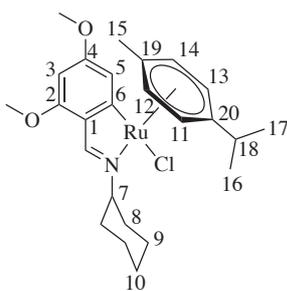


Procedimiento general.

Los ligandos **a-m** (2 equivalentes), bis(dicloro(*p*-cimeno)rutenio(II) (1 equivalente) y acetato sódico (4 equivalentes) se disuelven en metanol en un tubo Schlenk. Se purga con argón con el fin de generar una atmósfera inerte y se mantiene bajo agitación magnética durante 20 h, a 35°C. Pasadas las 20 horas, la disolución se filtra para eliminar el acetato sódico, y se elimina el disolvente a presión reducida. La elaboración final se describe más abajo, en el apartado correspondiente a cada uno de los complejos.

Se emplea el método descrito para los ligandos **a-m**, con las siguientes salvedades. Por su parte, los ligandos **n**, **o** y **p** se emplean en proporción 1:1:6 (1 equivalente de ligando frente a 1 equivalente de bis(dicloro(*p*-cimeno)rutenio(II), y 6 equivalentes de acetato sódico). En el caso de **n** y **o**, pasadas las 20 h, se forma un precipitado amarillo y rojo, respectivamente, que se filtra y lava con metanol y éter frío. En el caso de **l**, al eliminar el disolvente en el rotavapor, se forma un aceite que se tritura con éter. Se filtra a vacío y se seca en atmósfera inerte.

Ciclometalado **1a**, $[\text{Ru}\{\eta^6\text{-C}_6\text{H}_4(\text{Me})(^i\text{Pr})\}\text{Cl}\{2,4\text{-(OMe)}_2\text{C}_6\text{H}_2\text{C}=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})\text{-C}_6\text{N}\}]$.



Producto: Aceite marrón; solidifica en la línea de vacío formando un sólido marrón.

Rendimiento: 89%

$^1\text{H RMN}$ (δ , ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 8.16 (s, 1H, H_i), 7.18 (d, 1H, H_3 , $^3J_{\text{H}_3\text{H}_5} = 2.0$ Hz), 5.90 (d, 1H, H_5), 5.50, 5.44, 4.89, 4.64 (d, 1H, $\text{H}_{11}/\text{H}_{12}/\text{H}_{13}/\text{H}_{14}$, $^3J_{\text{H}_1\text{H}_2} = 5.8$ Hz), 3.83, 3.66 (s, 6H, $\text{MeO}_{\text{orto}}/\text{MeO}_{\text{para}}$), 2.45 (m, 1H, H_{18}), 2.01 (s, 3H, H_{15}), 1.65-1.18 (m, 10H, ciclohexilo), 1.01, 0.79 (d, 3H, $\text{H}_{16}/\text{H}_{17}$, $^3J_{\text{H}_1\text{H}_2} = 6.9$ Hz).

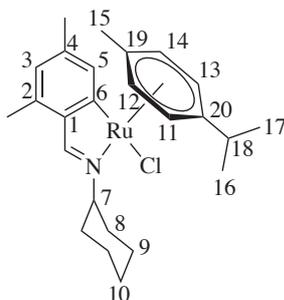
$^{13}\text{C RMN}$ (δ , ppm, CDCl_3 , 500 MHz): 192.16 (C6), 164.29 (C=N), 161.36, 159.85 (C2/C4), 127.84 (C1), 114.90 (C3), 103.02, 101.36, (C19/C20) 92.51, 91.15, 90.9, 80.15, 79.84 (C5/C11/C12/C13/C14), 73.23 (C7), 55.32, 54.84 ($\text{OMe}_{\text{orto}}/\text{OMe}_{\text{para}}$), 30.91 (C18), 23.12 (C15), 21.49, 18.84 (C16/ C17).

Compuestos ciclometalados: Parte experimental

FT-IR (ν , ATR, cm^{-1})= 1577.17 f, $\nu(\text{C}=\text{N})$.

Masas (ESI positivo, m/z)= 482.16 $[\text{M}(-\text{Cl})]^+$; 540.12 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Ciclometalado 1b, $[\text{Ru}\{\eta^6\text{-C}_6\text{H}_4(\text{Me})(i\text{Pr})\}\text{Cl}\{2,4\text{-}(\text{Me})_2\text{C}_6\text{H}_2\text{C}=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})\text{-C}_6\text{N}\}]$



Producto: Aceite marrón.

Rendimiento: 75%

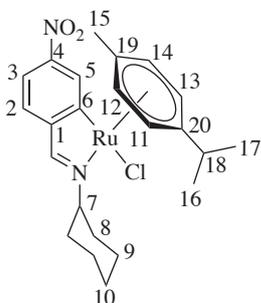
^1H RMN (δ , ppm, CDCl_3 , 300 MHz)= 8.21 (s, 1H, H_i), 7.73 (s, 1H, H_3), 6.47 (s, 1H, H_5), 5.53, 5.59, 4.94, 4.70(d, 1H, $\text{H}_{11}/\text{H}_{12}/\text{H}_{13}/\text{H}_{14}$, $^3J_{\text{HH}} = 6.1\text{Hz}$), 4.03 (m, 1H, H_7), 2.50 (m, 1H, H_{18}), 2.33, 2.31 (s, 3H, $\text{Me}_{\text{orto}}/\text{Me}_{\text{para}}$), 2.05 (s, 3H, H_{15}), 1.93-1.24(m, 10H, ciclohexilo), 1.06, 0.83 (d, 3H, $\text{H}_{16}/\text{H}_{17}$, $^3J_{\text{HH}} = 6.9\text{Hz}$).

^{13}C RMN (δ , ppm, CDCl_3 , 500 MHz) = 188.80 (C6), 166.36 (C=N), 141.43, 139.57, 137.32 (C1/C2/C4), 137.25 (C3), 125.32 (C5), 102.68, 101.53 (C19/C20), 91.49, 90.65, 80.17, 79.85 (C11/C12/C13/C14), 73.70 (C7), 30.91 (C18), 23.06 (C15), 21.91, 19.74 ($\text{Me}_{\text{orto}}/\text{Me}_{\text{para}}$), 21.49, 18.88(C16/C17).

FT-IR (ν , ATR, cm^{-1})= 1578.81 f, $\nu(\text{C}=\text{N})$.

ESI-MS (m/z)= 564.09 $[\text{M}(-\text{Cl})]^+$

Ciclometalado 1c, $[\text{Ru}\{\eta^6\text{-C}_6\text{H}_4(\text{Me})(i\text{Pr})\}\text{Cl}\{4\text{-(NO}_2\text{)C}_6\text{H}_3\text{C}=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})\text{-C}_6\text{N}\}]$



Producto: Sólido rojizo, lavado con éter dietílico y secado al vacío.

Rendimiento: 85%

^1H RMN (δ , ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 8.90 (d, 1H, H_5 , $^4J_{\text{H}_5\text{H}_3} = 2.2\text{ Hz}$), 8.18 (s, 1H, H_i), 7.80 (dd, 1H, H_3 , $^3J_{\text{H}_3\text{H}_2} = 8.2\text{ Hz}$), 7.50 (d, 1H, H_2), 5.71, 5.66, 5.06, 4.90 (d, 1H, $\text{H}_{11}/\text{H}_{12}/\text{H}_{13}/\text{H}_{14}$, $^3J_{\text{HH}} = 6.0\text{Hz}$), 4.14 (m, 1H, H_7), 2.48 (m, 1H, H_{18}); 2.14 (s, 3H, H_{15}); 2.02-1.22 (m, 10H, ciclohexilo), 1.08, 0.80 (d, 3H, $\text{H}_{16}/\text{H}_{17}$, $^3J_{\text{HH}} = 6.9\text{Hz}$).

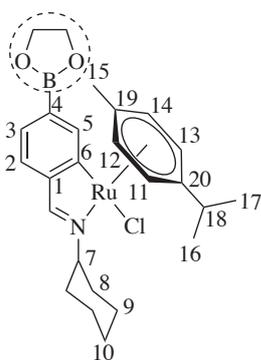
Compuestos ciclometalados: Parte experimental

^{13}C RMN (δ , ppm, CDCl_3 , 500 MHz): 188.29 (C6) , 168.07 (C=N), 151.16 (C4), 146.48 (C1), 132.60 (C2) , 128.16 (C3), 117.66 (C5), 104.71, 102.86 (C19/C20), 92.24, 90.67, 81.19, 80.92 (C11/C12/C13/C14) ,74.41 (C7) ,31.07 (C18), 23.17 (C15), 21.31, 18.98 (C16/C17)

FT-IR(ν , ATR, cm^{-1}): 1391.31 f, $\nu(\text{N}=\text{O})$, 1502.44 f, $\nu(\text{C}=\text{N})$.

Masas (ESI positivo, m/z): 467.12 $[\text{M}(-\text{Cl})]^+$; 525.09 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Ciclometalado 1d, $[\text{Ru}\{\eta^6\text{-C}_6\text{H}_4(\text{Me})(^i\text{Pr})\}\text{Cl}\{\text{C}_6\text{H}_3\text{C}=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})\text{-C}_6\text{N}\}]$



Producto: Sólido marrón, lavado con éter dietílico y secado al vacío.

Rendimiento: 90%

^1H RMN (δ , ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 8.09 (d, 1H, H5), 8.07 (s, 1H, H_i), 7.38 (d, 1H, H2), 7.10 (t, 1H, H4), 6.95 (t, 1H, H3), 5.60 (d, 2H, H13-H14), 5.41 (d, 1H, H11), 5.25 (d, 1H, H12), 4.94 (d, 1H, H11'), 4.74 (d, 1H, H12'), 4.05 (t, 1H, H7), 3.00 (m, 1H, H18), 2.51 (m, 1H, H7'), 2.27 (s, 3H, H15), 2.08 (s, 3H, H15'), 1.07 (d, 3H, H16, $^3J_{\text{HH}} = 6.9\text{Hz}$), 0.79 (d, 3H, H17)

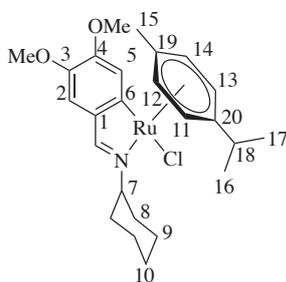
^{13}C RMN (δ , ppm, CDCl_3 , 500 MHz): 187.35 (C6), 169.11 (C=N), 145.65 (C1), 138.78, 129.36 y 128.46, 122.09 (C2/C3/C4/C5), 103.22, 101.65 (C18/C20), 91.57, 90.22, 80.76, 80.40 (C11/C12/C13/C14), 73.39 (C7), 30.91 (C18), 22.24 (C15), 21.19, 18.87 (C17/C16).

FT-IR (ν , ATR, cm^{-1}) = 1542.94 f, $\nu(\text{C}=\text{N})$.

Masas (ESI positivo, m/z) = 422.14 $[\text{M}(-\text{Cl})]^+$; 480.10 $[\text{M} + \text{Na}]^+$

Compuestos ciclometalados: Parte experimental

Ciclometalado 1e, $[\text{Ru}\{\eta^6\text{-C}_6\text{H}_4(\text{Me})(i\text{Pr})\}\text{Cl}\{3,4\text{-(OMe)}_2\text{C}_6\text{H}_2\text{C}=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})\text{-C}_6\text{N}\}]$



Producto: Aceite amarillo; al adicionar éter dietílico se forma un sólido amarillo, que se filtra a vacío y se seca.

Rendimiento: 25%

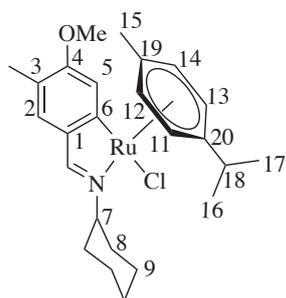
^1H RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 8.03 (s, 1H, H_i), 7.57 (s, 1H, H₅), 7.05 (s, 1H, H₂), 5.79, 5.70, 5.13, 4.82 (d, 1H, H₁₁/H₁₂/H₁₃/H₁₄, $^3J_{\text{HH}} = 6.0\text{Hz}$), 4.04 (m, 1H, H₇), 3.98, 3.65 (s, 3H, OMe_{meta}/OMe_{para}), 1.95 (s, 3H, H₁₅), 0.99, 0.75 (d, 3H, H₁₆/H₁₇, $^3J_{\text{HH}} = 6.9\text{Hz}$).

^{13}C RMN (δ , ppm, CDCl₃, 500 MHz): 181.63 (C₆), 169.00 (C=N), 149.23, 144.92 (C₃/C₄), 138.32 (C₁), 121.61 (C₅), 112.08 (C₂), 102.81, 100.40 (C₁₉/C₂₀), 91.54, 90.24, 80.31, 79.73 (C₁₁/C₁₂/C₁₃/C₁₄), 72.48 (C₇), 55.98 (OMe_{meta}/OMe_{para}), 31.00 (C₁₈), 23.39 (C₁₅), 21.51, 18.93 (C₁₆/C₁₇).

FT-IR (ν , ATR, cm⁻¹): 1538.21 f, $\nu(\text{C}=\text{N})$.

Masas (ESI positivo, m/z): 482.15 [M (-Cl)]⁺; [M + Na]⁺ 540.12.

Ciclometalado 1f, $[\text{Ru}\{\eta^6\text{-C}_6\text{H}_4(\text{Me})(i\text{Pr})\}\text{Cl}\{3\text{-(Me)-4-(OMe)C}_6\text{H}_2\text{C}=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})\text{-C}_6\text{N}\}]$



Producto: Aceite rojizo. Se tritura en éter, obteniendo un sólido rojizo que se filtra a vacío y se seca.

Rendimiento: 91%

^1H RMN (δ , ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7.90 (s, 1H, H_i), 7.54 (s, 1H, H₅), 7.15 (s, 1H, H₂), 5.59, 5.54, 4.94, 4.71 (d, 1H, H₁₁/H₁₂/H₁₃/H₁₄, $^3J_{\text{HH}} = 5.9\text{Hz}$), 3.97 (s, 3H, OMe), 2.51 (m, 1H, H₁₈), 2.11 (s, 3H, Me), 2.09 (s, 3H, H₁₅), 2.0-1.2 (m, 10H, ciclohexilo), 1.08, 0.82 (d, 3H, H₁₆/H₁₇, $^3J_{\text{HH}} = 6.9\text{Hz}$).

^{13}C RMN (δ , ppm, CDCl₃, 500 MHz): 187.18 (C₆), 167.81 (C=N), 158.16 (C₄), 138.25 (C₁), 130.44 (C₅), 120.57 (C₃), 119.28 (C₂), 103.03, 101.17 (C₁₉/C₂₀),

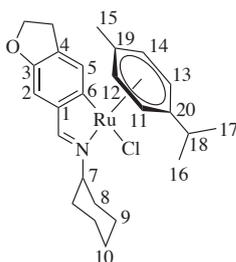
Compuestos ciclometalados: Parte experimental

91.12, 89.91, 79.56, 79.48 (C11/C12/C13/C14), 72.89 (C7), 55.43 (OMe), 30.98 (C18), 23.29 (C15), 21.32, 18.91 (C16/C17), 15.88 (Me)

FT-IR (ν , ATR, cm^{-1}) = 1528.16 f, $\nu(\text{C}=\text{N})$.

Masas (ESI positivo, m/z) = 466.17 $[\text{M}(-\text{Cl})]^+$; 524.12 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Ciclometalado 1g $[\text{Ru}\{\eta^6\text{-C}_6\text{H}_4(\text{Me})(i\text{Pr})\}\text{Cl}\{3,4\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)C}_6\text{H}_2\text{C}=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})\text{-C}_6\text{N}\}]$



Producto: Aceite amarillo, al añadir éter dietílico se forma un sólido amarillo, que se filtra a vacío y se seca.

Rendimiento: 50%

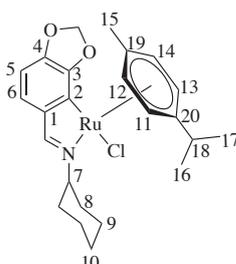
^1H RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 8.01 (s, 1H, H_i), 7.47 (s, 1H, H₅), 7.27 (s, 1H, H₂), 5.70, 5.67, 5.14, 4.81 (d, 1H, H₁₁/H₁₂/H₁₃/H₁₄, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz), 4.50 (m, 2H, OCH₂CH₂), 4.00 (m, 1H, H₇), 1.93 (s, 3H, H₁₅), 0.98 (d, 3H, H₁₆/H₁₇, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz).

^{13}C RMN (δ , ppm, CDCl₃, 500 MHz): 190.48 (C₆), 168.48 (C=N), 160.22 (C₃), 139.46 (C₁), 125.03 (C₅), 120.91 (C₄), 119.66 (C₂), 102.65, 100.17 (C₁₉/C₂₀), 91.67, 90.30, 80.79, 80.29 (C₁₁/C₁₂/C₁₃/C₁₄), 72.40 (C₇), 71.17 (OCH₂CH₂), 30.94 (C₁₈), 28.77 (OCH₂CH₂), 23.32 (C₁₅), 21.5, 18.89 (C₁₆/C₁₇).

FT-IR (ν , ATR, cm^{-1}) = 1539.08 f, $\nu(\text{C}=\text{N})$.

Masas (ESI positivo, m/z) = 464.15 $[\text{M}(-\text{Cl})]^+$; 522.11 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Ciclometalado 1h $[\text{Ru}\{\eta^6\text{-C}_6\text{H}_4(\text{Me})(i\text{Pr})\}\text{Cl}\{3,4\text{-(OCH}_2\text{O)C}_6\text{H}_2\text{C}=\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})\text{-C}_2\text{N}\}]$



Producto: Sólido naranja. Se purifica por cromatografía en columna usando Al₂O₃ como fase estacionaria, con una mezcla de eluyentes CH₂Cl₂/AcOEt (80/20). Se elimina el disolvente y se seca a vacío.

Rendimiento: 40%

^1H RMN (δ , ppm, DMSO- d_6): 8.05 (s, 1H, H_i), 7.07 (d, 1H, H₆, $^3J_{\text{H}_6\text{H}_5} = 7.7$ Hz), 6.49 (d, 1H, H₅), 6.07, 5.85, 5.30, 4.92 (d, 1H, H₁₁/H₁₂/H₁₃/H₁₄, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz),

Compuestos ciclometalados: Parte experimental

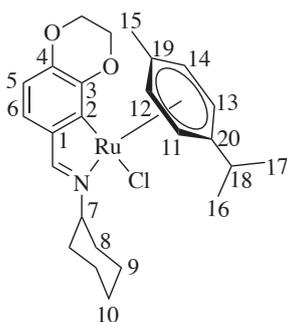
6.06, 5.98 (d, 1H, OCH₂O, ²J_{gem} = 1 Hz), 4.05 (m, 1H, H₇), 2.37 (m, 1H, H₁₈), 1.99 (s, 1H, H₁₅), 1.83-1.27 (m, 10H, ciclohexilo), 0.94, 0.80 (d, 3H, H₁₆/H₁₇, ³J_{HH} = 6.9 Hz).

¹³C RMN (δ, ppm, CDCl₃, 500 MHz): 169.08 (C=N), 159.92 (C₂), 152.94, 144.73 (C₃/C₄), 142.76 (C₁), 124.08 (C₆), 102.64 (C₅), 98.99 (OCH₂O), 103.29, 100.63 (C₁₉/C₂₀), 90.27, 86.92, 81.92, 78.29 (C₁₁/C₁₂/C₁₃/C₁₄), 72.12 (C₇), 30.84 (C₁₈), 22.54 (C₁₅), 21.59, 18.55 (C₁₆/C₁₇).

FT-IR (ν, ATR, cm⁻¹)= 1541.71 f, ν(C=N).

Masas (ESI positivo, m/z)= 466.1305[M(-Cl)]⁺.

Ciclometalado **1i**, [Ru{η⁶-C₆H₄(Me)(ⁱPr)}Cl{3,4-(OCH₂CH₂O)C₆H₂C=N(C₆H₁₁)-C₂,N}]



Producto: Aceite rojizo. Por difusión lenta de éter dietílico en una disolución en metanol, se forman cristales rojos. Se filtran a vacío y se secan al aire.

Rendimiento: 50%

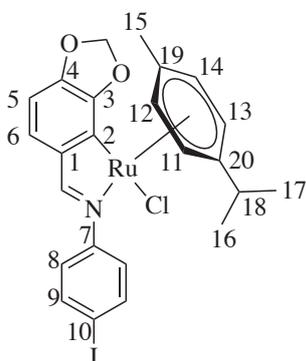
¹H RMN (δ, ppm, DMSO-d₆): 8.03 (s, 1H, H_i), 7.00 (d, 1H, H₆, ³J_{H5H6} = 8.0 Hz), 6.38 (d, 1H, H₅), 6.08, 5.77, 5.34, 4.91 (d, 1H, H₁₁/H₁₂/H₁₃/H₁₄, ³J_{HH} = 5.9 Hz), 4.24 (m, 4H, O(CH₂)₂O), 4.07 (m, 1H, H₇), 2.27 (m, 1H, H₁₈), 1.97 (s, 3H, H₁₅), 1.8-1.2 (m, 10H, ciclohexilo), 0.88, 0.81 (d, 3H, H₁₆/H₁₇, ³J_{HH} = 6.9 Hz).

¹³C RMN (δ, ppm, CDCl₃, 500 MHz): 174.21 (C₂), 169.48 (C=N), 148.19, 143.73, 140.89 (C₁/C₃/C₄), 122.80 (C₆), 111.97 (C₅), 90.15, 88.2, 83.62, 77.94 (C₁₁/C₁₂/C₁₃/C₁₄), 72.23 (C₇), 64.57, 64.30 (O(CH₂)₂O), 31.37 (C₁₈), 22.82 (C₁₅), 22.48, 19.14 (C₁₆/C₁₇).

FT-IR (ν, ATR, cm⁻¹)= 1581.71 f, ν(C=N).

Masas (ESI positivo, m/z)= 478.17 [M(-Cl)]⁺.

Ciclometalado 1j, [Ru{ η^6 -C₆H₄(Me)(ⁱPr)}Cl{3,4-(OCH₂O)C₆H₂C=N(*p*-I-C₆H₄)-C₂N}]



Producto: Precipitado naranja, se filtra, se lava con metanol y éter dietílico y se seca a vacío.

Rendimiento: 33%

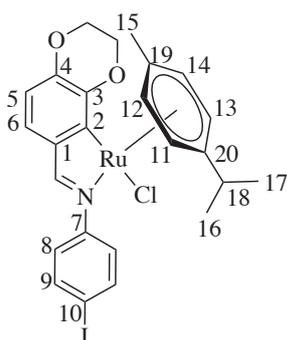
¹H RMN (δ , ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7.90 (s, 1H, Hi), 7.72 (d, 2H, H₉, ³J_{H9H8} = 8.7 Hz), 7.50 (d, 2H, H₈), 7.21 (d, 1H, H₆, ³J_{H6H5} = 8.0 Hz), 6.57 (d, 1H, H₅), 6.13, 6.05 (d, 1H, O(CH₂)O, ²J_{gem} = 1.5 Hz), 5.90, 5.36, 5.12, 4.93 (d, 1H, H₁₁/H₁₂/H₁₃/H₁₄, ³J_{HH} = 6.2Hz), 2.34 (m, 1H, H₁₈), 2.12 (s, 3H, H₁₅), 0.95, 0.88 (d, 3H, H₁₆/H₁₇, ³J_{HH} = 6.9Hz).

¹³C RMN (δ , ppm, CDCl₃, 500 MHz): 171.36 (C=N), 160.97 (C₂), 154.78, 153.55, 147.06 (C₃/C₄/C₇), 142.08 (C₁), 137.87 (C₉), 127.12 (C₆), 124.50 (C₈), 104.38 (C₅), 103.80, 100.77 (C₁₉/C₂₀), 99.91 (O(CH₂)O), 91.63 (C₁₀), 92.21, 86.52, 84.45, 79.92 (C₁₁/C₁₂/C₁₃/C₁₄), 31.22 (C₁₈), 22.73 (C₁₅), 22.06, 18.98 (C₁₆/C₁₇).

FT-IR (ν , ATR, cm⁻¹) = 1475.24 f, ν (C=N).

Masas (ESI positivo, m/z) = 585.98 [M (-Cl)]⁺; 657.96 [M + Na]⁺.

Ciclometalado 1k, [Ru{ η^6 -C₆H₄(Me)(ⁱPr)}Cl{3,4-(OCH₂CH₂O)C₆H₂C=N(*p*-I-C₆H₄)-C₂N}]



Producto: Precipitado naranja; se filtra, se lava con metanol y éter dietílico y se seca a vacío.

Rendimiento: 38%

¹H RMN (δ , ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7.94 (s, 1H, Hi), 7.73 (d, 2H, H₉, ³J_{H9H8} = 8.7 Hz), 7.54 (d, 2H, H₈), 7.18 (d, 1H, H₆, ³J_{H6H5} = 8.0 Hz), 6.59 (d, 1H, H₅), 5.97, 5.31, 5.06, 4.89 (d, 1H, H₁₁/H₁₂/H₁₃/H₁₄, ³J_{HH} = 6.2Hz), 4.42 (m, 4H, O(CH₂)O), 2.33 (m, 1H, H₁₈), 2.15 (H₁₅), 0.94, 0.88 (d, 3H, H₁₆/H₁₇, ³J_{HH} = 6.9Hz)

¹³C RMN (δ , ppm, CDCl₃, 500 MHz): 176.06 (C₂), 171.37 (C=N), 154.88 (C₇), 147.88, 145.49, 140.07 (C₁/C₃/C₄), 137.85, 124.44 (C₈/C₉), 125.05, 113.50 (C₅/C₆), 105.37, 99.81 (C₁₉/C₂₀), 91.42 (C₁₀), 91.62, 87.60, 84.54, 79.09

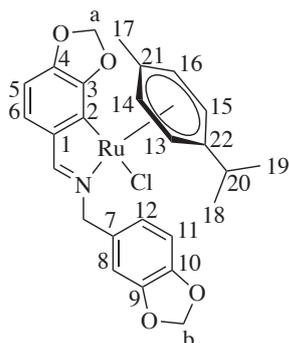
Compuestos ciclometalados: Parte experimental

(C12/C13/C14/C15), 64.67, 64.24 (O(CH₂)₂O), 31.32 (C18), 22.79 (C15), 22.10, 19.08 (C17/C16)

FT-IR (ν , ATR, cm⁻¹)= 1567.21 f, ν (C=N).

Masas (ESI positivo, m/z)= 599.99 [M (-Cl)]⁺; 657.96 [M + Na]⁺.

Ciclometalado **11** [Ru{ η^6 -C₆H₄(Me)(ⁱPr)}Cl{3,4-(OCH₂O)C₆H₂C=N[9,10-(OCH₂)C₆H₃]-C2,N}]



Producto: Aceite amarillo, que rompe en éter dietílico formándose un sólido amarillo. Se purifica mediante cromatografía en columna, empleando sílica gel y una proporción diclorometano/metanol para la elución de 95/5 (R_f= 0.8). Se lleva a sequedad en rotavapor.

Rendimiento: 55%

¹H RMN (δ , ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7.71 (s, 1H, H_i) , 7.04 (d, 1H , H₆, ³J_{H5H6} = 7.9 Hz) , 6.83 (m, 3H, H₈/H₁₁/H₁₂) , 6.51 (d, 1H, H₅) , 6.08, 6.01 (m, 2H, O(CH₂)O a,b), 5.17 (m, 2H, NCH₂), 5.71, 4.86, 4.81 (d, 1H, H₁₃/H₁₄/H₁₅/H₁₆ ³J_{HH} = 6.2 Hz), 2.45 (m, 1H, H₂₀), 2.17 (s, 3H, H₁₇), 1.02, 0.84 (d, 3H, H₁₈, H₁₉, ³J_{HH}= 6.9 Hz) .

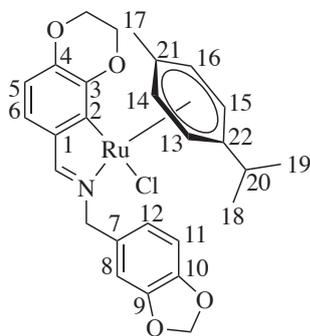
¹³C RMN (δ , ppm, CDCl₃, 500 MHz): 171.45 (C=N), 160.49 (C₂), 153.60, 148.16, 147.57, 145.97 (C₃/C₄/C₉/C₁₀), 141.41 (C₁), 130.59 (C₇), 125.31, 122.62, (C₅/C₈) 109.46, 108.44, 103.75 (C₆/C₁₁/C₁₂), 103.57, 102.04 (C₂₁/C₂₂), 101.27, 99.50 (OCH₂O a y b), 89.34, 87.18, 81.12, 79.05 (C₁₃/C₁₄/c₁₅/C₁₆), 68.08 (NCH₂), 31.23 (C₂₀), 22.84 (C₁₇), 21.93, 19.07(C₁₈/C₁₉).

FT-IR (ν , ATR, cm⁻¹)= 1488.13 f, ν (C=N).

Masas (ESI positivo, m/z)= 518.09[M (-Cl)]⁺; 576.05 [M + Na]⁺.

Compuestos ciclometalados: Parte experimental

Ciclometalado **1m**, $[\text{Ru}\{\eta^6\text{-C}_6\text{H}_4(\text{Me})(i\text{Pr})\}\text{Cl}\{3,4\text{-(OCH}_2\text{O)C}_6\text{H}_2\text{C}=\text{N}[9,10\text{-(OCH}_2\text{)C}_6\text{H}_3]\text{-C}_2\text{N}\}]$



Producto: Aceite amarillo, que rompe en éter dietílico formándose un sólido amarillo. Se filtra a vacío y se seca.

Rendimiento: 40%

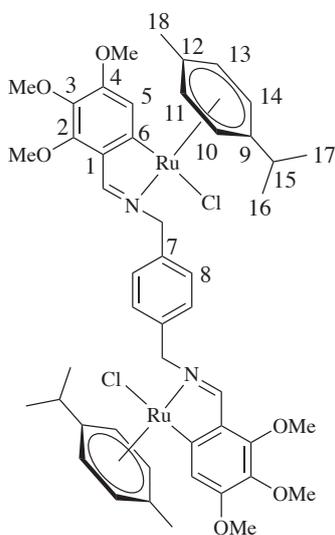
^1H RMN (δ , ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7.75 (s, 1H, Hi), 7.00 (d, 1H, H6, $^3J_{\text{H}5\text{H}6} = 8.0$ Hz), 6.98-6.90 (m, 3H, H8/H11/H12), 6.40 (d, 1H, H5), 6.04 (m, 2H, O(CH₂)O), 6.09, 5.77, 5.16 (ocluída), 4.95 (d, 1H, H13/H14/H15/H16, $^3J_{\text{H}H} = 6.2\text{Hz}$), 5.17 (m, 2H, NCH₂), 4.27 (m, 4H, (OCH₂CH₂O)), 2.19 (m, 1H, H20), 1.96 (s, 3H, H17), 0.84, 0.75 (d, 3H, H18/H19, $^3J_{\text{H}H} = 6.9\text{Hz}$).

^{13}C RMN (δ , ppm, CDCl_3 , 500 MHz): 175.51 (C2), 171.81 (C=N), 148.35, 147.95, 147.32, 143.83 (C3/C4/C9/C10), 140.25 (C1), 131.13 (C7) 123.30, 123.15 (C5/C8), 112.22, 110.01, 108.72 (C6/C11/C12), 101.57 (OCH₂O), 105.16, 99.16 (C21/C22), 89.33, 88.29, 82.66, 78.18 (C13/C14/C15/C16), 67.46 (NCH₂), 64.59, 64.34 (O(CH₂)₂), 31.22 (C20), 22.90 (C17), 22.37, 19.18 (C18/ C19).

FT-IR (ν , ATR, cm^{-1}): 1557.93 f, $\nu(\text{C}=\text{N})$.

Masas (ESI positivo, m/z): 518.09 $[\text{M}(-\text{Cl})]^+$; 590.06 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Ciclometalado **1n** $[\text{Ru}\{\eta^6\text{-C}_6\text{H}_4(\text{Me})(i\text{Pr})\}\text{Cl}\{1,4\text{-[2,3,4-(OMe)}_3\text{-C}_6\text{H}_3\text{C}=\text{NCH}_2\text{]}\}_2\text{C}_6\text{H}_4]$



Producto: Sólido amarillo. Precipita en el propio medio de reacción, se separa por filtración, se lava con metanol y se deja secar al aire.

Rendimiento: 90%

^1H RMN (δ , ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 8.11 (s, 1H, Hi), 7.44 (s, 2H, H8), 7.40 (s, 1H, H5), 5.46, 5.36 (d, 1H, H10/H11/H13/H14, $^3J_{\text{H}H} = 6.2\text{Hz}$), 4.59 (d, 2H, H10/H11/H13/H14), 5.30 (s, 2H, NCH₂), 4.00, 3.85, 3.75 (s, 3H, OMe), 2.47 (m, 1H, H15), 2.00 (s, 3H, H18), 1.06,

Compuestos ciclometalados: Parte experimental

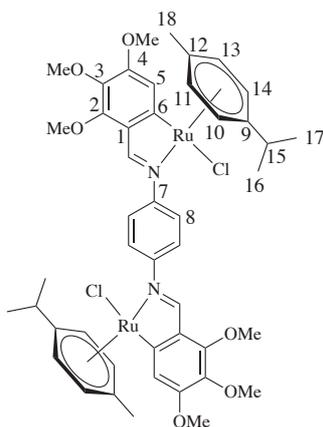
0.79 (d, 3H, H16/H17, $^3J_{HH} = 6.9\text{Hz}$).

^{13}C RMN (δ , ppm, CDCl_3 , 500 MHz): 186.13 (C6), 169.16 (C=N), 155.05, 152.86, 137.19, 136.25, 130.88 (C1/C2/C3/C4/C7), 129.34 (C8), 116.49 (C5), 102.59, 102.17, (C9,C12) 90.33, 89.51, 80.23, 78.90 (C10/C11/C13/C14), 68.38 (NCH₂), 61.47, 60.90, 56.11 (Ome_{orto}/ Ome_{meta}/ Ome_{para}), 30.92 (C15), 23.12 (C18), 21.37, 18.87 (C16/C17).

FT-IR (ν , ATR, cm^{-1})=1588.79 f, $\nu(\text{C}=\text{N})$.

Masas (ESI positivo, m/z)= 481.12 (2[M (-Cl)])⁺.

Ciclometalado 1o $[\text{Ru}\{\eta^6\text{-C}_6\text{H}_4(\text{Me})(^i\text{Pr})\}\text{Cl}\{1,4\text{-}[2,3,4\text{-(OmMe)}_3\text{-C}_6\text{H}_3\text{C}=\text{N}]\}_2\text{C}_6\text{H}_4$



Producto: Sólido naranja, se filtra a vacío y se lava con éter dietílico

Rendimiento: 55%

^1H RMN (δ ,ppm, DMSO-d₆, 300MHz): 8.27 (s, 1H, H_i); 7.87 (s, 2H, H₈); 7.52 (s, 1H, H₅); 5.67, 5.39, 5.13, 5.08 (d, 2H, H10/H11/H13/H14, $^3J_{HH} = 6.1$ Hz), 3.99, 3.89, 3.71 (s, 3H, Ome), 1.97 (s, 3H, H18), 0.93, 0.84 (d, 3H, H16/H17, $^3J_{HH} = 6.9\text{Hz}$).

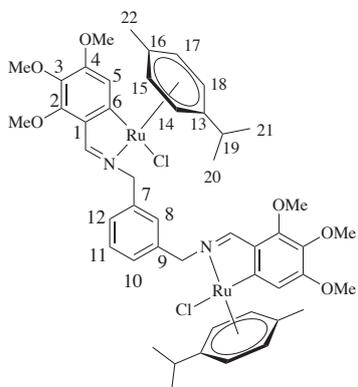
^{13}C RMN (δ ,ppm): 187.10 (C6), 167.25 (C=N), 155.90 (C2); 153.86 (C3/C4); 136.46 (C7); 132.31 (C1); 122.84 (C8); 116.49 (C5); 102.44 (C17); 99.84 (C18); 92.33,89.16, 83.74, 82.37 (C9/C10/C11/C12); 61.71, 60.71, 56.03 (Ome_{orto}/ Ome_{meta}/ Ome_{para}); 30.98 (C13); 22.62 (C16); 21.33 (C15); 18.56 (C14).

FT-IR (ν , ATR, cm^{-1})= 1538.79 f, $\nu(\text{C}=\text{N})$.

Masas (ESI positivo, m/z)= 969.18 [M(-Cl)]⁺, 467.10[M(-2Cl)]²⁺.

Compuestos ciclometalados: Parte experimental

Ciclometalado 1p $[\text{Ru}\{\eta^6\text{-C}_6\text{H}_4(\text{Me})(^i\text{Pr})\}\text{Cl}\{1,3\text{-}[2,3,4\text{-}(\text{OMe})_3\text{-C}_6\text{H}_3\text{C}=\text{NCH}_2]\}_2\text{C}_6\text{H}_4$



Producto: Sólido amarillo, se filtra a vacío y se lava con éter dietílico. Se seca.

Rendimiento: %

^1H RMN (δ , ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 8.03, 8.02 (s, 2H, H_i), 7.50-7.39 (m, 6H, $\text{H}_5/\text{H}_8/\text{H}_{10}/\text{H}_{11}/\text{H}_{12}$), 5.70-5.19 (m, 10H, $\text{H}_{p\text{-cimeno}}$, NCH_2), 4.74, 4.58 (m, 2H, $\text{H}_{p\text{-cimeno}}$), 4.00, 3.99, 3.83, 3.80, 3.75, 3.73 (s, 3H, OMe), 2.32 (m, 2H, H_{19}), 2.01 (s, 6H, H_{22}), 1.04, 0.78 (m, 6H, $\text{H}_{20}/\text{H}_{21}$)

FT-IR (ν , ATR, cm^{-1}): 1537.09 f, $\nu(\text{C}=\text{N})$

Masas (ESI positivo, m/z): 997.20 $[\text{M}(-\text{Cl})]^+$; 1055.16 $[\text{M}]^+$

III.3 Compuestos ciclometalados de Ru derivados de los ligandos bidentados a-d.

La reacción de los ligandos **a-d** con $[\text{Ru}(p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$ en proporción estequiométrica 2:1 (ligando:sal metálica), empleando como disolvente metanol y un exceso de 4 equivalentes de acetato sódico a 35°C , en atmósfera inerte, lleva a la obtención de los compuestos ciclometalados **1a-1d**, respectivamente (**Figura 74**).

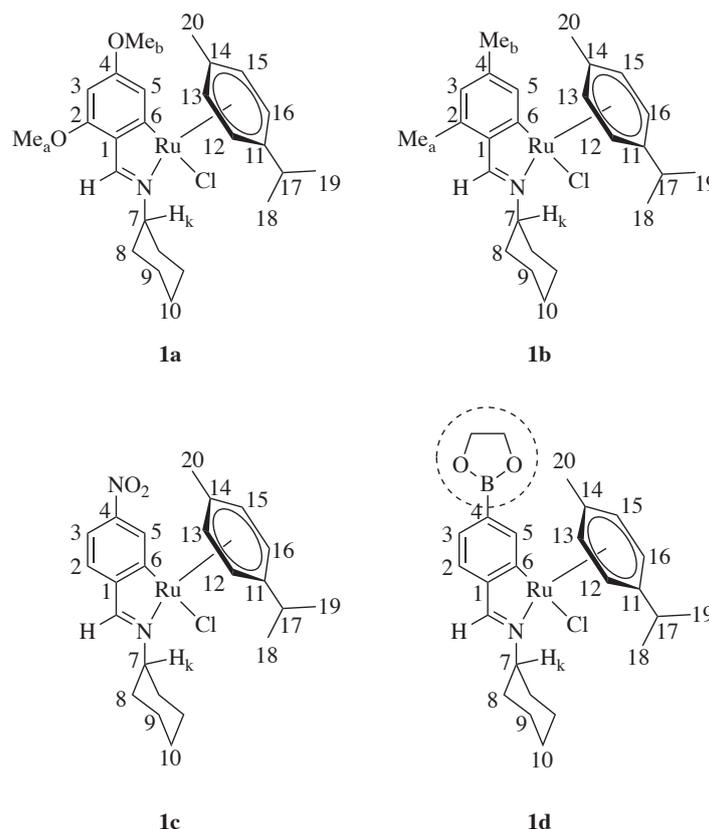


Figura 74: Complejos ciclometalados **1a-1d**. En el compuesto **1d**, se resalta en círculo el grupo funcional previsto inicialmente.

A través de los espectros de RMN de ^1H de estas especies, se pueden realizar, de forma general, 3 observaciones experimentales relevantes respecto a la estructura del ligando original:

- en primer lugar, la señal correspondiente al protón imínico se desplaza a campo bajo, en un intervalo de 0.25-0.50 ppm, lo que es indicativo de que el par electrónico no enlazante del átomo de nitrógeno se ha coordinado directamente con el centro metálico de rutenio¹⁶⁵.

Compuestos ciclometalados: Discusión de resultados

- En segundo lugar, la formación del enlace $\sigma\text{Ru-C}$ tiene como consecuencia la desaparición del hidrógeno del carbono metalado, conllevando un cambio en el número y multiplicidad de las señales de los restantes protones del anillo metalado.
- En tercer lugar, el multiplete correspondiente al hidrógeno H_7 perteneciente al grupo ciclohexilo se desplaza a campo alto al coordinarse el nitrógeno imínico al centro metálico.

Por otro lado, el hexahaptoligando *p*-cimeno aporta 3 juegos de señales que aparecen en los espectros de todos los complejos (**Figura 75 y 76**):

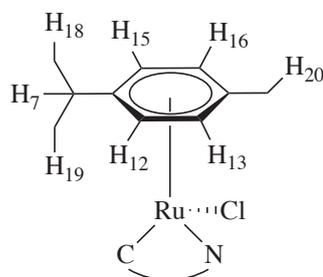


Figura 75: Clasificación de los distintos juegos de señales que presenta el anillo de *p*-cimeno en los complejos ciclometalados.

- Protones correspondientes al anillo aromático del *p*-cimeno ($\text{H}_{12}/\text{H}_{13}/\text{H}_{15}/\text{H}_{16}$); debido a la formación del enlace Ru-areno, los protones del ligando *p*-cimeno presentan señales que se encuentran desplazadas a campo alto (aparecen en el intervalo de 5.50 a 4.50 ppm) en relación a su posición en el espectro del anillo aromático libre. Por otra parte, la ciclometalación supone una pérdida de simetría en el entorno del anillo de *p*-cimeno, ya que los ligandos ciclometalados son asimétricos, por lo que los protones contiguos al grupo metilo (H_{13} y H_{16}) dejan de ser equivalentes entre sí, al igual que los protones contiguos al grupo *iso*-propilo (H_{12} y H_{15}), observándose experimentalmente cuatro dobletes que integran cada uno por 1H y con una constante de acoplamiento de 6 Hz aproximadamente (Figura 3).
- Grupo metilo (H_{20}): da lugar, en todos los casos, a un singlete, que solapa con los multipletes asociados al grupo ciclohexilo.
- Grupo isopropilo ($\text{H}_{18}/\text{H}_{19}/\text{H}_7$): Por lo general, un grupo isopropilo da lugar a un juego de señales muy característico: un doblete de gran intensidad que

Compuestos ciclometalados: Discusión de resultados

corresponde a los protones de los dos carbonos primarios del grupo y un septuplete que corresponde al protón del carbono terciario. Por la misma razón que para los protones del anillo aromático, los dos metilos del grupo isopropilo no son equivalentes entre sí, registrándose en todos los espectros un doblete para cada uno de ellos, con una constante de acoplamiento con el protón CHMe₂ de aproximadamente 7.0 Hz).

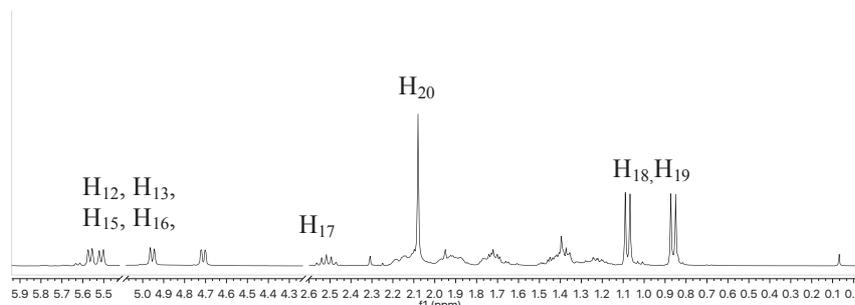


Figura 76: Espectro parcial de RMN de ¹H del compuesto **1a** en CDCl₃

Dado el patrón de sustitución de los anillos fenílicos los espectros de RMN de ¹H de **1a** y **1b**, deberían presentar un patrón similar en la zona aromática y claramente diferente al de **1c** y **1d**.

En el caso de los dos primeros, las señales de resonancia registradas para los protones aromáticos de los ligandos son tres, con un doblete a campo más bajo respecto a las otras, que corresponde a la señal del protón en la posición *orto* con respecto al grupo imino, y que desaparece con la formación del enlace σ Ru-C. En el espectro del complejo se asignan dos singletes a los hidrógenos H3 y H5 (**Figura 77**).

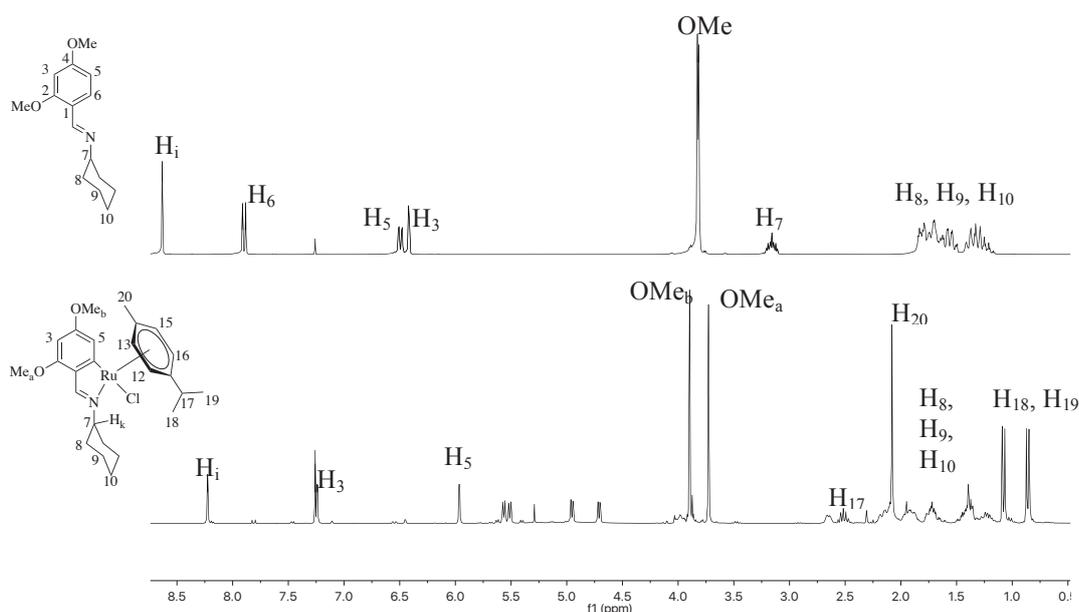


Figura 77: Espectros de RMN de ¹H del ligando **a** (arriba) y del compuesto ciclometalado **1a** (abajo) en CDCl₃

Compuestos ciclometalados: Discusión de resultados

En el caso de los compuestos **1c** y **1d**, es de esperar que el sistema AA'BB' asignable a los protones aromáticos en el espectro del ligando de lugar a un sistema ABX o ABC tras la metalación. Efectivamente, este patrón se observa en el espectro de **1c** (Figura 5) confirmando la metalación en la posición esperada (Figura 78).

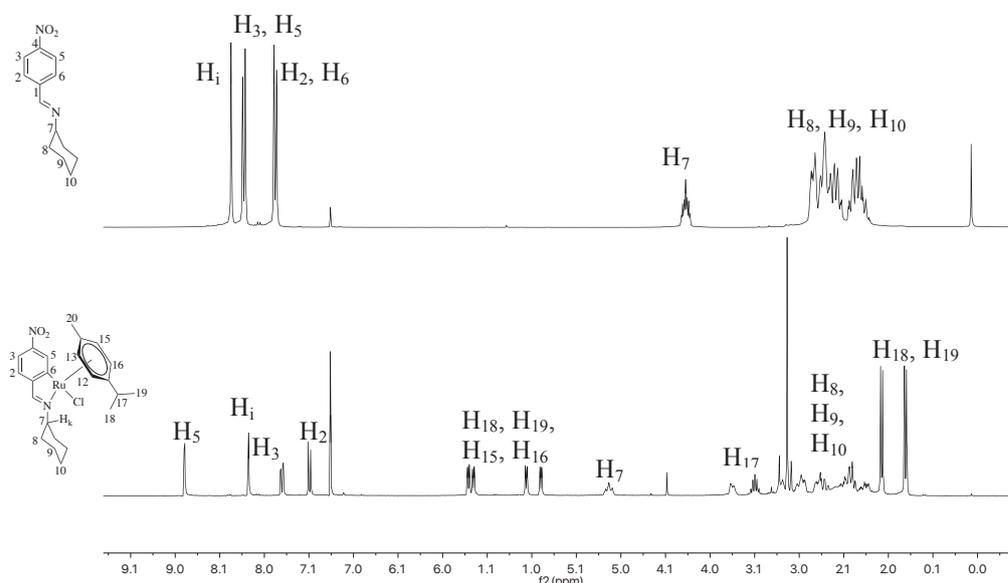


Figura 78: Espectros de RMN de ^1H del ligando **c** (arriba) y del compuesto ciclometalado **1c** (abajo) en CDCl_3 .

Sin embargo, en el caso del compuesto **1d** se produce una situación particular, ya que su espectro de RMN de ^1H muestra 4 señales en la región aromática: dos dobletes a 8.09 ppm y 7.38 ppm, y dos tripletes a campo más alto, a 7.10 y 6.95 ppm, comportamiento que solo se explica si durante la reacción de ciclometalación se ha originado un nuevo enlace C-H sobre el anillo bencilidénico por ruptura del enlace C-B (Figura 79).

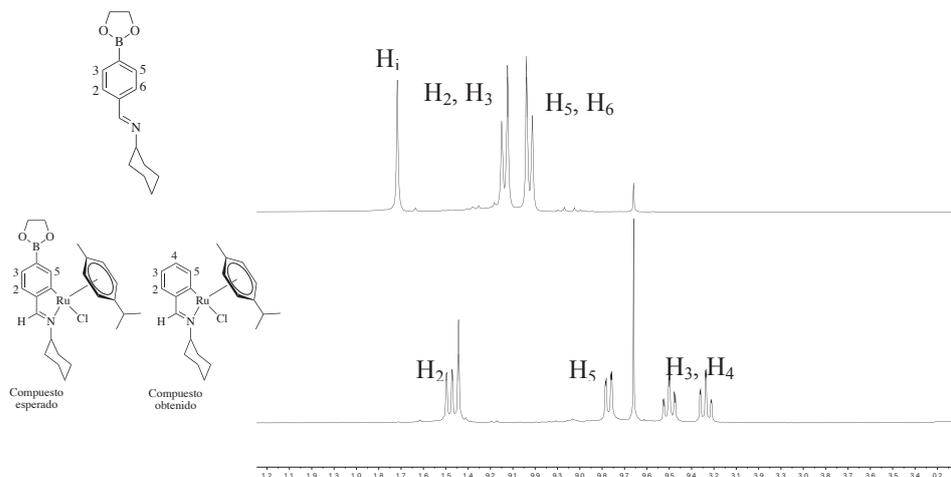


Figura 79: Espectro parcial de RMN de ^1H del ligando **d** (arriba) y del compuesto ciclometalado **1d** (abajo) en CDCl_3 .

Compuestos ciclometalados: Discusión de resultados

La espectroscopia de RMN de $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$ es una técnica complementaria a la de ^1H , de gran ayuda para la determinación estructural de un compuesto, ya que permite detectar el número de carbonos químicamente diferentes presentes en la especie, así como asignar las señales correspondientes.

Esta técnica se usa complementada por la Optimización sin Distorsión por Transferencia de Polarización, cuyas siglas en inglés son DEPT. Esta técnica consiste en la aplicación de un ángulo en el pulso de la radiación aplicada sobre la muestra, lo cual permite discriminar los diferentes tipos de carbonos presentes en una molécula. Esta información permite complementar la asignación de las señales hecha en base al RMN de $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$.

Para todos los casos el cambio, con respecto al espectro del ligando libre, que más evidencia que la ciclometalación ha sucedido es la aparición de una señal entre 190.00 y 200.00 ppm, de carácter cuaternario, correspondiente al carbono enlazado directamente con el centro metálico de rutenio(II)¹⁶⁶.

Para el resto de señales del esqueleto aromático, aunque sea un efecto menor, la aparición de un centro metálico modifica el entorno químico de los carbonos vecinos, lo que implica un desplazamiento a campo bajo de todas las señales.

Además, al igual que en los espectros de RMN de ^1H , la alteración de simetría del sistema hace que ciertas señales dejen de ser equivalentes. No obstante, es posible asignar estas señales inequívocamente (**Figura 80**).

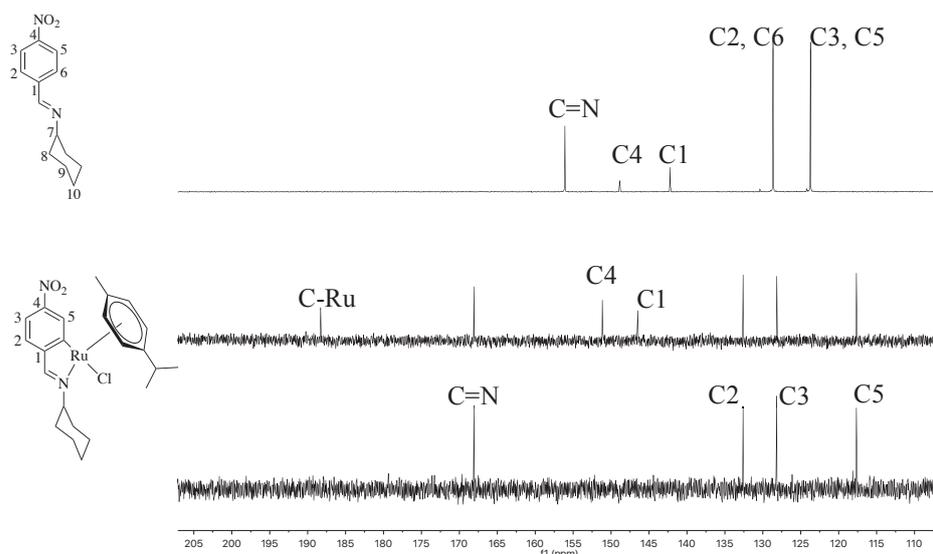


Figura 80: Espectro parcial de RMN de $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$ del ligando **c** (arriba) y del compuesto ciclometalado **1c** (medio) en CDCl_3 . Abajo, el espectro DEPT-135, que muestra los carbonos cuaternarios presentes en la estructura

Compuestos ciclometalados: Discusión de resultados

Por otro lado, el espectro de RMN de ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ de estos compuestos muestra las señales del grupo *p*-cimeno. Estas señales son bastante características, y varían muy poco tras la coordinación de los ligandos imina. Los juegos de señales que pertenecen a este ligando son:

- Dos señales en torno a 100.00 ppm, que corresponden a los carbonos cuaternarios del anillo y cuatro señales entre 90.00 y 80.00 ppm que corresponden al resto de carbonos aromáticos del sistema. Estas señales aparecen desplazadas a campo bajo, con respecto al *p*-cimeno libre. De nuevo, el hecho de que los carbonos primarios den lugar a cuatro señales, en vez de las dos observadas en el espectro del compuesto de partida es indicativo de la asimetría del ligando debida a la coordinación del ligando base de Schiff.
- Tres señales a campo alto, entre 25.00 y 15.00 ppm, que corresponden al grupo isopropilo del ligando. A campo más alto, aparece el carbono terciario correspondiente al grupo metilo en posición *para* al isopropilo.

En todos los casos, la presencia del grupo ciclohexilo aumenta considerablemente el número de señales presentes en la región alifática del espectro. No obstante, al ser casi todos carbonos secundarios, se pueden detectar utilizando la técnica DEPT-135 con facilidad, si bien no es posible su completa asignación.

Si es posible asignar, sin embargo, la señal correspondiente al carbono terciario ; ya que no se invierte en el DEPT-135 y se desplaza a campo bajo debido a la coordinación con el metal, lo cual es una prueba adicional de que la ciclometalación ha sucedido con éxito (**Figura 81**).

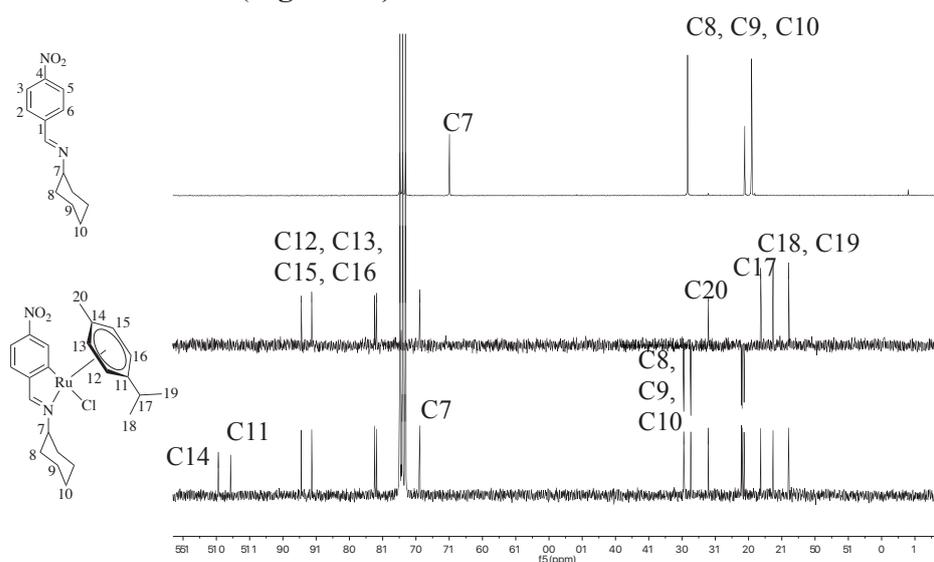


Figura 81: Espectro de RMN de ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ del ligando *c* (arriba) y del compuesto ciclometalado *1c* (abajo) en CDCl_3 . En medio, el espectro DEPT-135.

Compuestos ciclometalados: Discusión de resultados

La espectroscopia de masas, mediante la técnica de Ionización por ElectroSpray (o ESI, en sus siglas en inglés), es una técnica complementaria que aporta información respecto a la masa exacta del compuesto en cuestión. Las señales que contienen al átomo metálico se identifican con facilidad ya que presentan patrones isotópicos que cubren un apreciable intervalo m/z debido a la presencia de los distintos isótopos del rutenio, que tiene siete isótopos estables, el más abundante, ^{102}Ru , con una abundancia relativa del 31.6%, y además existen otros cuatro isótopos con una abundancia superior al 10%. La comparación de los patrones isotópicos experimentales, en la relación de posición y de intensidades, con los obtenidos mediante simulación a partir de las fórmulas propuestas, ha permitido corroborar la asignación de los picos y, consecuentemente, la obtención de los productos indicados.

En todos los casos del presente capítulo, la espectroscopia de masas ha aportado un dato relevante ya que, para cada uno de los compuestos sintetizados, el pico de mayor intensidad se encuentra sin excepciones desplazado 35 unidades m/z por debajo del valor calculado teóricamente, dada la relativa labilidad del enlace Ru-Cl. Como las medidas realizadas en la presente tesis fueron de iones positivos, sólo se observa el sistema cargado sin el ión cloruro. También se observan picos de baja intensidad, que corresponden a fragmentos moleculares (**Figura 82**).

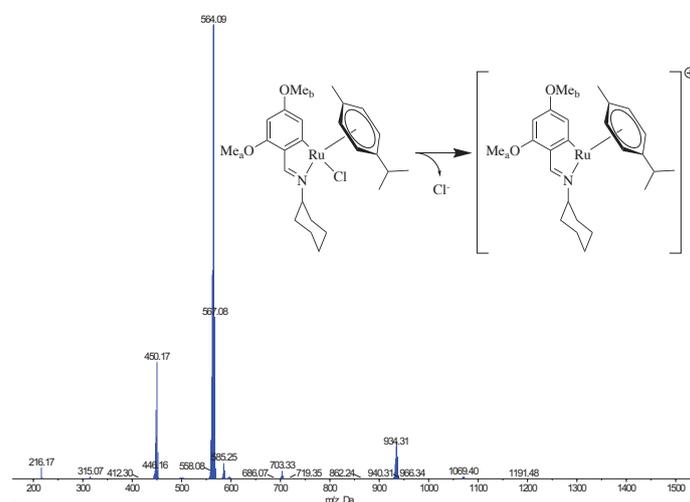


Figura 82: Espectro de masas ESI positivo del compuesto ciclometalado 1a.

La técnica de Infrarrojo por Transformada de Fourier (FT-IR) es quizá la técnica que menos información *a priori* puede aportar a la caracterización estructural de los compuestos ya que su utilidad en el presente trabajo se limita a la determinación cualitativa de la presencia de determinados grupos. Fue una de las primeras técnicas

Compuestos ciclometalados: Discusión de resultados

utilizadas pero su aplicabilidad ha quedado mermada dada la mayor información estructural que aportan las restantes técnicas.

No obstante, para los sistemas aquí descritos, se observa una banda en torno a 1600 cm^{-1} correspondiente a la vibración C=N característica de los ligandos base de Schiff¹⁶⁷. La magnitud y dirección de su desplazamiento con respecto a su posición en los espectros de los ligandos libres indica que, al coordinarse el grupo imino al centro metálico, se produce una donación de carga al metal a través del par electrónico libre del átomo de nitrógeno y una ligera retrodonación de carga desde el metal al orbital $\pi^*(\text{C}=\text{N})$, por lo que el orden de enlace disminuye y, en consecuencia, lo hace también la frecuencia de vibración del enlace. Por ello, en los espectros de todos los complejos del presente estudio se observa que la banda de dicha vibración de tensión se desplaza a números de onda inferiores entre 150 y 200 cm^{-1} para cada compuesto.

. En el caso del compuesto **1c**, además, aparece una banda a 1391.31 cm^{-1} que corresponde a la banda de vibración del enlace N-O, presente en los grupos nitro del anillo bencilidénico (**Figura 83**).

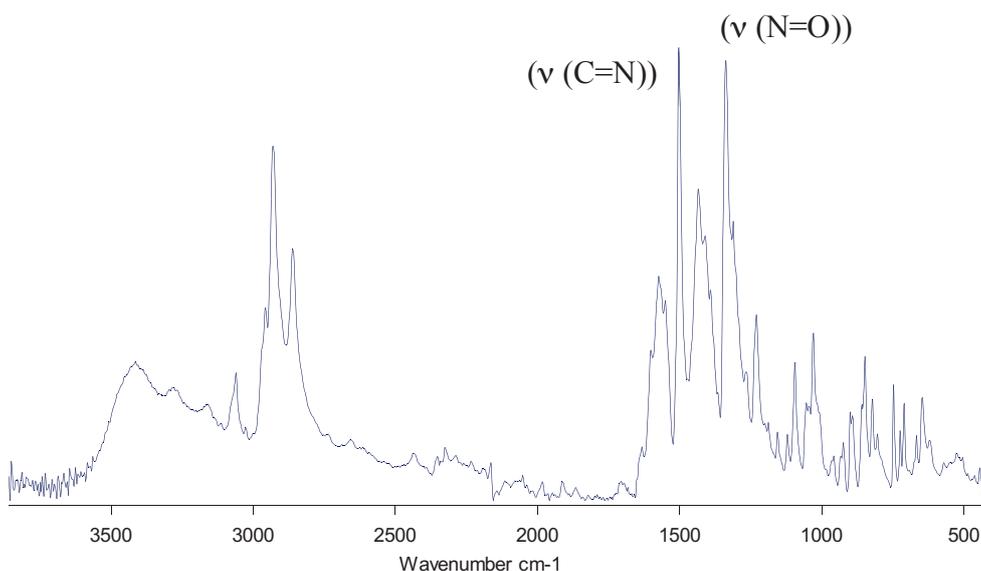


Figura 83: Espectro de FT-IR del compuesto ciclometalado 1c.

Mediante difusión lenta de éter dietílico en una disolución de los compuestos **1a** y **1c** en cloroformo, se han obtenido monocristales aptos para el análisis por difracción de rayos X de monocristal. En éstos, la unidad asimétrica contiene una molécula de complejo.

La longitud de los enlaces Ru(1)-N(1) y Ru(1)-C(1) son, respectivamente, de 2.096 Å y 2.049 Å para **1a** y de 2.116 y 2.046 Å para **1c**. Dado que los radios covalentes del rutenio, el carbono y el nitrógeno son, respectivamente, 1.42, 0.70 y 0.77

Compuestos ciclometalados: Discusión de resultados

A, se puede observar que los dos enlaces son más cortos de lo esperado teóricamente (2.120 y 2.190 Å)¹⁶⁸, por lo que se concluye que existe un cierto grado de componente π en ambos enlaces. Este comportamiento es muy recurrente en la bibliografía¹⁶⁹ (**Figura 84**).

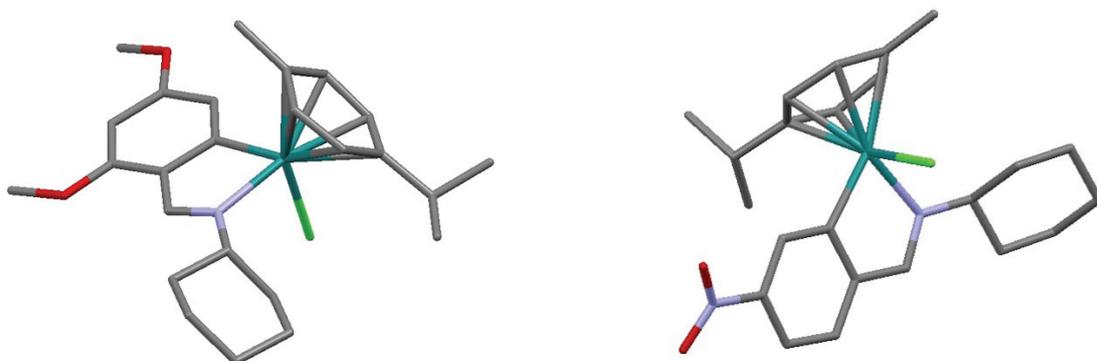


Figura 84: Representación de la estructura molecular de los compuestos ciclometalados **1a** (izquierda) y **1c** (derecha). Se han omitido los átomos de hidrógeno para mayor claridad.

Ambos centros metálicos presentan estructuras pseudo-tetraédricas, tipo *piano stool*, enlazándose el átomo de Ru(II) a un átomo de cloro, uno de nitrógeno del grupo imino, al carbono metalado y al anillo de *p*-cimeno actuando como hexahapto ligando. Los ligandos base de Schiff forman anillos ciclometalados de cinco miembros, que son esencialmente planos y coplanares con el anillo fenílico metalado.

Dicho anillos ciclometalados forman un ángulo de 55.0° con el anillo de *p*-cimeno lo cual permite reducir notablemente el impedimento estérico. El grupo isopropilo en **1a** se encuentra en la posición opuesta al ligando base de Schiff, al contrario de lo que suele ocurrir en otros casos^{170,171}, lo que probablemente también reduzca la congestión estérica.

La geometría pseudo-tetraédrica en torno al átomo de rutenio se encuentra notablemente distorsionada. Así, el centroide del anillo de *p*-cimeno forma ángulos con los átomos de carbono metalado, nitrógeno imínico y cloro mayores que el ideal de 109.5°. Por otro lado, los ángulos N(1)-Ru-C(11), N(1)-Ru-Cl(1) y C(11)-Ru-Cl(1) son notablemente inferiores al mencionado valor ideal. (**Tabla 1**).

Compuestos ciclometalados: Discusión de resultados

	1a	1c
Distancia de enlace (Å)		
C(1)-Ru(1)	2.049 (3)	2.046 (7)
Cl(1)-Ru(1)	2.423 (8)	2.415 (19)
N(1)-Ru(1)	2.096 (2)	2.116 (6)
Ángulos de enlace (°)		
C(1)-Ru(1)-N(1)	78.21 (10)	78.30 (2)
C(1)-Ru(1)-Cl(1)	87.22 (8)	85.80 (2)
N(1)-Ru(1)-Cl(1)	88.43 (7)	88.20 (2)

Tabla 1: Distancias y ángulos de enlace seleccionados de los compuestos ciclometalados **1a** y **1c**.

III.4 Compuestos ciclometalados de Ru derivados de los ligandos bidentados e-m: regioselectividad de la ciclometalación.

En el presente apartado, se discutirán aquellos ligandos que, debido a que poseen dos posiciones no equivalentes susceptibles de ciclometalar, en principio pueden hacerlo de forma regioselectiva en cualquiera de ellas; en el carbono 2 o en el carbono 6 del anillo bencilidénico. Estos ligandos se han obtenido siguiendo el mismo procedimiento experimental indicado en el apartado anterior (**Figura 85**).

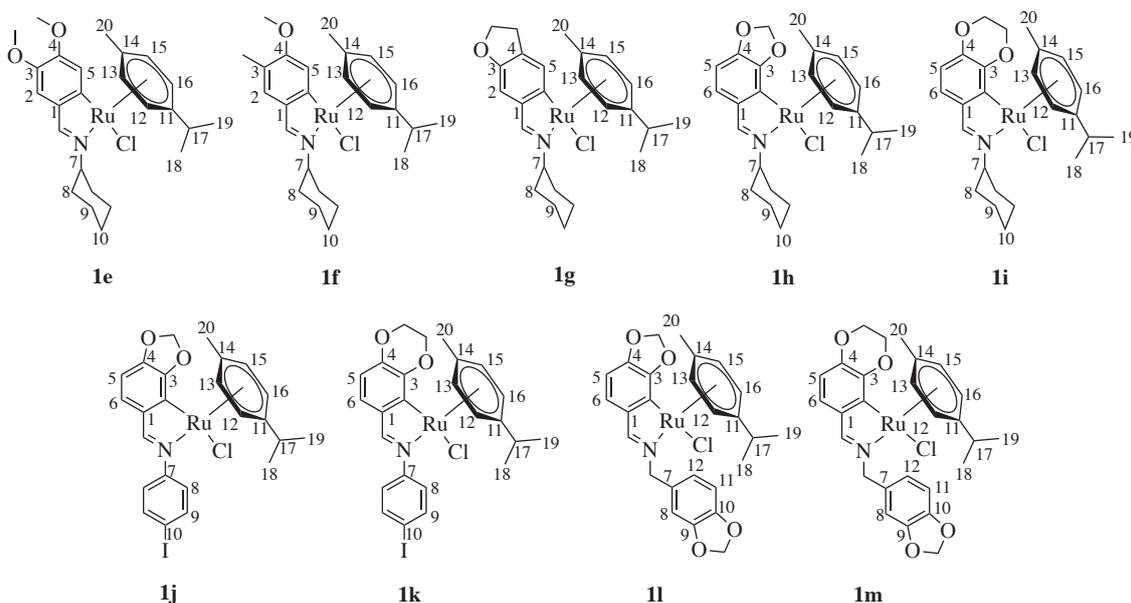


Figura 85: Compuestos ciclometalados **1e-1m**.

Inicialmente, se prepararon los complejos **1e-1i**, en los cuales el ligando base de Schiff es un derivado de ciclohexilamina. En los espectros de RMN de ^1H las señales asociadas al grupo imínico y del grupo ciclohexilo no deberían manifestar un comportamiento muy diferente con respecto a los ligandos anteriormente descritos, puesto que son idénticas a los sistemas anteriores. Por tanto, los cambios de señales que más información van a aportar sobre el comportamiento de estos ligandos son los que se produzcan en los protones del anillo aromático.

Cuando la ciclometalación se produzca por el carbono menos impedido (es decir, aquel en el que en la posición contigua al carbono metalado presenta un enlace C-H), el espectro del complejo presentará dos protones aromáticos en disposición relativa *para* que no acoplan entre sí, por lo que el espectro mostrará simplemente dos singletes. Por el contrario, la ciclometalación por el carbono más impedido estéricamente (es decir, aquel en el que en la posición contigua al carbono metalado no presenta un enlace

Compuestos ciclometalados: Discusión de resultados

C-H) tiene como consecuencia que el espectro del complejo presente dos protones aromáticos en disposición relativa *orto*, generando en el espectro dos dobletes con una constante de acoplamiento en torno a 8 Hz (**Figura 86**).

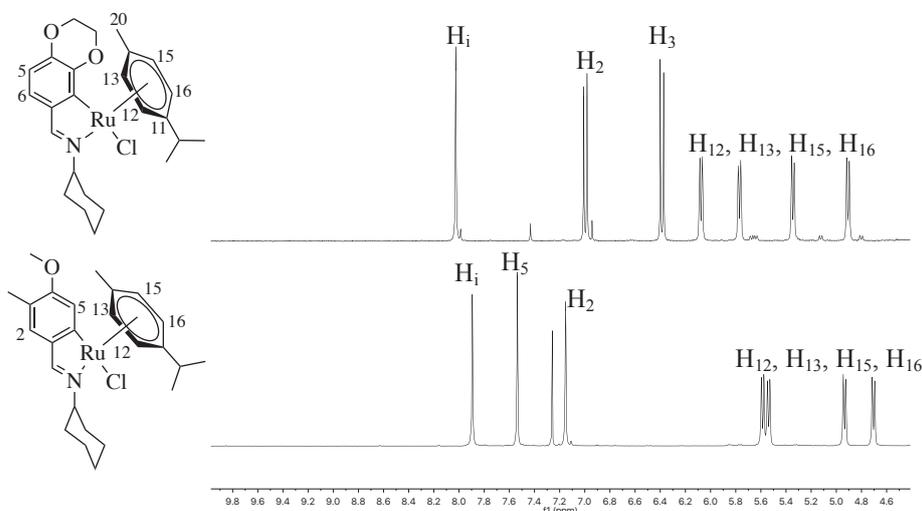


Figura 86: Espectros parciales de RMN de ^1H de los compuestos ciclometalados **1i** (arriba) y **1f** (abajo) en CDCl_3 , en el que se aprecia la diferencia en las señales del anillo aromático en función de la regioselectividad del proceso: formación del enlace Ru-C en el carbono más impedido (arriba) o en el menos impedido (abajo)

En el caso de los compuestos **1e**, **1f** y **1g**, se ha obtenido como producto principal el complejo ciclometalado por el carbono 6. Este resultado coincide parcialmente con los resultados obtenidos por nuestro grupo en las reacciones de ciclopaladación con los mismos ligandos base de Schiff, aunque muestra una discrepancia significativa; ya que mientras que **1e** y **1f** reproducen lo obtenido con el paladio, **1g** ciclometala de forma diferente (el enlace Pd-C se formaba a través del carbono 2).

En los tres casos se presentan muchas similitudes, siendo las diferencias aquellas relativas a las señales de los sustituyentes del anillo. Poniendo como ejemplo ilustrativo el espectro del compuesto **1f**, se observa un singlete a 7.90 ppm que corresponde al protón imínico desplazado a campo alto respecto a su posición en el ligando libre; que como se discutió en el apartado anterior, indica que ha sucedido la ciclometalación. A 7.54 y a 7.12 ppm, se forman dos singletes que corresponden a un protón cada uno, lo que encaja con la hipótesis propuesta anteriormente sobre la regioselectividad del proceso.

Se observa también un singlete a 2.11 ppm que solapa parcialmente con el metilo del grupo *p*-cimeno a 2.09 ppm, lo que permite deducir que se trata del grupo metilo del ligando. También aparece un singlete a 3.97 ppm, correspondiente al grupo metoxilo del ligando. El resto de componentes del sistema se ajusta idénticamente a lo

Compuestos ciclometalados: Discusión de resultados

descrito en el apartado anterior, tanto las señales para el grupo ciclohexilo como las señales para el ligando *p*-cimeno (**Figura 87**).

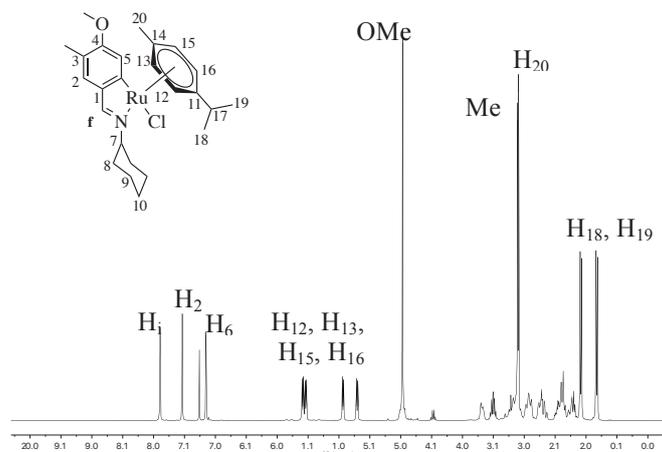


Figura 87: Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 del compuesto ciclometalado **1f**.

La espectroscopia de RMN de $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ para los compuestos **1e-1g** aporta datos similares en la región aromática. Considerando el espectro de **1f** como ejemplo, se observa una señal a 187 ppm que corresponde al carbono metalado (C-Ru), y a campo más alto las señales de los restantes carbonos cuaternarios del anillo fenílico, C4, C1 y C3 (en orden de apantallamiento), tal y como se puede confirmar por el estudio del espectro DEPT 135. A 167.81, 130.44 y 119.28 ppm, aparecen las señales correspondientes al grupo imínico, al C5 y al C2.

En la región alifática, la principal diferencia corresponde a los sustituyentes del anillo aromático ciclometalado: las señales a 55.43 y 15.88 ppm corresponden, respectivamente, al grupo metoxilo y metilo de dicho anillo (**Figura 88**).

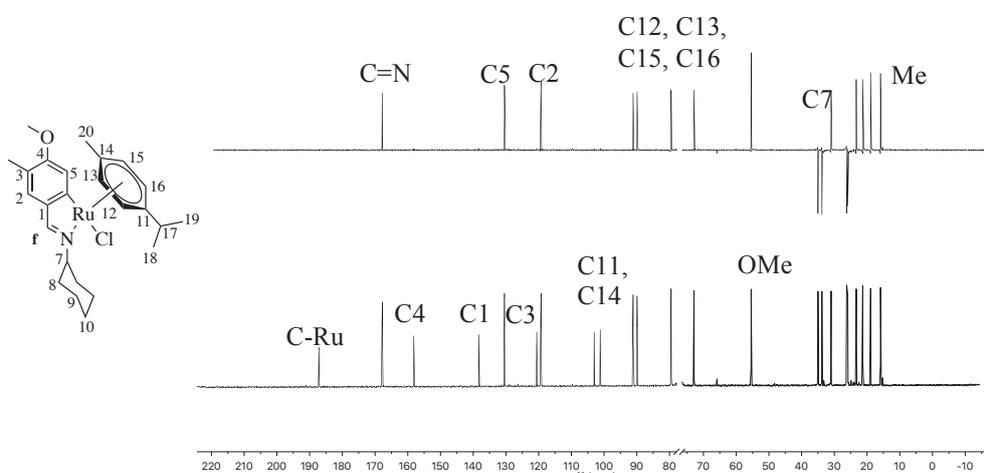


Figura 88: Espectros de DEPT-135 (arriba) y deRMN de $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (abajo) en CDCl_3 del compuesto ciclometalado **1f**. La señal del disolvente se ha eliminado para facilitar la interpretación.

Compuestos ciclometalados: Discusión de resultados

En el caso del complejo **1h**, la ciclometalación se ha producido a través del átomo de carbono 2, mostrando la misma regioselectividad que lo descrito para el acetato de paladio(II) en nuestro grupo^{172, 173}, produciéndose en este caso en el carbono 6. Para los complejos **1g** y **1i**, sin embargo, se obtienen resultados completamente diferentes: para el ligando **g**, la ciclometalación dirige al carbono 2 con paladio y al carbono 6 con rutenio; mientras que el ligando **i** se comporta justo al contrario, dirigiendo el paladio al carbono 6 y el rutenio al carbono 2. La razón de esta diferencia, *a priori*, no parece estar simplemente en factores estéricos, y pueden participar diversos factores electrónicos.

En ambos casos, la caracterización estructural de los complejos formados cumple con los parámetros esperados. Tomando como ejemplo **1h**, se observa un singlete a 8.05 ppm característico de un protón imínico desplazado a campo alto como consecuencia de la ciclometalación del ligando. También aparecen dos dobletes a 7.05 y a 6.49 ppm, con una constante de acoplamiento de 7.7 Hz, que corresponden a dos protones aromáticos en *orto*, en concordancia con la formación del enlace σ Ru-C2 (**Figura 89**).

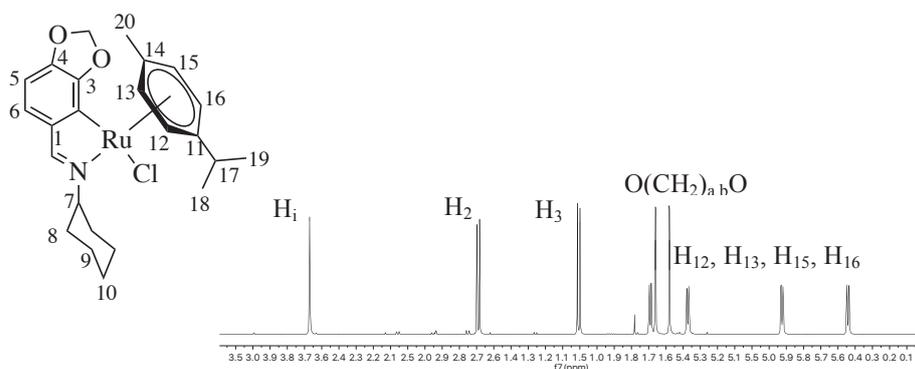


Figura 89: Espectro parcial de ^1H -RMN en $\text{DMSO}-d_6$ del ciclometalado **1h**

Por su parte, la señal de resonancia del grupo metilendioxo se registra como dos singletes a 6.04 y 5.96 ppm ($J_{\text{gem}} = 0$ Hz), lo cual es una consecuencia de la simetría en la esfera de coordinación del metal, que provoca que los dos átomos de hidrógeno del grupo metileno no sean magnéticamente equivalentes. El resto del espectro presenta un patrón común, al igual que **1i**.

Respecto a la espectroscopia de $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$, nos permite complementar la caracterización estructural de los compuestos ciclometalados. La señal a 168 ppm que

Compuestos ciclometalados: Discusión de resultados

se asigna al carbono imínico (C=N) es indicativa, tal y como se ha comentado anteriormente, de que se ha producido la ciclometalación. A 124 y a 103 ppm se encuentran las restantes señales correspondientes al anillo aromático, C2 y C3, y a 99 ppm la señal del carbono del grupo OCH₂O, dado que se invierte en el DEPT-135. El resto de señales sigue el comportamiento del análogo **1e**, con la salvedad de que algunos carbonos cuaternarios quedan ocluidos y no pueden ser asignados (**Figura 90**).

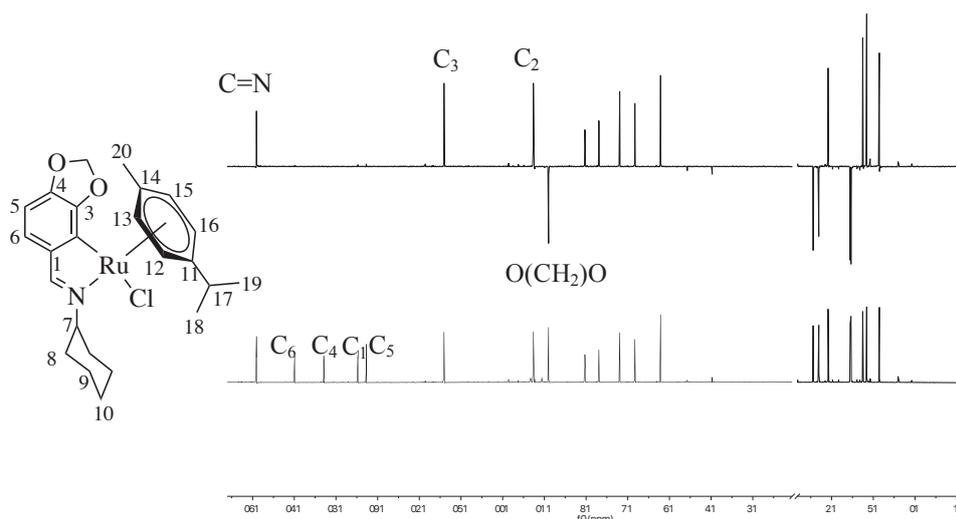


Figura 90: Espectro de DEPT-135 (arriba) y de RMN de ¹³C-{¹H} en DMSO-d₆ del compuesto ciclometalado **1h**.

Con el fin de determinar la influencia que el sustituyente del átomo de nitrógeno imínico pueda tener en la regioselectividad de la ciclometalación, se estudió la reacción en los ligandos **j** y **k**. En todos los casos se ha mantenido la regioselectividad de la reacción, lo que permite descartar la opción de que el grupo unido al átomo de nitrógeno imínico participe de alguna manera en la selección del átomo de carbono metalado.

En el caso de los compuestos **1j** y **1k**, derivados de p-iodoanilina, los resultados obtenidos indican que su comportamiento es similar al de los ligandos derivados de ciclohexilamina, es decir, la metalación se produce regioselectivamente en la posición 2 del anillo bencilidénico. La principal diferencia con respecto a los espectros de los compuestos **1h** y **1i** es que se registra un segundo juego de dobletes a 7.74 y 7.54 ppm con unas constantes de acoplamiento de 8.6 Hz. El valor de dichas constantes, así como la integración de su área y el efecto tejado de las mismas, permite asignar dichos dobletes a los átomos de hidrógeno del anillo fenílico unido al átomo de nitrógeno imínico, que se comportan como un sistema AA'BB' (**Figura 91**).

Compuestos ciclometalados: Discusión de resultados

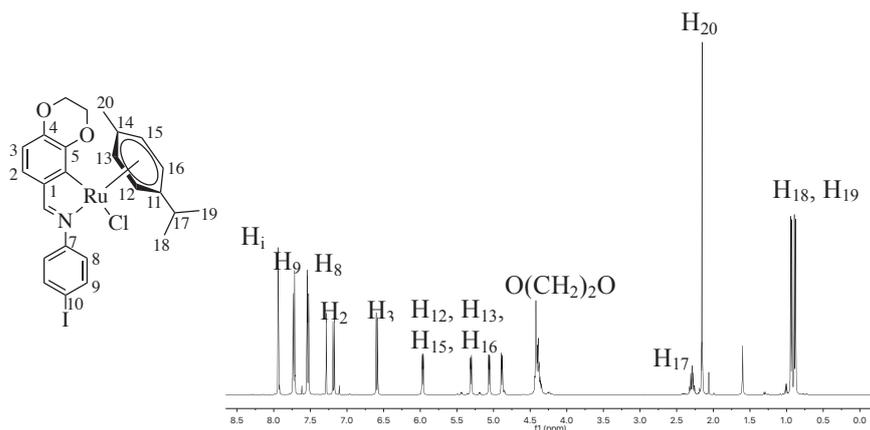


Figura 91: Espectro de RMN de ^1H - en CDCl_3 del compuesto ciclometalado **1k**.

La espectroscopia de $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ permite la asignación de la resonancia de los carbonos de ambos complejos, completando la elucidación de la estructura. La principal diferencia con respecto a los ejemplos anteriores se refleja en un menor número de señales en la región alifática, ya que sólo aparecen las asociadas al grupo *p*-cimeno; y en la aparición de nuevas señales, a 138 y 124 ppm, que se corresponden al anillo aromático del grupo imínico. También aparece una señal de baja intensidad a 154.88 ppm y otra 92 ppm, que solapa con una señal de los carbonos del *p*-cimeno, correspondiente a los carbonos del enlace C-I y el enlace C-N (C7) (**Figura 92**).

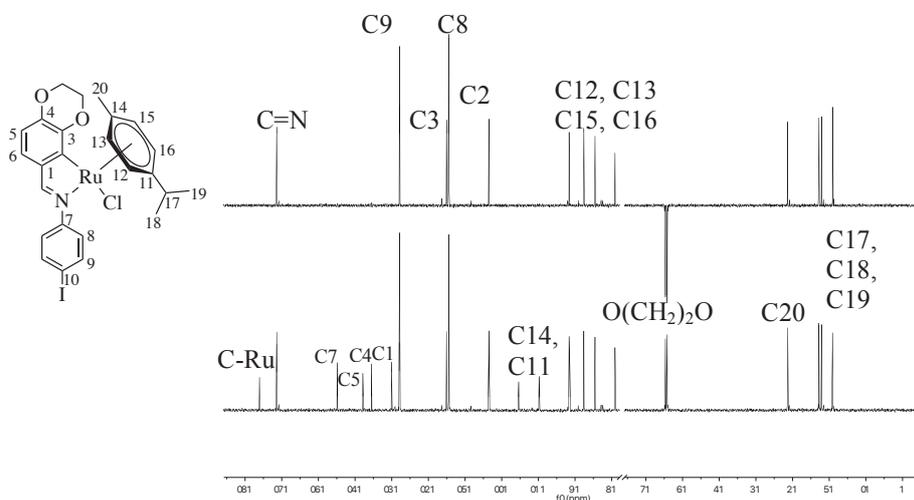


Figura 92: Espectros de DEPT-135 (arriba) y RMN de $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ en CDCl_3 del compuesto ciclometalado **1k**. La señal del disolvente ha sido cortada para facilitar la interpretación.

Finalmente, se estudió la reacción de ciclometalación con los ligandos base de Schiff **l** y **m** con el fin de elucidar la regioselectividad *endo/exo* de los ciclometalados **1l** y **1m**¹⁷⁴, que desde un punto de vista teórico puede dar lugar a compuestos en los cuales el enlace imínico forme parte (*endo*), o no (*exo*), del anillo ciclometalado (**Figura 93**).

Compuestos ciclometalados: Discusión de resultados

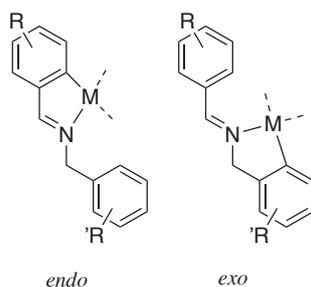


Figura 93: Ilustración de las posibles conformaciones endo/enxo en la ciclometalación de los ligandos **l** y **m**.

La reacción sucede con éxito. No obstante, la similitud de los dos anillos fenólicos de los ligandos base de Schiff complica sensiblemente la caracterización. Tomando como ejemplo **1l**, se registran un multiplete y un doblete solapados *ca.* 6.90 ppm, y otro doblete a 6.40 ppm, lo cual concuerda con el comportamiento mostrado en los casos anteriores cuya metalación transcurre a través del carbono 2. La señal del protón imínico se desplaza a campo bajo con respecto a su posición en el espectro del ligando libre. Se observa también un doblete a 5.45 ppm que solapa con una señal del grupo *p*-cimeno, que por analogía con otros sistemas corresponde al carbono metilénico (**Figura 94**).

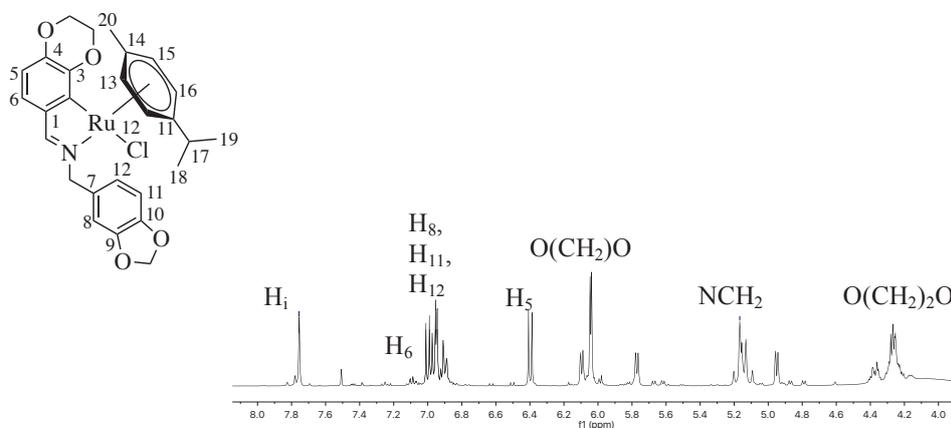


Figura 94: Espectro parcial de RMN-¹H del ciclometalado **1m** en DMSO-*d*₆.

Para elucidar que regioisomería se ha producido, se realiza un estudio de Efecto Nuclear Overhouser (NOE) sobre el protón imínico y el metilénico del complejo **1m**. Con esta técnica, se pretende observar si es el protón imínico o el metilénico el que interacciona con el doblete del carbono ciclometalado (H6 si es *endo*, y H8 si es *exo*), lo que es claro indicador de cuál será el anillo (*endo* o *exo*) por el que ha transcurrido la ciclometalación.

Lo que se observa a irradiar la resonancia del carbono imínico es que el doblete en torno a 7.00 ppm no desaparece; mientras que al irradiar la resonancia del grupo

Compuestos ciclometalados: Discusión de resultados

metilénico NCH₂ sólo interacciona con el protón imínico y el juego de señales del anillo no ciclometalado, lo que permite concluir que el anillo que ha ciclometalado es el que posee el grupo 1,4-dioxano. Por analogía, se deduce que esta condición se reproduce para **11** (Figura 95).

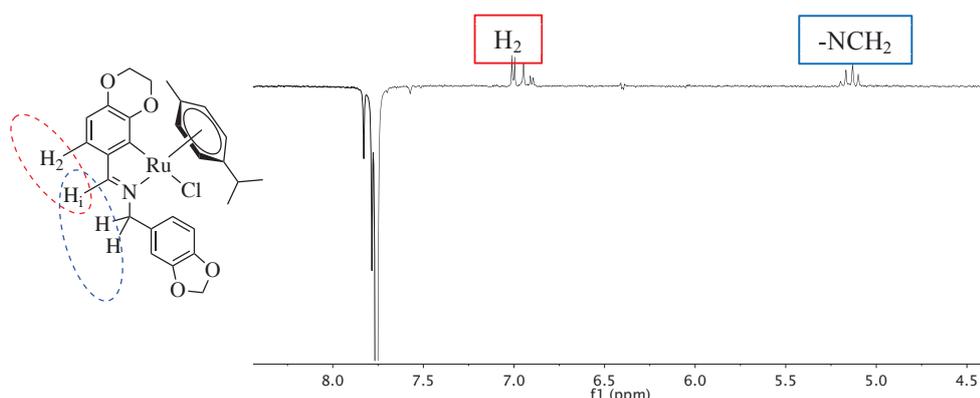


Figura 95: Espectro parcial de RMN de ¹H- con irradiación NOE sobre el protón imínico (H₁) del compuesto ciclometalado **1m**, donde se evidencia que la ciclometalación transcurre exclusivamente de forma endo.

La espectroscopia de RMN de ¹³C-¹H} aporta un mayor detalle sobre la estructura de estos sistemas. Considerando el caso del compuesto **1m**, aparecen hasta 4 señales correspondientes a carbonos secundarios, que corresponden a los grupos metilendioxo (101.50 ppm), dioxano (67.5 y 65.4 ppm) y metileno (64.5 ppm) respectivamente. Las señales correspondientes a C2 y C3 se solapan, impidiendo asignarlas. Las señales a 175.5 ppm y a 174.2 ppm, cuaternarias, corresponden a los carbonos C2 y C1, respectivamente. Por analogía con los ejemplos con paladio que existen en la bibliografía¹⁷³, se asignan el resto de las señales de la región aromática (Figura 96).

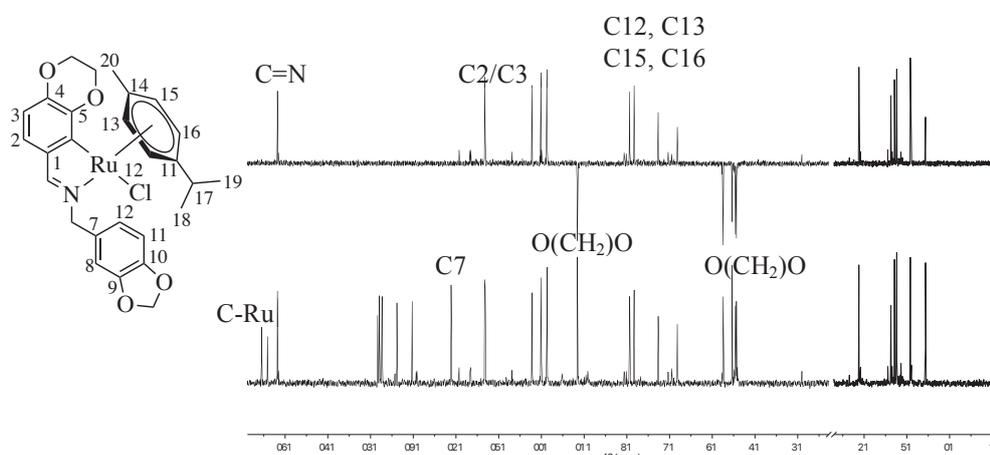


Figura 96: Espectro de DEPT-135 (arriba) y RMN de ¹³C-¹H} en DMSO-d₆ del compuesto ciclometalado **1m**.

Compuestos ciclometalados: Discusión de resultados

La espectrometría de masas ESI nuevamente permite obtener los picos característicos de todos los compuestos ciclometalados, registrándose de nuevo, como en casos anteriores, el fragmento resultado de la pérdida de un ligando cloro. En algunos casos, se han obtenido picos de alta resolución, que permiten certificar que se ha obtenido exactamente el compuesto deseado (**Figura 97**).

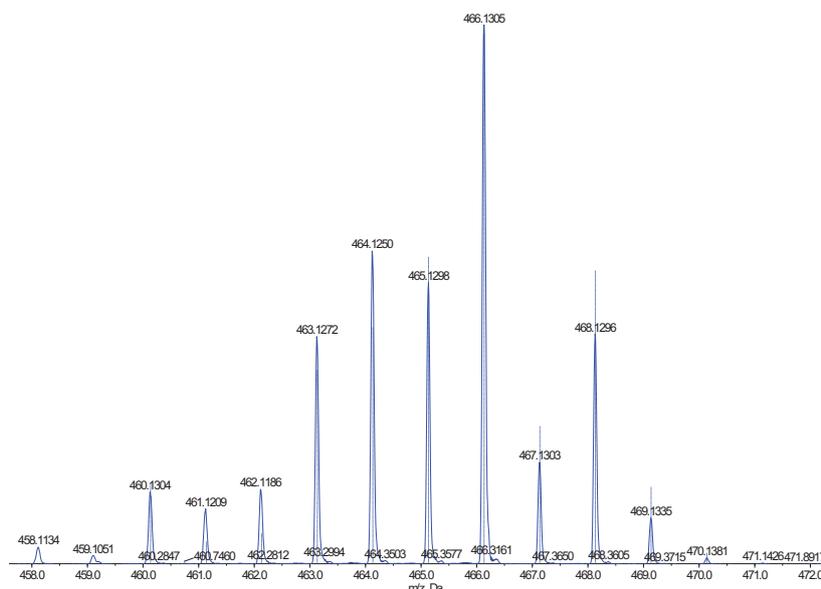


Figura 97: Distribución isotópica de alta resolución del espectro de masas ESI positivo del compuesto ciclometalado **1h**.

Se ha aplicado la técnica de FT-IR en todos los compuestos, observándose en todos los casos un desplazamiento de la banda de vibración $\nu(\text{C}=\text{N})$ a aproximadamente 100 cm^{-1} más bajo con respecto al espectro del ligando libre, lo que aporta una prueba adicional de que ha sucedido la ciclometalación.

Se han obtenido monocristales aptos de los compuestos **1h**, **1i** y **1k** para su resolución por difracción de rayos X de monocristal. El primero se ha obtenido por evaporación lenta de una disolución en cloroformo, mientras que el segundo y el tercero se han obtenido por difusión lenta de éter dietílico en metanol. Para **1h**, la unidad asimétrica presenta dos moléculas; mientras que para los otros dos, **1i** y **1k**, está constituida por una sola.

En las tres estructuras cristalinas, con unas longitudes de enlace promedio para Ru(1)-C(1) y Ru(1)-N(1) de 2.064 Å y 2.103 Å respectivamente, los enlaces son más cortos que lo esperado con respecto a la suma de los radios covalentes correspondientes, lo que sugiere un cierto carácter doble en el enlace.

Respecto a la geometría del enlace, la principal diferencia con respecto al compuesto **1a** es que en los compuestos **1h**, **1i** y **1k**, para compensar el impedimento

Compuestos ciclometalados: Discusión de resultados

estérico asociado a los grupos metilendioxo y etilendioxo, el grupo *p*-cimeno se gira (ver esto en las otras discusiones de RX) 32° respecto al anillo ciclometalado, y de 35° respecto al ligando cloruro, optimizando la distribución espacial. El anillo imínico también sufre una inclinación de 32° con respecto al eje del enlace imínico¹⁷⁵ (**Figura 98**).

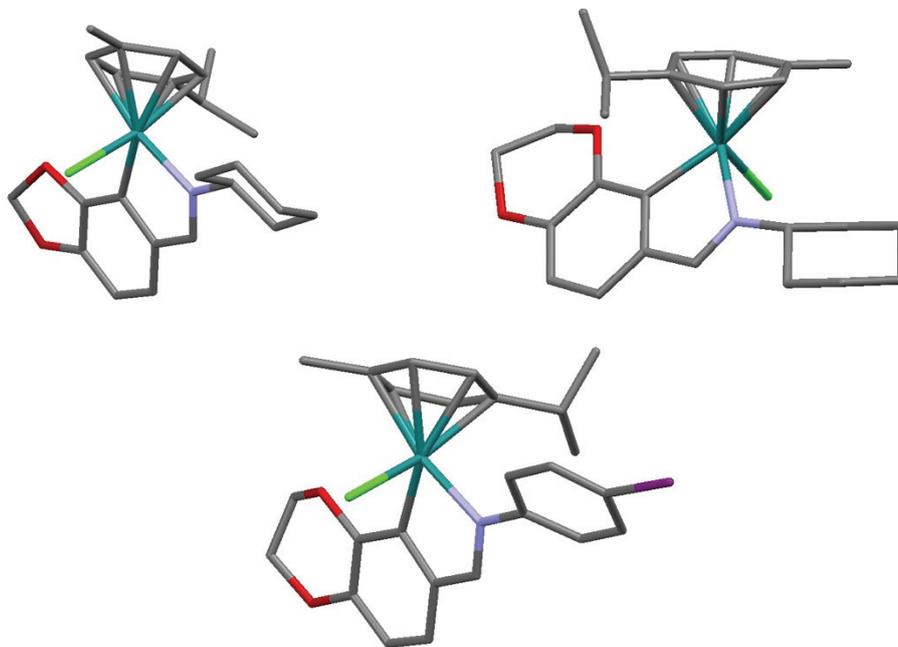


Figura 98: Representación de las estructuras moleculares de los compuestos ciclometalados **1h** (arriba, izquierda), **1i** (arriba, derecha) y **1k** (abajo).

	1h	1i	1k
Distancia de enlace (Å)			
C(1)-Ru(1)	2.054 (19)	2.064 (4)	2.073 (8)
Cl(1)-Ru(1)	2.417 (5)	2.414 (9)	2.423 (2)
N(1)-Ru(1)	2.102 (16)	2.092 (3)	2.115 (7)
Ángulos de enlace (°)			
C(1)-Ru(1)-N(1)	78.05 (7)	78.39 (13)	77.60 (3)
C(1)-Ru(1)-Cl(1)	86.29 (5)	84.57 (16)	86.10 (2)
N(1)-Ru(1)-Cl(1)	87.67 (5)	87.11 (8)	85.44 (18)

Tabla 2: Distancias y ángulos de enlace seleccionados para los compuestos ciclometalados **1h**, **1k** y **1i**.

III.5 Compuestos ciclometalados de Ru derivados de los ligandos tetradentados n-p.

Los compuestos ciclometalados **1n**, **1o** y **1p** se han sintetizado a partir de los ligandos **n**, **o** y **p**, respectivamente; y $[\text{Ru}(p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$, en relación estequiométrica 1:1 y en presencia de 6 equivalentes de acetato sódico, por tratamiento en metanol a 50°C en atmósfera inerte. (**Figura 99**).

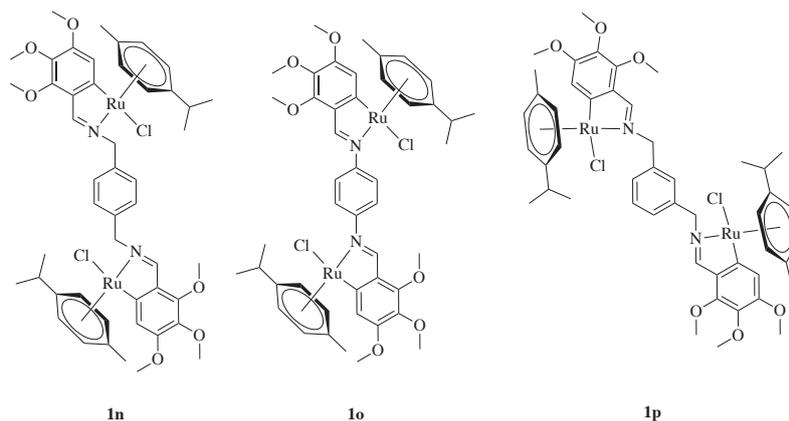


Figura 99: Compuestos ciclometalados **1n**, **1o** y **1p**

El diseño de los compuestos ciclometalados **1n**, **1o** y **1p** tenía como propósito original, además de estudiar las reacciones de ciclometalación sobre ligandos potencialmente polidentados, generar especies que pudiesen actuar como esquinas supramoleculares, similares a las creadas por Chi^{176} . Se buscaba obtener un complejo con dos centros metálicos y una posición lábil en cada uno de ellos; para que, al adicionar un derivado de 4,4-bipiridina, se formara un metalociclo con una cavidad de las dimensiones adecuadas para albergar por inclusión compuestos aromáticos, como las descritas en la Introducción.

Los espectros de RMN presentan un único conjunto de señales para cada fragmento ciclometalado, lo cual es coherente con una equivalencia, dentro de la estructura molecular completa, de ambos fragmentos. Los espectros de RMN de ^1H son parecidos para los tres compuestos, con las lógicas diferencias de las resonancias de los átomos de hidrogeno del grupo existente entre los dos átomos de nitrógeno imínicos.

Como ejemplo ilustrativo, el espectro del compuesto **1n** muestra la señal del grupo imínico a 8.10 ppm, desplazada a campo alto con respecto a su posición en el ligando libre, y dos singletes a 7.44 y 7.40, con una integración relativa 2:1, que se asignan, respectivamente, a los hidrógenos H8 (equivalentes) y H5. Estos datos son

Compuestos ciclometalados: Discusión de resultados

coherentes con la formación del anillo ciclometalado a través de los enlaces Ru-N, por un lado, y Ru-C6, por otro..

La presencia de un único conjunto de señales evidencia la simetría presente en el sistema, concordante con una doble ciclometalación, y la ausencia de los dos dobletes que aparecían en el espectro del ligando libre (correspondientes a H5 y H6) confirma la obtención del isómero *endo,endo*, es decir, la ciclometalación tiene lugar en los anillos fenólicos “terminales” del ligando base de Schiff.

El resto de señales son fácilmente identificables: un singlete a 5.26 ppm correspondiente a los protones metilénicos, 3 singletes entre 4,0 y 3,8 ppm correspondientes a los 3 grupos metoxilos de cada anillo, así como las señales de resonancia típicas de los protones del anillo de *p*-cimeno (**Figura 100**).

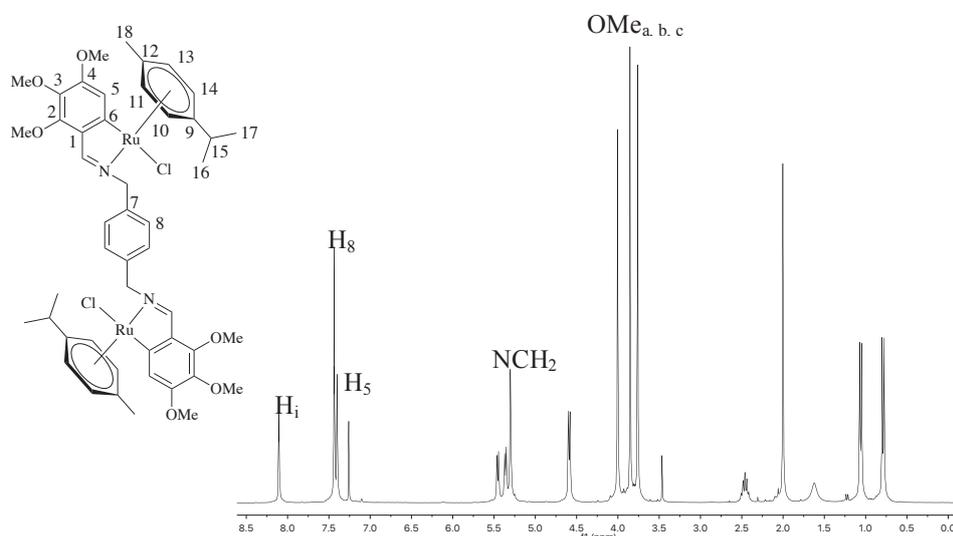


Figura 100: Espectro de RMN de ^1H - en CDCl_3 del compuesto ciclometalado **1n**.

Los espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ presentan características similares a las descritas anteriormente para los complejos mononucleares de Ru. Dada la simetría del sistema, se observa un conjunto de señales para cada fragmento ciclometalado. Las señales que más varían con respecto al ligando libre son la correspondiente al carbono metalado, a 186 ppm, y la del carbono imínico, que se desplaza a campo bajo, en torno a 170 ppm. El resto de señales aparecen a desplazamientos similares que en el espectro del ligando libre. Aparecen también las señales correspondientes al anillo paracimeno (**Figura 101**).

Compuestos ciclometalados: Discusión de resultados

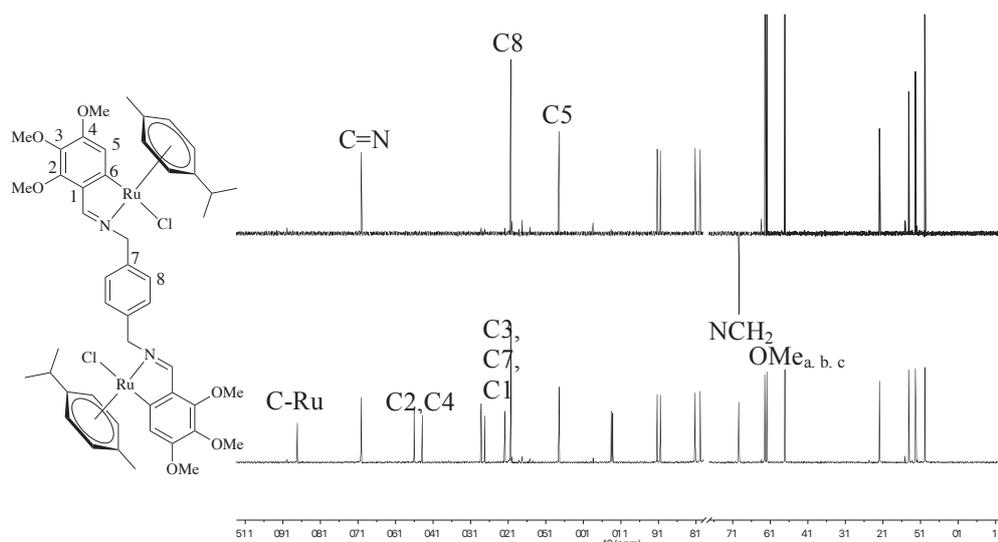


Figura 101: Espectro de DEPT-135 y de RMN de ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 del compuesto ciclometalado **1n**.

El espectro de masas de alta resolución del complejo muestra el clúster de picos correspondiente al fragmento resultado de la pérdida de los dos ligandos cloro, con el patrón isotópico esperado para dicha especie dinuclear (**Figura 102**).

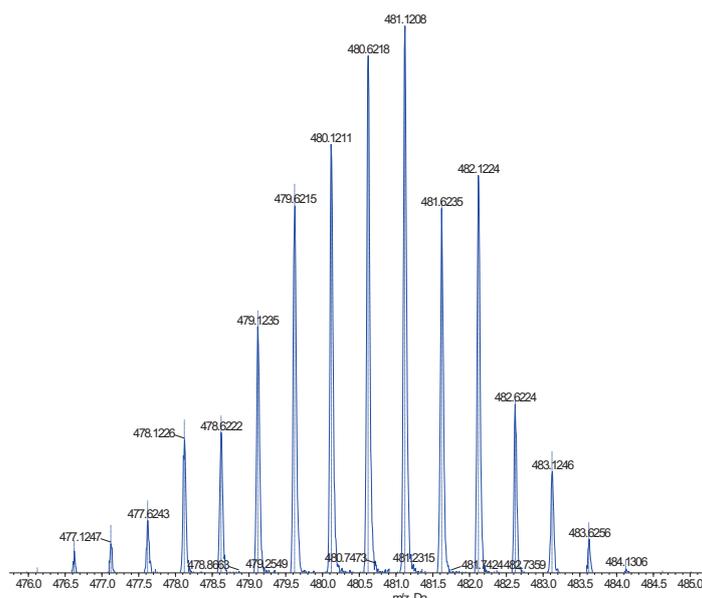


Figura 102: Distribución isotópica en alta resolución del espectro de masas ESI-Positivo del compuesto ciclometalado **1n**.

La espectroscopia de FT-IR muestra la banda correspondiente al enlace C=N, cuyo desplazamiento a aproximadamente 100 cm^{-1} números de onda inferiores indica la formación del enlace Ru-N a través del par electrónico del átomo de nitrógeno.

Una vez sintetizado este compuesto, partiendo de la hipótesis de su potencial funcionalización a través de las dos posiciones lábiles que representan sus enlaces Ru-Cl, se estudió su aplicabilidad para diseñar sistemas de mayor nuclearidad que presenten una cavidad supramolecular limitada por el derivado de Ru, como una “esquina

Compuestos ciclometalados: Discusión de resultados

metálica” y ligandos puente, por ejemplo derivados de 4,4-bipiridina. Este tipo de compuestos presentan propiedades interesante, tanto como sensor químico¹³, catalizador no covalente¹⁴ o como estabilizante del ADN G-Cuadrupolar¹⁵.

En primer lugar, se planteó la abstracción del ligando lábil cloro mediante la adición de triflato de plata(I) en diversos disolventes, con el fin de generar una vacante en la esfera de coordinación del rutenio que permitiera formar los metalociclos por los métodos sintéticos descritos en la bibliografía. Sin embargo, el proceso condujo siempre a la descomposición del compuesto ciclometalado en disolución.

Por ello, se probó a realizar la ciclometalación y la coordinación de la bipiridina en conjunto, *in situ*; ya que había referencias en la literatura donde se obtenían con éxito¹⁶. No obstante, no se obtuvo ningún resultado concluyente (**Figura 103**).

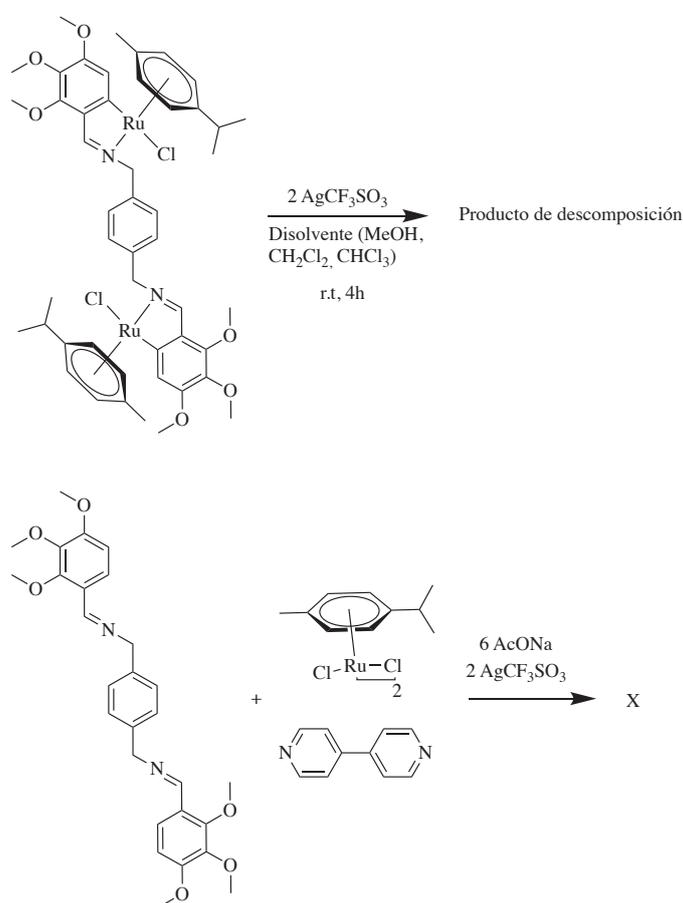


Figura 103: Esquema de las reacciones ensayadas para la síntesis de metalociclos.

Entre los motivos que permiten justificar que no se obtuviera ningún resultado significativo, supusimos que el grupo metileno que une el anillo central con los grupos imino ofrecía una excesiva libertad de rotación que impide que la molécula se oriente de manera adecuada para que la formación de la cavidad supramolecular fuera favorable. Por ello, se diseñó el compuesto ciclometalado **10** (derivado del ligando o, en el cual la

Compuestos ciclometalados: Discusión de resultados

unión entre el grupo fenilo intermedio y los átomos de nitrógeno imínicos es directa), mucho más rígido que **1n** y, en consecuencia, más propenso teóricamente a autoensamblar.

La reacción de ciclometalación del ligando **o** en las mismas condiciones que el ligando **n** dio como resultado un compuesto de color rojo, **1o**, que resultó ser altamente insoluble en la mayoría de disolventes deuterados, a excepción de diclorometano. Dado que el ligando **o** se descompone en éste, la comparación de los espectros de ambos compuestos se ha tenido que llevar a cabo en distintos disolventes.

En el caso del ligando **o**, se observan dos dobletes a 7.80 y 6.796 ppm que corresponden a los protones H5 y H6, y un singlete correspondiente a los hidrógenos del anillo central. Al producirse la ciclometalación, aparte de aparecer las señales características del *p*-cimeno, en torno a 5 ppm y en la zona alifática, desaparecen los dos dobletes y se forma un único singlete, a 7.49 ppm, lo que permite deducir que se ha producido la doble ciclometalación *endo* (**Figura 104**).

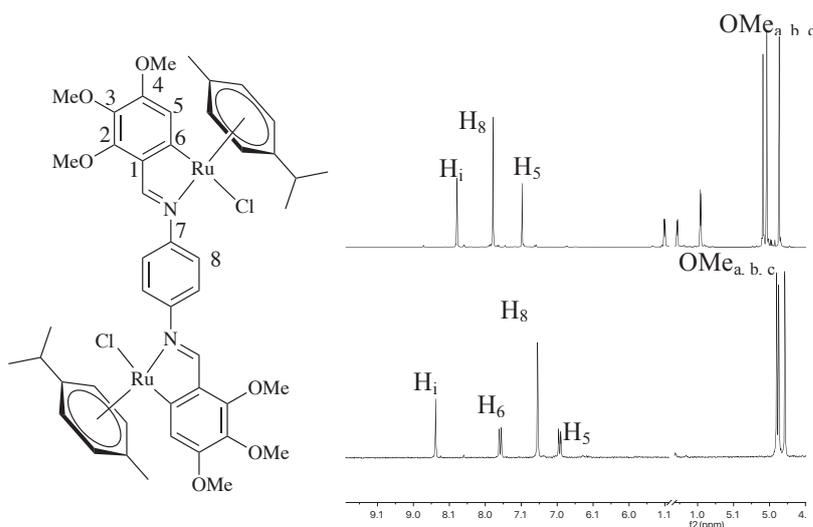


Figura 104: Espectros parciales de RMN de ^1H del ligando **o** en $\text{DMSO-}d_6$ (abajo) y del compuesto ciclometalado **1o** en CD_2Cl_2 (arriba).

En el espectro de $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ de **1o**, se observan hasta 8 señales en la región aromática, desapareciendo la mitad al aplicar la técnica DEPT-135, lo que permite asignar inequívocamente la señal del carbono imínico (154.49 ppm), la de C5 (122.10 ppm), eclipsada por la señal del anillo aromático del centro de la molécula (121.94 ppm) (si está eclipsada, son dos señales en una, si se diferencian se puede decir que están muy próximas) y de C6 (108.49 ppm). La aparición de una señal a 187.10 ppm

Compuestos ciclometalados: Discusión de resultados

que desaparece en el DEPT-135 confirma que la metalación ha sucedido con éxito (**Figura 105**).

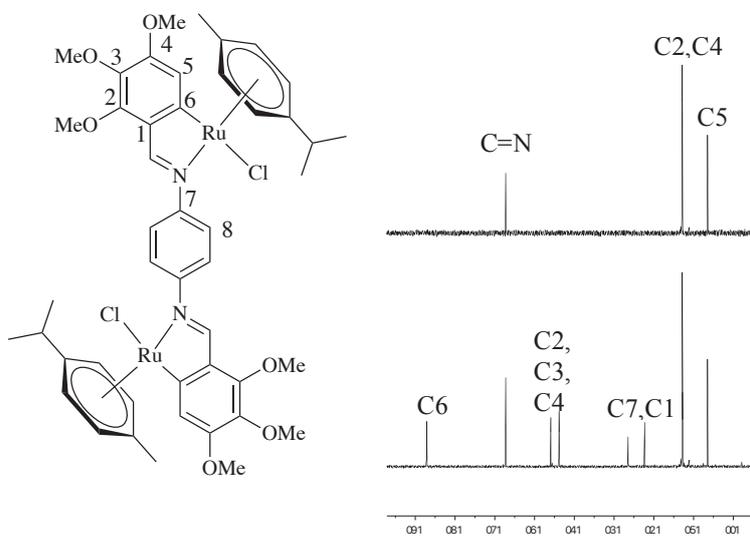


Figura 105: Espectros parciales de DEPT-135 (arriba) y de RMN de ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ del compuesto ciclometalado **1o**.

El espectro de masas ESI a alta resolución presenta un pico a 969,17 m/z, que concuerda en masa y patrón isotópico con el fragmento derivado del producto propuesto con la pérdida de un único átomo de cloro (**Figura 106**).

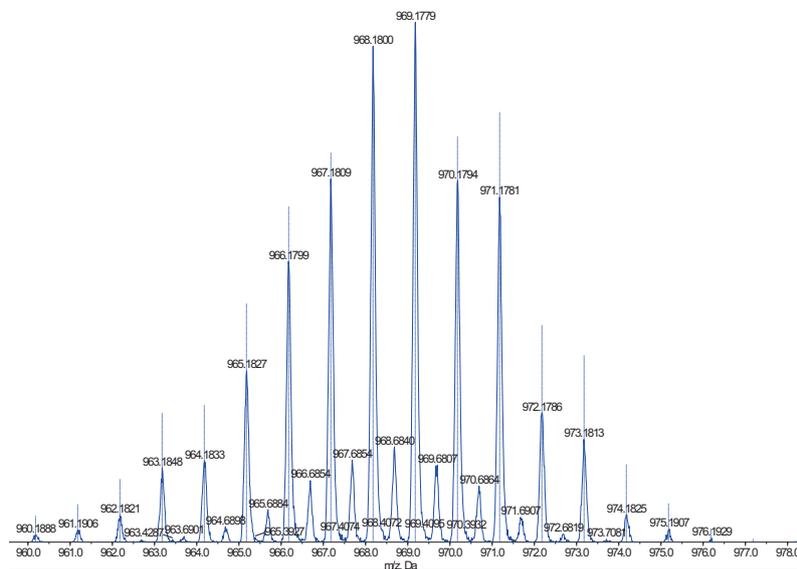


Figura 106: Distribución isotópica de alta resolución del espectro de masas ESI positivo del ciclometalado **1o**.

Debido a la elevada insolubilidad del compuesto **1o**, no se pudo hacer ninguna prueba que permitiera el desarrollo de nuevos metalociclos. Con el fin de profundizar en estos sistemas, se decidió preparar el compuesto ciclometalado **1p** (derivado del ligando **p**).

Compuestos ciclometalados: Discusión de resultados

El espectro de masas ESI positivo registra una señal centrada a m/z , que concuerda con el patrón isotópico del fragmento derivado del compuesto ciclometalado doble, con la particularidad de que este es el primer compuesto en el que se obtiene el pico correspondiente a la molécula completa, sin la pérdida de un ión cloruro que ha sucedido a lo largo de la discusión de este capítulo (**Figura 107**).

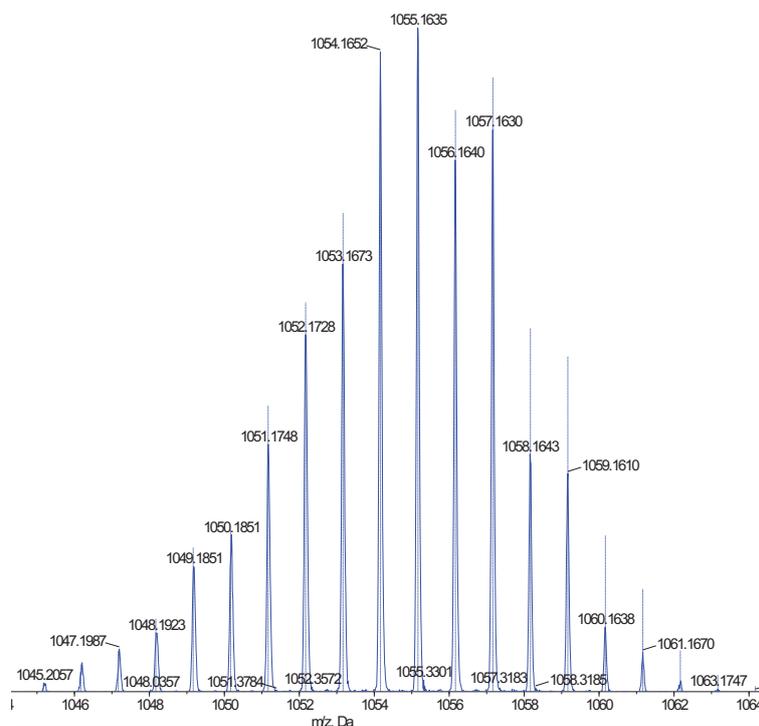


Figura 107: Distribución isotópica de alta resolución del espectro de masas ESI positivo del ciclometalado **1p**

En el espectro de RMN de ^1H , se observa una serie de señales que, en conjunto, es complicado de interpretar. No obstante, la presencia de dos singletes en torno a 8.00 ppm es consistente con la resonancia de dos hidrógenos imínicos pertenecientes a una agrupación $\text{HC}=\text{N}\rightarrow\text{Ru}$. Así mismo, se observan el resto de señales características de este tipo de sistemas que se han ido discutiendo a lo largo del capítulo, como los dobletes del ligando *p*-cimeno entre 6.00 y 4.50 ppm, ocluidas entre otras señales del ligando, o la de H5; que aparece en torno a 7.00 ppm. La existencia de los mismos patrones que se observan en los otros ciclometalados por duplicado da a entender que los distintos grados de libertad que el grupo metileno ofrece anula la simetría que en teoría debería existir, y los dos fragmentos ciclometalados no son equivalentes (**Figura 108**).

Compuestos ciclometalados: Discusión de resultados

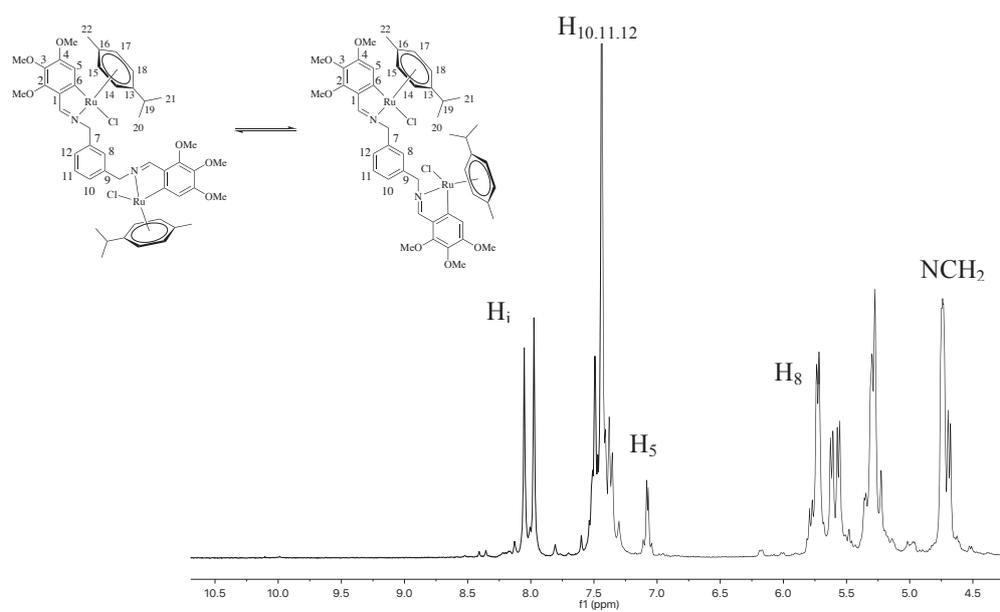


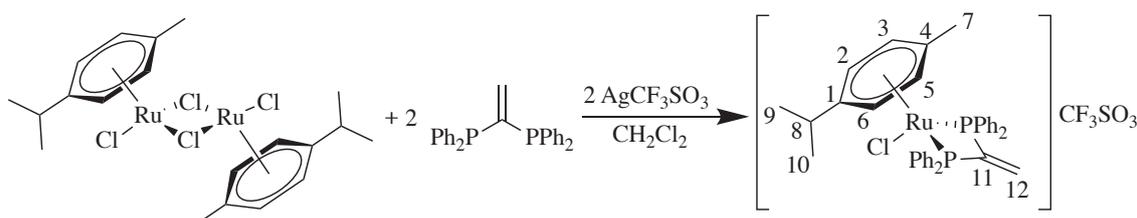
Figura 108: Espectro parcial de RMN de ^1H del compuesto ciclometalado **1n**.

III.6 REFERENCIAS CAPÍTULO III

- 165) Ustynyuk, Y. A., Chertov, U. A., Barinov, I.V., *J. Organomet. Chem.*, **1971**, 29, C53.
- 166) Albinati, A., *Organometallics*, **1990**, 9, 379.
- 167) Onue, H., Moritani, M., *J. Organomet. Chem.*, **1972**, 43, 431.
- 168) Jia, W. G., Zhang, T., Xie, D., Xu, Q.T., Ling, S., Zhang, Q., *Dalton Trans.*, **2016**, 45, 14230.
- 169) Belsa, L., López, C., González, A., Bardía, M. F., Calvet, T., Calvis, C., Messeguer, R., *Organometallics*, **2013**, 32, 7264.
- 170) Cuesta, L., Soler, T., Urriolabeitia, E., *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 15178.
- 171) Sortais, J.B., Pannetier, N., Holuigue, A., Barloy, L., Sirlin, C., Pfeffer, M., Kyritsakas, N., *Organometallics*, **2007**, 26, 1856.
- 172) Ismail, M. L. B., Liu, F.Q., Yim, W. L., Ganguly, R., Li, Y., So, C.W., *Inorg. Chem.*, **2017**, 56, 5402.
- 173) Teijido, B., Fernández, A., López-Torres, M., Castro-Juiz, S., Suárez, A., Ortigueira, J. M., Vila, J. M., Fernández, J. J., *J. Organomet. Chem.*, **2000**, 598, 71.
- 174) Mawo, R. Y., Mustamik, S., Young, V. G., Hoffmann, M. R., Smoliakova, I.P., *Organometallics*, **2007**, 26, 1801.
- 175) Wu, J., Barnard, J. H., Zhang, Y., Talwar, D., Robertson, C. M., Xiao, J., *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 7052.
- 176) Kim, D. H., Singh, N., Oh, J., Kim, E. H., Jung, J., Kim, H., Chi, K.W., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, 5669

**IV: Adiciones nucleófilas tipo
Michael sobre el complejo
Ru-Vdpp**

IV.1 Síntesis del precursor Ru-Vdpp



Un equivalente de tetraclorobis(p-cimeno)dirutenio(II) y dos equivalentes de trifluorometanosulfonato de plata (AgCF_3SO_3) se disolvieron en 20 mL de diclorometano seco y se agitaron durante dos horas en la oscuridad. Tras filtrar bajo atmósfera inerte el precipitado de cloruro de plata formado se añadieron dos equivalentes de 1,1-bis(difenilfosfino)etileno al filtrado, agitándose la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 20h. Tras añadir dietiléter se forma un precipitado naranja, que tras filtrar a vacío se recrystaliza en acetona/éter para dar cristales amarillos.

Rendimiento: 72%

RMN ^1H (δ , ppm, CDCl_3 , 300MHz): 7.52 (m, 20H, PPh_2), 6.33 (m, 2H, H12), 6.02, 5.94 (d, 4H, H2/ H3/ H5/ H6, $^3\text{J}_{\text{H}2\text{H}3}$ 6.2 Hz), 2.31 (m, 1H, H8), 1.78 (s, 3H, H7), 1.07 (d, 6H, H9/ H10, $^3\text{J}_{\text{H}8\text{H}9}$ = 6.9 Hz).

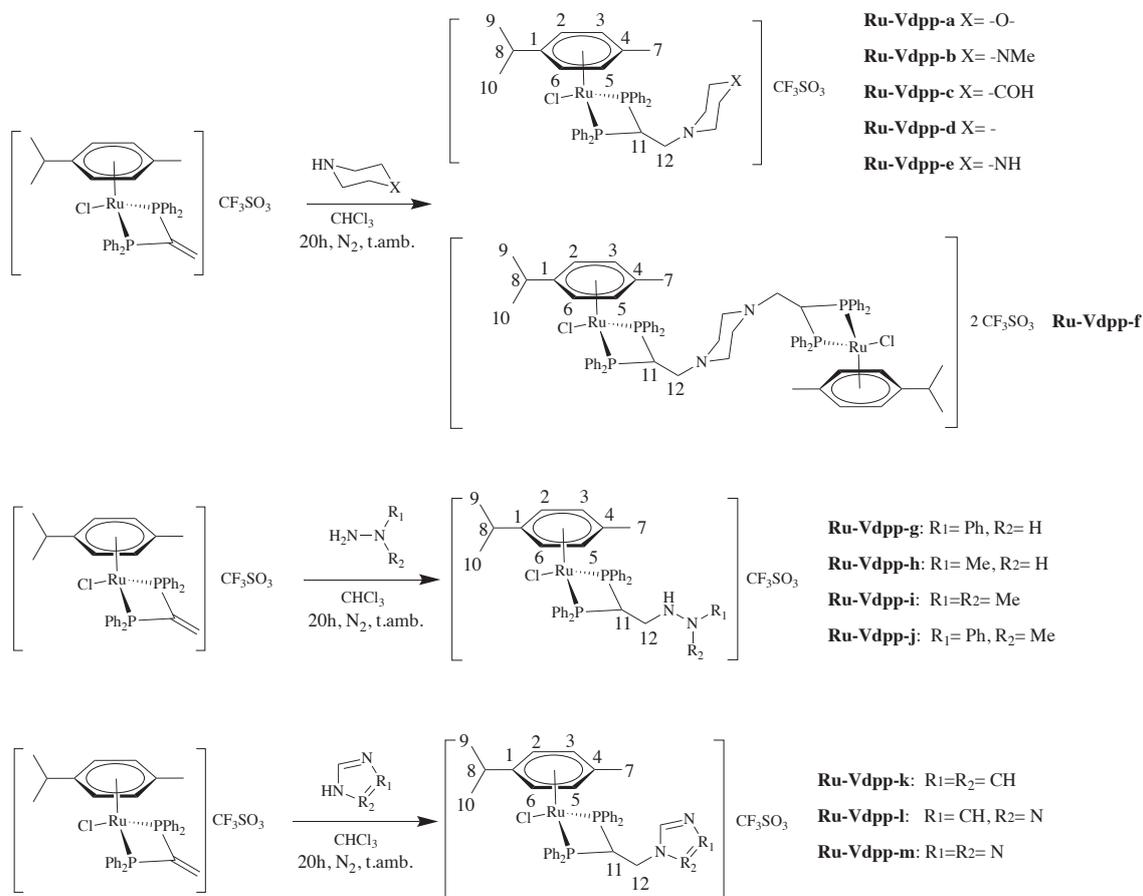
RMN ^{13}C (δ , ppm, CDCl_3 , 500 MHz): 151.67 (tv, C_{11}), 139.03 (tv, C_{12}), 133.66, 132.79 (tv, C_{orto}), 132.26, 131.74 (s, C_{para}) 129.81, 128.64 (tv, C_{meta}), 125.56 (tv, C_{ipso}), 122.25, 105.81 ($\text{C}1/ \text{C}4$), 92.56, 91.74 ($\text{C}2/ \text{C}3/ \text{C}5/ \text{C}6$), 30.98 ($\text{C}8$), 22.27, 18.05 ($\text{C}7/ \text{C}9/ \text{C}10$)

RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (δ , ppm, CDCl_3 , 500MHz): 22.14 (s)

FT-IR (ν , cm^{-1}): 1261.12 b, $\nu_{\text{as}}(\text{S-O})$; 1222.23 m, $\nu_{\text{s}}(\text{C-F})$; 1149.34 b, $\nu_{\text{as}}(\text{C-F})$; 1029.45 m, $\nu_{\text{s}}(\text{S-O})$, m).

Masas (ESI positivo, m/z): 667.10 $[\text{M}]^+$

IV.2 Adición nucleófila de derivados nitrogenados sobre el enlace etileno del complejo Ru-Vdpp.



Un equivalente del complejo Ru-Vdpp se disuelve en un balón Schlenk en cloroformo seco y purgado con nitrógeno. Se añaden dos equivalentes del nucleófilo a la disolución, y se agita en atmósfera inerte durante 20 horas. Pasado ese tiempo, se elimina el disolvente, procediendo a elaborar el producto como se indica en cada caso.

Para el nucleófilo **e**, la reacción se realizó también mediante un segundo método, en el que se usan dos equivalentes del complejo Ru-vdpp y uno del nucleófilo, dando lugar al producto de una doble adición, **RuVdpp-e-doble**.

Adiciones nucleófilas: Parte experimental

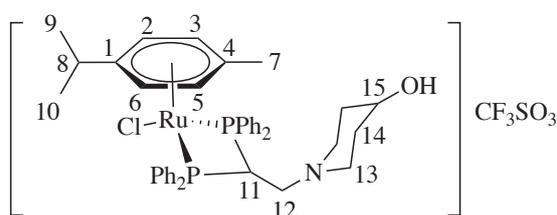
C1/C4), 108.69 (C1/ C4), 94.65, 88.50 (C2/ C3/ C5/ C6), 57.14 (t, C12), 54.62, 52.82 (C13/ C14/ ocluida, C11), 45.78 (C15), 32.03 (C8), 22.58, 19.03 (C7/C9/C10).

RMN ^{31}P (δ , ppm, CDCl_3 , 500MHz): 20.99 (s)

FT-IR (ν , cm^{-1}): 1259.90 (ν_{as} (S-O), b); 1223.01 (ν_{s} (C-F), m); 1147.23 (ν_{as} (C-F), b); 1029.34 (ν_{s} (S-O), m).

Masas (ESI positivo, m/z): 767.20 $[\text{M}]^+$

Ru-Vdpp-c



Producto: Aceite amarillo, se tritura con éter, se filtra a vacío y se seca en un desecador.

Rendimiento: 48%

RMN ^1H (δ , ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 7.53 (m, 20H, PPh_2), 6.60, 6.46(d, 4H, H2/ H3/ H5/ H6, $^3\text{JHH} = 6.2$ Hz), 4.97 (m, 1H, H11), 4.56 (ba, 1H, OH), 2.92 (m, 1H, H15), 2.69 (m, 1H, H12), 1.98 (m, 2H, H8), 1.77 (s, 3H, H7), 0.98 (d, H9/ H10, $^3\text{JHH} = 6.9$ Hz).

RMN ^{13}C (δ , ppm, CDCl_3 , 500MHz): 134.65, 132.61 (tv, C_{orto}), 132.27, 130.89 (C_{para}), 130.01, 126.73 (tv, C_{ipso}), 128.78, 128.20 (tv, C_{meta}), 116.79 (t, $^2\text{JPC} = 4.0$ Hz, C1/C4), 105.84 (C1/ C4), 93.98, 88.82 (C2/ C3/ C5/ C6), 66.36 (C15), 56.72 (s, C12), 52.53 (t, $^1\text{JPC} = 23.1$ Hz, C11), 43.59, 35.13 (C13/ C14), 30.66 (C8), 22.17, 17.76 (C7/C9/ C10).

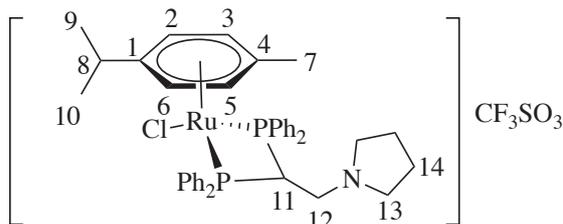
RMN ^{31}P (δ , ppm, CDCl_3 , 500MHz): 20.94 (s)

FT-IR (ν , cm^{-1}): 1255.45 (ν_{as} (S-O), b); 1223.64 (ν_{s} (C-F), m); 1153.42, (ν_{as} (C-F), b); 1028.20 (ν_{s} (S-O), m).

Masas (ESI positivo, m/z): 768.19 $[\text{M}]^+$

Adiciones nucleófilas: Parte experimental

Ru-Vdpp-d



Producto: Aceite amarillo, se tritura con éter, se filtra a vacío y se seca en un desecador.

Rendimiento: 52%

RMN ^1H (δ , ppm, CDCl_3): 7.48 (m, 20H, PPh_2), 6.20, 6.11 (d, 4H, H2/ H3/ H5/ H6, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz), 4.89 (m, 1H, H11), 3.23 (t, 4H, H13., $^1J_{\text{H13N}} = 6.1$ Hz), 2.58 (m, 1H, H8), 2.23 (ba, 4H, H13), 2.18 (m, 2H, H12), 1.60 (ba, 4H, H14), 1.85 (s, 3H, H7), 0.96 (d, 6H, H9/ H10, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz).

RMN ^{13}C (δ , ppm, CDCl_3): 135.04, 132.77 (tv, C_{orto} , $^2J_{\text{PC}} = 5.2$ Hz), 132.71, 131.21 (C_{para}), 129.63, 126.24 (tv, C_{ipso}), 129.36, 128.34 (tv, C_{meta}), 116.86 (t, $^2J_{\text{PC}} = 4.3$ Hz, C1/C4), 108.34 (C1/ C4), 94.57, 88.58 (C2/ C3/ C5/ C6), 54.33 (t, $^1J_{\text{PC}} = 23.1$ Hz, C11), 54.78 (C12), 53.57 (C13), 31.99 (C8), 23.49 (C14), 22.59, 18.92 (C7/C9/ C10).

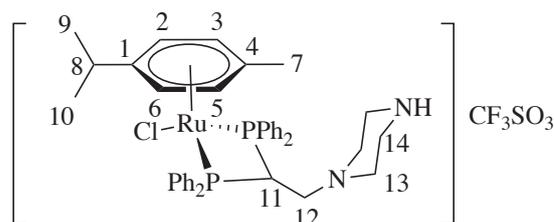
RMN ^{31}P (δ , ppm, CDCl_3): 20.93 (s)

FT-IR (ν , cm^{-1}): 1258.08 (ν_{as} (S-O), b); 1222.86 (ν_{s} (C-F), m); 1146.63 (ν_{as} (C-F), b); 1028.47 (ν_{s} (S-O), m).

Masas (ESI positivo, m/z): 738.18 $[\text{M}]^+$

Adiciones nucleófilas: Parte experimental

Ru-Vdpp-e-simple



Producto: Aceite amarillo, se tritura con éter, se filtra a vacío y se seca.

Rendimiento: 50%

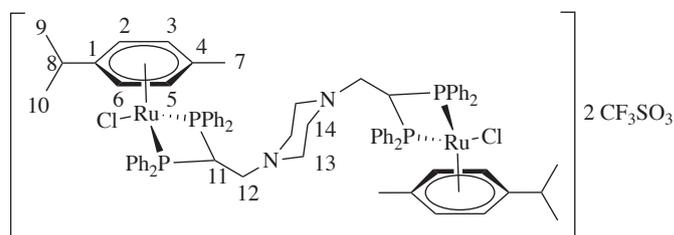
RMN ¹H (δ, ppm, CDCl₃): 7.57 (m, 20H, PPh₂), 6.28, 6.21 (d, 4H, H₂/ H₃/ H₅/ H₆, ³J_{HH}= 6.2 Hz), 5.01 (m, 1H, H₁₁), 3.5-2.0 (H₈/ H₁₂/H₁₃/H₁₄/NH), 1.95 (s, 3H, H₇), 1.03 (d, 6H, H₉/ H₁₀, ³J_{HH}= 6.9 Hz).

RMN ³¹P-{1H} (δ,ppm, CDCl₃): 21.28 (s)

FT-IR (ν, cm⁻¹): 1256 (ν_{as} (S-O), b); 1223 (ν_s (C-F), m); 1149 (ν_{as} (C-F), b); 1028 (ν_s (S-O), m).

Masas (ESI positivo, m/z): 753.17 [M]⁺

Ru-Vdpp-e-doble



Producto: Precipitado amarillo. Se filtra a vacío y se seca.

Rendimiento: 31%

RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆, 300MHz): 7.50 (m, 20H, PPh₂), 6.56, 6.42 (d, 4H, H₂/H₃/H₅/H₆, ³J_{HH}= 6.2 Hz), 4.88 (m, 1H, H₁₁), 2.07 (sa, 4H, H₁₃/H₁₄), 1.70 (s, 3H, H₇), 0.94 (d, 6H, H₉/ H₁₀, ³J_{HH} = 6.9 Hz).

RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆, 500MHz): 135.14, 133.11 (tv, C_{orto}), 132.80, 131.26 (s, C_{para}), 129.35, 128.73 (tv, C_{meta}), 130.76, 127.21 (tv, C_{ipso}), 117.63, 106.01 (C₁/C₄), 94.40, 89.48 (C₂/ C₃/ C₅/ C₆), 56.97 (C₁₂), 52.77, 52.62 (C₁₁/C₁₄), 31.41 (C₈), 22.60, 18.13 (C₉/C₁₀/C₇).

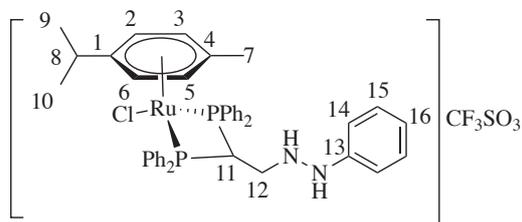
RMN ³¹P (δ,ppm, DMSO-d₆, 500MHz): 22.84 (s)

FT-IR (ν, cm⁻¹): 1257.70 (ν_{as} (S-O), b); 1225.03 (ν_s (C-F), m); 1151.36 (ν_{as} (C-F), b); 1030.69 (ν_s (S-O), m).

Adiciones nucleófilas: Parte experimental

Masas (ESI positivo, m/z): 710.14 [M]²⁺

Ru-Vdpp-f



Producto: Precipitado amarillo, se filtra a vacío, se lava con cloroformo y se seca.

Rendimiento: 59%

RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-d₆, 300MHz): 7.61 (m, 20 H, PPh₂), 6.99 (t, 2H, H15, ³JH15H16 = 8.2 Hz), 6.87 (s, 1H, NHPh), 6.56 (m, 5H, H2/ H3/ H5/ H6/ H16), 6.39 (d, 2H, H14, ³JH14H15 = 8.3 Hz), 5.25 (m, 1H, H11), 5.01 (s, 1H, HNN), 2.62 (m, 2H, H12), 1.61 (s, 3H, H7), 0.96 (d, 6H, H9/ H10, ³JHH = 6.9 Hz).

RMN ¹³C (δ, ppm, DMSO-d₆, 500MHz): 140.08 (C13), 134.73, 132.50 (tv, C_{orto}), 132.93, 131.50 (C_{para}), 129.58, 128.58 (tv, C_{meta}), 129.45 (C15), 125.73 (tv, C_{ipso}), 120.49 (C16), 117.80 (t, ²JPC = 4.3 Hz, C1/C4), 107.42 (C1/C4), 112.56 (C14), 94.50, 89.12 (C2/ C3/ C5/ C6), 52.87 (t, ¹JPC = 22.4 Hz, C11), 49.14 (C12), 31.88 (C8), 22.39, 18.70 (C7/ C9/ C10).

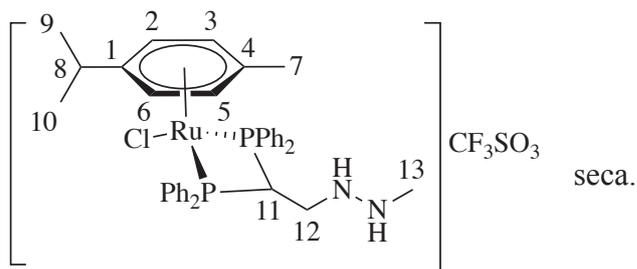
RMN ³¹P (δ, ppm, DMSO-d₆, 500MHz): 21.80 (s)

FT-IR (ν, cm⁻¹): 1257.92 (ν_{as} (S-O), b); 1225.25 (ν_s (C-F), m); 1151.58 (ν_{as} (C-F), b); 1029.81 (ν_s (S-O), m).

Masas (ESI positivo, m/z) 775.17 [M]⁺

Adiciones nucleófilas: Parte experimental

Ru-Vdpp-h



Producto: Aceite amarillo, se elimina aplicando vacío, y se obtiene un sólido amarillo que se

Rendimiento: 62%

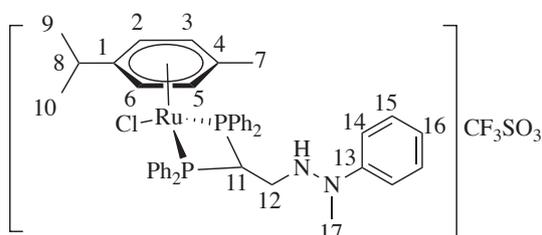
RMN ¹H (δ, ppm, CDCl₃, 300MHz): 7.53 (m, 20H, PPh₂), 6.16 (d, 4H, H₂/H₃/H₅/H₆, ³J_{HH}= 6.2 Hz), 5.55 (m, 1H, H₁₁), 2.54 (m, 1H, H₈), 2.32 (m, 2H, H₁₂), 1.88 (s, 3H, H₁₃), 1.58 (s, 3H, H₇), 0.89 (d, 6H, H₉/H₁₀, ³J_{HH} = 6.9 Hz).

RMN ³¹P (δ, ppm, CDCl₃, 500MHz): 18.93 (s)

FT-IR (ν, cm⁻¹): 1255.14 (ν_{as} (S-O), b); 1223.51 (ν_s (C-F), m); 1153.17 (ν_{as} (C-F), b); 1028.73 (ν_s (S-O), m).

Masas (ESI positivo, m/z): 713.16 [M]⁺

Ru-Vdpp-i



Producto: Aceite amarillo, se elimina el disolvente a vacío, y se obtiene un sólido amarillo.

Rendimiento: 65%

RMN ¹H (δ, ppm, CDCl₃, 300MHz): 7.49 (m, 20H, PPh₂), 7.22 (dd, 2H, H₁₅, ³J_{HH}= 7.2, 8.2 Hz), 7.07 (d, 2H, H₁₄), 6.89 (t, 1H, H₁₆), 6.31 (d, 4H, H₂/H₃/H₅/H₆, ³J_{HH}= 6.2 Hz), 5.91 (dt, 1H, NH), 5.50 (m, 1H, H₁₁), 2.64 (m, 2H, H₁₂), 2.62 (s, 3H, H₁₇), 2.01 (s, 3H, H₇), 1.00 (d, 6H, H₉/H₁₀, ³J_{HH}= 6.9 Hz).

RMN ¹³C (δ, ppm, CDCl₃, 500MHz): 146.62 (C₁₃), 135.00, 132.33 (tv, C_{orto}), 132.80, 131.34 (C_{para}), 129.48, 128.64 (tv, C_{meta}), 131.34 (C₁₅), 128.89, 126.44.73 (tv, C_{ipso}), 121.48 (C₁₆), 115.13 (C₁₄), 116.50, 109.20 (C₁/C₄), 94.80, 88.36 (C₂/C₃/C₅/C₆), 77.83 (C₁₂), 57.80 (t, ¹J_{PC} = 22.4 Hz, C₁₁), 33.01, 32.18 (C₈/C₁₇), 22.75, 19.44 (C₇/C₉/C₁₀)

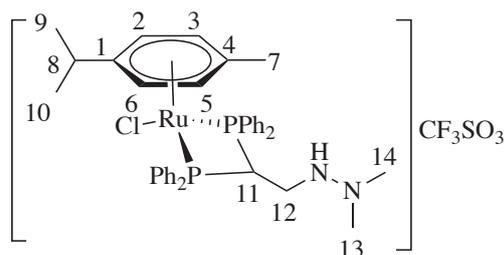
RMN ³¹P (δ, ppm, CDCl₃, 500MHz): 19.55 (s)

Adiciones nucleófilas: Parte experimental

FT-IR (ν , cm^{-1}): 1255.39 (ν_{as} (S-O), b); 1223.95 (ν_{s} (C-F), m); 1153.51 (ν_{as} (C-F), b); 1028.18 (ν_{s} (S-O), m)

Masas (ESI positivo, m/z) 789.19 $[\text{M}]^+$

Ru-Vdpp-j



Producto: Aceite amarillo, que se seca a vacío, y se obtiene un sólido amarillo.

Rendimiento: 79%

RMN ^1H (δ ,ppm): 7.50 (m, 20H, PPh₂), 6.12 (dd, 4H, H2/ H3/ H5/ H6, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz), 5.35 (m, 1H, H11), 2.56 (m, 1H, H8), 2.26 (s, 6H, H13/ H14), 1.92 (s, 3H, H7), 0.91 (d, 6H, H9/ H10, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz).

RMN ^{13}C (δ , ppm, DMSO- d_6): 135.18, 132.61 (tv, C_{orto}), 132.73, 131.13 (C_{para}), 129.42, 128.23 (tv, C_{meta}), 129.77, 126.23 (tv, C_{ipso}), 115.57, 109.17 (C1/ C4), 95.28, 87.80 (C2/ C3/ C5/ C6), 51.80 (t, $^1J_{\text{PC}} = 22.2$ Hz, C11), 47.41 (C12), 46.69 (C14/ C13), 32.02 (C8), 22.64, 19.25 (C7/ C9/ C10).

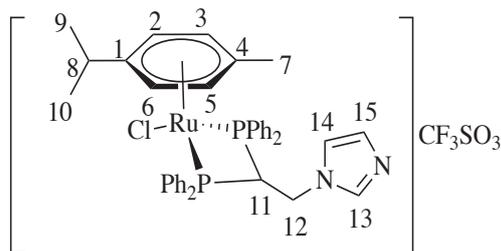
RMN ^{31}P (δ ,ppm): 19.58 (s)

FT-IR (ν , cm^{-1}): 1255.84 (ν_{as} (S-O), b); 1223.40 (ν_{s} (C-F), m), 1153.05 (ν_{as} (C-F), b); 1028.50 (ν_{s} (S-O), m)

Masas (ESI positivo, m/z): 727.17 $[\text{M}]^+$

Adiciones nucleófilas: Parte experimental

Ru-Vdpp-k



Producto: Aceite anaranjado, se tritura con éter. Se obtiene un sólido anaranjado, se filtra y se seca.

Rendimiento: 72%

RMN ¹H (δ, ppm, CDCl₃, 300MHz):

7.60 (m, 20H, PPh₂), 7.09 (s, 1H, H13), 6.64, 6.58 (s, 2H, H14, H15), 6.30, 6.20 (d, 4H, H2/ H3/ H5/ H6, ³J_{HH} = 6.2 Hz), 5.23 (m, 1H, H11), 3.80 (m, 2H, H12), 2.64 (m, 1H, H8), 1.87 (s, 3H, H7), 1.04 (d, 6H, H9/H10, ³J_{HH} = 6.9 Hz).

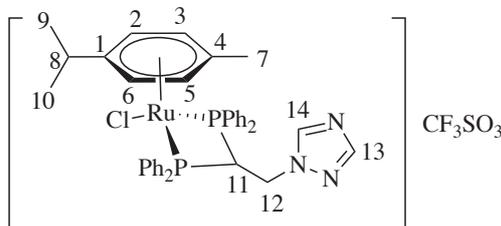
RMN ¹³C (δ, ppm, CDCl₃, 500MHz): 136.89 (C13), 135.13, 132.34 (tv, C_{orto}, ²J_{PC} = 5.0Hz), 133.61, 131.75 (C_{para}), 130.87 (C15), 130.18, 128.81 (tv, C_{meta}), 127.82, 125.32 (tv, C_{ipso}), 121.85 (C14), 117.49 (t, ²J_{PC} = 4.7 Hz, C1/C4), 109.22 (C1/ C4), 95.26, 89.13 (C2/C3/C5/C6), 56.26 (t, ¹J_{PC} = 20.0 Hz, C11), 45.29 (C12), 32.09 (C8), 22.61, 18.83 (C7/ C9/ C10).

RMN ³¹P (δ, ppm, CDCl₃, 500MHz): 21.13 (s)

FT-IR (ν, cm⁻¹): 1255.06 (ν_{as} (S-O), b); 1223.62 (ν_s (C-F), m); 1153.28 (ν_{as} (C-F), b); 1028.84 (ν_s (S-O), m)

Masas (ESI positivo, m/z): 735. 14 [M]⁺

Ru-Vdpp-l



Producto: Aceite anaranjado, se tritura con éter. Se obtiene un sólido anaranjado, se filtra y se seca.

Rendimiento: 75%

RMN ¹H (δ, ppm, CDCl₃, 300MHz): 7.99 (s, 1H, H13), 7.44 (m, 20H, PPh₂), 7.08 (s, 1H, H14), 6.30 (s, 4H, H2/H3/H5/H6), 5.71 (m, 1H, H11), 3.74 (m, 2H, H12), 2.72 (m, 1H, H8), 2.10 (s, 3H, H7), 1.04 (d, 6H, H9/H10, ³J_{HH} = 6.9 Hz).

RMN ¹³C (δ, ppm, CDCl₃, 500MHz): 151.67 (C13), 142.63 (C14), 134.25, 131.07 (tv, C_{orto}), 132.61, 130.53 (C_{para}), 129.20, 127.62 (tv, C_{meta}), 127.05, 124.05 (tv,

Adiciones nucleófilas: Parte experimental

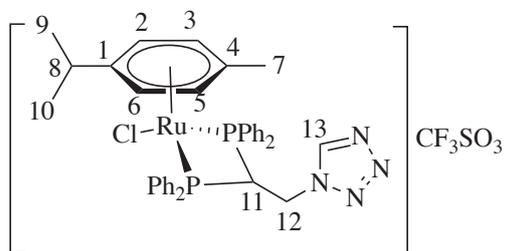
C_{ipso}), 115.02 (t, $^2J_{\text{PC}} = 4.8$ Hz, C1/C4), 110.06 (C1/ C4), 94.80, 87.28 (C2/C3/C5/C6), 51.01 (t, C11, $^1J_{\text{PC}} = 21.6$ Hz), 46.97 (C12), 31.24 (C8), 21.79 18.49 (C7/ C9/ C10).

RMN ^{31}P (δ , ppm, CDCl_3 , 500MHz): 22.84 (s)

FT-IR (ν , cm^{-1}): 1258.40 (ν_{as} (S-O), b); 1224.06 (ν_{s} (C-F), m); 1154.67 (ν_{as} (C-F), b); 1030.74 (ν_{s} (S-O), m)

Masas (ESI positivo, m/z): 736.14 $[\text{M}]^+$

Ru-Vdpp-m



Producto: Aceite anaranjado, se tritura con éter. Se obtiene un sólido anaranjado, se filtra y se seca.

Rendimiento: 60%

RMN ^1H (δ , ppm, CDCl_3 , 300MHz):

8.48 (s, 1H, H13), 7.42 (m, 20H, PPh₂), 6.33 (s, 4H, H2/H3/H5/H6), 5.66 (m, 1H, H11), 4.32 (m, 2H, H12), 2.66 (m, 1H, H8), 2.14 (s, 3H, H7), 0.97 (d, 6H, H9/ H10, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz).

RMN ^{31}P (δ , ppm, CDCl_3 , 500MHz): 21.84(s)

FT-IR (ν , cm^{-1}): 1259.41 (ν_{as} (S-O), b); 1224.18 (ν_{s} (C-F), m); 1153.85 (ν_{as} (C-F), b); 1029.52 (ν_{s} (S-O), m)

Masas (ESI positivo, m/z): 737.13 $[\text{M}]^+$

IV.3. Obtención del precursor Ru-Vdpp

La reacción de metátesis de la sal de $[\text{Ru}(p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$ con triflato de plata(I) y el posterior tratamiento con 1,1-bis(difenilfosfino)etileno (vdpp) en relación molar 1:2 en condiciones inertes produce la obtención del complejo **Ru-Vdpp** con la fosfina formando un anillo quelato de cuatro miembros (**Figura 109**), con un rendimiento cercano al 80%.

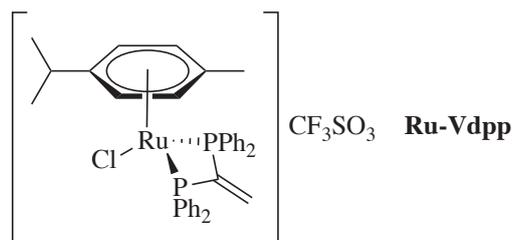


Figura 109: Estructura del precursor Ru-Vdpp.

En el espectro de RMN- ^1H se observan 6 señales diferentes, correspondiendo 4 de ellas al grupo areno y dos de ellas al quelato formado por la fosfina. A 7.52 ppm, se observa un multiplete que integra por 20 protones, correspondiente a los anillos fenílicos de la fosfinas coordinada, tal y como suele ser habitual en estos ligandos¹⁷⁷. A 6.33 ppm aparece una señal multiplete que integra por dos protones y que se ha asignado al sistema AA'XX' formado por los protones geminales del enlace $\text{C}=\text{CH}_2$ de la vdpp.

A 6.00 ppm, se observan dos dobletes aparentes correspondientes al sistema de señales tipo AA'BB' formado por los protones del anillo aromático del grupo *para*-cimeno. Finalmente, a 2.31, 1.78 y 1.07 ppm se encuentran los juegos de señales de los protones alifáticos de los sustituyentes del *para*-cimeno que se describieron en el capítulo anterior: un multiplete correspondiente al protón isopropílico, un singlete que corresponde al grupo metilo y un doblete que corresponde a los metilos del grupo isopropilo.

Adiciones nucleófilas: Discusión de resultados.

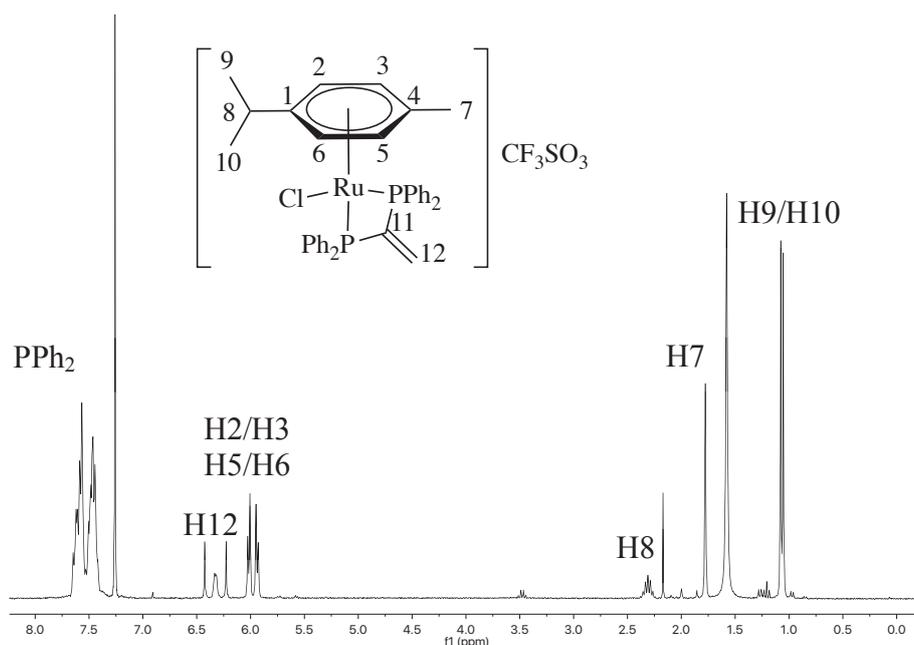


Figura 110: Espectro de ^1H -RMN del compuesto Ru-Vdpp en CDCl_3 .

Los espectros de RMN de ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ de los compuestos descritos en este capítulo presentan mayor complejidad que los discutidos en el capítulo anterior. La razón principal es que este complejo y todos los sintetizados a raíz de éste poseen dos núcleos de fósforo equivalentes, por lo que todos los carbonos del entorno de la fosfina a uno, dos y hasta tres enlaces se encuentran desdoblados por acoplamiento con los anteriores. Este acoplamiento, conocido como triplete virtual, es muy común en la bibliografía¹⁷⁸ y se manifiesta cuando el acoplamiento con el fósforo es muy grande. Además, sólo es equivalente cada uno de los fósforos y no cada anillo aromático; por lo que se ven dos señales para cada tipo de carbono.

Para los átomos de carbono de los anillos aromáticos de la vdpp, esto es especialmente acusado; pudiendo discernir los carbonos *ipso* (acoplamiento virtual muy elevado) de los carbonos *orto* y *meta* (acoplamiento virtual moderado) y de los *para* (sin acoplamiento visible P-C). Este comportamiento también se reproduce en los carbonos del enlace etilénico; siendo posible, sin necesidad de aplicar el DEPT-135, distinguir inequívocamente el carbono terminal del carbono central.

Adiciones nucleófilas: Discusión de resultados.

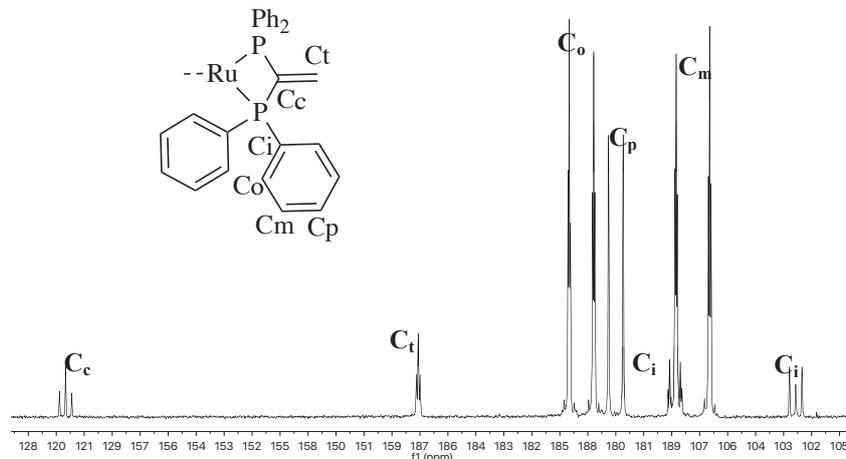


Figura 111: Espectro parcial de $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ RMN del complejo **Ru-Vdpp** en CDCl_3 , donde se evidencia el acoplamiento de los carbonos de la vdpp con los átomos de fósforo.

Este comportamiento no se reproduce en los carbonos del anillo del p-cimeno, registrándose señales simples: a 122.25 y a 105.45. ppm las señales cuaternarias, y a 93 y 91 ppm las señales terciarias. Las señales alifáticas no sufren acoplamiento con el fósforo, por lo que se distribuyen de forma idéntica que en los compuestos ciclometalados.

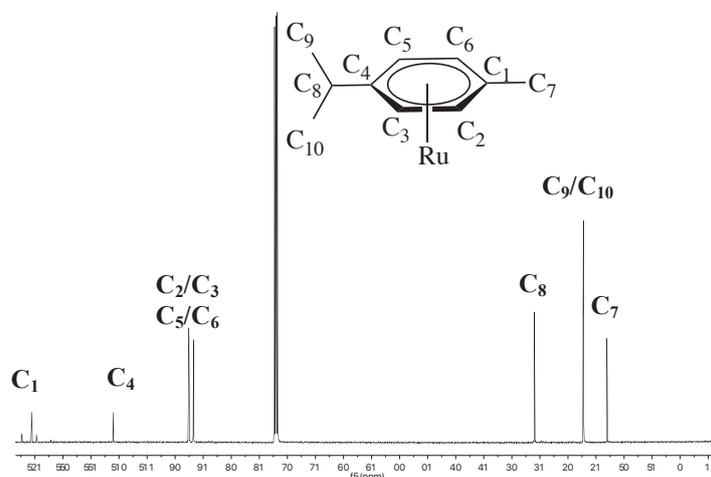


Figura 112: Espectro parcial de $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ RMN del complejo **Ru-Vdpp** en CDCl_3 , donde se asignan las señales correspondientes al anillo de p-cimeno.

En la espectroscopia de RMN- $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ del complejo **Ru-Vdpp**, se observa una única señal singlete a 22.14 ppm. Esto supone un desplazamiento en torno a 30 ppm con respecto a la fosfina libre; lo que implica que se ha coordinado al rutenio. Además, al ser un singlete se confirma también que los dos átomos de fósforo son equivalentes.

Adiciones nucleófilas: Discusión de resultados.

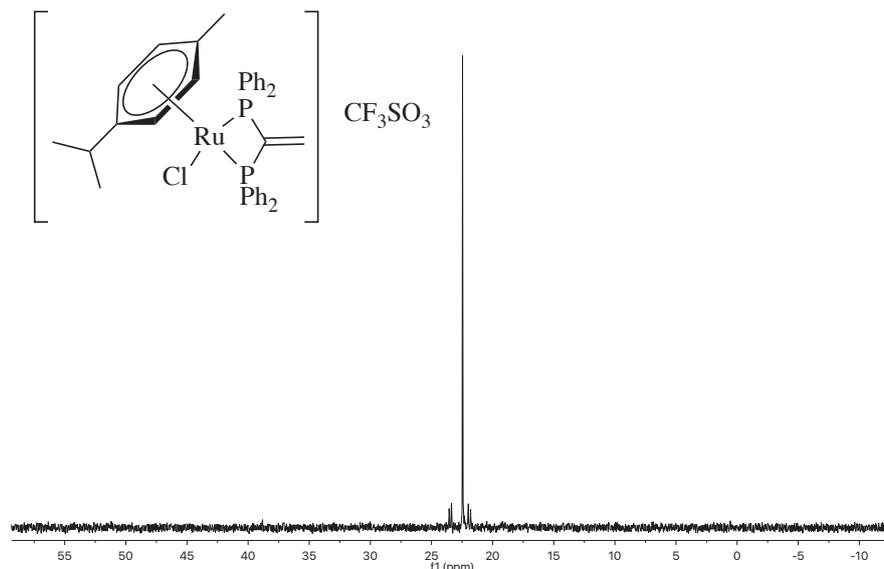


Figura 113: Espectro de ³¹P-¹H} RMN del complejo **Ru-Vdpp** en CDCl₃.

La espectrometría de masas, usando como técnica de análisis el ESI+, muestra que el pico de máxima intensidad corresponde al complejo de rutenio(II) con la ausencia de ión triflato [M]⁺ (al estar en signo positivo). En el espectro FT-IR se han asignado las bandas asociadas a los movimientos de vibración simétrica y asimétrica de los enlaces C-F y S-O del contraión triflato (CF₃SO₃⁻).

La estructura de este complejo, determinada por difracción de rayos X de monocristal ha sido obtenida previamente por el grupo de investigación. Con el fin de llevar a cabo posteriormente una comparación con los productos derivados de este compuesto, se describe a continuación de manera sencilla.

El cristal contiene por unidad asimétrica una molécula de complejo, otra de contraión y media molécula de agua. En dicha estructura el rutenio está coordinado a un ligando cloro, al anillo de *p*-cimeno que actúa como ligando hexahapto y a los dos átomos de fósforo del ligando vdpp. Asumiendo que el *p*-cimeno ocupa una única posición de coordinación la geometría puede definirse como *pseudotetraédrica*, si bien con notables distorsiones. Así, el ángulo P(1)-Ru(1)-P(2) es de 72.4°, lo cual concuerda con lo descrito experimentalmente para quelatos de cuatro miembros como los que se encuentran en la bibliografía. Los ángulos con respecto al Cl(1) de ambos fósforos y el rutenio son ligeramente inferiores a 90°, notablemente menores que los 109,5° de un tetraedro ideal. Cabe resaltar que C(11)-C(12) y Ru(1)-Cl(1) se encuentran orientados en el mismo plano.

Adiciones nucleófilas: Discusión de resultados.

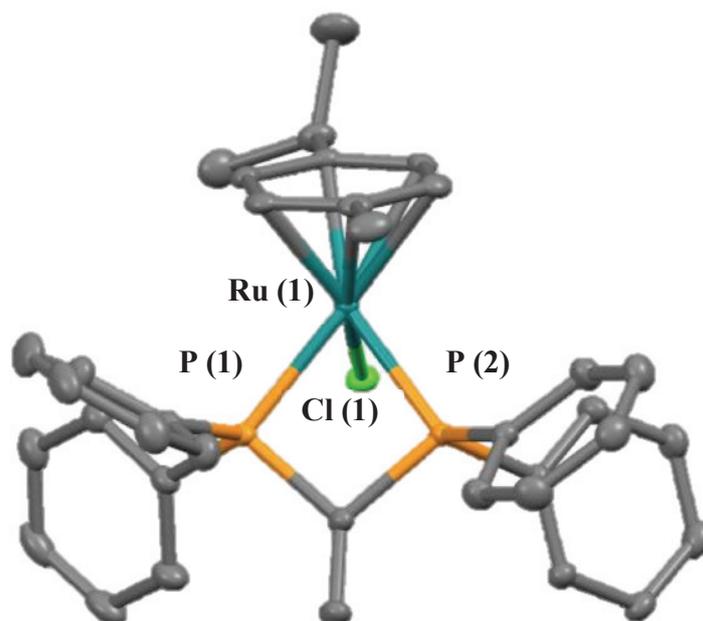


Figura 114: Representación de la estructura molecular del catión del complejo **Ru-Vdpp**. Se han omitido los átomos de hidrógeno para mayor claridad.

Ru-Vdpp	
Distancias de enlace (Å)	
Ru(1)-Cl(1)	2.388 (1)
Ru(1)-P(1)	2.311 (1)
Ru(1)-P(2)	2.320 (1)
C(11)-C(12)	1.333 (18)
Ángulos de enlace (°)	
P(1)-Ru(1)-P(2)	72.37 (3)
P(1)-Ru(1)-Cl(1)	83.63 (3)
P(2)-Ru(1)-Cl(1)	83.74 (4)
P(1)-C(11)-P(2)	96.81 (7)

Tabla 3: Distancias y ángulos de enlace seleccionados del complejo **Ru-Vdpp**.

IV.4 Adiciones nucleófilas C-N sobre el doble enlace de la 1,1-bis(difenilfosfino)etileno (vdpp) con heterociclos saturados, heterociclos insaturados e hidracinas.

La reacción del complejo **Ru-Vdpp** con un exceso cuantificado de los nucleófilos **a-l** en cloroformo en atmósfera inerte da como resultado la obtención de los complejos del **Ru-Vdpp-a** al **Ru-Vdpp-m**.

En el caso concreto del **e**, invirtiendo el orden estequiométrico de los reactivos y dejando en exceso el complejo **Ru-Vdpp**, se ha obtenido la especie dinuclear **Ru-Vdpp-f**, que precipita en el medio de reacción.

Adiciones nucleófilas: Discusión de resultados.

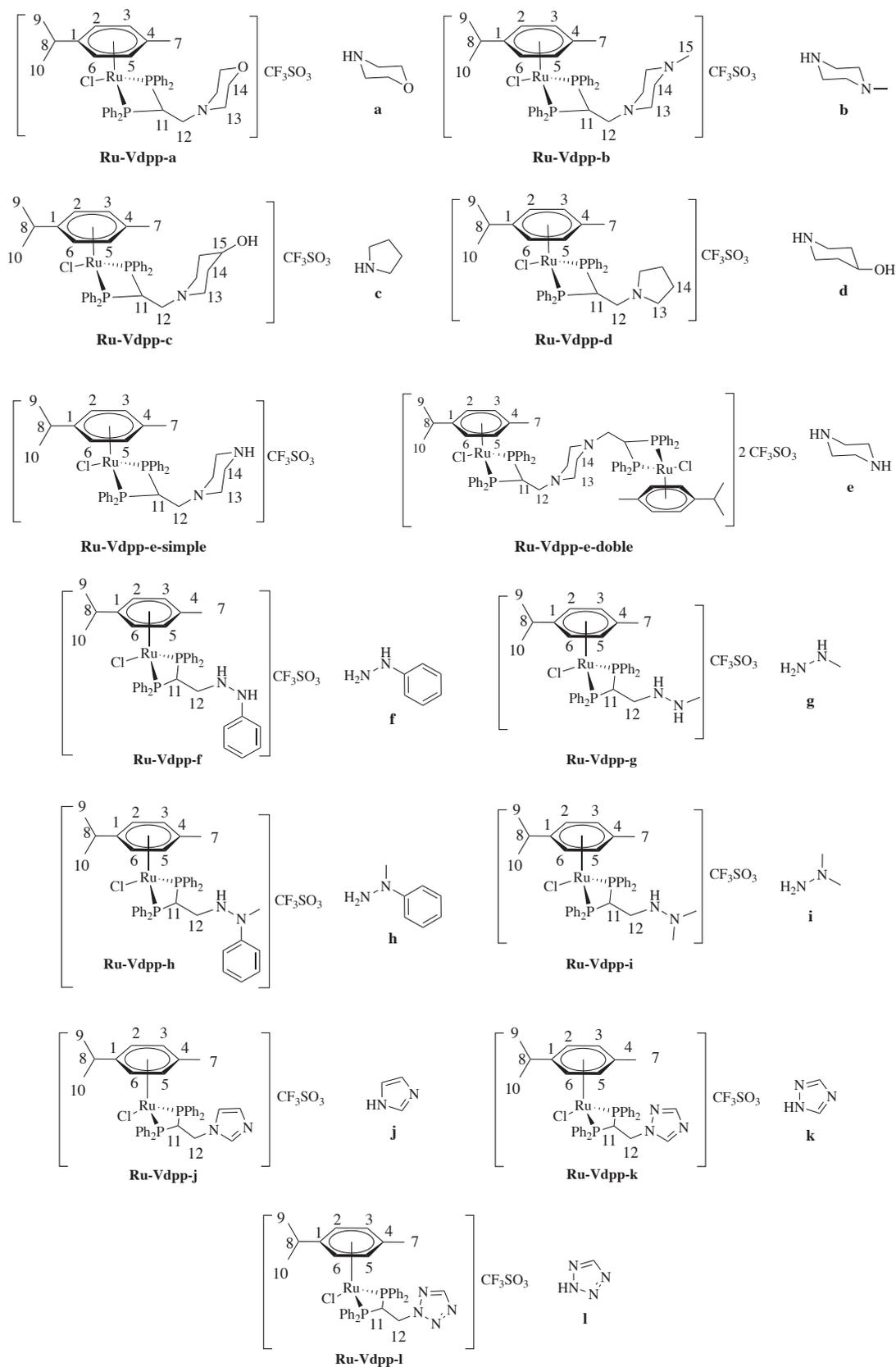


Figura 115: Estructuras de los complejos **Ru-Vdpp-a** a **Ru-Vdpp-l** (arriba) y de los nucleófilos empleados en su síntesis: heterociclos insaturados (**a-e**), hidracinas (**f-i**) y heterociclos saturados (**j-l**).

Adiciones nucleófilas: Discusión de resultados.

La espectroscopia de ^1H -RMN presenta un cambio de señales muy característico en las señales correspondientes al enlace etilénico en todos los casos: el multiplete de segundo orden correspondiente al carbono terminal del grupo etilénico a 6.33 ppm desaparece, apareciendo en su lugar un multiplete en torno a 2 ppm que integra por dos hidrógenos. Por otra parte, en todas las adiciones aparece un multiplete a 5 ppm aproximadamente, que integra por un protón, correspondiente al protón del nuevo carbono terciario, posición α con respecto a los átomos de fósforo, el cual es un indicador muy visual de que la reacción ha sucedido con éxito.

Ambos hechos evidencias que el grupo etileno inicial se ha saturado. Además, se observa un desplazamiento a campo bajo de las señales aromáticas del anillo de *p*-cimeno. Este patrón para las señales del entorno del *p*-cimeno y del nuevo enlace C-N generado se observa en todas las adiciones realizadas.

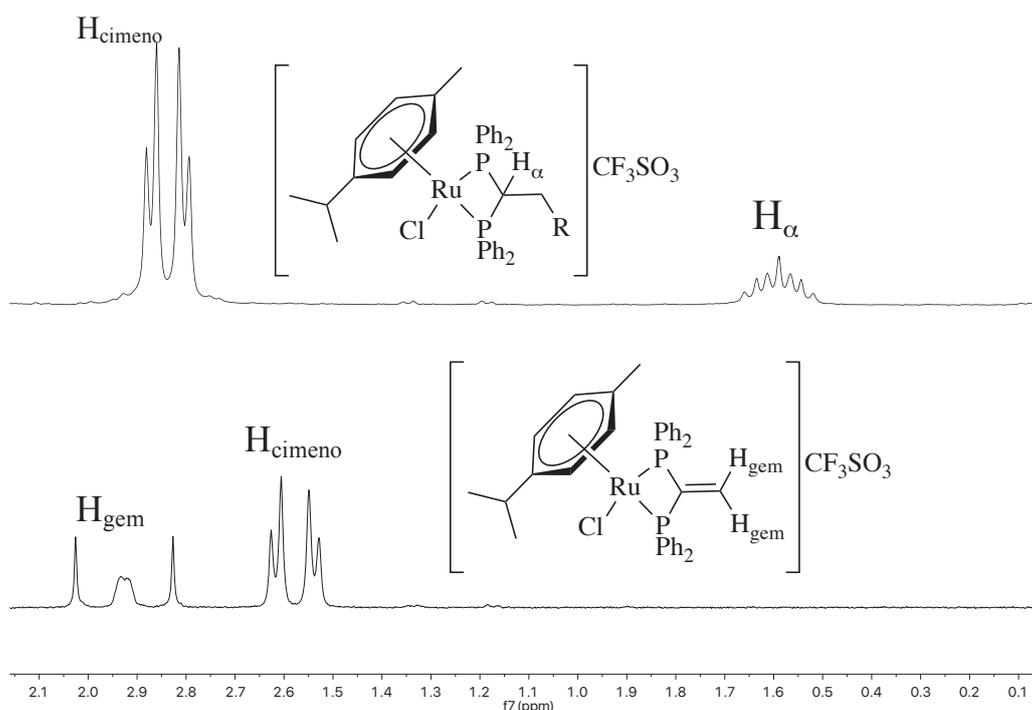


Figura 116: Abajo, el espectro parcial de RMN- ^1H del complejo de partida **Ru-Vdpp**, mostrando las señales del *p*-cimeno y el grupo etilénico. Arriba, la misma región espectral para los productos de adición (similar en todos ellos), donde se observa el cambio de juego de señales que confirma que la adición ha tenido lugar.

Tomando como referencia el compuesto **Ru-Vdpp-a** como adición de un heterociclo insaturado, se observa la desaparición del multiplete de segundo orden a 6.33 ppm y el desplazamiento a campo bajo de las señales del anillo de *p*-cimeno.

Además, se observan los multipletes del carbono α a 5.00 ppm y del carbono secundario a 2.06 ppm, lo que verifica que la adición ha sucedido. También se observan

Adiciones nucleófilas: Discusión de resultados.

dos señales anchas a 3.54 y 2.18 ppm, correspondientes respectivamente a las señales secundarias en α a los átomos de oxígeno y de nitrógeno.

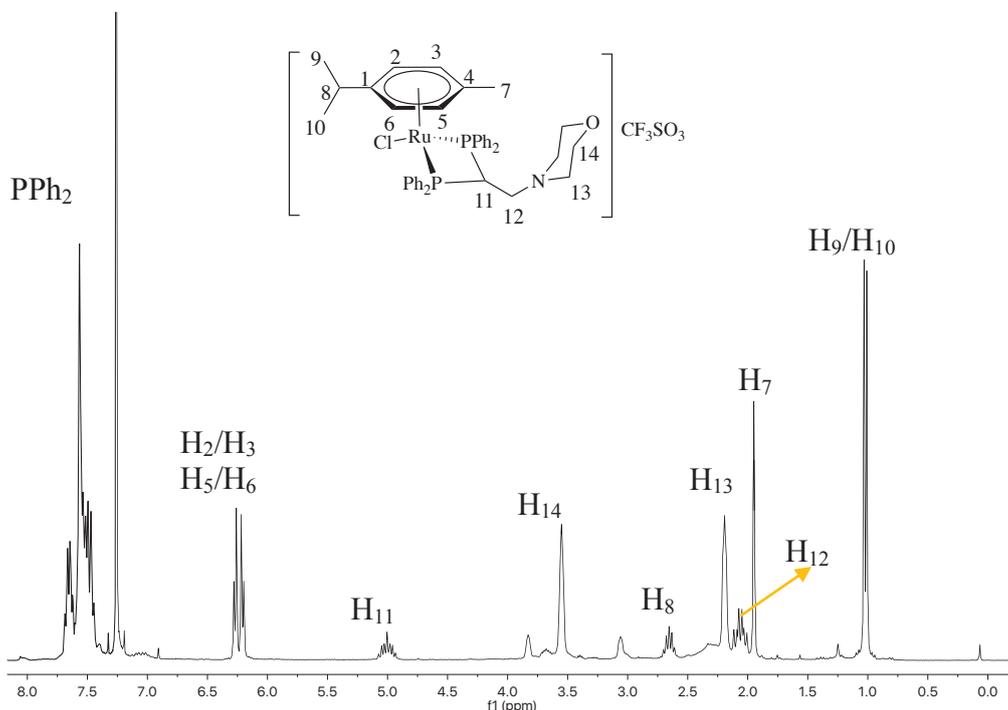


Figura 117: Espectro de ^1H -RMN del complejo **Ru-Vdpp-a**.

Como ya se ha mencionado, para el caso de la piperazina (**e**) se da la particularidad de que la estequiometría de los reactivos determina la naturaleza de los productos. Para **Ru-Vdpp-e-simple**, se elimina el disolvente y se obtiene un aceite amarillo, que se tritura con éter para obtener un sólido amarillo que se filtra y se seca. En el caso de **Ru-Vdpp-e-doble**, se ha obtenido un precipitado amarillo que se filtra y se seca.

Por cuestiones de solubilidad, no se han podido realizar los espectros de ambas especies en el mismo disolvente, siendo necesario emplear DMSO para **Ru-Vdpp-e-doble**. Por ello, la espectrometría de masas es particularmente útil para la asignación estructural de **Ru-Vdpp-e-simple** y de **Ru-Vdpp-e-doble**; ya que, al presentar el segundo compuesto una carga positiva adicional respecto al primero, la relación masa/carga se modifica obteniendo el pico a 710.14 m/z en vez de los 1420 m/z que corresponden con la masa exacta del compuesto sin dos triflato. Por su parte, **Ru-Vdpp-e** presenta el pico a 753.17 m/z que se espera para su masa exacta. En ambos casos el patrón isotópico es el esperado en función de la diferente nuclearidad de los complejos.

Adiciones nucleófilas: Discusión de resultados.

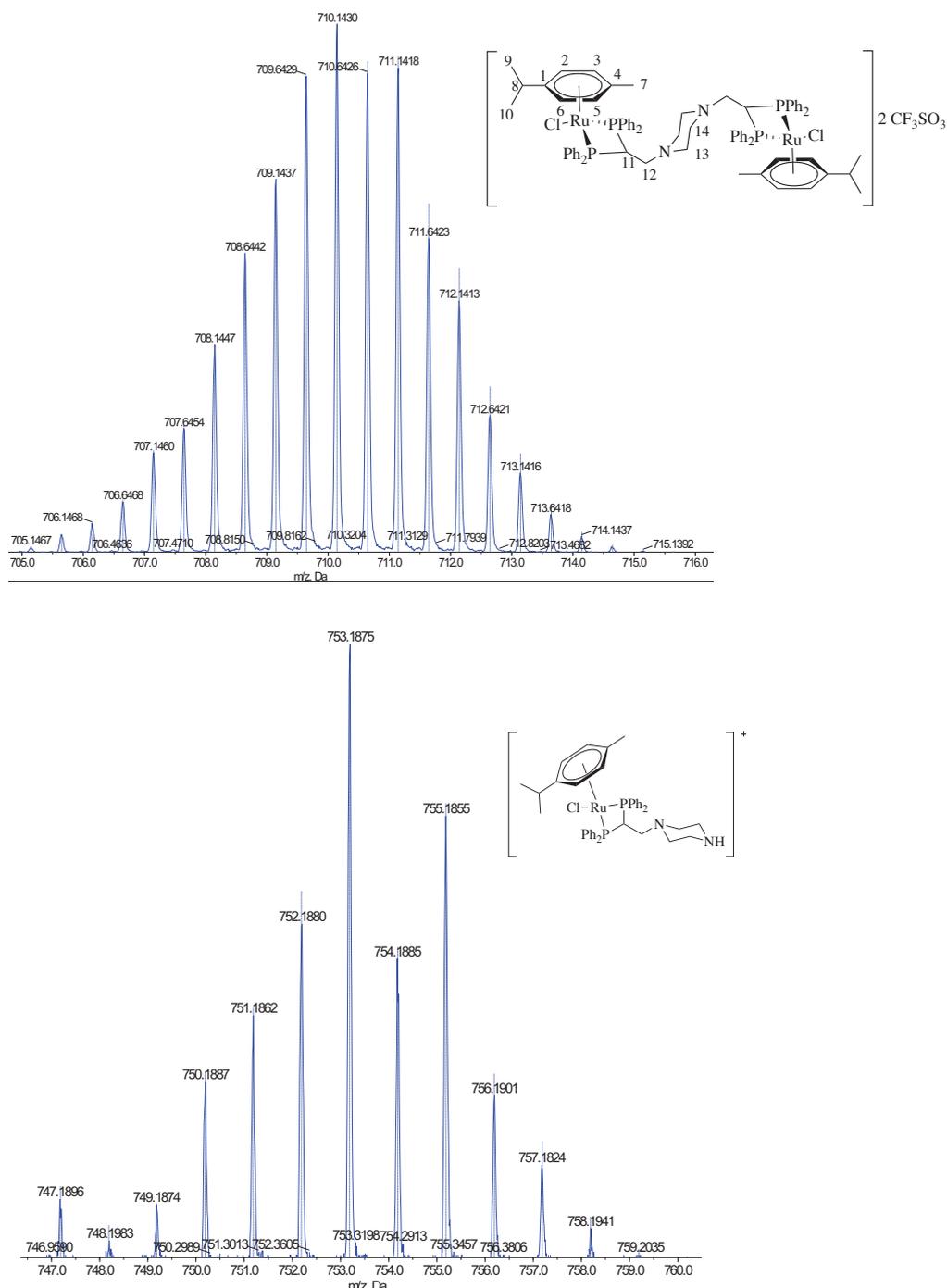


Figura 118: Espectro de masas de alta resolución del complejo binuclear **Ru-Vdpp-e-doble** (arriba) y del complejo mononuclear **Ru-Vdpp-e-simple** (abajo)..

En las adiciones nucleófilas en las que los nucleófilos adicionado son hidracinas (**Ru-Vdpp-g** a **Ru-Vdpp-j**), en la espectroscopia de RMN- ^1H se observa un patrón muy similar. Tomando como referencia a **Ru-Vdpp-j**, el más sencillo de todos, se observa la desaparición del multiplete de segundo orden a 6.55 ppm característico del enlace etilénico de la vdpp, y la aparición del multiplete a 5.55 ppm del protón correspondiente al carbono terciario que se forma. El resto de señales alifáticas del *p*-cimeno se mantiene,

Adiciones nucleófilas: Discusión de resultados.

apareciendo además un singlete que integra por 6 protones, correspondientes a los metilos del grupo hidracina (**Figura 119**).

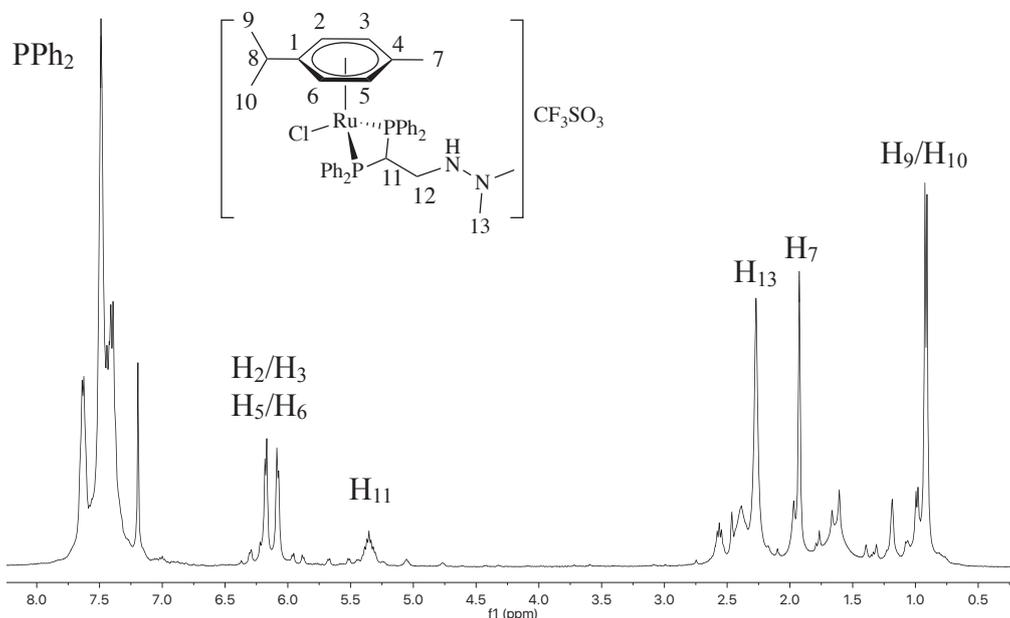


Figura 119: Espectro de RMN- ^1H del complejo Ru-Vdpp-j.

Finalmente, las adiciones nucleófilas con heterociclos saturados (**Ru-Vdpp-k** a **Ru-Vdpp-m**) se han obtenido con muy buenos rendimientos. Tomando como referencia a **Ru-Vdpp-l**, el producto de adición nucleófila del triazol, se observan los protones del anillo de triazol a 7.99 y 7.08 ppm. A 7.44 ppm se ubican varias señales correspondientes a los anillos aromáticos de la fosfina; y a 6.30, un singlete que integra por cuatro protones correspondiente al anillo de *p*-cimeno.

A 5.71 y 3.72 ppm, se encuentran dos multipletes que integran por uno y dos protones respectivamente, correspondientes al carbono terciario y secundario que se generan en el nuevo compuesto. Finalmente, a 2.71, 2.11 y 1.04 ppm, se encuentran el resto de señales alifáticas ya características del grupo *p*-cimeno (**Figura 120**).

Adiciones nucleófilas: Discusión de resultados.

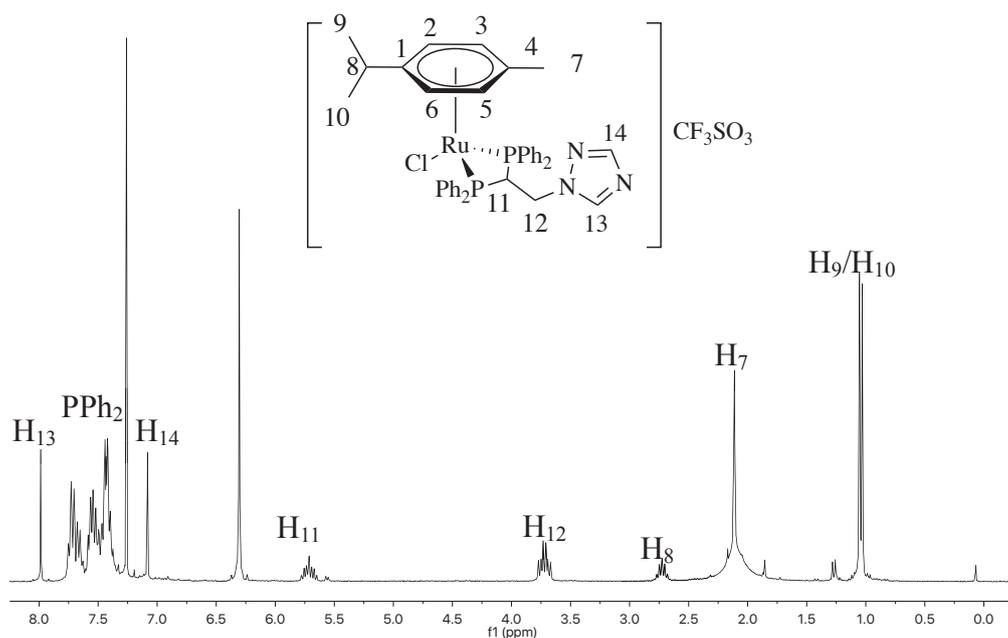


Figura 120: Espectro de RMN-¹H del complejo Ru-Vdpp-l

La espectroscopia de ¹³C-¹H RMN permite complementar la información obtenida con la espectroscopia de ¹H-RMN.

En comparación con las señales del complejo de partida **Ru-Vdpp**, se observa en todos los casos que las señales a 152.00 y 139.00 ppm sufren un gran desplazamiento a campo bajo; apareciendo en todos los casos un triplete de con pequeña constante de acoplamiento (de un valor aproximado de 5 Hz) en torno a 57 ppm y uno de mayor constante de acoplamiento (en todos los casos próximo a 21 Hz) en torno a 52 ppm. Dichas señales corresponde a los carbonos C11 y C12, respectivamente, desdobladas a consecuencia del acoplamiento con los núcleos de ³¹P de la fosfina y que se han desplazado a campo alto debido a que han pasado a tener hibridación sp³ tras la adición del nucleófilo.

Respecto al resto de señales, correspondientes a los carbonos aromáticos de la fosfina y del *p*-cimeno, se observa el mismo número de señales aunque con ligeros desplazamientos, lo que permite deducir que la fosfina sigue coordinada al rutenio a través de ambos átomos de fósforo y que el resto de la esfera de coordinación del centro metálico no se ve afectada. Además, respecto a los carbonos aromáticos de los grupos fosfina, se observa un desplazamiento general de las señales a campo bajo, a excepción de los carbonos *ipso*, que se desplazan a campo alto (**Figura 121**)

Adiciones nucleófilas: Discusión de resultados.

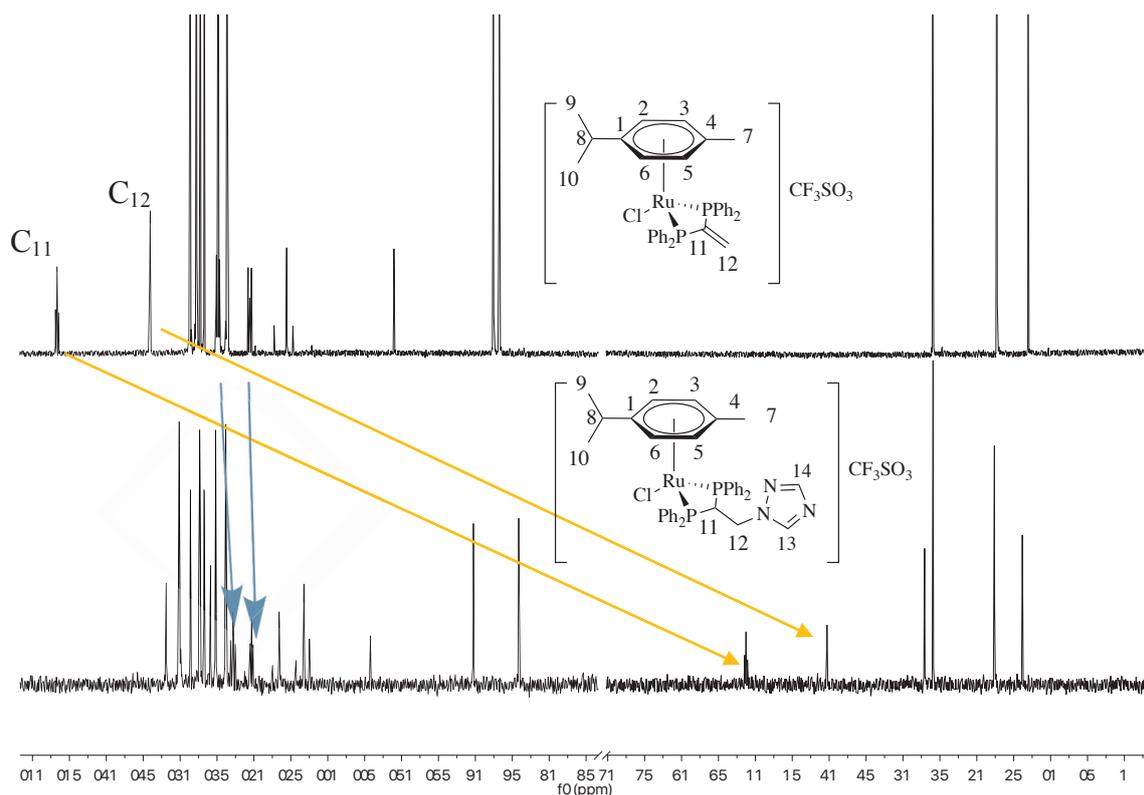


Figura 121: Arriba, espectro de ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ RMN del complejo Ru-Vdpp. Abajo, el espectro del complejo Ru-Vdpp-l, donde se observa la variación de las señales del C11 y C12 y de los carbonos ipso, que confirman la formación del complejo

Respecto a la espectroscopia de ^{31}P , sólo aparece una única señal en todos los casos, por lo que se concluye que la simetría molecular se mantiene independientemente del nucleófilo adicionado. En todos los casos se observa un desplazamiento de la señal correspondiente a los dos fósforos a campo alto con respecto al reactivo de partida **Ru-Vdpp** (Figura), con un orden de magnitud de entre 1 y 5 ppm, evidenciando el cambio estructural que supone la funcionalización del átomo de carbono terminal del grupo etileno del compuesto de partida.

Adiciones nucleófilas: Discusión de resultados.

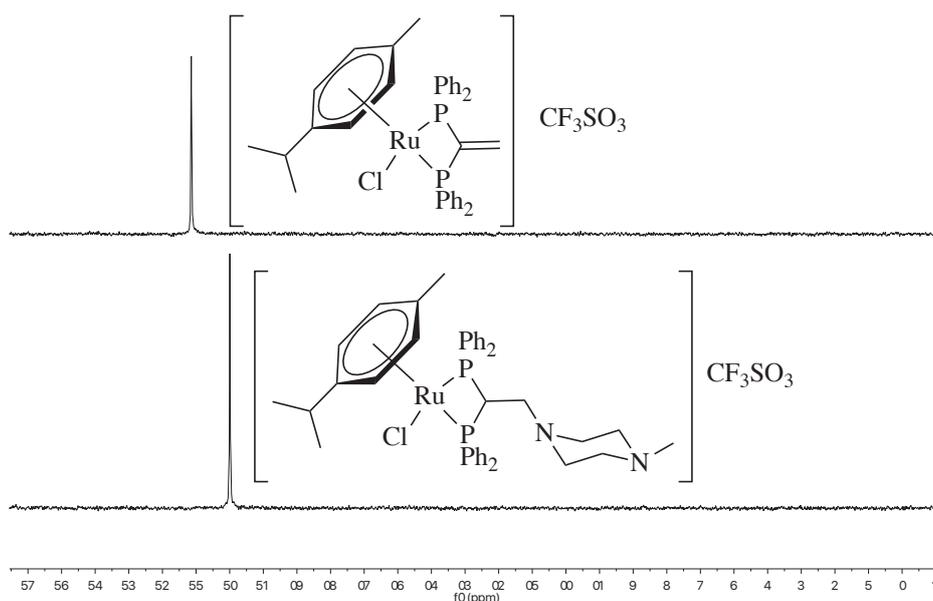


Figura 122: Arriba, Espectro de ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ RMN del complejo Ru-Vdpp. Abajo, el espectro del complejo Ru-Vdpp-b, donde se observa que la señal se desplaza a campo alto con respecto a la fosfina de partida.

La espectroscopia de masas ESI-positivo permite confirmar que la adición nucleófila ha sucedido con éxito, ya que para cada uno de los casos se ha obtenido con una intensidad de 100% el pico asociado a la molécula con la adición nucleófila, descontando el ión triflato al tratarse de una medida de ión positivo.

Esta técnica es particularmente útil para la asignación estructural de **Ru-Vdpp-e** y de **Ru-Vdpp-f**; ya que, al presentar el segundo compuesto una carga positiva adicional respecto al primero, la relación masa/carga se modifica obteniendo el pico a 710.14 m/z en vez de los 1420 m/z que corresponden con la masa exacta del compuesto sin triflatos. Por su parte, **Ru-Vdpp-e** presenta el pico a 753.17 m/z que se espera para su masa exacta. En ambos casos el patrón isotópico es el esperado en función de la diferente nuclearidad de los complejos.

La espectroscopia de FT-IR sirve, nuevamente, para confirmar que se observan los picos asociados a las vibraciones simétricas y asimétricas de los enlaces C-F y S-O del ión triflato en todos los casos, siendo los valores muy parecidos a los del compuesto precursor.

Mediante difusión lenta de éter en disoluciones de los complejos en cloroformo, se ha obtenido monocristales aptos para su estudio mediante difracción de rayos X para los compuestos **Ru-Vdpp-a**, **Ru-Vdpp-b**, **Ru-Vdpp-c**, **Ru-Vdpp-d** y **Ru-Vdpp-e-doble**. Los complejos **Ru-Vdpp-a** y **Ru-Vdpp-b** presentan dos moléculas por unidad

Adiciones nucleófilas: Discusión de resultados.

asimétrica, y cuatro moléculas de cloroformo cristalizadas en estos dos casos y en **Ru-Vdpp-e-doble**.

En todos los casos el catión complejo tiene una estructura similar con el centro de rutenio(II) coordinado a la difosfina vdpp, que continua enlazada como ligando bidentado quelato, al ligando *p*-cimeno, que actúa como hexahapto, y al ligando cloro; el entorno del átomo del metal se puede considerar como tetraédrico distorsionado, asumiendo que el *p*-cimeno ocupa una única posición de coordinación.

Las diferencias más notables con el mencionado precursor afectan a la difosfina coordinada; así, se observa en todos los casos que el quelato de cuatro unidades deja de ser plano, debido al cambio de configuración del carbono enlazado a los dos átomos de fósforo de sp^2 a sp^3 . También se observa que, el átomo de hidrógeno enlazado a dicho carbono muestra una interacción débil con el ligando cloro (distancia Cl-H entre 2.80 y 2.93 Å). Los ángulos y distancias de enlace de la esfera de coordinación del metal no sufren variaciones significativas con respecto al precursor, a pesar del mencionado cambio de hibridación en el carbono de la fosfina.

Donde sí se observa un cambio apreciable es en el ángulo PCP del ligando fosfina, que en Ru-Vdpp muestra un valor de $96.81(7)^\circ$ y tras la adición pasa a estar comprendido entre $92.40(3)$ y $94.30(5)^\circ$. En cualquier caso este ángulo está bastante alejado del ideal de 109.5° esperado para una geometría tetraédrica perfecta. Esta variación está en línea con la observada para complejos de adición similares de paladio(II)^{179, 180}

Como era de esperar, la distancia carbono-carbono que en el precursor Ru-Vdpp era la típica de un enlace doble ($1.333(2)$ Å) pasa a tener un valor comprendido entre $1.520(8)$ y $1.533(15)$ como corresponde a un enlace sencillo. Los ángulos y distancias de enlace en el entorno del átomo de rutenio son similares a los encontrados en compuestos similares^{181, 182}.

En los cristales de **Ru-Vdpp-a** y **Ru-Vdpp-e-f**, se ha observado que el nitrógeno del grupo amino adicionado, se encuentra protonado y la carga generada neutralizada por un cloruro que se encuentra unido mediante enlace de hidrógeno a dicho hidrógeno. El complejo **Ru-vdpp-e** también se encuentra protonado, pero en este caso en el nitrógeno N-CH₃, no en el implicado en la adición; en cualquier caso la interacción con cloruro es similar. Dada la ausencia de cloruro de hidrógeno en el proceso de síntesis, parece razonable suponer que la protonación surge durante el proceso de cristalización como resultado de la descomposición del cloroformo utilizado como disolvente.

Adiciones nucleófilas: Discusión de resultados.

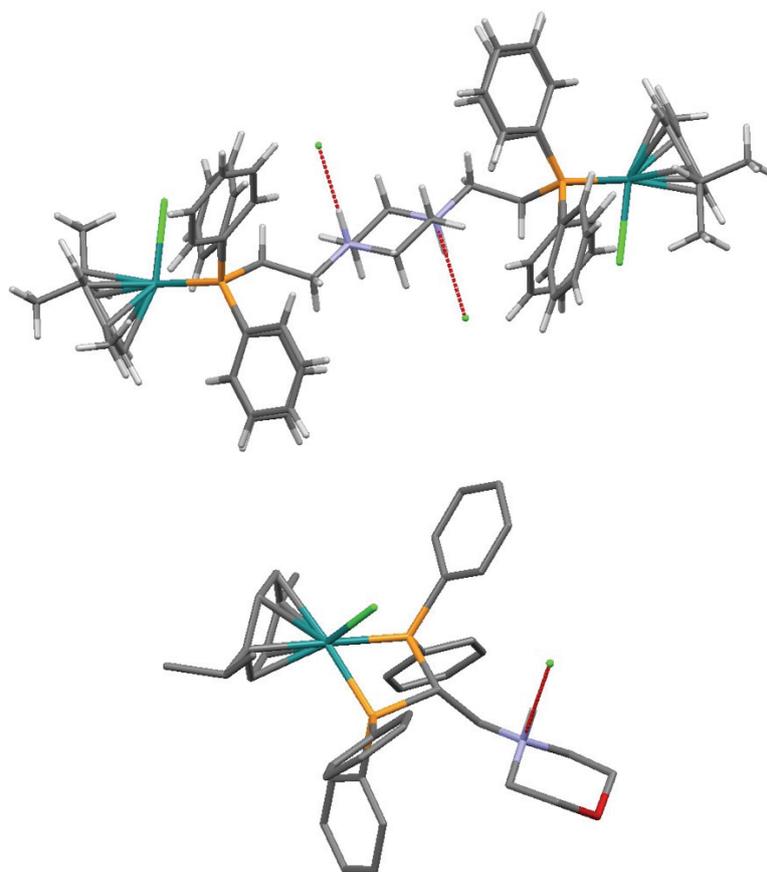


Figura 123: Representación de las estructura del catión de Ru-Vdpp-e-doble (arriba) y de Ru-Vdpp-a (debajo). Se puede observar que los nitrógenos de los grupos amino se encuentra protonados y formando enlace de hidrógeno con iones cloruro.

Adiciones nucleófilas: Discusión de resultados.

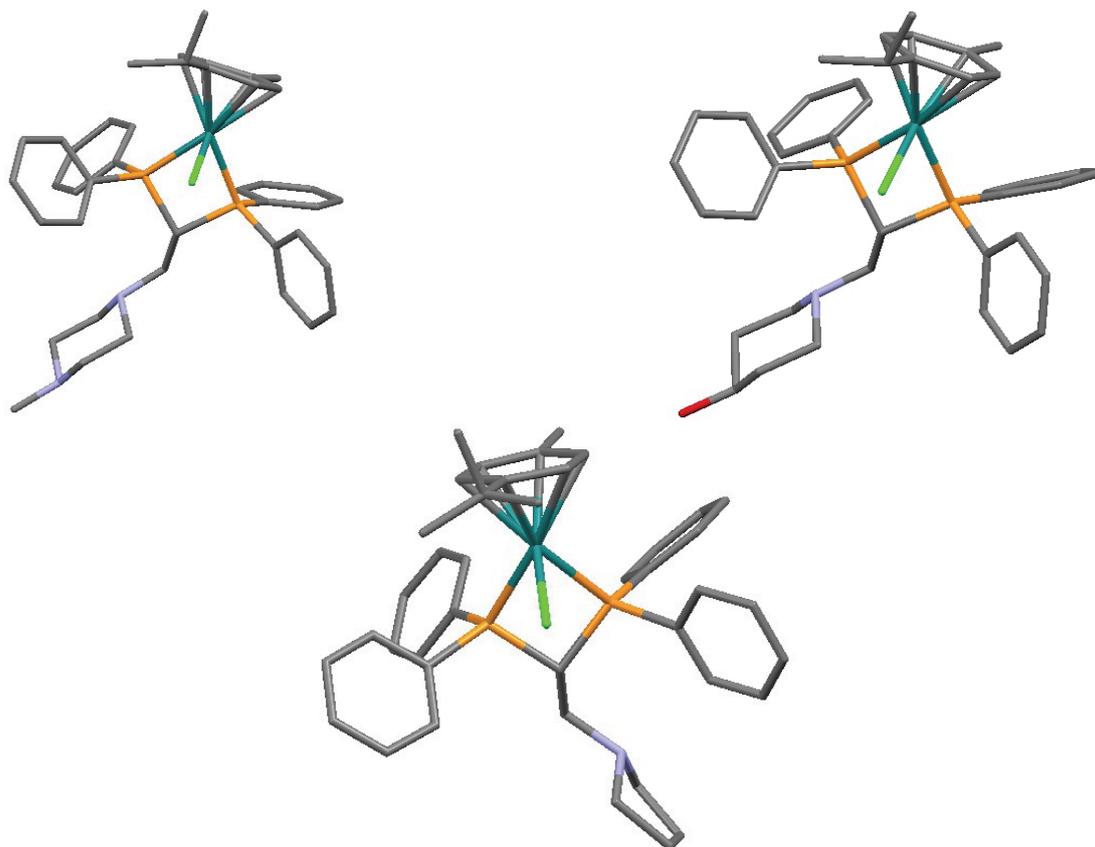


Figura 124: Representación de las estructura cristalina de Ru-Vdpp-b (arriba, izquierda), Ru-Vdpp-c (arriba, derecha) y Ru-Vdpp-d (abajo, centro).

	Ru-Vdpp-a	Ru-Vdpp-b	Ru-Vdpp-c	Ru-Vdpp-d	Ru-Vdpp-e-doble
Distancias de enlace (Å)					
Ru(1)-Cl(1)	2.379 (3)	2.402 (7)	2.392 (5)	2.394 (6)	2.388 (18)
P(1)-Ru(1)	2.338 (3)	2.307 (8)	2.292 (5)	2.310 (6)	2.314 (18)
P(2)-Ru(1)	2.319 (3)	2.323 (8)	2.311 (5)	2.299 (7)	2.309 (18)
C(11)-C(12)	1.533 (15)	1.532 (4)	1.529 (3)	1.525 (4)	1.520 (8)
Ángulos de enlace (°)					
P(1)-Ru(1)-P(2)	71.68 (11)	71.55 (3)	71.42 (17)	71.46 (2)	71.43 (6)
P(1)-Ru(1)-Cl(1)	83.33 (10)	84.84 (3)	82.59 (17)	82.24 (2)	81.98 (6)
P(2)-Ru(1)-Cl(1)	81.61 (10)	82.50 (3)	82.80 (18)	82.85 (2)	84.39 (6)
P(1)-C(11)-P(2)	94.30 (5)	93.42 (13)	92.49 (8)	92.43 (10)	92.40 (3)

Tabla 5: Distancias y ángulos de enlace seleccionados de los complejos cuya estructura cristalina se ha obtenido. En aquellos casos en los que hay dos moléculas por celda unidad, por ser muy parecidos, sólo se dan los valores de una de las moléculas.

IV.5. Referencias

177)Mosteiro, R. , Fernández, A. , López-Torres, M. , Vázquez-García, D., Naya, L. , Ortigueira, J. M. , Vila, J. M., Fernández, J. J., *Journal of Organometallic Chemistry* , **2012**, 720, 30.

178)Mosteiro, R. , Fernández, A., López-Torres, M., Vázquez-García, D., Suárez, A., Fernández, J. J., Vila, J. M., *New J. Chem.*, **2002**, 26, 1425.

179)Daguenet, C., Scopelliti, R., Dyson, P.J., *Organometallics*, **2004**, 23, 4849.

180)De los Rios, I.; Jiménez Tenorio, M.; Jiménez Tenorio, M. A.; Puerta, M. C.; Valerga, P., *J. Organomet. Chem*, **1996**, 525, 57.

181) Mashima, K.; Kusano, K.; Ohta, T.; Noyori, R.; Takaya, H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1208.

V: Ensayos biológicos de los compuestos sintetizados y evaluación de su potencial aplicación biológica

V.1 Consideraciones generales

Como ya se expuso en la sección de Antecedentes y Objetivos, el tercer objetivo de la presente Tesis Doctoral es el estudio a nivel biológico de los compuestos, tanto los ciclometalados como los productos de adición, *in vitro* e *in vivo*; con el fin de determinar si pueden presentar aplicabilidad en tratamientos contra el cáncer. Además, para algunos compuestos, se medirá la interacción de los mismos con la seroalbúmina humana (HSA), la proteína de transporte de moléculas no específica más común en nuestro plasma sanguíneo. Esta elección se debe a que es la principal proteína transportadora de metales en las células, por lo que tiene un rol muy activo en los tratamientos quimioterapéuticos.

Los estudios de citotoxicidad han sido realizados por el grupo de la Dra. Fernanda Marques, del Centro de Ciencias y Tecnologías Nucleares (C²TN) de la Universidade de Lisboa, y los análisis *in vivo* por la Dra. Mónica Folgueira Otero, del grupo NeurOver del Centro de Investigaciones Científicas Avanzadas (CICA) de la Universidade da Coruña.

Para realizar el estudio de interacción con la seroalbúmina humana (HSA), se ha realizado una estancia de investigación, financiada con la beca UDC-Inditex, en el grupo de la Dra. Ana Isabel Tomaz.

V.2 *Screening* de estudios *in vitro* de los los derivados de adiciones nucleófilas a Ru-Vdpp

V.2.1 Introducción

En primer lugar, se ha realizado una selección de aquellos compuestos que reúnan los requisitos necesarios para poder ser analizados en estudios de este estilo:

- **Han de ser solubles en agua.** Idealmente la solubilidad de los compuestos ha de ser absoluta. Sin embargo, se admite un pequeño porcentaje de disolvente orgánico como codisolvente, el cual no puede superar el 2% v/v. Esta situación se da para todos los compuestos de la presente tesis.
- **Han de ser estables**, tanto en estado sólido como en disolución, por un período mínimo de 24 horas.

Ensayos Biológicos

De todos los compuestos de la presente tesis doctoral, cumplen estos requisitos los ciclometalados **1f**, **1h** y **1i**; y los complejos difosfina **Ru-Vdpp-a** a **Ru-Vdpp-f**, **Ru-Vdpp-g** y **Ru-Vdpp-j** (Figura 125). De todos estos, sólo se poseen datos absolutos de los complejos de **Ru-Vdpp-a** a **Ru-Vdpp-d**, los cuales se presentan a continuación.

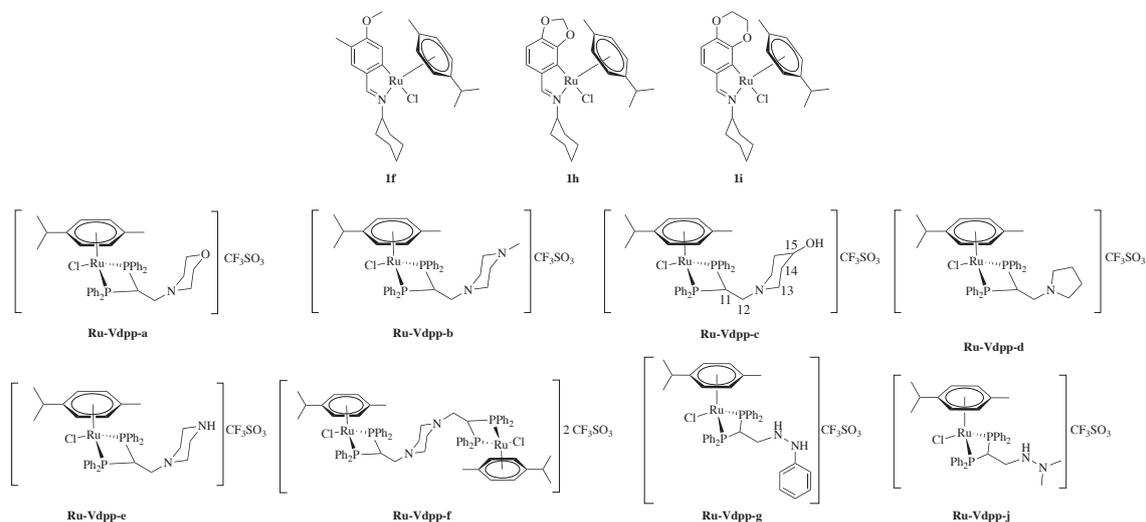


Figura 125: Esquema en el que se muestra los compuestos obtenidos en la presente tesis que han sido y están siendo objeto de estudio a nivel biológico.

V.2.2 Procedimiento experimental

Para realizar estas medidas, en primer lugar se siembran las células en 200 μL del medio completo en placas de 96 pocillos. Después, se incuban las células a 37°C durante 24h, con el fin de favorecer la adhesión celular. Paralelamente, se preparó una disolución madre de elevada concentración (20 mM) en DMSO, la cual se emplea para preparar disoluciones stock de 0,1, 1, 10, 20 y 100 μM con un 1% de DMSO como codisolvente, que se añaden a los respectivos pocillos.

Posteriormente, se realiza el análisis de supervivencia celular pasadas las 24h. Para ello, se añade una disolución de 0,5 ppm de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol (MTT) en un tampón fosfato salino comercial, conocido como PBS, a cada pocillo, y se incuban a 37°C durante 4 horas. Pasado este tiempo, se descarta el medio y se añade 200 μL de DMSO puro a continuación, para disolver los cristales de formazán que se forman. Se mide en un espectrofotómetro de placas a 570 nm, determinando los resultados como un porcentaje de supervivencia con respecto a un experimento de control (una placa en ausencia de compuesto), asignando IC_{50} al valor en el que sólo sobreviven el 50% de las células.

V.2.3 Discusión de resultados

Los ensayos de citotoxicidad se han realizado sobre tres líneas celulares. En primer lugar, sobre la línea A2780, que corresponde a la del cáncer de ovario, la cual en los humanos ha desarrollado resistencia al *cis*-platino y por tanto es la más relevante. Además, sobre las líneas MCF7 y MDAMB231, que son las de cáncer de mama no metastásico y metastásico, respectivamente. La razón principal para hacer esta diferencia es determinar si el potencial metalofármaco puede tratar tumores malignos, o sólo puede afectar a tumores benignos. Por último, se estudió la línea de cáncer de próstata PC3.

Para los compuestos derivados de heterociclos insaturados de **Ru-Vdpp-a** a **Ru-Vdpp-d**, los resultados obtenidos realizando los ensayos a 24 horas (ver Tabla). En líneas generales, todos los compuestos manifiestan un buen comportamiento frente a todas las líneas, con valores de $IC_{50} < 20 \mu M$. Debido a que la única diferencia entre los compuestos está en el grupo en posición 4 con respecto al agente nucleófilo (-CH₂- para **Ru-Vdpp-d**, -CH(OH)- para **Ru-Vdpp-c**, -CH(NMe)- para **Ru-Vdpp-b** y -O- para **Ru-Vdpp-a**), es factible suponer que las interacciones que puedan promover estos grupos modularán las diferencias en el potencial citotóxico de cada complejo.

En todos los casos, el compuesto más citotóxico obtenido es **Ru-Vdpp-a**, siendo para las líneas A2780 y MCF7 inferior a 1 μM ; y respecto a las otras líneas inferior a 2 μM . Esto es un resultado de gran relevancia, especialmente para la línea MDAMB231; ya que esta línea de cáncer de mama triple negativo es especialmente agresiva, carece de tratamientos específicos y presenta un peor pronóstico para el enfermo^{ref}. Por ello, supone un gran resultado a nivel citotóxico, mostrando que con esta familia de compuestos se puede llegar a encontrar un tratamiento eficaz para el cáncer de mama metastásico.

Respecto a las líneas A2780 y PC3, los valores de citotoxicidad son muy semejantes para todos los compuestos entre sí, en torno a 6.0 μM , a excepción de **Ru-Vdpp-b** para la línea PC3, con una citotoxicidad de $16.6 \pm 2.8 \mu M$.

En lo que se refiere a la línea MCF7 y MDAMB231, los valores de citotoxicidad para los compuestos de **Ru-Vdpp-b** a **Ru-Vdpp-d** oscilan entre 3.5 y 13.0 μM respectivamente. Los valores para MDAMB231 son muy elevados respecto a **Ru-Vdpp-a**, pero debido al carácter agresivo de estas líneas celulares, se consideran igualmente buenos.

Ensayos Biológicos

IC ₅₀ 24h/ μ M				
	A2780	MCF7	MDAMB231	PC3
Ru-Vdpp-a	0.8 \pm 0.2	0.5 \pm 0.1	2.0 \pm 0.3	1.6 \pm 0.4
Ru-Vdpp-b	5.6 \pm 0.8	3.8 \pm 1.2	10.6 \pm 1.5	16.6 \pm 2.8
Ru-Vdpp-c	6.0 \pm 1.3	3.4 \pm 1.0	16.6 \pm 4.0	6.9 \pm 2.0
Ru-Vdpp-d	5.8 \pm 0.8	2.9 \pm 1.2	12.7 \pm 0.7	7.3 \pm 2.9

Tabla 5: Índice de toxicidad medio calculado por MTT para Ru-Vdpp-a a Ru-Vdpp-d, tras 24 horas.

V.3 Estudio de toxicidad *in vivo* usando el pez cebra (*Danio rerio*) como modelo de estudio.

V.3.1 Introducción

Uno de los principales requisitos que la Asociación Americana de Medicamentos (FDA, en sus siglas anglosajonas) para poder empezar el estudio clínico en seres humanos de cualquier fármaco es la determinación de la toxicidad *in vivo* del mismo; es decir, la determinación del grado de toxicidad del fármaco en un organismo complejo. Estos estudios son de singular importancia en la optimización de la relación estructura-actividad (SAR), ya que permite cuantificar la correlación entre la toxicidad del fármaco y la concentración del mismo que se proporciona.

Los estudios de toxicidad *in vivo* pueden ser de toxicidad aguda (es decir, una única dosis) o toxicidad crónica (suministrando la misma dosis durante un tiempo entre 2 semanas y 3 meses), los cuales se determinan tras un test preliminar de concentración sobre el modelo animal, y permiten determinar la concentración más alta no tóxica (NOEC), la concentración más baja tóxica (LOEC) y el valor de concentración que produce el 50% de mortalidad (LC50) sobre el modelo animal¹⁸².

En nuestro grupo, se ha escogido como modelo animal el pez cebra (*Danio rerio*), en particular sus fases embrionarias. Este animal ha adquirido muy buena fama para la realización de estos estudios¹⁸³; ya que, aunque presenta ciertas limitaciones, los resultados obtenidos se pueden correlacionar con los que se obtienen en mamíferos¹⁸⁴, debido a la similitud genética de estas especies con los mamíferos¹⁸⁵.

Entre otras, una de sus ventajas sobre los mamíferos radica en la facilidad con la que este pez se reproduce, llegando a poner hasta 200 huevos por gestación, los cuales son muy sencillos de mantener. Otra de sus ventajas son el pequeño tamaño del embrión y la consiguiente menor concentración molecular del compuesto estudiado requerida para realizar los ensayos, de ahí que sea un procedimiento experimental mucho más sencillo que el que se aplica en mamíferos.

Ensayos Biológicos

V.3.2 Procedimiento experimental

Se ha estudiado la toxicidad *in vivo* mediante este mecanismo para **Ru-Vdpp-a**, **Ru-Vdpp-b**, **Ru-Vdpp-c** y **Ru-Vdpp-d**. Para ello, en primer lugar se procede a la reproducción de los peces; para lo cual se separa los machos y las hembras y se mezclan la noche anterior a la muestra, recolectando los huevos al amanecer.

Los análisis de toxicidad se realizaron en placas de 96 pocillos a 26.5 ± 0.5 °C siguiendo el TG 236 de la OCDE (Prueba de toxicidad del embrión de peces (FET)¹⁸⁶. Los compuestos se disolvieron en una solución de HEPES 9.95 mM, pH 7.2, y 1% de DMSO. Se evaluaron los cuatro parámetros principales que la OECD estableció en 2013 cada 24 horas hasta las 96 horas. Estos parámetros son embriones coagulados, formación de somitas, desprendimiento de la cola y ausencia de latidos cardiacos.

V.3.3 Discusión de resultados

Los resultados obtenidos para los compuestos **Ru-Vdpp-a**, **Ru-Vdpp-b** y **Ru-Vdpp-c** muestran grandes diferencias entre ellos.

En el caso del compuesto **Ru-Vdpp-a**, tras exponer a los embriones a distintas concentraciones del mismo se observó una mortalidad del 100% a concentraciones iguales o superiores a 5,00 μM a las 96 hpf (**Tabla 6**).

Concentración (μM)	Embriones Vivos ¹	Embriones Muertos ²	Embriones Totales	Mortalidad	Supervivencia
0,0	54	0	54	0,0	100,0
1,25	7	2	9	22,2	77,8
2,00	7	2	9	22,2	77,8
2,50	7	2	9	22,2	77,8
5,00	0	27	27	100,0	0,0
10,00	0	27	27	100,0	0,0
20,00	0	27	27	100,0	0,0
40,00	0	27	27	100,0	0,0
60,00	0	27	27	100,0	0,0
80,00	0	27	27	100,0	0,0

Tabla 6: Número de embriones vivos, embriones muertos y total de embriones a las 96 hpf tras la exposición de los mismos a distintas concentraciones de **Ru-Vdpp-a**. Se incluyen los valores de mortalidad (%) y supervivencia (%).¹Embriones vivos: aquellos vivos y/o eclosionados a los 96 hpf. ²Embriones muertos: embriones que presentan algún tipo de toxicidad aguda.

Ensayos Biológicos

Aunque por debajo de 2,50 μM sobreviven el 77 % de los embriones, algunos de estos sufren graves malformaciones a las 24 hpf de exposición al complejo(Figura). A las 48 hpf, dichos embriones directamente se desintegran por completo.

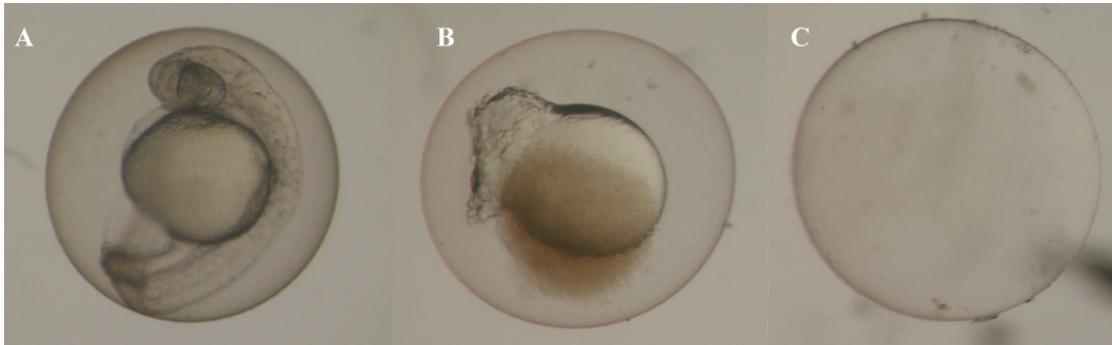


Figura 126: Embriones de pez cebra a las 24 hpf. A.- Control negativo B.- Embrión expuesto a 2,50 μM de **Ru-Vdpp-a**, observándose graves malformaciones. C.- Corion, ausencia de embrión tras la exposición una concentración de 5,00 μM del citado complejo.

En lo que respecta al compuesto **Ru-Vdpp-c**, se observa una mortalidad del 100% a las 96 hpf a concentraciones iguales o superiores a 2,50 μM . Sin embargo, al doblar la concentración a 5,00 μM , la mortalidad fue del 22,22% (**Tabla 7**), tendencia de mortalidad que resulta anómala respecto a lo esperado.

Concentración (μM)	Embriones Vivos ¹	Embriones Muertos ²	Embriones Totales	Mortalidad (%)	Supervivencia (%)
0,0	54	0	54	0,0	100,0
0,50	14	4	18	22,2	77,8
1,25	12	6	18	22,2	66,7
2,50	0	18	18	100,0	0,00
5,00	14	4	18	22,2	77,8
7,50	0	27	27	100,0	0,0
10,00	0	27	27	100,0	0,0
20,00	0	27	27	100,0	0,0
40,00	0	27	27	100,0	0,0
80,00	0	27	27	100,0	0,0

Tabla 7: Número de embriones vivos, embriones muertos y total de embriones tras la exposición de éstos a distintas concentraciones (μM) de **Ru-Vdpp-c** durante 96 horas. Se incluyen los valores de mortalidad (%) y supervivencia (%).¹ Embriones vivos: aquellos vivos y/o eclosionados a los 96 hpf. ² Embriones muertos: embriones que presentan algún tipo de toxicidad aguda.

Ensayos Biológicos

Mientras que algunos individuos testados a esta concentración anómala sufren degradación del embrión (pese a que el corion se mantiene intacto) a las 24 hpf (Figura C); otros sufren malformaciones acusadas que la OECD no contempla como *end-point* a las 48 hpf (**Figura 127B**). Según este organismo, una concentración es considerada tóxica cuando el índice de supervivencia es inferior al 75%. En esta concentración, por lo tanto, no se puede considerar al compuesto tóxico, pero sí que genera un impacto crítico en la supervivencia de los sujetos de estudio.

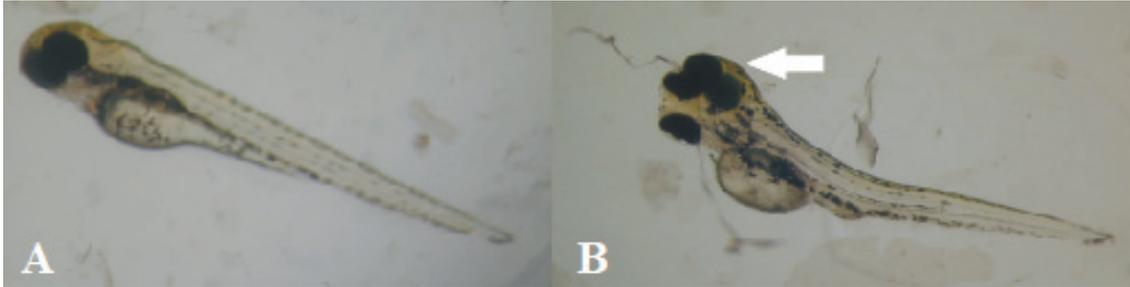


Figura 127: Malformaciones acusadas (bicefalia; flecha) en embriones expuestos a una concentración 5,00 μM de **Ru-Vdpp-c** (B) en comparación con el control negativo (A) a las 96 hpf.

En contraste con los compuestos anteriores, el compuesto **Ru-Vdpp-b** presenta una toxicidad mucho más reducida que en los ejemplos anteriores. Para este caso, se amplió el rango de concentraciones hasta 300 μM , obteniendo una mortalidad máxima del 38,90%; por lo que, en todos los casos, la supervivencia supera el 60% (**Tabla 8**).

Concentración (μM)	Embriones Vivos ¹	Embriones Muertos ²	Embriones Totales	Mortalidad (%)	Supervivencia (%)
0,0	72	0	72	0,0	100,0
5,00	34	2	36	5,56	77,8
10,00	34	2	36	5,56	66,7
20,00	36	0	36	0,00	100,00
40,00	35	1	36	2,78	97,22
80,00	32	4	36	11,11	89,89
100,00	32	4	36	11,11	89,89
150,00	28	8	36	22,22	77,78
200,00	28	8	36	22,22	77,78
250,00	25	11	36	30,56	69,44
300,00	22	14	36	38,89	61,11

Tabla 8: Número de embriones vivos, embriones muertos y total de embriones tras la exposición de éstos a distintas concentraciones (μM) de **Ru-Vdpp-b** durante 96 horas. Se incluyen los valores de mortalidad (%) y supervivencia

Ensayos Biológicos

(%).¹ *Embriones vivos: aquellos vivos y/o eclosionados a los 96 hpf.* ² *Embriones muertos: embriones que presentan algún tipo de toxicidad aguda.*

Debido a la elevada supervivencia, se ha optado por no realizar el *Fish Embryo Test* (FET), dado que el valor de LC₅₀ obtenido en este caso no sería representativo. Haciendo un cálculo estimativo a partir de los valores obtenidos a 96h, se ha determinado que la LC₅₀ aproximada es de 756,95 ± 2,52 µM. Este dato es altamente valioso; puesto que, considerando la citotoxicidad de estos compuestos a 24 horas es muy acusada, esto permite concluir que **Ru-Vdpp-b** y futuras estructuras derivadas pueden ser empleadas en tratamientos anticancerígenos.

Finalmente, el complejo **Ru-Vdpp-d** presenta una toxicidad intermedia entre la muy baja toxicidad de **Ru-Vdpp-b** y la elevadísima toxicidad de **Ru-Vdpp-a** y **Ru-Vdpp-c**. Para este caso, se ha obtenido una mortalidad del 50% en torno a una concentración de 200mM (**Tabla 9**). El ensayo FET está realizándose con el fin de cuantificar la toxicidad del mismo.

Concentración (mM)	Embriones Vivos ¹	Embriones Muertos ²	Embriones Totales	Mortalidad (%)	Supervivencia (%)
0,0	15	0	15	0,00	100,00
5,00	15	0	15	0,00	100,00
10,00	15	0	15	0,00	100,00
20,00	15	0	15	0,00	100,00
40,00	15	0	15	0,00	100,00
80,00	15	0	15	0,00	100,00
100,00	15	0	15	0,00	100,00
150,00	14	1	15	6,66	93,34
200,00	7	8	15	46,66	53,34
250,00	1	14	15	93,34	6,66
300,00	0	15	15	0,00	100,00

*Tabla 9: Número de embriones vivos, embriones muertos y total de embriones tras la exposición de éstos a distintas concentraciones (µM) de Ru-Vdpp-d durante 96 horas. Se incluyen los valores de mortalidad (%) y supervivencia (%).*¹ *Embriones vivos: aquellos vivos y/o eclosionados a los 96 hpf.* ² *Embriones muertos: embriones que presentan algún tipo de toxicidad aguda.*

Esta diferencia en la serie puede justificarse en base a que **Ru-Vdpp-b** y **Ru-Vdpp-d**, a diferencia de **Ru-Vdpp-a** y **Ru-Vdpp-c**, no posee grupos funcionales con oxígeno en el nucleófilo adicionado. Dado que el oxígeno es más electronegativo que el

Ensayos Biológicos

nitrógeno, se puede deducir que el número de interacciones no covalentes para **Ru-Vdpp-b** es muy inferior a los que pueda generar **Ru-Vdpp-a** y **Ru-Vdpp-c**; generando un menor número de procesos secundarios que induzcan la toxicidad en los peces.

V.4: Estudios de interacción con seroalbúmina humana (HSA): Determinación de la constante de asociación por fluorescencia.

V.4.1 Introducción

Como ya se mencionó en la Introducción, la seroalbúmina humana (HSA) es la proteína más abundante en el torrente sanguíneo, y la proteína de transporte inespecífica más importante del sistema circulatorio. Es, además, una de las encargadas del transporte de hierro en la sangre; por lo que los metalofármacos de rutenio, dado el parentesco químico entre ambos metales, pueden ser transportados a través de esta proteína. De hecho, uno de los requisitos de la FDA para aprobar un fármaco para ensayos clínicos es obtener información sobre la farmacodinámica del mismo; es decir, como se distribuye a través de los organismos¹⁸⁷.

Experimentalmente, la forma más sencilla de estudiar la interacción con la HSA es a través de la espectroscopia de fluorescencia. Esto se debe a que la proteína posee un único fluoróforo de triptófano en toda su estructura, el Trp214, que se excita selectivamente a 295 nm; dando un espectro de emisión cuyo máximo se ubica en torno a los 330 nm¹⁸⁸. No obstante, y con el fin de eliminar el efecto Raman del agua (ver si hay ref), se acepta tomar el dato de emisión en torno a 340 nm para el tratamiento de datos; ya que es a esta longitud de onda donde el efecto Raman es mínimo y la emisión máxima.

Este grupo Trp214 es extremadamente sensible a modificaciones en su entorno, por lo que si el fármaco se une a la proteína a través de esta sección no sólo se detectará, sino que además se puede cuantificar la asociación del mismo con la proteína¹⁸⁹.

V.4.2 Procedimiento experimental

Para realizar las medidas, en primer lugar se requiere preparar una disolución stock de la HSA en un tampón de HEPES a un pH de 7.47, el cual se ajusta con una disolución de KOH 0,1M y de HCl 1M. La concentración de la disolución se determina mediante espectroscopia de ultravioleta, ya que la absorptividad a 280 nm de la albúmina

Ensayos Biológicos

es de $36850 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$. De esta disolución stock, se preparan 14 disoluciones $5 \mu\text{M}$ de la albúmina, 7 que se mezclarán con el complejo de estudio en cada caso y las otras como blanco para descartar el anteriormente citado efecto Raman.

Posteriormente, se prepara una disolución stock en DMSO de los compuestos **Ru-Vdpp-a**, **Ru-Vdpp-c** y **Ru-Vdpp-d**. Esta disolución se empleó para preparar varias disoluciones de concentraciones crecientes, de tal forma que la muestra que se analizará presente una relación HSA:complejo de, respectivamente, 1:0, 2:1, 1:1, 1:2, 1:4, 1:6 y 1:8.

Finalmente, se preparan las siete muestras mezclando las disoluciones de HSA y de complejo, y se incuban tanto las muestras como el blanco durante 24h a 37°C . Pasado este tiempo, se miden en el espectrofluorímetro excitando a 295nm tanto las muestras como los blancos.

V.4.2 Discusión de resultados

En los tres compuestos que se han estudiado, se ha obtenido una pérdida de la intensidad relativa que para las muestras con mayor ratio HSA:Complejo que oscila entre el 65 y el 50%% de la intensidad inicial, lo que significa que los tres complejos interaccionan con el Trp214 (Figura).

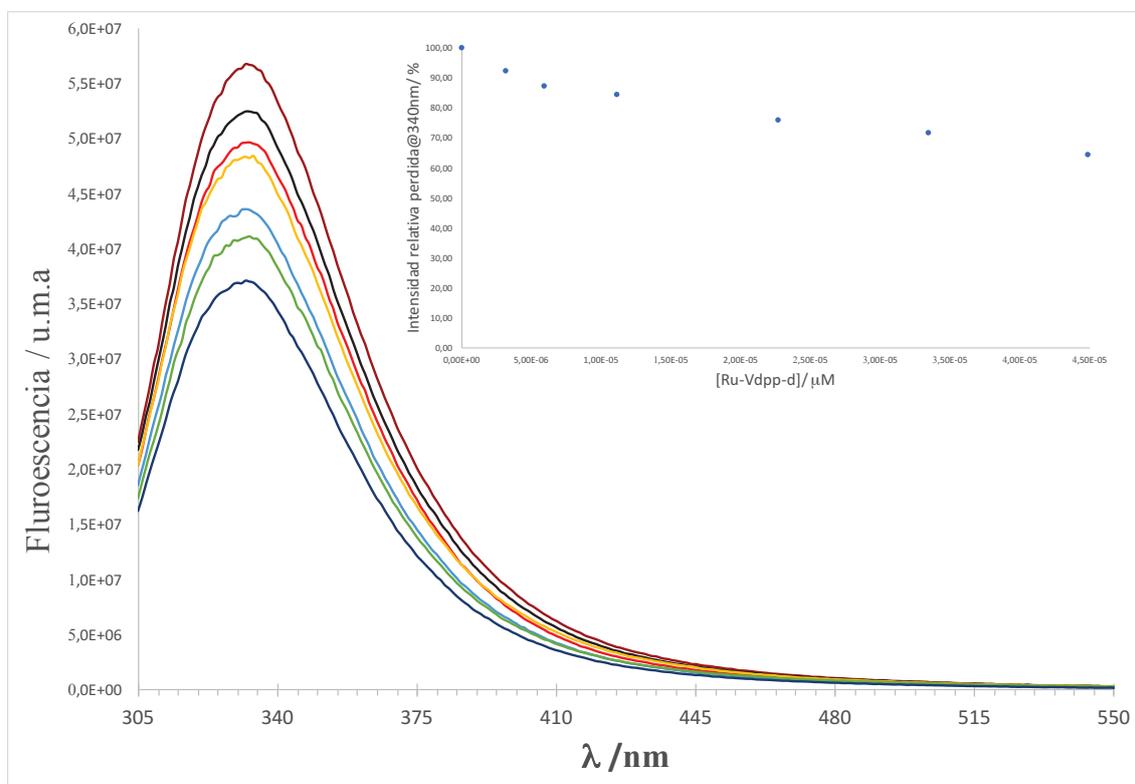


Figura 128: Valoración por fluorescencia de la HSA con Ru-Vdpp-d, donde la intensidad va decayendo a medida que la relación albúmina:complejo aumenta. Dentro de la gráfica, representación de la intensidad relativa perdida de fluorescencia frente a la concentración de Ru-Vdpp-d.

Ensayos Biológicos

A nivel termodinámico, la explicación inicial de interacción del complejo con la proteína es que la susodicha, fluorófora, se asocia con un complejo no fluoróforo para dar un aducto no fluorescente, mediante un equilibrio termodinámico:



Figura 129: Equilibrio termodinámico de la formación del aducto proteína-complejo.

Esta constante, por fluorescencia, se determina comparando la relación entre la intensidad del fluoróforo libre con la del aducto que se genera, y representándolo frente a la concentración de complejo que se añade. Teóricamente, se obtiene una expresión cuadrática, que se conoce como la ecuación de Stern-Volmer^{190, 191}:

$$\frac{IF_0}{IF} = (K_D K_S)[\text{Complejo}]^2 + (K_S + K_D)[\text{Complejo}] + 1$$

Ecuación 1: Función cuadrática Stern-Volmer para sistemas fluoróforo-complejo.

Donde IF_0/IF se corresponde con la relación de intensidad entre el fluoróforo y el aducto, K_S a la componente estática del sistema; es decir, a la excitación del fluoróforo y su vuelta al estado base; y K_D , a la componente dinámica del sistema; es decir, el como se relaja el electrón a través del estado excitado.

Experimentalmente, en aquellos sistemas en los que esta componente es muy pequeña, puede concluirse que $K_S \approx 0$, por lo que esta ecuación se simplifica a una función lineal¹⁹¹:

$$\frac{IF_0}{IF} = K_{sv}[\text{Complejo}] + 1$$

Ecuación 2: Simplificación de la Ecuación 1 para sistemas estáticos

Donde K_{sv} se corresponde entonces con la constante termodinámica de asociación. Dado que esta es la situación es la que se repite para **Ru-Vdpp-a**, **Ru-Vdpp-c** y **Ru-Vdpp-d**, esta es la ecuación que se representa para cada experimento, obteniendo los valores de constantes que se representan en la **Tabla 10** :

Ensayos Biológicos

	Intensidad relativa pérdida Máxima (%)	Stern-Volmer Plot obtenida	R²	Log K_{SV}
Ru-Vdpp-a	61,27 ± 6,47	y= 14204x + 1,0133	0,9990	4,15 ± 0,09
Ru-Vdpp-c	48,92 ± 2,28	y= 23982x + 1,0234	0,9971	4,38 ± 0,03
Ru-Vdpp-d	60,85 ± 4,90	y= 15250 ± 1,0002	0,9969	4,18 ± 0,11

Tabla 10: Resumen de los datos obtenidos de la obtención de los gráficos Stern-Volmer. La totalidad de los gráficos así como las rectas de Stern-Volmer se adjuntan en el Anexo .

Los resultados obtenidos sugieren que existe una interacción moderada entre los complejos estudiados y la HSA, que altera la fluorescencia del Trp214; por lo que se puede concluir que interactúan con la HSA a través de este grupo. Además, se puede confirmar que la presencia de una interacción no covalente razonablemente fuerte como el enlace de hidrógeno modula ampliamente la interacción con la HSA, al ser el complejo con un grupo hidroxilo el que presenta la interacción más fuerte.

V.5 Referencias

182) Weisman, P.S., Ng, C.K., Brogi, E., Eisenberg, R. E., Won, H. H., Piscuoglio, S., De Filippo, M. R., Ioris, R., Akram, M., Norton, L., Weigelt, B., Berger, M. F., Reis-Filho, J. S., Wen, H.Y., *Mod. Pathol.*, **2016**, 29, 476.

183) MacRae, C.A., Peterson, R.T.. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2015**, 14, 721.

184) Berghmans, S., Butler, P., Goldsmith, P., Waldron, G., Gardner, I., Golder, Z., Richards, F.M., Kimber, G., Roach, A., Alderton, W., Fleming A., *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* **2008**, 58, 59.

185) Zon, L. I., Peterson, R.T., *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, 4, 35.

186) Tan, J.L., Zon, L.I., *Methods Cell Biol.* **2011**, 105, 493.

187) Natelson, S., Natelson, E. A, *Principles of Applied Clinical Chemistry: Chemical Background and Medical applications*, **2012**, Springer-Verlag, New York (United States).

188) Davidson, S. M., *Nature Letters.* **2013**, 497, 633.

189) Colmenarejo, G., *Med. Res. Rev.* **2003**, 23, 275.

190) Demoro, R.F.M., Marques, F., Matos, C. P., Otero, L., Costa-Pessoa, J., Santos, I., Rodríguez, A., Moreno, V., Lorenzo, J., Gambino, D., Tomaz, A.I., *Dalton Trans.* **2013**, 42, 7131.

191) Valeur B., *Fluorescence Molecular: Principles and Applications*, , **2001**, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (Germany).

VI: Conclusions

Conclusions

- A large amount of Schiff-Base ligands, from **a** to **p**, has been synthesized and isolated with very high yields. Ligands from **a** to **d** provides only one cyclometalating position, while ligands from **e** to **k** provides two cyclometalating position, so two regioisomers are possible. Indeed, ligands **l** and **m** provides *endo* and *exo* regioselectivity. Ligands **n**, **o** and **p** has two Schiff-Base positions.
- All ligands from ligand **a** to ligand **m** have been cyclometalated using one equivalent of ligand vs two equivalents of $[\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$ solved in dry metanol and heated at 35°C during 20 hours, obtaining mononuclear complexes from **1a** to **1m** in a 4-equivalent-excess of sodium acetate. This reaction provides good yields for compounds **1a**, **1b**, **1c**, **1d** and **1f**; and bad yields (50% or less) to the rest of cyclometalates. Ligands **n**, **o** and **p** have been reacted with only one equivalent of $[\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$ in similar conditions, obtaining dinuclear species **1n** with very good yields and **1o** and **1p** with bad yields.
- Cyclometalate complexes **1a**, **1b** and **1c** have been obtained with the supposed structures, but **1d** eliminates the boron group in the reaction media. **1c** is the first cyclometalated compound obtained in our group with a charge acceptor group in the aromatic cyclometalated ring.
- Compounds **1e**, **1f** and **1g** have been obtained by cyclometalation in the C6 position, meanwhile **1h**, **1i**, **1j** and **1k** have been obtained by cyclometalation in C2 position.
- Either compounds **1l** or **1m** have been obtained with an *endo* regioselectivity, proved by a NOE experiment. Additionally, this compounds cyclometalate in C2 position, behaving like first studied structures.
- It was possible to obtain crystal structures from cyclometalated compounds **1a**, **1c**, **1h**, **1i** and **1l**, who shows an distorted tetrahedron in the coordination sphere of the metallic centre.
- Cyclometalated compounds **1n** and **1o** have a non-diastereoisomeric structure, so they were tested as possible metallacycle donor precursor, without obtaining a positive result. **1p** has diastereoisomeric structure, and it cannot be fully characterized.
- An alternative route for the obtaining of **Ru-Vdpp** complex has been obtained with good yields.

Conclusions

- A synthetic methodology for obtaining functionalized diphosphines complexes derived from **Ru-Vdpp** has been developed, and compounds **Ru-Vdpp-a** to **Ru-Vdpp-l** have been obtained, with good yields to **Ru-Vdpp-a**, **Ru-Vdpp-b**, **Ru-Vdpp-h**, **Ru-Vdpp-i**, **Ru-Vdpp-j**, **Ru-Vdpp-k**, **Ru-Vdpp-l** and **Ru-Vdpp-m**; and bad yields to the rest. One equivalent of Ru-vdpp has been reacted in inert atmosphere and dried chloroform during 20 hours at room temperature with an excess of nucleophiles **a** to **l**; except for **Ru-Vdpp-e-doble**, in which the stoichiometry has been inverted. All the complexes derived from Ru-Vdpp obtained are mononuclear complexes, except **Ru-Vdpp-e-doble**, who is dinuclear.
- It was possible to obtain crystals structures for complexes **Ru-Vdpp-a**, **Ru-Vdpp-b**, **Ru-Vdpp-c**, **Ru-Vdpp-d** and **Ru-Vdpp-e-doble**, in which the planar structure of the precursor disappear, due to the change of the hibridation of the carbon C11. **Ru-vdpp-a** and **Ru-Vdpp-e-doble** crystal was obtained with an additional chloride structure acting as a counterion of the ammonia group formed by decomposition of crystallizing media. Hydrogen bond between triflate ion and hydroxyl group of **Ru-Vdpp-c** has been detected.
- MTT assays was tested in from **Ru-Vdpp-a** to **Ru-Vdpp-d** in cell lines A2780, MCF7, MDAMB231, PC3 and HEK, obtaining high cytotoxic values at 24 hours for all compounds except in MDAMB231 cell line. It improves the cytotoxicity of Ru-Vdpp precursor.
- *In vivo* toxicity studies were perfomed to the same compounds as MTT assay, concluding that only **Ru-Vdpp-b** is valid for clinical studies. Meanwhile, **Ru-Vdpp-a** and **Ru-Vdpp-c** are extremely toxic and teratogenic, and are unable to pharmaceutical use. Ru-Vdpp-d are still in study.
- Interaction with HSA was measured to **Ru-Vdpp-a**, **Ru-Vdpp-c** and **Ru-Vdpp-d**, obtaining moderate-strong interactions with the Trp214 position.

Conclusions

VII: Anexos

VII.1: Datos cristalográficos de los monocristales medidos.

	1a	1c
Fórmula Empírica	C ₂₅ H ₃₄ Cl N O ₂ Ru	C ₂₃ H ₂₉ Cl N ₂ O ₂ Ru
Peso Fórmula	517.05	502.00
Sistema Cristalino	Monoclinic	Monoclinic
Grupo espacial	P 21/c	P21/n
Dimensiones de la celda unidad	a= 9.813(2) Å, α= 90°. b= 17.226(4) Å, β= 103.672(4)° c = 14.076(3) Å, γ = 90°	a= 11.578(3) Å, α= 90°. b= 7.8320(19) Å, β= 102.672(14)° c = 24.719(8) Å, γ = 90°
Volumen/ Å³	2312.0(9)	2186.8(10)
Coefficiente de absorción/ mm⁻¹	0.815	0.861
Tamaño del cristal/ mm³	0.191 x 0.187 x 0.168	0.220 x 0.120 x 0.080
Intervalo θ para la toma de datos/ °	2.441 a 26.363	1.689 to 26.531
Reflexiones medidas	16193	4495
Reflexiones independientes	4522 [R(int) = 0.0328]	4495 [R(int) = 0.117]
Índice R[I>2σ(I)]	R1 = 0.0324, wR2 = 0.0701	R1 = 0.0771, wR2 = 0.2098
Índice R (todos los datos)	R1 = 0.0384, wR2 = 0.0724	R1 = 0.1147, wR2 = 0.2430

Tabla 11: Datos cristalográficos de los compuestos **1a** y **1c**.

Anexos

	1h	1i
Fórmula Empírica	C ₂₄ H ₃₀ Cl N O ₂ Ru	C ₂₅ H ₃₂ Cl N O ₂ Ru
Peso Fórmula	501.01	515.03
Sistema Cristalino	Monoclinic	Orthorhombic
Grupo espacial	P 21/c	P 21 21 21
Dimensiones de la celda unidad	a= 22.739(3) Å, α= 90°. b= 12.3873(13)Å, β= 110.4960(10)° c = 14.076(3) Å, γ = 90°	a= 12.027(3) Å, α= 90° b= 13.235(4) Å, β= 90° c= 14.573(4) Å, γ= 90°
Volumen/ Å³	4323.9(8)	2319.68(11)
Coefficiente de absorción/ mm⁻¹	0.869	0.812
Tamaño del cristal/ mm³	0.340 x 0.210 x 0.180	0.230 x 0.180 x 0.140
Intervalo θ para la toma de datos/ °	0.956 to 26.531	2.079 to 26.408
Reflexiones medidas	125794	48564
Reflexiones independientes	8990 [R(int) = 0.0400]	4758 [R(int) = 0.0591]
Índice R[I>2σ(I)]	R1 = 0.0252, wR2 = 0.0624	R1 = 0.0233, wR2 = 0.0568
Índice R (todos los datos)	R1 = 0.0297, wR2 = 0.0647	R1 = 0.0244, wR2 = 0.0573

Tabla 12: Datos cristalográficos de los compuestos 1h y 1i.

Anexos

	1k	Ru-Vdpp-a
Fórmula Empírica	C25 H25 Cl I N O2 Ru	C43 H48 Cl8 F3 N O4 P2 Ru S
Peso Fórmula	634.88	1178.49
Sistema Cristalino	Orthorhombic	Orthorhombic
Grupo espacial	P 21 21 21	Pna21
Dimensiones de la celda unidad	a= 9.857(14) Å, $\alpha = 90^\circ$. b= 13.045(19)Å, $\beta = 90^\circ$ c = 18.260(3) Å, $\gamma = 90^\circ$	a= 33.426(6) Å, $\alpha = 90^\circ$. b= 11.616(19)Å, $\beta = 90^\circ$ c = 25.814(4) Å, $\gamma = 90^\circ$
Volumen/ Å³	2348.0(6)	10023(3)
Coefficiente de absorción/ mm⁻¹	2.119	0.898
Tamaño del cristal/ mm³	0.340 x 0.060 x 0.050	0.346 x 0.108 x 0.105
Intervalo θ para la toma de datos/ °	1.919 to 26.442	1.218 to 26.490
Reflexiones medidas	55314	143162
Reflexiones independientes	4834 [R(int) = 0.0942]	20338 [R(int) = 0.1312]
Índice R [I>2σ(I)]	R1 = 0.0371, wR2 = 0.0810	R1 = 0.0633, wR2 = 0.1448
Índice R (todos los datos)	R1 = 0.0448, wR2 = 0.0916	R1 = 0.1012, wR2 = 0.1674

Tabla 13: Datos cristalográficos de los compuestos 1k y Ru-Vdpp-a.

Anexos

	Ru-Vdpp-b	Ru-Vdpp-c
Fórmula Empírica	C _{44.50} H _{51.50} Cl _{9.50} F ₃ N ₂ O ₃ P ₂ Ru S	C ₄₂ H ₄₇ Cl ₁ F ₃ N ₄ P ₂ Ru S
Peso Fórmula	1251.22	917.32
Sistema Cristalino	Triclinic	Monoclinic
Grupo espacial	P-1	P21/n
Dimensiones de la celda unidad	a= 12.851(5) Å, α= 100.248(2)° b= 19.400(8)Å, β= 100.484(3)° c= 22.497(9)Å, γ= 101.015(2)°	a= 11.3211(5)Å, α= 90° b= 28.8986(14) Å, β= 97.877(2)° c= 12.710(6)Å, γ= 90°
Volumen/ Å³	5280.4(4)	4119.0(3)
Coefficiente de absorción/ mm⁻¹	0.929	0.630
Tamaño del cristal/ mm³	0.343 x 0.125 x 0.070	0.486 x 0.226 x 0.184
Intervalo θ para la toma de datos/ °	0.944 to 26.519	1.764 to 28.382
Reflexiones medidas	240588	116434
Reflexiones independientes	21580 [R(int) = 0.0714]	10299 [R(int) = 0.0331]
Índice R[I>2σ(I)]	R1 = 0.0400, wR2 = 0.0897	R1 = 0.0303, wR2 = 0.0777
Índice R (todos los datos)	R1 = 0.0546, wR2 = 0.1020	R1 = 0.0344, wR2 = 0.0806

Tabla 14: Datos cristalográficos de los compuestos Ru-Vdpp-b y Ru-Vdpp-c.

Anexos

	Ru-Vdpp-d	Ru-Vdpp-e-doble
Fórmula Empírica	C41.50 H45.50 Cl2.50 F3 N O3 P2 Ru S	C42.50 H45.50 Cl12.50 F3 N O3.50 P2 Ru S
Peso Fórmula	946.98	1321.49
Sistema Cristalino	Monoclinic	Monoclinic
Grupo espacial	P 21/n	P21/n
Dimensiones de la celda unidad	a= 11.629(10) Å, α= 90° b= 29.224(2) Å, β= 97.261(10)° c= 12.614(10) Å, γ= 90°	a= 18.508(8)Å, α= 90° b= 19.162(9) Å, β= 102.239(3)° c= 18.612(10)Å, γ= 90°
Volumen/ Å³	4252.4(6)	6451.1(5)
Coefficiente de absorción/ mm⁻¹	0.702	0.885
Tamaño del cristal/ mm³	0.490 x 0.440 x 0.350	0.245 x 0.233 x 0.228
Intervalo θ para la toma de datos/ °	1.770 to 26.451	1.409 to 26.535
Reflexiones medidas	74259	88969
Reflexiones independientes	8727 [R(int) = 0.0344]	13235 [R(int) = 0.0965]
Índice R[I>2σ(I)]	R1 = 0.0323, wR2 = 0.0868	R1 = 0.0905, wR2 = 0.2692
Índice R (todos los datos)	R1 = 0.0398, wR2 = 0.0958	R1 = 0.1475, wR2 = 0.3189

Tabla 15: Datos cristalográficos de los compuestos *Ru-Vdpp-d* y *Ru-Vdpp-e-doble*.

VII.2: Espectros fluorescencia de las valoraciones Ru-Vdpp-a, Ru-Vdpp-c y Ru-Vdpp-d con HSA:

VII.2.1: Promedio de las valoraciones con Ru-Vdpp-a

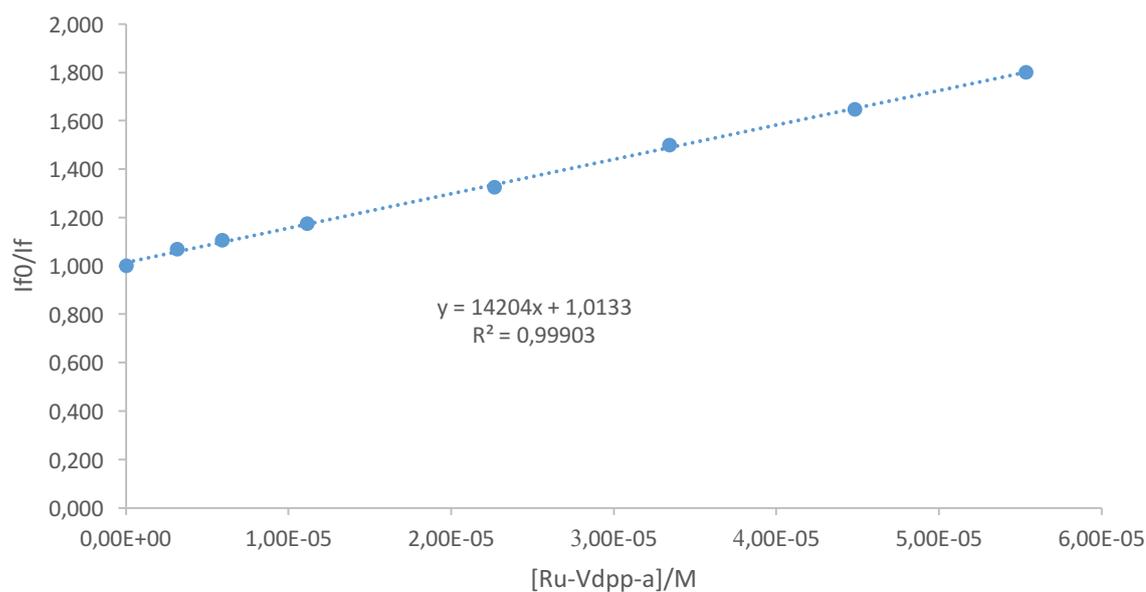
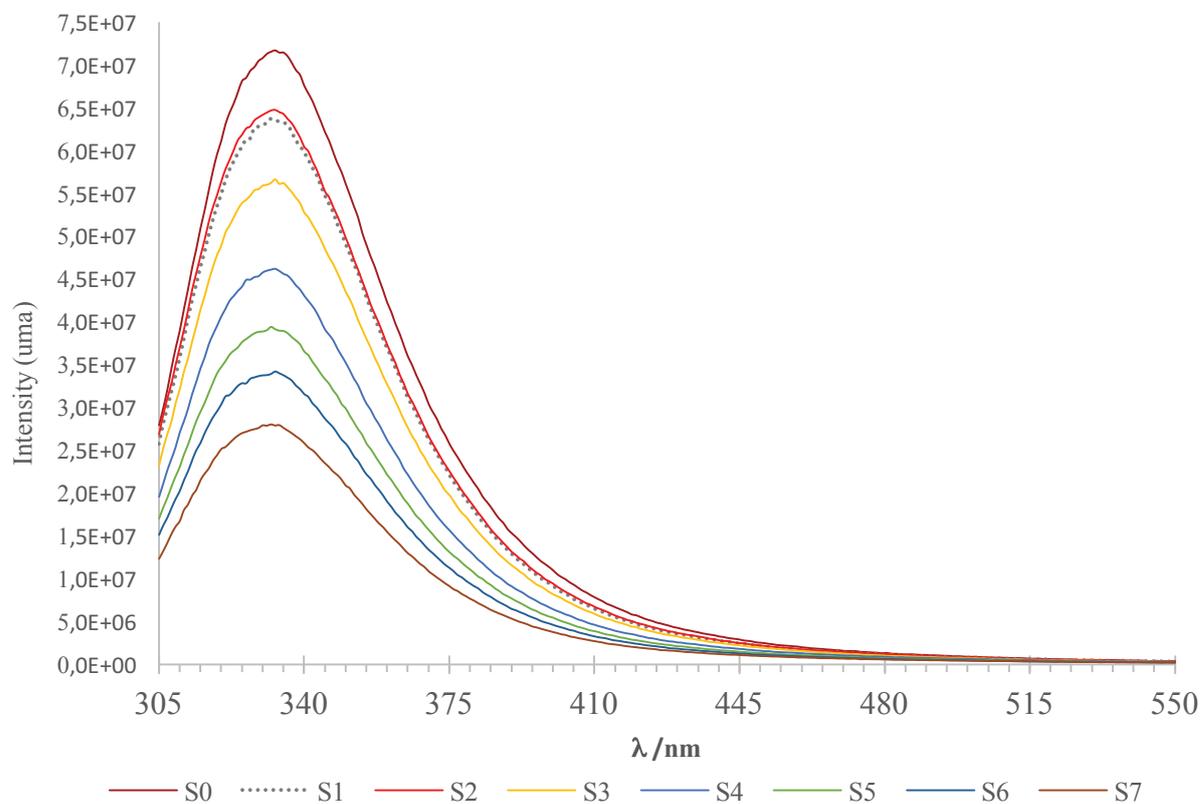


Figura 130: Promedio de valoración Stern-Volmer para la HSA con Ru-Vdpp-a como quencher.

Anexos

[Ru-Vdpp-a]/M	IF0/IF medio
0,00E+00	1,000
3,13E-06	1,067
5,90E-06	1,104
1,11E-05	1,173
2,27E-05	1,323
3,34E-05	1,498
4,48E-05	1,646
5,53E-05	1,800

Figura 16: Promedio de valoración Stern-Volmer para la HSA con **Ru-Vdpp-a** como quencher.

VII.2.2: Promedio de las valoraciones con Ru-Vdpp-c

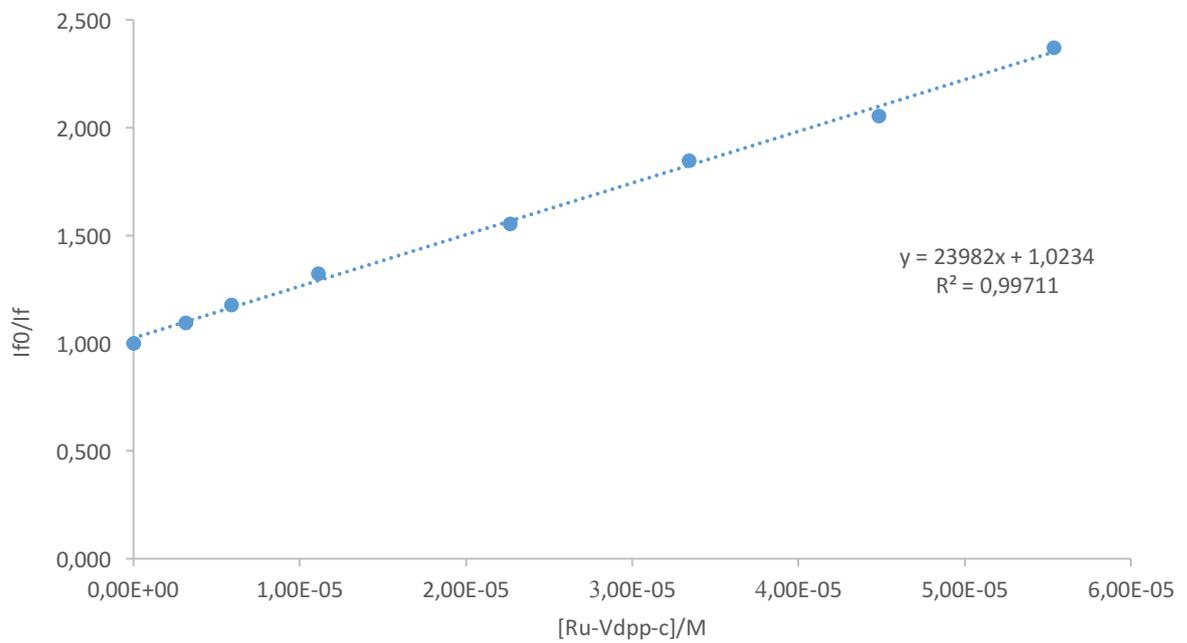
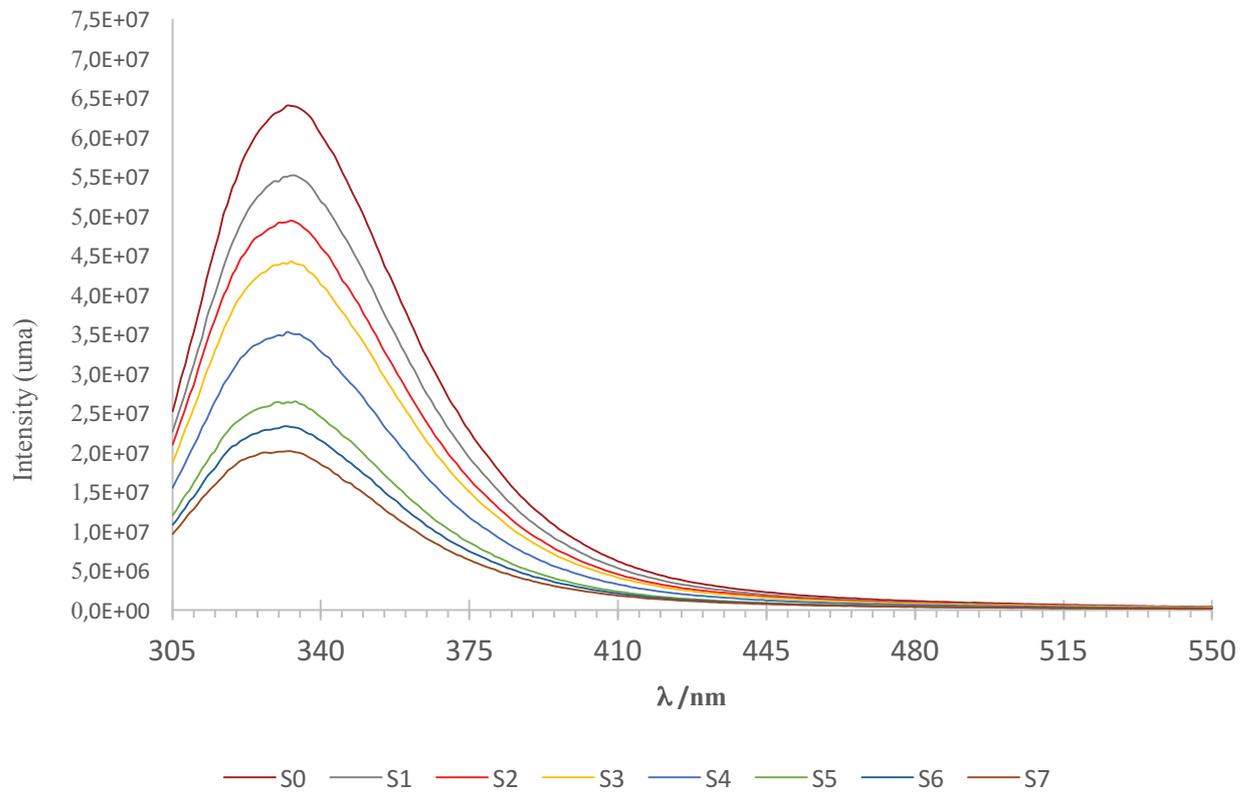


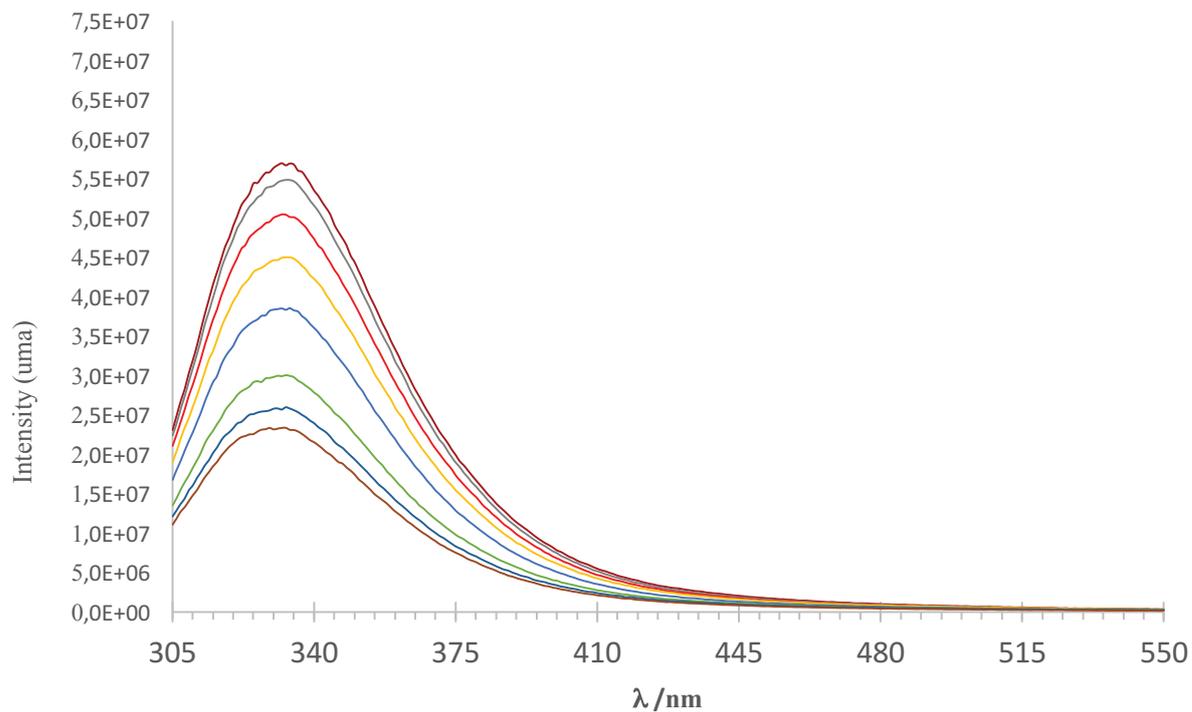
Figura 131: Promedio de valoración Stern-Volmer para la HSA con Ru-Vdpp-c como quencher.

Anexos

[Ru-Vdpp-c]/M	IF0/IF medio
0,00E+00	1,000
3,13E-06	1,094
5,90E-06	1,176
1,11E-05	1,322
2,27E-05	1,552
3,34E-05	1,847
4,48E-05	2,053
5,53E-05	2,372

Tabla 17: Promedio de valoración Stern-Volmer para la HSA con **Ru-Vdpp-a** como quencher.

VII.2.3: Promedio de las valoraciones con Ru-Vdpp-d



— S0 — S1 — S2 — S3 — S4 — S5 — S6 — S7

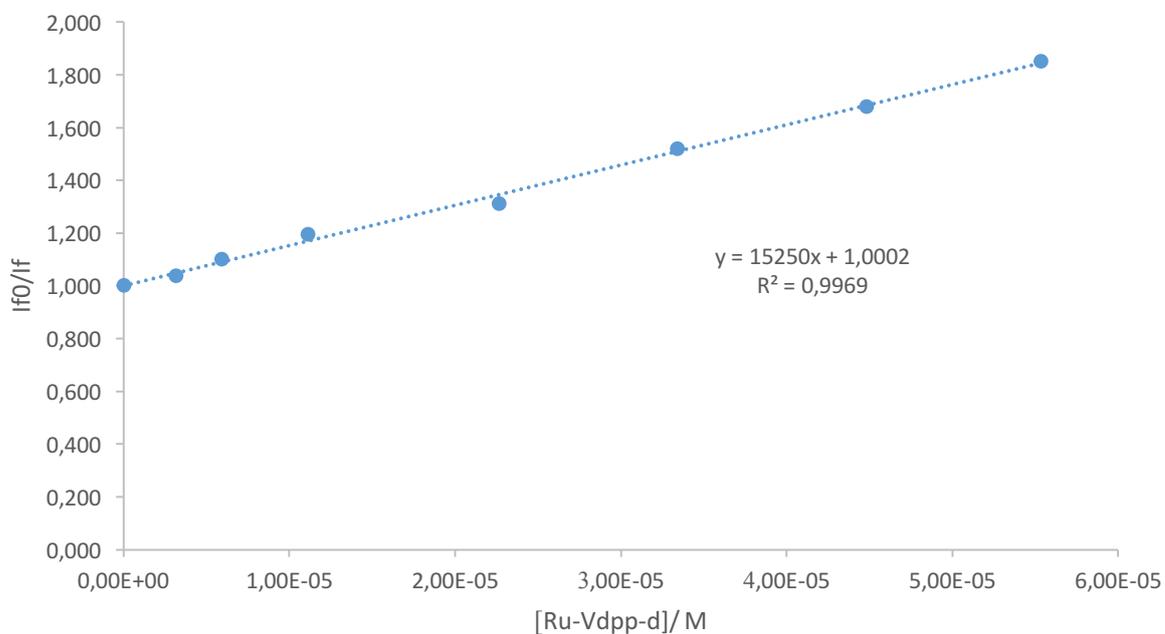


Figura 132: Promedio de valoración Stern-Volmer para la HSA con Ru-Vdpp-d como quencher.

Anexos

[Ru-Vdpp-d]/ M	IF0/IF
0,00E+00	1,000
3,13E-06	1,037
5,90E-06	1,099
1,11E-05	1,194
2,27E-05	1,311
3,34E-05	1,520
4,48E-05	1,680
5,53E-05	1,850

Figura 18: Promedio de valoración Stern-Volmer para la HSA con **Ru-Vdpp-d** como quencher.