



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**Grado en Química**

Memoria del Trabajo de Fin de Grado

Síntesis de compuestos organometálicos con potencial actividad antitumoral

Síntesis de compostos organometálicos con potencial actividade antitumoral

Synthesis of organometallic compounds with anti-tumor potencial

ANTÍA FERNÁNDEZ PREGO

**Directores:** Dr. Jesús José Fernández Sánchez

Dr. Digna Vázquez García.

**Curso:** 2018/2019-**Convocatoria:** Julio



## CRONOGRAMA.



Inicio de la parte experimental del TFG.



Presentación del TFG e instalaciones del CICA.



Síntesis y caracterización de los ligandos bases de Schiff.



Síntesis y caracterización de los compuestos de coordinación/ciclometalados.



Elaboración de la presente memoria.

### Febrero

Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28			

### Marzo

Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	31

### Abril

Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15 (SS)	16(SS)	17(SS)	18(SS)	19(SS)	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30					

### Mayo

Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31		

## Junio

Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30

## ABREVIATURAS Y FÓRMULAS.

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AgCF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>: Triflato de plata

AgCl: Cloruro de plata

ARN: Ácido ribonucleico

ATR: Reflectancia total atenuada

CaH<sub>2</sub>: Hidruro cálcico

CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>: Ion triflato

cm: Centímetro

d: Doblete

dd: Doble doblete

DEPT: Distorsionless Enhancement by Polarized Transfer

DMSO: Dimetilsulfóxido

ESI: ElectroSpray Ionitazion

FT-IR: Fourier Transformed Infrared

H<sub>i</sub>: Protón imínico

HPL: High Pressure Laminates

m/z: Relación masa/carga

M: Metal

m: Multiplete

MHz: MegaHercio

mL: mililitro

N<sub>2</sub>: Nitrógeno

NaOAc: Acetato sódico

OMe: Metoxilo

ppm: Parte por millón

*Pta*: 1,3,5-triaza-7-fosfotriciclo[3.3.1.1]decano

RE+:( Estrógeno Receptivos Positivos)

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

s: Singlete

t<sub>1/2</sub>: Tiempo de vida medio

Torr: Torricelli

<sup>x</sup>Jyz: Constante de acoplamiento

δ: Desplazamiento químico

μL: Microlitro

σ: Enlace sencillo, tipo sigma

ν: Vibración

τ<sup>x</sup>:Hapticidad de un compuesto



# ÍNDICE

---

1. Introducción.....	1
1.1. Química organometálica.....	1
1.2. Metalofármacos antitumorales: Compuestos organometálicos como fármacos antitumorales.....	3
1.3. Compuestos organometálicos de rutenio con ligandos areno: Aplicaciones como fármacos antitumorales.....	7
1.4. Ligandos de interés en la síntesis de compuestos organometálicos con potencial actividad antitumoral.....	14
1.4.1. Ligandos imina.....	14
1.4.2. Ligandos éter corona.....	15
2. Antecedentes y objetivos.....	19
3. Disolventes, Reactivos y Aparatos.....	21
3.1. Disolventes.....	21
3.2. Reactivos.....	21
3.3. Aparatos y montajes.....	23
3.3.1. Montaje de reflujo para la síntesis de ligandos base de Schiff.....	23
3.3.2. Columna cromatográfica para la purificación de los compuestos organometálicos.....	24
3.3.3. Sistema de secado de disolventes.....	25
3.3.4. Línea Schlenk.....	26
3.3.5. Sistema de filtrado bajo atmósfera inerte.....	27
3.3.6. Montaje requerido en la síntesis de compuestos ciclometalados.....	28
3.4. Técnicas de caracterización.....	29
3.4.1. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).....	29

3.4.2. Espectroscopia de Infrarrojo (FT-IR).....	29
3.4.3. Espectroscopia de Masas.....	29
4. Experimental. Síntesis de los compuestos.....	30
4.1. Obtención de los ligandos imina a-e.....	30
Procedimiento general.....	31
Caracterización de los ligandos.....	33
4.2. Síntesis de los compuestos de rutenio.....	35
Procedimiento 1.....	35
Caracterización de los compuestos ciclotmetalados .....	36
Procedimiento 2.....	38
5. Discusión de resultados.....	40
5.1. Estudio de los ligandos obtenidos a-e.....	40
5.1.1. Ligando a.....	40
5.1.2. Ligandos b- e.....	43
5.2. Estudio de los compuestos derivados de rutenio de los ligandos a-e.....	53
6. Conclusiones.....	66
6.1. Conclusiones.....	66
6.2. Conclusions.....	68



## RESUMEN

El objetivo del presente Trabajo Fin de Grado es la obtención de compuestos que puedan actuar como metalofármacos anticancerígenos derivados del fragmento Ru(*p*-cimeno), que se han postulado en la bibliografía como una alternativa a los tradicionales compuestos de platino.

Para ello, se ha llevado a cabo en primer lugar la síntesis de distintos ligandos base de Schiff (ligandos a-e) por reacción de condensación entre aminas primarias y aldehídos, presentando ambos tipos de moléculas orgánicas diferentes sustituyentes, y centrandose principalmente el interés en el estudio de aquellas que presenten en su estructura un éter corona, debido a la capacidad de éstos para alojar iones de distinto radio en su interior.

Seguidamente se estudió la síntesis, a partir de bis(dicloro(*p*-cimeno)rutenio(II)), de diferentes compuestos organometálicos de rutenio derivados de dichos ligandos con potencial actividad antitumoral, empleando dos métodos sintéticos con el fin de conseguir, por un lado, que los ligandos base de Schiff experimentaran una reacción de ciclometalación a la hora de enlazarse al rutenio, formando un anillo quelato con un enlace  $\sigma$  Ru-C, y, por otro, que los ligandos base de Schiff coordinaran al rutenio sin ciclometalar, formando un anillo quelato con enlaces Ru-heteroátomo. Las rutas sintéticas han precisado la utilización de acetato de sodio, actuando como base, o de triflato de plata, para abstraer ligandos cloro de la esfera de coordinación del metal.

La determinación estructural de los distintos compuestos se ha llevado a cabo mediante espectrometría de masas, espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  y DEPT-135, y en determinados casos FT-IR.

**Palabras Clave:** metalofármacos anticancerígenos; Ru(*p*-cimeno); bases de Schiff; amina primaria; aldehído; éter corona; bis(dicloro(*p*-cimeno)rutenio(II)); compuestos organometálicos; rutenio; antitumoral; ciclometalación; coordinar; anillo quelato; heteroátomos; triflato de plata; esfera de coordinación.

## RESUMO

O obxectivo do presente Traballo Fin de Grao é a obtención de compostos que poidan actuar como metalofármacos anticanceríxenos derivados do fragmento Ru(*p*-cimeno), que son postulados na bibliografía como unha alternativa ós tradicionais compostos de platino.

Para elo, levouse a cabo en primeiro lugar a síntese de distintos ligandos base de Schiff (ligandos a-e) por reacción de condensación entre aminas primarias e aldehídos, presentando os dous tipos de moléculas orgánicas diferentes substituíntes, e centrando principalmente o noso interese no estudo daquelas que presenten na súa estrutura un éter coroa, debido á capacidade destes para aloxar ións de distinto radio na súa cavidade.

Entón estudouse a síntese, a partir de bis(dicloro(*p*-cimeno)rutenio(II)), de diferentes compostos organometálicos de rutenio derivados dos devanditos ligandos con potencial actividade antitumoral, seguindo dous métodos sintéticos co fin de acadar, por un lado, que os ligandos base de Schiff experimentaran unha reacción de ciclometalación para enlazarse ao rutenio, formando un anel quelato con un enlace  $\sigma$  Ru-C, e por outro, que os ligandos bases de Schiff coordinaran ao rutenio sen ciclometalar, formando un anel quelato con enlaces Ru-heteroátomo. As rutas sintéticas precisaron a utilización de acetato de sodio, actuando como base, ou de triflato de prata, co fin de abstraer os ligandos cloro da esfera de coordinación do metal.

A determinación estrutural dos distintos compostos levouse a cabo mediante espectrometría de masas, espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  e DEPT-135, e en certos casos FT-IR.

**Palabras Clave:** metalofármacos anticanceríxenos; Ru(*p*-cimeno); bases de Schiff; amina primaria; aldehído; éter coroa; bis(dicloro(*p*-cimeno)rutenio(II)); compostos organometálicos; rutenio; antitumoral; ciclometalación; coordinar; anel quelato; heteroátomos; triflato de prata; esfera de coordinación.

## ABSTRACT

The objective of this Final Degree Project is to obtain compounds that can act as anticancer metallodrugs derived from the Ru(*p*-cymene) fragment, which have been postulated in the bibliography as an alternative to the traditional platinum compounds.

The project has been developed in two parts. Firstly, the synthesis of different Schiff base ligands (ligands **a-e**) was carried out by condensation reaction between primary amines and aldehydes, both types of organic molecules presenting different substituents, and mainly focusing our interest on the study of those that present a crown ether group in its structure, due to their capacity to accommodate ions of different radius in its cavity.

Secondly, the synthesis of different ruthenium organometallic compounds with potential antitumor activity was studied, using bis(dichloro(*p*-cymene)ruthenium(II)) as starting product, according with two synthetic methods in order to achieve, on the one hand, that the Schiff base ligands undergo a cyclometallation reaction in which a quelate ring with a  $\sigma$  Ru-C bond is formed, and on the other hand, that the Schiff base ligands coordinate to ruthenium without cyclometalation and give rise to a quelate ring with Ru-heteroatom bonds. The synthetic routes have needed the presence of sodium acetate, acting as a base, and silver triflate, to eliminate chloro ligands from the ruthenium coordination sphere

The structural determination of the different compounds is carried out by mass spectrometry,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -  $\{^1\text{H}\}$  and DEPT-135 NMR spectroscopy, and in certain cases FT-IR.

**Keywords:** anticancer metalworking drugs; Ru(*p*-cymene); Schiff bases; primary amine; aldehyde; crown ether; bis(dichloro(*p*-cymene)ruthenium(II)); organometallic compounds; ruthenium; antitumor; cyclometalation; coordinate; chelate ring; heteroatoms; silver triflate; coordination sphere.



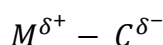
# 1. Introducción.

---

## 1.1. Química organometálica.

La necesidad de buscar solución a diversos problemas de salud generados a consecuencia de la dinámica actual de la sociedad moderna, ha suscitado el desarrollo de nuevos fármacos con los cuales se pueda atender a dichos problemas de una manera eficiente y eficaz. En este contexto la **química organometálica** se presenta como una interesante herramienta para el diseño de nuevos compuestos que presentan propiedades que pueden ser aprovechadas en el campo de la farmacología.

La química organometálica se centra en el estudio de compuestos en los cuales, por definición, encontramos en su estructura al menos un enlace carbono-metal.<sup>1</sup> El término ‘organometálico’ se usa generalmente para definir a un compuesto que presenta un enlace covalente de tipo  $\sigma$  M-C polarizado, de forma que la carga parcial positiva se localice sobre el metal, y la parcial negativa sobre el átomo de carbono<sup>2</sup>.



El metal en este tipo de compuestos es, por tanto, menos electronegativo que el carbono (el valor de electronegatividad del átomo de carbono se estima en 2,55 unidades en la escala de Pauling). Un término empleado para referirnos a estas especies, en concreto a la parte orgánica, es la **hapticidad**, que definimos como el número de átomos de carbono del ligando orgánico que se unen al metal; por ejemplo, un compuesto en el que el ligando orgánico se enlaza al metal a través de un único átomo de carbono, presentando así un único enlace metal-carbono, se denomina ‘monohapto’,  $\eta^1$ =hapto 1.<sup>3</sup>

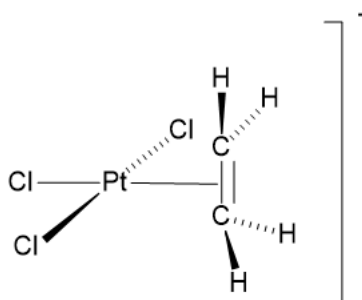
---

<sup>1</sup> Ricardo Rafael Contreras, José N. Aranguren, Fernando Bellandi, Ángel Gutierrez. *Scientific Journal from the Experimental Faculty of Sciences at the University of Zulia*, **2012**. 15-24.

<sup>2</sup> Omae, I. *Applications of Organometallic Compounds*, Ed. John Wiley & Sons: Chichester, **1998**. p.1.

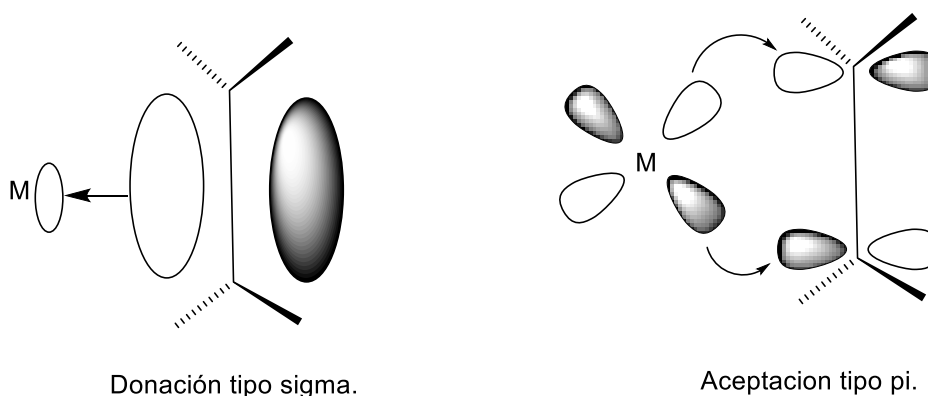
<sup>3</sup> Peter Craig. *Organometallic Compounds in the Environment*, Second Edition, Ed. Wiley: Montfort University, Leicester, UK, **2003**. Capítulo 1.3.

El primer compuesto organometálico del cual se tiene conocimiento, fue sintetizado en 1827 por **W. C. Zeise**<sup>4</sup>.



**Ilustración 1. Sal de Zeise, sintetizada por primera vez 1827.**

Esta sal de Zeise (**ilustración n°1**) es el primer compuesto que contiene una molécula orgánica unida al metal, en donde los electrones  $\pi$  del orbital enlazante del etileno, se ceden a un orbital vacante del metal, al mismo tiempo que se produce una retrodonación por parte del metal hacia el orbital  $\pi$  antienlazante vacío del etileno<sup>5</sup>.



**Ilustración 2. La retrodonación  $\pi$  por parte de un orbital d del metal a un orbital vacío  $\pi^*$  del ligando, debilita el enlace C-C en ligando  $C_2H_4$ .**

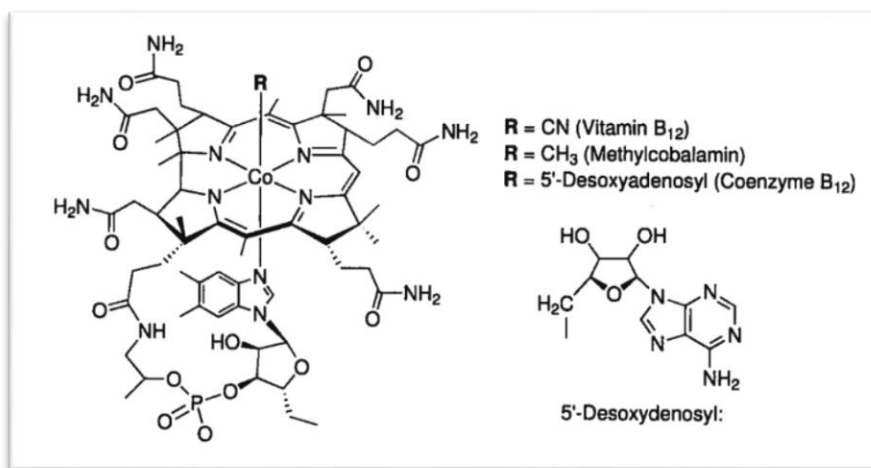
En estrecha relación con la química organometálica también está actualmente muy presente la **química bioorganometálica**, en la cual se persigue la búsqueda de complejos que tengan relevancia en el contexto biológico. De manera que los complejos que sean farmacológicamente activos, lo son bien porque constituyen el sitio activo de

<sup>4</sup> W. C. Zeise. *Ann. Journal of Physical Chemistry*, **1831**. 21, 497. A translation of excerpts from this paper can be found in *Classics in Coordination Chemistry, Part2*, G.B. Kauffman, Ed. Dover: New York, **1976**. 21-37.

<sup>5</sup> Gary O. Spessard, Gary L. Miessler. *Organometallic Chemistry*, Second Edition, Ed. Oxford University Press: New York, **2010**. Capítulos 1.2 y 1.3.

una metaloenzima, contienen co-ligandos de interés biológico, o porque pueden ser usados como receptores, sensores o sondas para biomoléculas.

Dentro de los complejos organometálicos que nos podemos encontrar en la naturaleza probablemente el más conocido sea el que forma el cobalto con el cofactor B<sub>12</sub>. El aislamiento y la caracterización estructural de la vitamina B<sub>12</sub> (**ilustración n°3**) en 1948, y la posterior identificación de las formas biológicamente activas de la metilcobalamina y el coenzima B<sub>12</sub>, suponen el inicio de la historia de química bioorganometálica. La estructura cristalina de la vitamina B<sub>12</sub> fue determinada mediante rayos X por Dorothy Crowfoot Hodgkin en 1956, quien recibió el premio Nobel en 1964 por su trabajo en el campo de la caracterización cristalográfica de moléculas<sup>6</sup>.



**Ilustración 3. Estructura de la vitamina B<sub>12</sub>.**

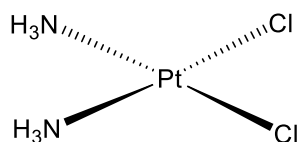
## 1.2. Metalofármacos antitumorales: Compuestos organometálicos como fármacos antitumorales.

Muchos complejos que tienen como base de su estructura metales de transición forman parte de una gran variedad de compuestos con aplicaciones quimioterapéuticas, los cuales se usan en gran medida en el ámbito clínico como agentes antitumorales y antivirales. El interés en esta clase estructural de compuestos tiene su origen en la década de los 60, con el logro alcanzado por parte de Barnett Rosenberg sobre la inhibición de la división celular de bacterias a partir de compuestos de platino<sup>7</sup>.

<sup>6</sup> Heinz-Bernhard Kraatz, Nils Metzler-Nolte. *Concepts and Models in Bioinorganic Chemistry*, Ed. WILEY-VCH: Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2006**. Capítulos 6.1 y 6.2.

<sup>7</sup> Rosenberg, B., Van Camp, L., Trosko, J.E., Mansour, V.G. *Platinum compounds: a new class of potent antitumor agents*, *Nature*, **1969**. 222, 385-386.

El primer medicamento de un metal de transición que se introdujo para el tratamiento del cáncer fue el **cisplatino** [*cis-diaminodicloroplatino(II)*]. Esta molécula inorgánica, que se caracteriza por su gran sencillez estructural como se muestra en la **ilustración n°4**, es altamente efectiva para el tratamiento del cáncer testicular y ovárico, y también se emplea contra otros carcinomas como son el de vejiga, cabeza y cuello, y algunos encontrados en células del pulmón.<sup>8</sup>



**Ilustración 4. Estructura del cisplatino, empleado como medicamento antitumoral desde 1978 hasta la actualidad.**

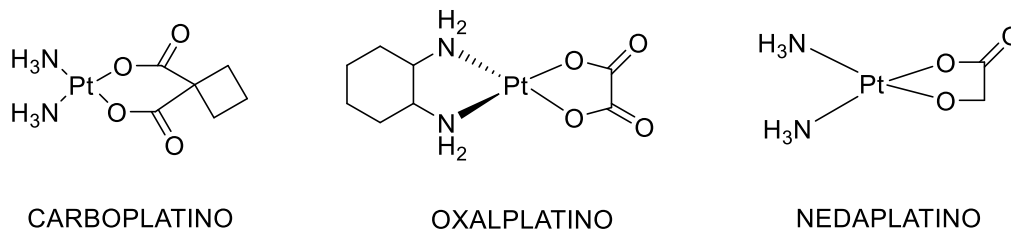
A pesar de ello, su utilidad clínica está limitada a un rango relativamente estrecho de tumores debido a los efectos secundarios que originan, como por ejemplo: vómitos, náuseas, reacciones de hipersensibilidad, azoospermia, neurotoxicidad y nefrotoxicidad, esto último es consecuencia de que los medicamentos a base de platino no tienen especificidad e interaccionan con el ADN sin distinguir las células sanas de las enfermas<sup>9</sup>, así como también adquiere gradualmente resistencia celular a la terapia, lo cual limita su aplicación.

Estas limitaciones han impulsado la búsqueda de agentes antitumorales alternativos que sean más efectivos y menos tóxicos. De todos ellos, solo unos pocos han sido aprobados para su administración médica. Son análogos al cisplatino compuestos como, **carboplatino** [*cis-diaminociclo-butadianocarboxilato-platino(II)*], **oxalplatino** [(1*R*,2*R*-diaminociclohexano)oxalato-platino(II)](1,2-diaminociclohexano=*DACH*)} y **nedaplatino** [*cis-diaminoglicolato-platino(II)*] los cuales se muestran a continuación (**ilustración n°5**).

<sup>8</sup> Viktor Brabec, Olga Nováková. *Drug Resistance Updates*. Elsevier., **2006**. 111-122.

<sup>9</sup> Mario Kubanik, Wolfgang Kandioller, Kunwoo Kim, Robert F.Anderson, Erik Klapproth, Michael A. Jakupec, Alexander Roller, Tilo Söhnel, Bernhard K. Keppler and Christian G. Hartinger. *Royal Society of Chemistry*. Dalton Trans., **2016**. 45, 13091.





**Ilustración 5. Estructura del carboplatino, oxalplatinato y nedaplatino, compuestos alternativos al cisplatino<sup>10</sup>.**

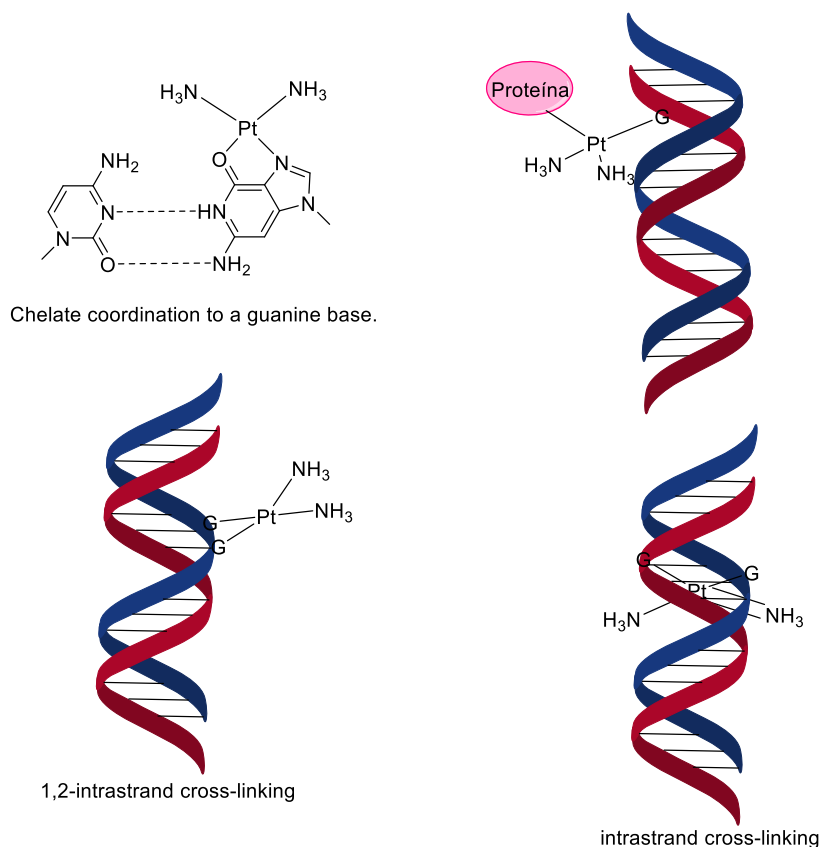
El **carboplatino** ha llegado a ser el compuesto análogo al cisplatino más usado, se dispone de éste en el Reino Unido desde 1990<sup>11</sup>. En su estructura los ligandos cloro han sido reemplazados por el ligando bidentado 1,2-ciclobutanodicarboxilato, más resistente a la hidrólisis, lo que permite que una mayor cantidad de él pueda alcanzar al ADN. Este compuesto presenta menos efectos secundarios, como por ejemplo, menor nefrotoxicidad, aunque produce un mayor descenso en el número de plaquetas.<sup>12</sup> Las diferencias en cuanto a toxicidad entre ambos se deben a las propiedades cinéticas y termodinámicas propias de cada compuesto, el carboplatino tiene un tiempo de vida media de descomposición mucho mayor ( $t_{1/2}=30\text{h}$ , *versus* 2h para el cisplatino).

Aspectos clave del mecanismo, tanto para el cisplatino y carboplatino, incluyen la pérdida de los iones cloruro una vez que el compuesto neutro está dentro de la célula, conversión a la forma acuosa de los compuestos, y formación de enlace covalente al ADN, ARN y proteínas, con la subsecuente muerte celular, mediante una combinación de apoptosis y necrosis. A continuación se muestran posibles formas de enlace del cisplatino al ADN:

<sup>10</sup> Teni Boulikas. *Cancer Therapy*, **2007**. Vol 5, 349-376.

<sup>11</sup> Wolfgang Kaim, Brigitte Schwederski. *Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life. An Introduction and Guide*. Ed. John Wiley & Sons: Ltd. Baffins Lane, Chichester, West Sussex England, **1994**. Capítulo 19.

<sup>12</sup> M. Vallet; J. Faus; E. García; J. Moratal. *Introducción a la química bioinorgánica*, Ed. Síntesis: Madrid, **2003**. Capítulo 19.3

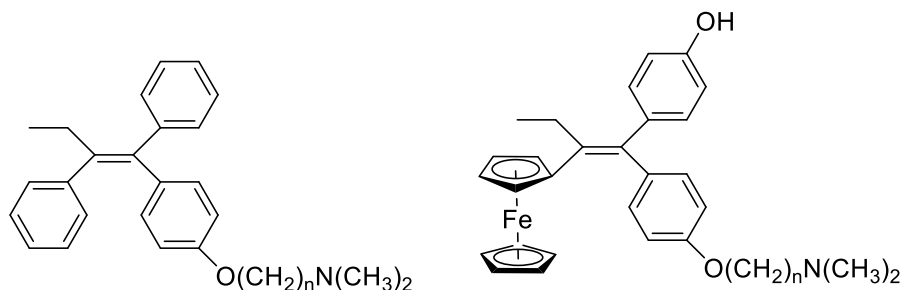


**Ilustración 6. Posibles formas de enlace entre  $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2^{2+}$  y guanósina en la doble hélice del ADN.**

Como consecuencia de sus características químicas (estructura/reactividad), los compuestos plano-cuadrados de platino (II) no ofrecen muchas posibilidades para racionalizar y diseñar nuevos fármacos. Los compuestos organometálicos, sin embargo, ofrecen una variedad de estructuras, desde lineal hasta octaédrica, pasando por la plano-cuadrada y tetraédrica, y una estereoquímica muy variada, especialmente en el caso octaédrico, donde las seis posiciones de coordinación ofrecen la posibilidad de acomodar seis ligandos diferentes.

Un aspecto muy interesante es que se ha encontrado que muchos derivados organometálicos que tradicionalmente vienen siendo utilizados en catálisis homogénea, tienen aplicaciones en química medicinal. El propio ferroceno y sus análogos de rutenio y cobalto, presentan propiedades medicinales muy interesantes, y existen diversos estudios de su actividad *in vitro* e *in vivo* contra el cáncer. Lo interesante del ferroceno es la posibilidad de generar una gran familia de derivados, obtenidos mediante reacciones de sustitución sobre el anillo de ciclopentadienilo; de esta manera se ha planteado una estrategia interesante, que es incorporar como sustituyentes moléculas

que posean intrínsecamente propiedades medicinales. Un ejemplo de este tipo es el **tamoxifeno (ilustración n°7. Izq.)**, medicamento utilizado en la hormonoterapia del cáncer de mama.



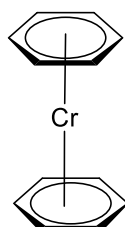
**Ilustración 7. Izq. Tamoxifeno (Medicamento anticáncer); Dcha. Hidroxi-Ferrocifeno.**

El compuesto de hidroxi-ferrocifeno (**ilustración n°7.Dcha.**) obtenido a partir del HO-tamoxifeno y ferroceno, es menos tóxico que el tamoxifeno *in vivo*<sup>13</sup>.

Otra familia de compuestos, con interesantes aplicaciones como fármacos antitumorales, son los complejos organometálicos de rutenio(II) con **ligandos areno**, que pasamos a discutir a continuación, los cuales representan a un grupo relativamente nuevo de compuestos que muestran tanto *in vivo* como *in vitro* una alta actividad antitumoral, y algunos compuestos están actualmente siendo sometidos pruebas clínicas.

### **1.3. Compuestos organometálicos de rutenio con ligandos areno: Aplicaciones como fármacos antitumorales.**

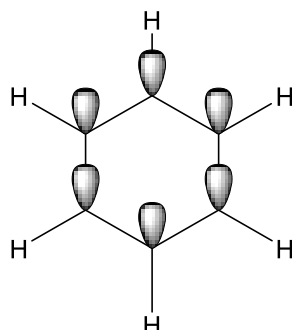
Los compuestos organometálicos con hexahaptoligandos presentan 2 posibles configuraciones: **estructuras sándwich** o **semisándwich**. Estas especies se caracterizan por su alta estabilidad, debido a que, entre otras causas, generalmente cumplen la regla de los 18 electrones.



**Ilustración 8. Estructura del bis(areno)cromo.**

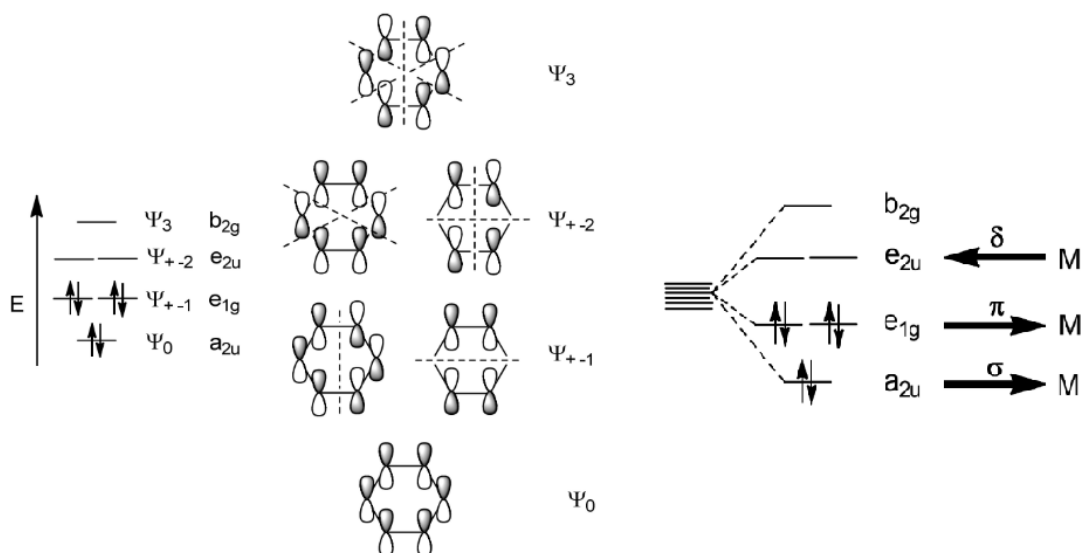
<sup>13</sup> Anne Vessières, Cyril Corbet, Jan Martin Heldt, Nicolas Lories, Nathalie Jouy, Iónna Laios, Guy Leclercq, Gérard Jaouen, Robert -Alain Toillon. *Journal of Inorganic Biochemistry* 104, 2010. 503-511.

En el ejemplo anterior, los ligandos areno aportan 6 electrones cada uno, que junto con los 6 electrones pertenecientes al cromo suman los 18 electrones correspondientes a la especie organometálica que se muestra en la **ilustración n°8**.



**Ilustración 9. Estructura del benceno; los orbitales p que forman el esqueleto  $\pi$  aparecen sombreados en la imagen.**

El benceno presenta un esqueleto  $\sigma$  en donde cada átomo de C se une a 2 átomos de C y a uno de H a través de una hibridación  $sp^2$ . Además cada átomo de C presenta en el plano perpendicular a dicho esqueleto  $\sigma$  un orbital p vacante, originando así un esqueleto  $\pi$  formado por 6 orbitales p, (**ilustración n°9**), llevándose a cabo la interacción entre el metal y el ligando areno a través de dicho esqueleto  $\pi$ .



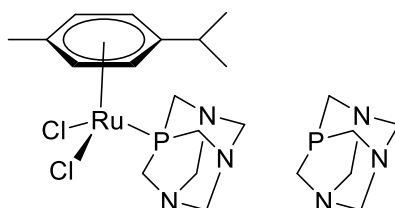
**Ilustración 10. Diagrama energético de orbitales moleculares resultantes de hacer combinaciones lineales de los orbitales atómicos p del benceno. Se observa como a medida que aumenta el número de planos nodales, aumenta también el contenido energético.**

En el diagrama de la **ilustración 10** se muestra la disposición de los 6 electrones de la nube  $\pi$  en los 3 orbitales de menos contenido energético. Los orbitales de menor energía enlazantes ceden carga al metal, y éste retroceda carga a un orbital vacante

antienlazante, siendo esta la razón por la que el ligando areno pierde su aromaticidad al enlazarse al metal (la retrodonación de simetría  $\delta$  no compensa la donación  $\sigma$  y  $\pi$ ).

En los últimos años se ha abierto un campo de estudio centrado en el estudio de **compuestos organometálicos de rutenio**, derivados de ligandos areno, que presentan propiedades óptimas para su aplicación como metalofármacos. Estos compuestos de rutenio presentan baja toxicidad, y son capaces de reproducir el enlace que establece el hierro a moléculas biológicamente significativas, aprovechando así los mecanismos que el cuerpo humano ha desarrollado para el transporte no tóxico del hierro. Se estima que la posibilidad de enlace del rutenio a la transferrina sérica (proteína transportadora específica del hierro en plasma de humanos y mamíferos) o a la albumina, similar al hierro, puede ser la causa de este efecto. Este tipo de uniones son cruciales para el mecanismo antitumoral de las especies de rutenio, pues las células cancerosas requieren más abundancia de hierro para reproducirse, por lo cual al sustituir el hierro por rutenio, la velocidad de crecimiento celular debería disminuir. A pesar de presentar menos citotoxicidad que los derivados de platino, son mejor tolerados *in vivo*. Incluso los compuestos de Ru(III) pueden utilizarse como profármacos, y reducirse hasta Ru(II) en el medio canceroso, donde el bajo nivel de oxígeno (estado de hipoxia celular) permite su activación por reducción.

El siguiente derivado organometálico de rutenio, denominado como  $[(p\text{-cymene})\text{RuCl}_2(\text{pta})](\text{pta}=1,3,5\text{-triazaza-7-fosfotriciclo}[3.3.1.1]\text{decano})$ , es de especial interés debido a su capacidad para dañar selectivamente a células en estado de hipoxia.

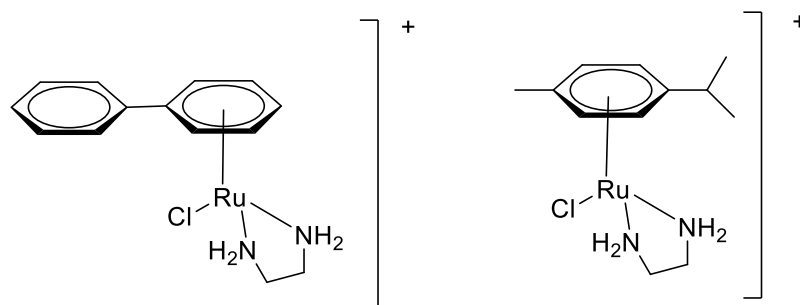


**Ilustración 11.  $[(p\text{-cymene})\text{RuCl}_2(\text{pta})]$  y ligando PTA.**

Las células hipóxicas tienen un pH ligeramente más bajo que las células normales, y esta característica se comparte entre muchas células en estado de cáncer. *In vitro*, los complejos de rutenio destruyen las células cancerosas mientras que casi no se observan efectos en las células sanas. Este comportamiento fue atribuido al ligando *pta*, el cual puede ser protonado a pH bajo, siendo considerada su forma protonada el agente activo.

El mecanismo de acción de los compuestos antitumorales de rutenio no se comprende en su totalidad, pero se supone que para ciertas especies, similares a los complejos de platino, los ligandos cloro son sustituidos por agua *in vivo*, y posteriormente se experimenta una sustitución por las nucleobases del ADN.<sup>14</sup> Diversos compuestos de rutenio han mostrado su capacidad por inhibir la replicación del ADN, enlazarse al ADN nuclear y reducir la síntesis del ARN, todo lo cual es consistente con el enlace por parte del ADN a estos compuestos *in vivo*.

Así por ejemplo, se ha demostrado que los compuestos de Ru(II) con ligandos areno y etilendiamina, en los cuales el derivado de areno es un bifenilo o *p*-cimeno (**ilustración nº12**), muestran una gran preferencia a enlazarse a residuos de guanina en la doble hélice del ADN. Los enlaces  $\pi$  del fragmento ( $\eta^6$ -areno)-Ru(II) en el complejo monofuncional  $[(\eta^6\text{-areno})\text{Ru(II)(en)(Cl)}]^+$  son inertes frente a la hidrólisis, pero el enlace cloruro se pierde fácilmente y el complejo se transforma en la correspondiente, y más reactiva, especie acuosa.



**Ilustración 12. Complejos de rutenio con ligandos areno bifenilo y *p*-cimeno respectivamente.**

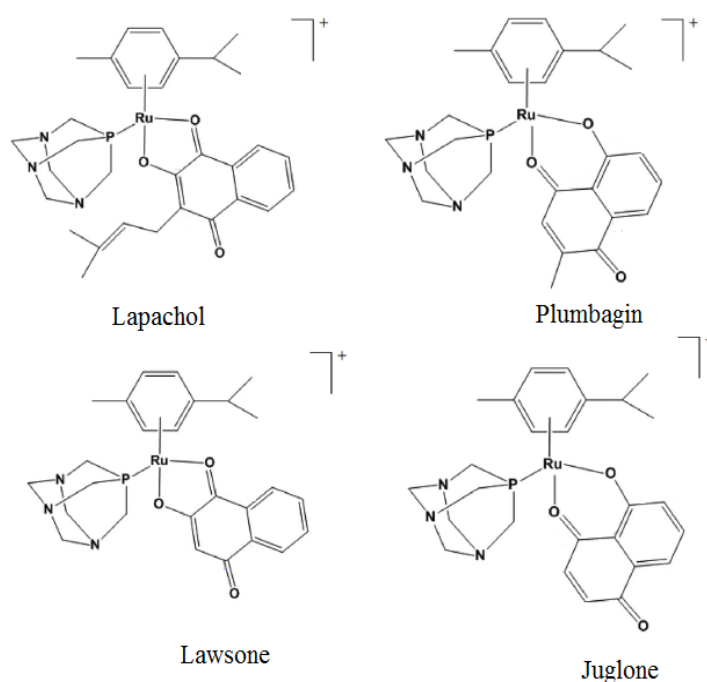
Se ha comprobado por ejemplo, aunque el mecanismo no se ha determinado claramente, que los complejos que contienen el ligando *p*-cimeno que posee grupos metilo e isopropilo como sustituyentes, destruyen la conformación y desestabilizan térmicamente la doble hélice de ADN, distintivamente más que otros aductos de areno-Ru(II)<sup>7</sup>.

La baja toxicidad de los complejos de rutenio en relación con los de platino ha sido ratificada debido a su capacidad por acumularse explícitamente en los tejidos cancerosos. La alta especificidad de estos compuestos por sus objetivos celulares podría estar relacionada a la captación selectiva por el tumor en comparación con la misma por

<sup>14</sup> Leila Tabrizi, Hossein Chiniforoshan. *Journal of Organometallic Chemistry*, **2016**. 211-220.

los tejidos sanos, y de acuerdo también con la anteriormente mencionada activación por reducción a especies citotóxicas dentro del tumor.

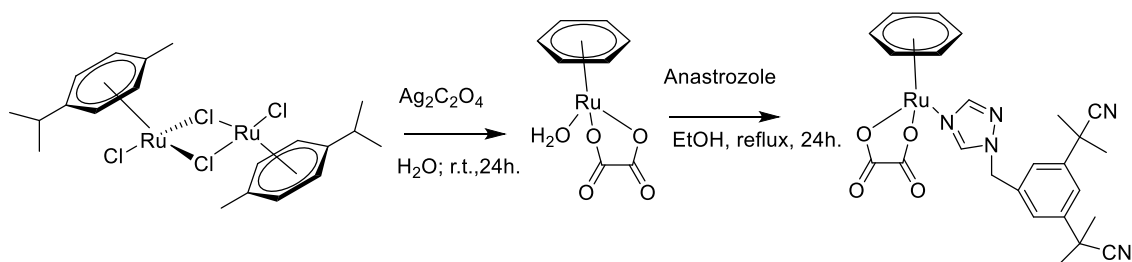
El estudio de este tipo de especies de rutenio con ligandos areno, se ha centrado principalmente en aquellos que presentan en su estructura ligandos quelatantes que poseen átomos donadores de oxígeno, nitrógeno o fósforo. Ejemplos de compuestos con ligandos quelatantes con átomos donadores de oxígeno lo constituyen las **naftoquinonas (ilustración n°13)**, clase de compuestos naturales y sintéticos extensivamente investigados debido a sus diversas aplicaciones farmacológicas<sup>14</sup>.



**Ilustración 13. Ejemplos de naftoquinonas con ligandos aniónicos O,O-bidentados, usadas en química médica.**

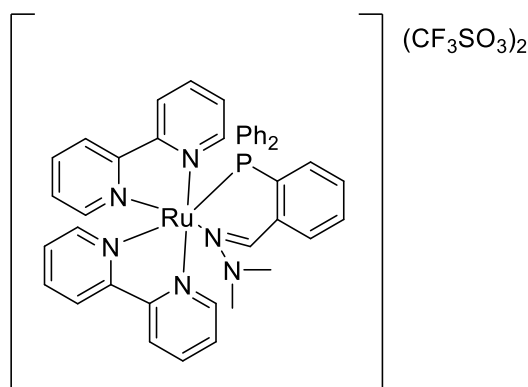
Otro ejemplo de compuestos que presentan ligandos dadores O-O nos lo encontramos en el estudio de compuestos para el tratamiento de ciertos cáncer de mama RE+ (estrógeno receptivos positivos), en donde el papel de la enzima aromatasa juega una función fundamental en la catálisis de la síntesis de estrógenos a partir de andrógenos. La función de interés antitumoral se consigue al formar compuestos como el que se muestra en la **ilustración n°14** que contengan inhibidores de la aromatasa enlazados rutenio, como lo es el anastrozole<sup>15</sup>.

<sup>15</sup> Golara Golbaghi, Mohammad Mehdi Haghdoost, Debbie Yancu, Yossef López de los Santos, Nicolas Doucet, Shunmoogum A.Patten, J.Thomas Sanderson and Annie Castonguay. *Organometallics*, **2019**. 38, 702-711.



**Ilustración 14. Síntesis de un compuesto de coordinación para el tratamiento de mama a partir de la sal de rutenio  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Cl}_2]_2$ .**

En el grupo QUIMOLMAT2, en donde se realizó este trabajo fin de grado, una de las líneas de investigación se centra en la síntesis de nuevos compuestos de rutenio con ligandos quelatantes, así como el estudio de sus propiedades como posibles fármacos antitumorales. Dentro de la gran variedad de especies preparadas en el grupo destaca el derivado de rutenio de la **ilustración n°15**, que resulta ser un compuesto de coordinación de rutenio que presenta en su estructura un ligando imina que se coordina al centro metálico a través de los heteroátomos de nitrógeno y fósforo, y que ha mostrado buenos valores de toxicidad *in vitro*, similares a los valores de *cis*-platino para diferentes líneas celulares, así como una baja toxicidad *in vivo* en estudios realizados con pez cebra<sup>16</sup>.

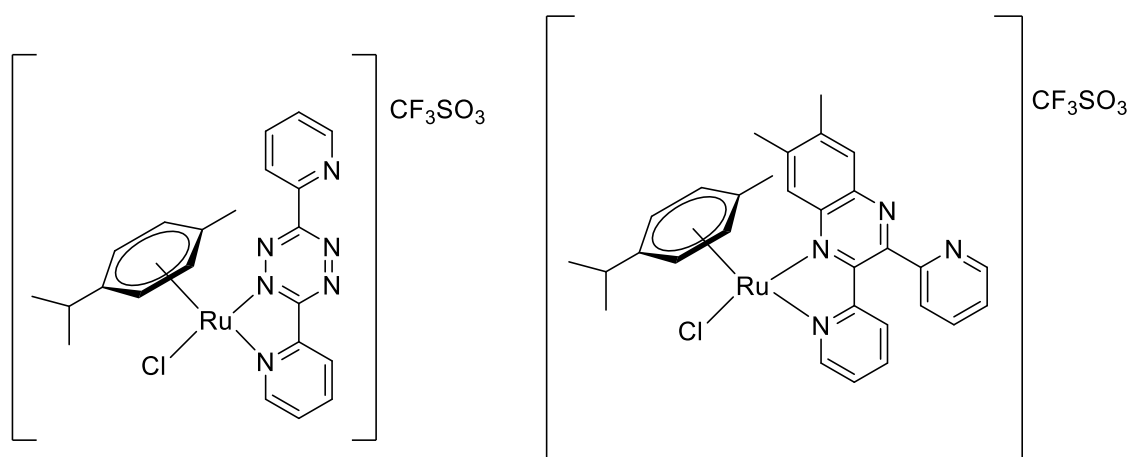


**Ilustración 15. Estructura de un compuesto de Ru con ligandos donadores N y P, sintetizado por el grupo Quimolmat2.**

<sup>16</sup> O.A. Lenis –Rojas, A. R. Fernandes, C. Roma-Rodrigues, P.V. Baptista, F. Marques, D. Pérez-Fernández, J. Guerra-Varela, L. Sánchez, D. Vázquez-García, M. López Torres, A. Fernández y J. J. Fernández. *Royal Society of Chemistry. Dalton Trans.*, **2016**. 45, 19127.



Sin embargo, esta especie no es un derivado organometálico, sino un compuesto de coordinación, por lo que en dicho grupo se abrió una nueva vía de estudio de especies organometálicas de rutenio, que presentaran en su estructura diferentes ligandos funcionalizados que pudieran aportar propiedades interesantes al compuesto, algunos de los cuales han arrojado resultados prometedores en estudios *in vitro* e *in vivo* ya realizados. Destacamos la obtención de dos compuestos antitumorales derivados de p-cimeno de carácter organometálico no citotóxicos *in vivo*, que se muestran a continuación en la **ilustración n°16**<sup>17</sup>.



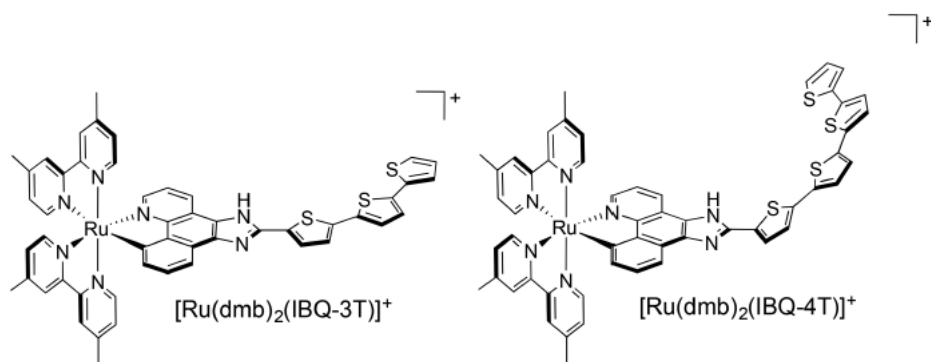
**Ilustración 16. Compuestos organometálicos de rutenio derivados de paracimeno.**

Dentro de la familia de los compuestos organometálicos, se encuentran enmarcados los compuestos **ciclometalados**. Un compuesto **ciclometalado** es aquel que contiene un anillo quelato, constituido por dos enlaces contiguos, por una parte un enlace  $\sigma$  metal-carbono y, por otra parte un enlace coordinado entre el centro metálico y un heteroátomo<sup>18</sup>. Recientemente se ha comprobado que compuestos ciclometalados de rutenio (**ilustración n° 17**) actúan como agentes citotóxicos o fotocitotóxicos altamente selectivos en el tratamiento de la leucemia<sup>19</sup>.

<sup>17</sup> Óscar A. Lenis-Rojas, M. Paula Robalo, Ana Isabel Tomaz, Andreia Carvalho, Alexandra R. Fernandes, Fernanda Marques, Mónica Folgueira, Julián Yáñez, Digna Vázquez García, Margarita López Torres, Alberto Fernández, y Jesús J. Fernández. *Inorganic Chemistry*, **2018**, 57, 13150-13166.

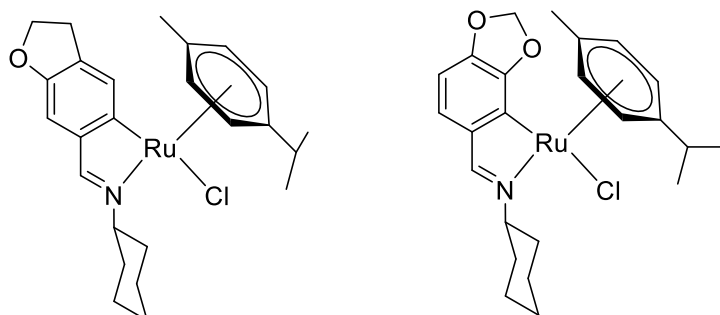
<sup>18</sup> Jorge Lado Sanjurjo, *Diseño y propiedades de compuestos heterolépticos derivados de Ru ( $\eta^6$ -p-cimeno)*, Tesis Doctoral. A Coruña, **2018**. 24-35.

<sup>19</sup> Goutam Ghosh, Katsuya L. Colón, Anderson Fuller, Tariq Sainuddin, Evan Bradner, Julia McCain, Susan M. A. Monro, Huimin Yin, Marc W. Hetu, Colin G. Cameron and Sherri A. McFarland. *Inorganic Chemistry*, **2018**, 57, 7694-7712.



**Ilustración 17. Compuestos ciclometalados de Rutenio en vías de desarrollo para el tratamiento de la leucemia.**

No obstante, son pocos los ejemplos recogidos de compuestos ciclometalados derivados de rutenio, y que hayan mostrado aplicaciones como agentes antitumorales, por lo que se abre una vía interesante de estudio en este caso, debido a la gran variedad estructural de especies que se pueden preparar. Dentro de este contexto, el grupo QUIMOLMAT2 ha abierto una nueva línea de investigación en la que se han preparado derivados ciclometalados de rutenio, con diversos ligandos imina diferentemente sustituidos, como los que se muestran en la siguiente figura:

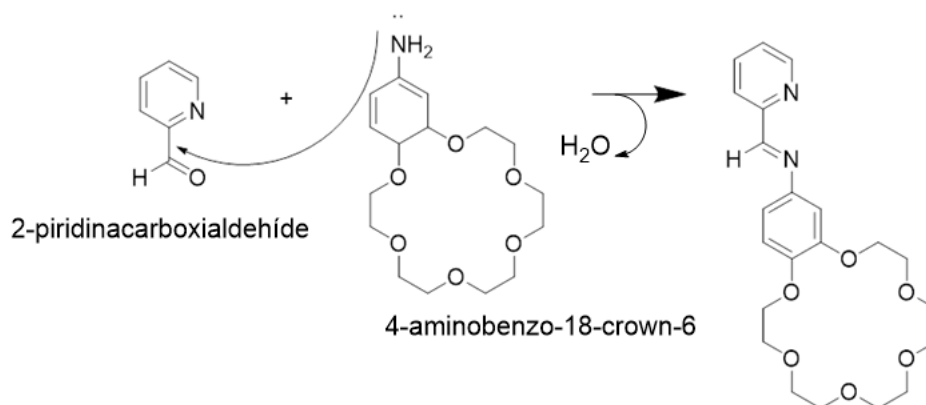


**Ilustración 18. Compuestos ciclometalados obtenidos en el trabajo experimental realizado por Jorge Lado Sanjurjo.**

## 1.4. Ligandos de interés en la síntesis de compuestos organometálicos con potencial actividad antitumoral.

### 1.4.1. Ligandos imina.

Todas las **iminas** tienen un doble enlace C=N y se forman cuando cualquier amina primaria reacciona con un aldehído o cetona bajo condiciones apropiadas, por ejemplo la 2-piridinacarboxialdehído con 4-aminobenzo-18-corona-6:



### Ilustración 19. Ataque nucleófilo de la amina al aldehído formándose la imina.

En primer lugar la amina ataca al aldehído, formándose el intermedio conocido como hemiacetal. Las aminas son buenos nucleófilos para los grupos carbonilos, y los aldehídos y las cetonas son electrofílicas.

Las iminas son inestables con respecto a los compuestos de carbonilo y amina de partida, y deben ser sintetizadas mediante un método que permita la eliminación del agua de la mezcla de reacción. Por lo general las iminas son lo suficientemente estables como para ser aisladas sólo si el C o N del enlace imínico soportan un sustituyente aromático. Además, se caracterizan por hidrolizarse fácilmente al compuesto carbonílico y la amina de partida en medio acuoso ácido, de hecho muchas iminas pueden ser hidrolizadas por agua sin que sea necesaria una catálisis básica o ácida.<sup>20</sup>

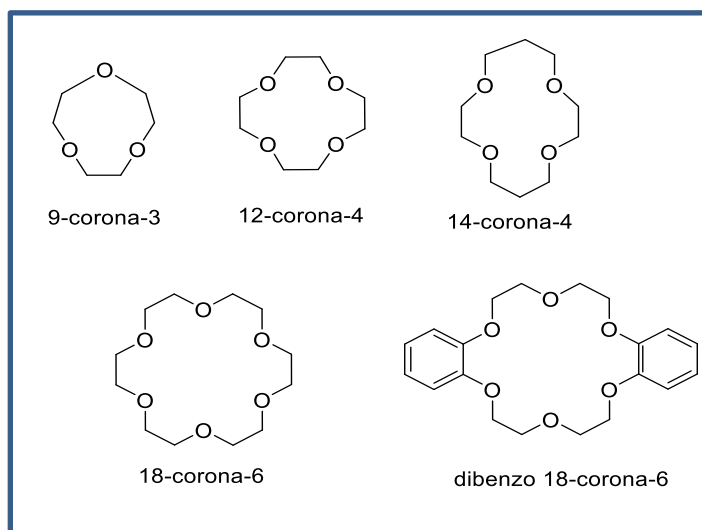
#### 1.4.2. Ligandos éter corona.

Dentro de los ligandos polidentados cerrados, conocidos éstos como macrociclos nos encontramos con los **éteres corona** y sus análogos. Los primeros éteres-corona sintéticos fueron sintetizados por Pedersen en 1960. Los átomos dadores son oxígeno (tipo éter) que presentan gran capacidad para coordinar iones alcalinos y alcalinotérreos. Según el tamaño del ciclo presentan gran selectividad hacia un determinado catión.

Pedersen descubrió que el dibenzo-18-corona-6 tiene gran selectividad por el  $K^+$  respecto al ion  $Na^+$ , en cambio el benzo-15-corona-5 tiene especial afinidad por el  $Na^+$  debido al tamaño de su cavidad. Recientemente (1998) se ha demostrado que el 18-

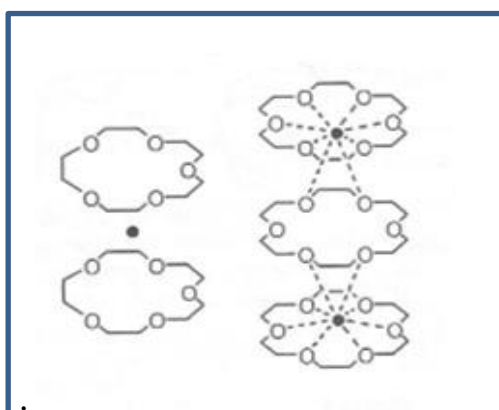
<sup>20</sup> Jonathan Clayden, Nick Greeves, Stuart Warren. *Organic Chemistry*, Second Edition, Ed. Oxford University Press, **2012**. Capítulo 11, 230-232.

corona-6 permite encajar perfectamente los iones  $Tl^+$  y  $Rb^+$ , en presencia de otros ligandos.



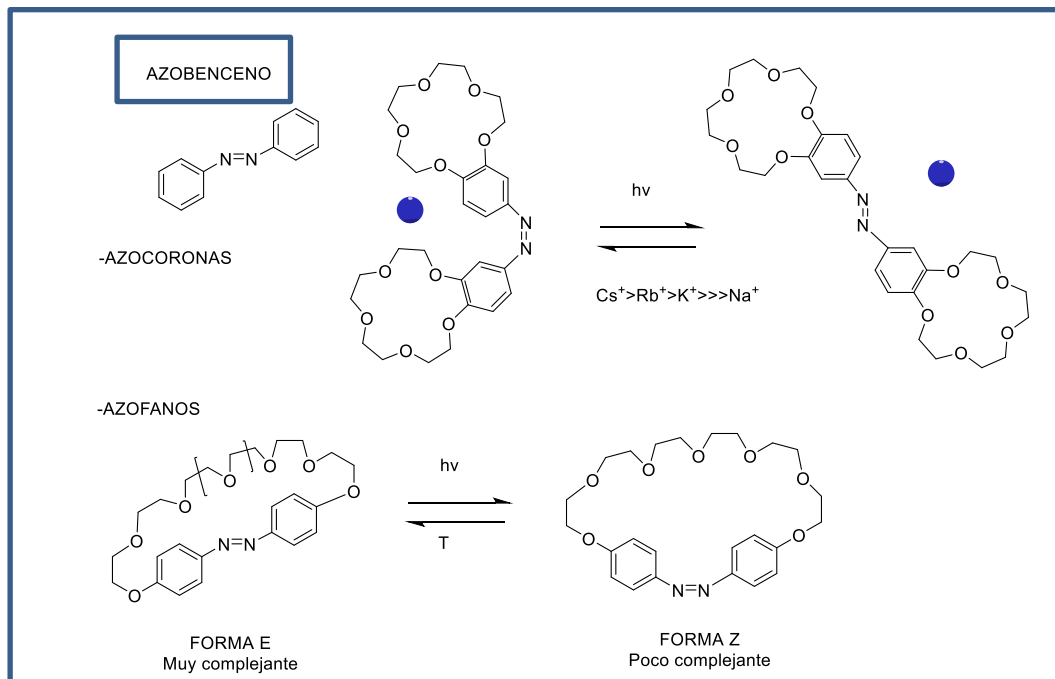
**Ilustración 20. Representación de éteres corona significativos, y su manera de nombrarlos.**

Aunque generalmente la coordinación se da en el centro del macrociclo, también existen derivados metálicos con coordinaciones diferentes, como por ejemplo tipo “sandwich” o con dos tipos de coordinación a la vez. Para potenciar su selectividad, se han preparado éteres corona con “brazos” funcionalizados colgando de un carbono del anillo.



**Ilustración 21. Diversos tipos de coordinación especial de los éteres corona.**

Recientemente, éteres coronas derivados del azabenceno llamados azofanos y azacoronas, han adquirido particular interés como transportadores de iones alcalinos a través de procesos fotoquímicos.



**Ilustración 22. Azacoronas y azofanos.**

Por todo ello, los éteres coronas han sido la base del llamado reconocimiento molecular, que ha continuado con los criptandos, calixarenos, etc hasta llegar a la Química Supramolecular.

La **Química Supramolecular** se basa en los conceptos de receptor y sustrato. Los receptores moleculares son moléculas orgánicas, formadas por enlaces covalentes, que son capaces de complejar selectivamente iones o moléculas. El sustrato (catiónico, aniónico o molecular) se unirá a esta molécula receptora utilizando interacciones moleculares no-covalentes, conduciendo a la formación de una nueva entidad o supramolécula.

El diseño de los receptores implica una selección, según las características estructurales, que permita la unión con el sustrato. Para que la unión sea fuerte y selectiva el receptor y sustrato deben estar en contacto a lo largo de la mayor superficie posible. Este es el caso de los receptores con grandes cavidades dentro de las cuales encaja perfectamente el sustrato. Los macrociclos, y en concreto destacando los macrociclos con grupos poliéter (**éteres corona**), cumplen perfectamente bien estos requisitos, ya que poseen cavidades apropiadas a cada sustrato. La naturaleza de los grupos enlazantes del

receptor y sus características estructurales determinan el tipo de sustrato que pueden captar así como el tipo de enlace y la selectividad de la complejación<sup>21</sup>.

---

<sup>21</sup> Ribas Gispert Joan. *Química de Coordinación*. Ed. Omega, S.A. Ed. Universitat de Barcelona, 2000. Capítulo 2, 86-88 y Capítulo 4, 153-157.

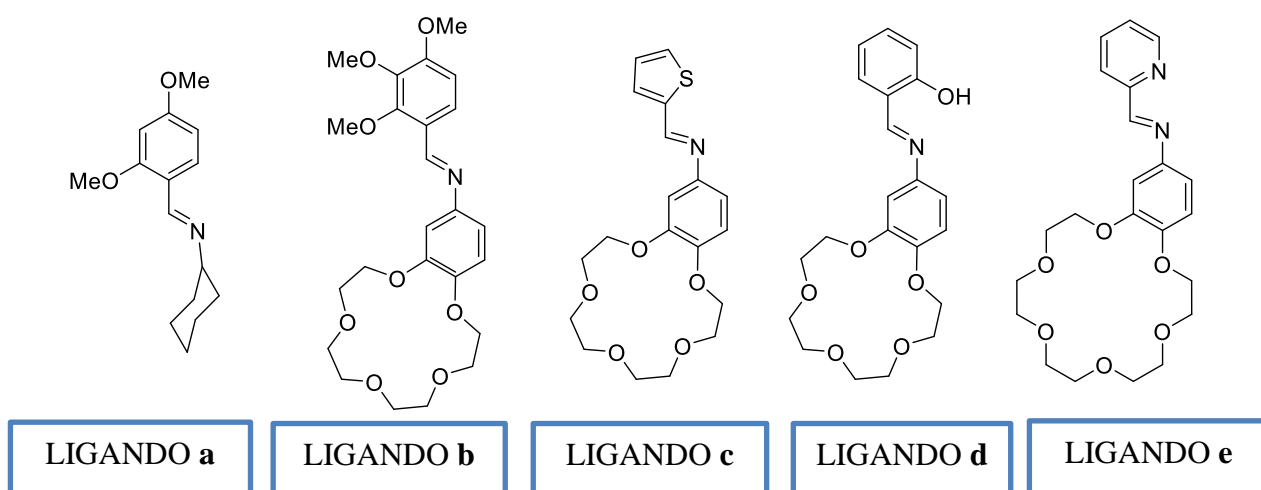
## 2. Antecedentes y objetivos.

Una de las líneas de estudio del equipo de investigación QuiMolMat2, en el cual se desarrolla el presente trabajo experimental, se centra en la preparación y caracterización de nuevas especies de rutenio que muestren actividad biológica para el tratamiento anticancerígeno.

Con el trabajo expuesto en la presente memoria se pretende continuar con una vía de trabajo ya abierta, que es el estudio de la síntesis y caracterización estructural de nuevos compuestos de coordinación y organometálicos derivados de rutenio, que presenten en su estructura ligandos con sustituyentes tipo éter corona. El objetivo de este Trabajo Final de Grado será por tanto realizar la síntesis de este tipo de compuestos, así como la caracterización de los mismos.

El trabajo se puede dividir en 2 bloques:

- En primer lugar se llevará a cabo la síntesis de diversos ligandos bases de Schiff, que se muestran en la siguiente ilustración. Cabe destacar que a excepción del ligando **a**, el resto presentan la particularidad de estar funcionalizados con grupos éter corona, en concreto los ligandos **b**, **c** y **d** tienen un coronado de tipo 15-corona-5 y el ligando **e** tiene un coronando 18-corona-6.



El objetivo de preparar el ligando **a**, es porque estructuralmente es el más sencillo y se empleará inicialmente para buscar las condiciones de síntesis más adecuadas para obtener los posteriores derivados metalados de rutenio.

- Obtención de los correspondientes derivados metalados de rutenio de las bases de Schiff **a-e**, que en función de la presencia de diferentes heteroátomos en su estructura, podrán obtenerse en algunos casos compuestos ciclometalados o de coordinación.



## 3. Disolventes, Reactivos y Aparatos.

---

### 3.1. Disolventes.

Se han empleado los siguientes disolventes indicados a continuación, purificados en algunos casos tal y como se indica.

- ✓ Cloroformo (Panreac, 99.5%)
- ✓ Hexano (Panreac, 90,0%)
- ✓ Éter dietílico (Panreac, 99.7%)
- ✓ Diclorometano(Panreac, 99.5%)<sup>a</sup>
- ✓ Acetato de etilo (99,8%)
- ✓ Etanol (Panreac, 99,8%)
- ✓ Metanol (Panreac, 99.9%)<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Se empleó previa deshidratación sobre cloruro cálcico, y deshidratación por reflujo sobre hidruro cálcico y destilación bajo atmósfera de argón.

<sup>b</sup> Se empleó tras realizarle un secado riguroso mediante reflujo sobre hidruro cálcico y destilación bajo atmósfera de argón.

### 3.2. Reactivos.

➤ **Sales metálicas:**

- ✓ Acetato sódico, Aldrich, 99+%, ACS Reagent.
- ✓ Tetraclorobis(*p*-cimeno)dirutenio(II), Johnson Matthey, Riqueza en metal del 32,70%.
- ✓ Trifluorometanosulfonato de plata(I), Alfa Aesar, 98%.

➤ **Reactivos orgánicos:**

*Aldehídos:*

- ✓ 2,4-dimetoxibenzaldehído (Aldrich, 90%).
- ✓ 2,3,4-trimetoxibenzaldehído (Aldrich, 99%).
- ✓ 2-piridinacarboxialdehído (Aldrich, 99%).
- ✓ 2-tiofenocarboxialdehído (Aldrich, 98%).
- ✓ 2-hidroxibenzaldehído (Aldrich, 98%).

***Aminas:***

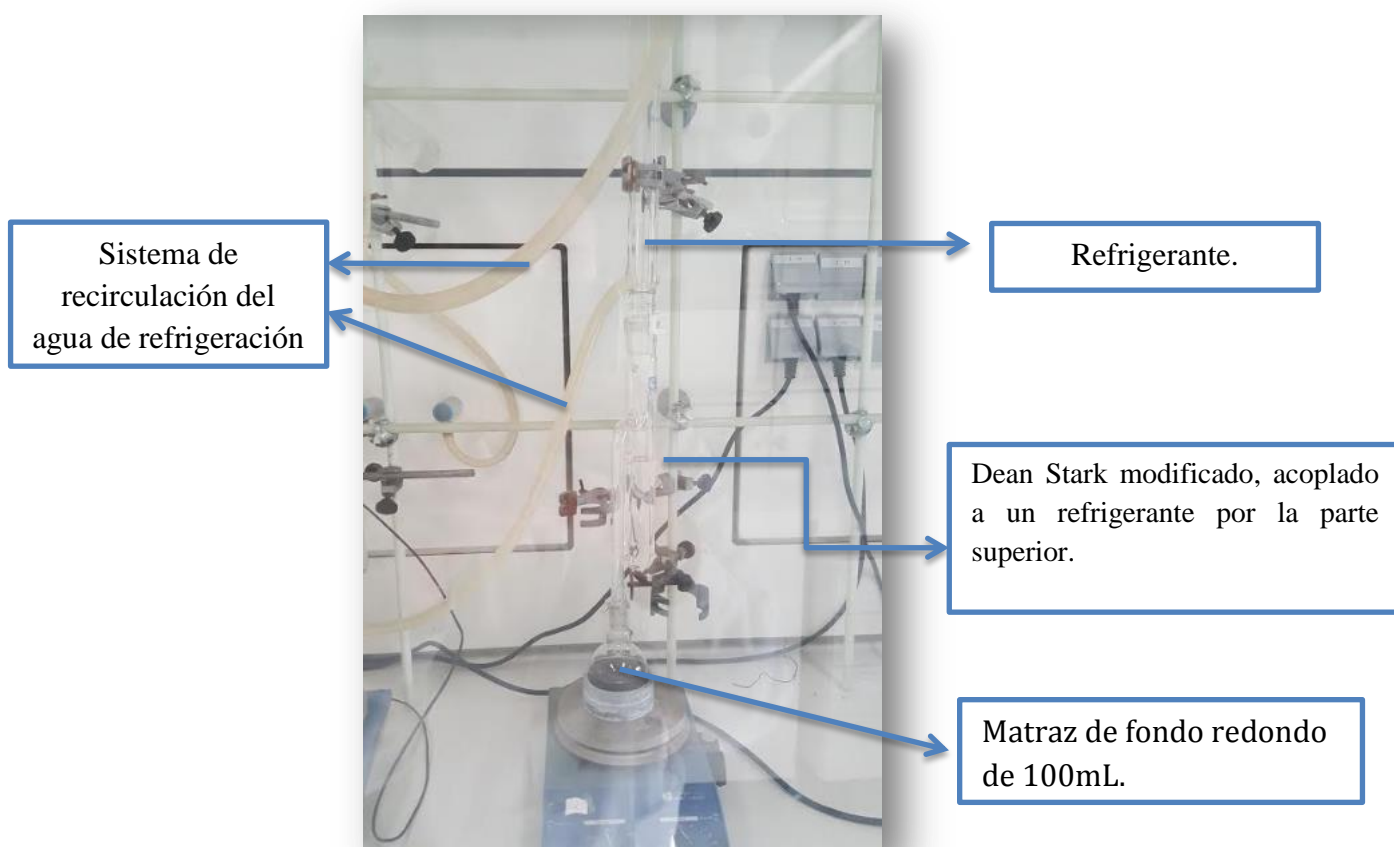
- ✓ Ciclohexilamina (Fluka Chemika, 99.3%).
  - ✓ 4'-aminabenzotriazol-6 (Sigma Aldrich; purum  $\geq 97\%$  (6C)).
  - ✓ 4'-aminabenzotriazol-5 (Sigma Aldrich; purum  $> 97\%$  (6C)).
- 
- Para el relleno de las columnas cromatográficas se empleó Sílica gel: (Sigma Aldrich high-purity grade; pore size 60 Å, 70-230 mesh, 63-200  $\mu\text{m}$ ).
  - Como agente deshidratante se empleó cloruro cálcico (Panreac) e hidruro cálcico (Acros Organics, 93% extra pure, 0-2 mm grain size).
  - Para la realización de los espectros de RMN se empleó como disolvente Cloroformo-D (Eurisotop, 99.80%) y DMSO (Eurisotop).

### 3.3. Aparatos y montajes.

La preparación de los ligandos y correspondientes derivados de rutenio del presente trabajo han requerido del empleo de una serie de montajes que indicamos a continuación.

#### 3.3.1. Montaje de reflujo para la síntesis de ligandos base de Schiff.

A la hora de preparar los ligandos base de Schiff por condensación entre un aldehído y la amina correspondiente, se utilizó una modificación del Dean-Stark en el que se emplean disolventes más densos que el agua, en nuestro caso cloroformo.



**Ilustración 23.** La función del Dean Stark es evitar la hidrólisis del enlace imínico, debido al contacto del agua generada en la reacción de condensación que se lleva a cabo en el matraz de fondo redondo.

### 3.3.2. Columna cromatográfica para la purificación de los compuestos organometálicos.

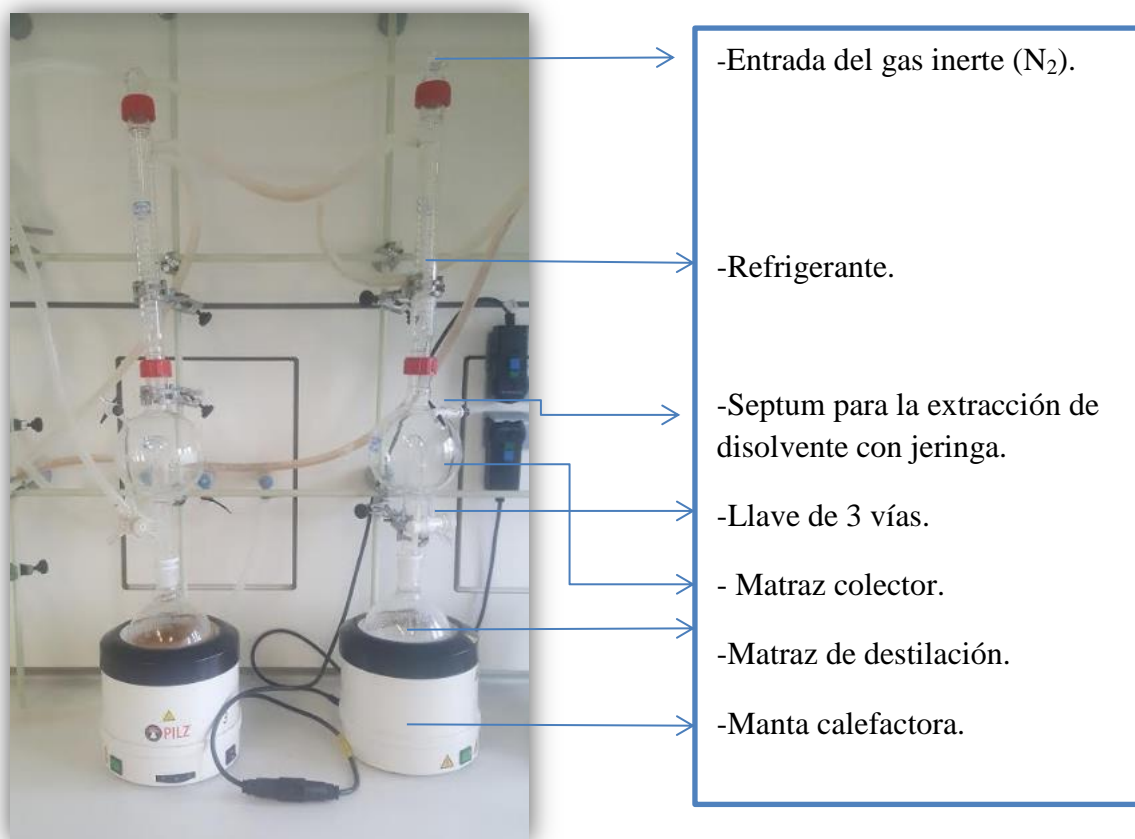


Ilustración 24. La columna cromatográfica está constituida por las distintas capas señaladas (frita, sílica gel y arena); por la parte superior se introducen los disolventes y mezclas de éstos, para la elución de las diferentes fracciones obtenidas en la purificación de los compuestos organometálicos.

### 3.3.3. Sistema de secado de disolventes.

Para la obtención de los compuestos de rutenio se han utilizado disolventes anhidros como son el diclorometano y el metanol, puesto que las reacciones de síntesis de estas especies requieren de condiciones en las que no esté presente agua en el medio de reacción.

En primer lugar se llevó a cabo un secado preliminar sobre un agente desecante escogido durante 24 horas, cloruro cálcico en concreto para el caso del diclorometano, y a continuación, después del secado previo, se lleva a cabo un secado riguroso que consiste en refluir el disolvente sobre un desecante apropiado ( $\text{CaH}_2$  en nuestro caso) durante unas 3-4 horas, y finalmente se destila.

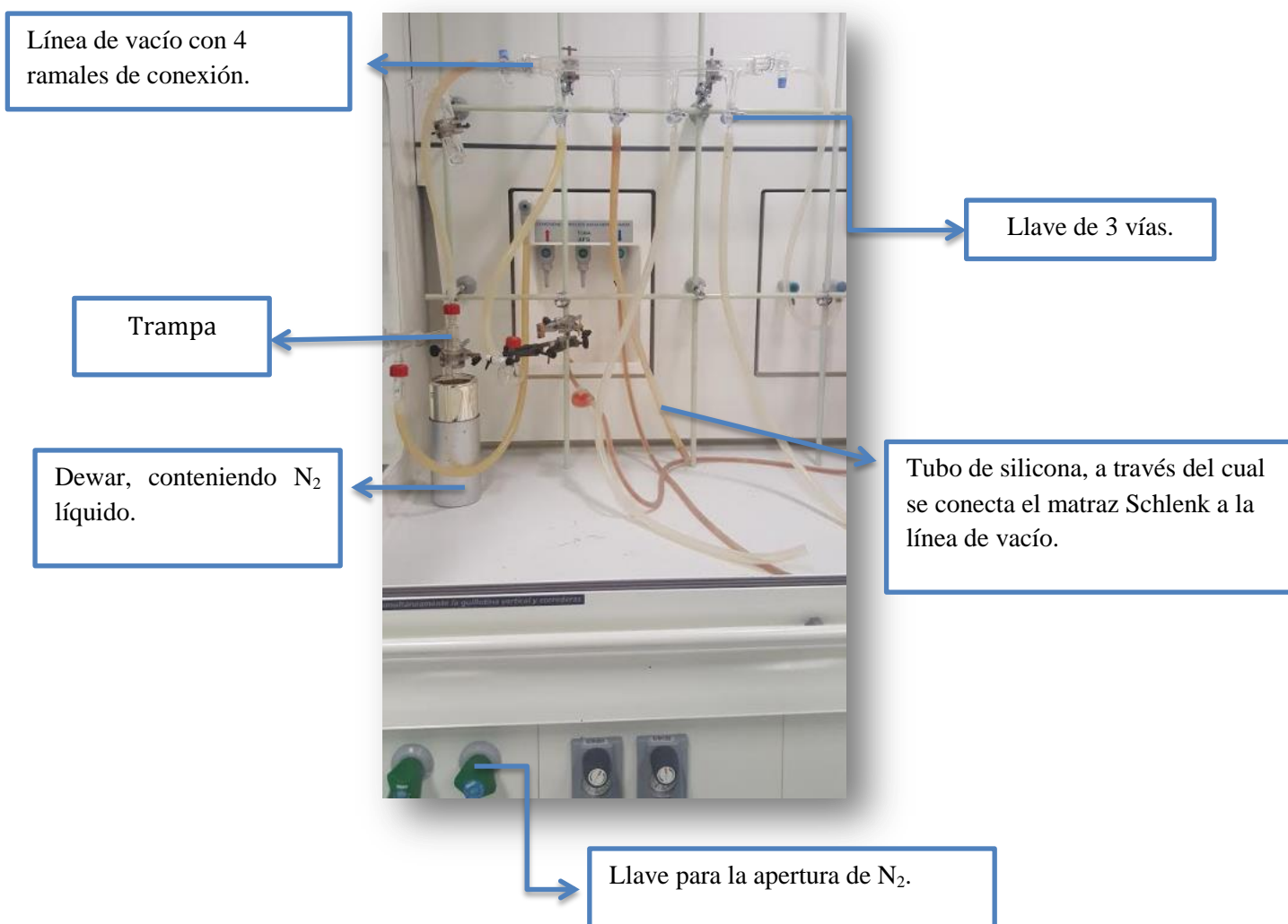


**Ilustración 25. Fotografía de un sistema de secado de disolventes con sus partes constituyentes indicadas.**

### 3.3.4. Línea Schlenk.

La línea Schlenk es una herramienta para manipular productos que son inestables al aire o a la humedad, y nos permite reemplazar el aire presente en un sistema cerrado por gas inerte. Ésta trabaja por lo general con un vacío de  $10^{-2}$ - $10^{-4}$  Torr, proporcionado por una bomba de vacío. Dicha línea consiste en un doble tubo de vidrio, dos ramas, una de las cuales se conecta a una bomba de vacío, y la otra a una fuente de gas inerte ( $N_2$ ), y además para evitar el paso de productos a la bomba de vacío se intercala una trampa enfriada con  $N_2$  líquido contenido en un Dewar. La línea tiene una serie de llaves de tres vías, que permite conectar seleccionando bien la salida al tubo de vacío o al tubo de gas inerte. A su vez, cada llave tiene una salida conectada a un tubo de goma que puede conectarse a un matraz u otro montaje que sea necesario realizar.

Ilustración 26. Línea Schlenk, y sus partes indicadas.



### 3.3.5. Sistema de filtrado bajo atmósfera inerte.

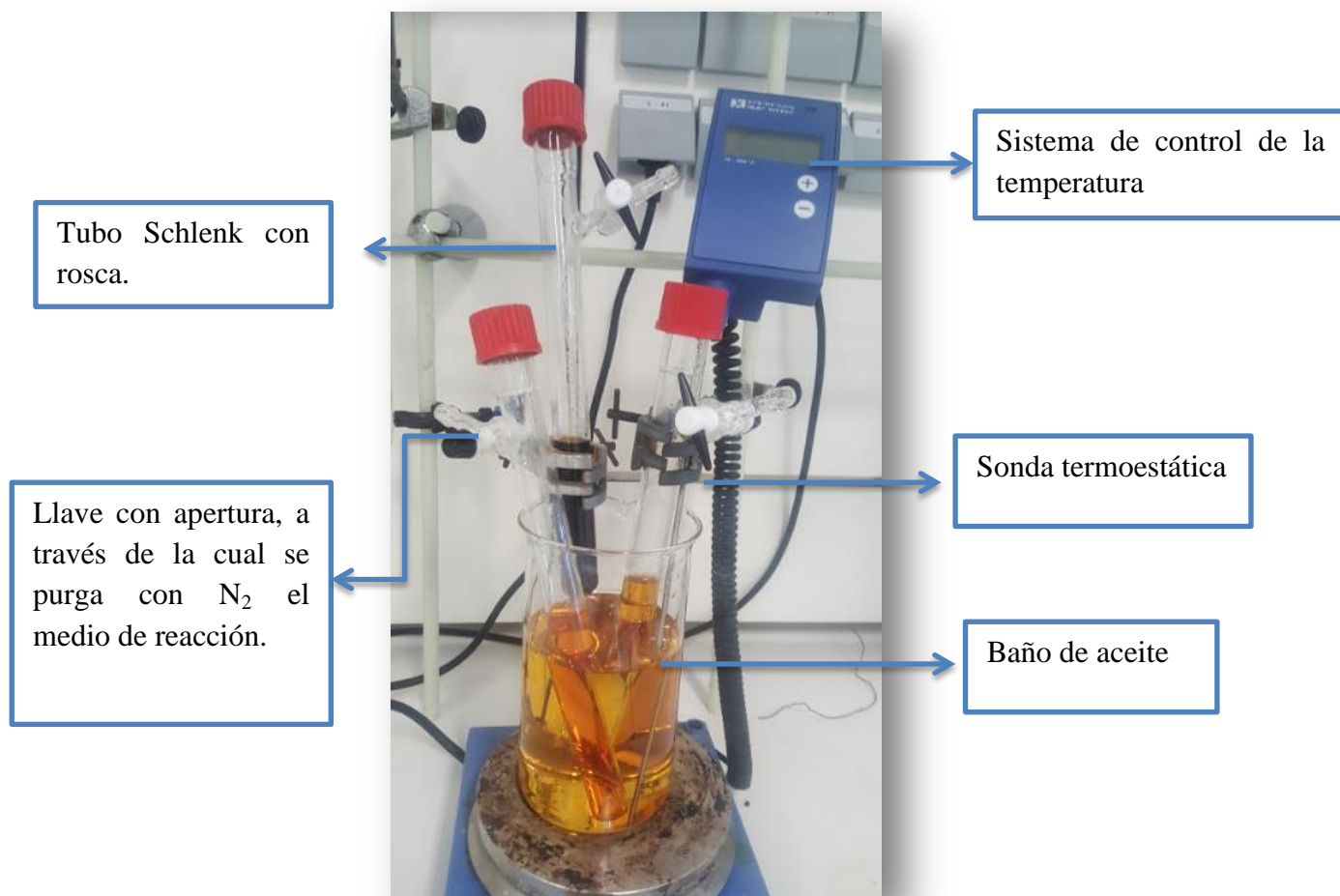


**Ilustración 27. Fotografía tomada del proceso de filtración llevado a cabo en laboratorio.**

En la síntesis de los compuestos de coordinación una de las etapas del proceso conlleva la formación de un producto intermedio y un precipitado de  $\text{AgCl}$  de color blanquecino, que debemos eliminar del medio de reacción (se observa éste en el fondo del matraz Schlenk situado a la derecha en la fotografía).

El procedimiento para la filtración del  $\text{AgCl}$  consiste en conectar el matraz Schlenk que contiene la disolución de interés y el precipitado a separar (matraz 1), a un sistema que proporcione una atmósfera inerte de  $\text{N}_2$ , a través de la llave Schlenk. En la boca del matraz colocamos una cánula metálica a través de un septum de goma, que tiene un papel de filtro adaptado, y cuyo extremo siguiente va introducido en la boca de otro matraz Schlenk (matraz 2), conectado también a la línea por su llave de paso. En este matraz 2, es en el que se va a recoger la disolución filtrada y libre del precipitado de  $\text{AgCl}$ . Para hacer el trasvase de la disolución del matraz 1 al matraz 2, se aplica en el primero una corriente de gas inerte que empuja la disolución al matraz 2.

### 3.3.6. Montaje requerido en la síntesis de compuestos ciclometalados.



**Ilustración 28. Fotografía del montaje de síntesis de compuestos ciclometalados.**

El montaje necesario para la síntesis de compuestos ciclometalados resulta de gran sencillez operativa como se observa en la fotografía superior, puesto que la reacción se lleva a cabo en un tubo Schlenk el cual se introduce en un baño de aceite para mantener la temperatura de trabajo estable durante el tiempo que dure la reacción. Será necesario el empleo de una sonda para asegurar que la temperatura de la reacción se mantiene constante a 35°C/50°C en función del compuesto que se pretenda obtener.



### **3.4. Técnicas de caracterización.**

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

#### **3.4.1. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).**

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

#### **3.4.2. Espectroscopia de Infrarrojo (FT-IR).**

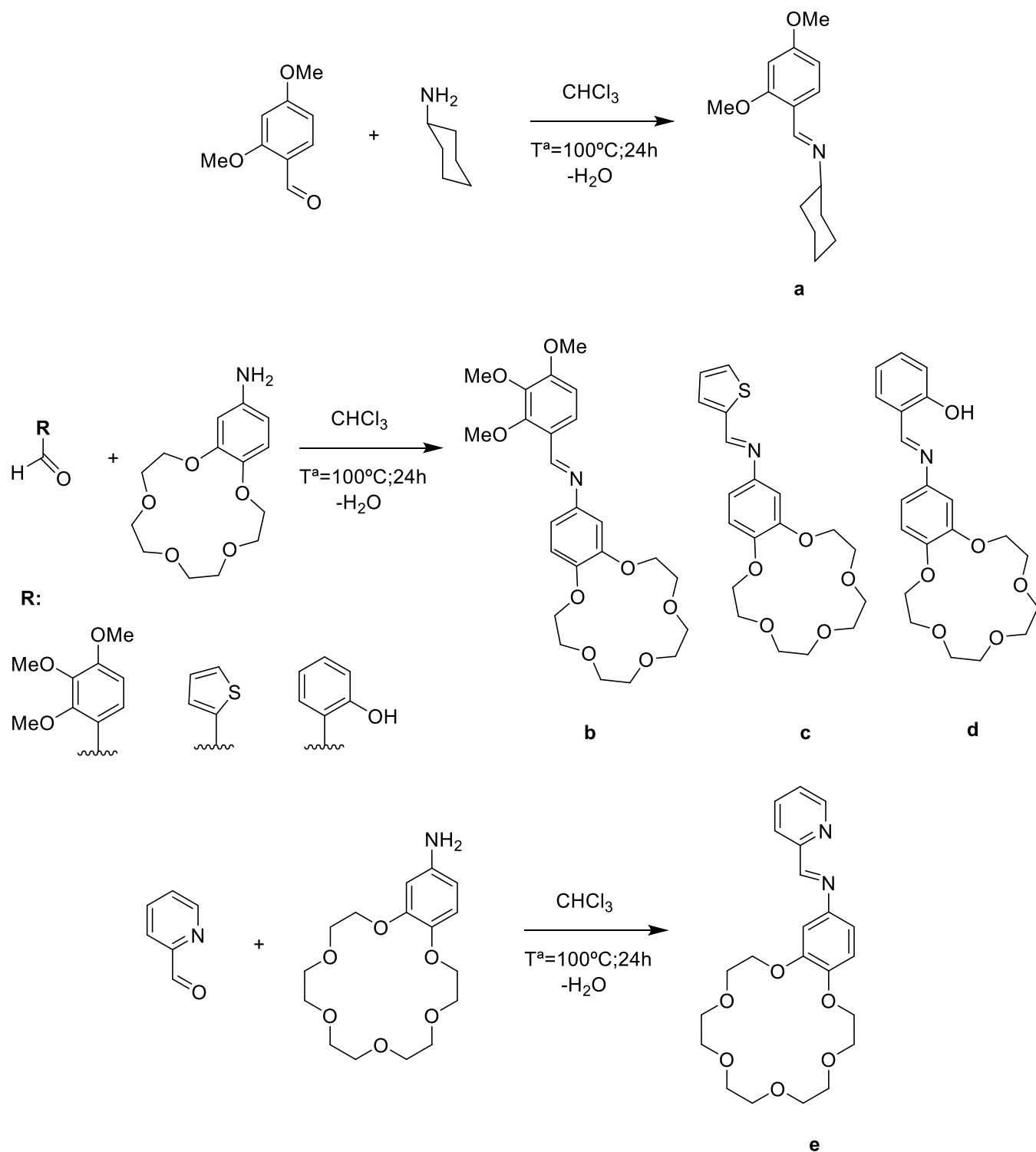
Los espectros de FR-IR se obtuvieron mediante la técnica de reflectancia total atenuada (ATR), en el equipo de espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR)-Thermo Scientific-Nicolet is10.

#### **3.4.3. Espectrometría de Masas.**

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

# 4. Experimental. Síntesis de los compuestos.

## 4.1. Obtención de los ligandos imina a-e.



### Procedimiento general

En un balón de 100 mL provisto con agitador se mezclan 1 equivalente de amina y 1 equivalente de aldehído en 50 mL de cloroformo. Las cantidades empleadas en la síntesis de cada uno de los ligandos preparados se especifican en la **tabla 1**. La disolución resultante se refluje durante 24 horas en un aparato Dean-Stark modificado para eliminar el agua que se produce en la reacción. Se deja enfriar, y se elimina el disolvente a vacío, obteniéndose un residuo que en el caso particular de cada ligando se trata de un modo diferente para obtener el producto final purificado, y que detallamos a continuación.

- **Ligando a:** El residuo obtenido resulta ser un aceite amarillo que solidifica al enfriar.
- **Ligando b:** El residuo obtenido se recrystaliza en una mezcla cloroformo/hexano (5 mL/10 mL) obteniéndose monocristales de color amarillo pálido, que se filtran a vacío.
- **Ligando c:** al residuo obtenido se le realiza una placa HPL, observándose la presencia de impurezas de aldehído de partida; se prepara entonces una columna cromatográfica para tratar de eliminar la mayor cantidad posible de aldehído de partida que no haya reaccionado. La elución del producto final se lleva a cabo con una mezcla acetato de etilo/cloroformo en relación 2:1. A la fracción que contiene el producto final se le elimina el disolvente en rotavapor, obteniendo así el ligando **c** como un aceite naranja.
- **Ligando d:** se realiza la misma purificación que en el caso del ligando **c**, pero en este caso la impureza es debida a un exceso de amina de partida que no ha reaccionado. La fracción correspondiente al producto final se obtuvo con la elución de una mezcla etanol/cloroformo en proporción 1:10. A continuación se elimina el disolvente a presión reducida, obteniendo un aceite amarillo al cual se le añade una mezcla de cloroformo/hexano (1:2) con la finalidad de intentar precipitar un sólido. Por último se filtra a vacío, dando lugar a la obtención de un sólido amarillo pálido.

- Ligando **e**: El residuo final obtenido se tritura en una mezcla de cloroformo/hexano, con la finalidad de eliminar las posibles impurezas de amina y aldehído que pudiesen existir, y disolver la imina formada. Se obtiene así el ligando **e** como un aceite marrón.

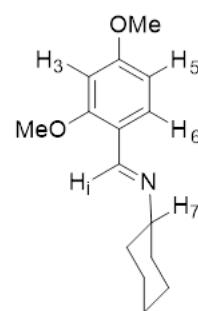
Ligando	Aldehído empleado	Amina empleada	g Aldehído	g Amina	mmoles Aldehído	mmoles Amina
<b>a</b>	2,4-dimetoxibenzaldehído	Ciclohexilamina	0,500	0,333 (V=383,7μL)	2,998	3,358
<b>b</b>	2,3,4-trimetoxibenzaldehído	4 <sup>o</sup> -aminobenzo-15-corona-5	0,860	1,333	4,386	4,708
<b>c</b>	2-tiofenocarboxialdehído	4 <sup>o</sup> -aminobenzo-15-corona-5	0,500 (V=417μL)	1,263	4,457	4,457
<b>d</b>	2-hidroxibenzaldehído	4 <sup>o</sup> -aminobenzo-15-corona-5	0,216 (V=185μL)	0,509	1,765	1,798
<b>e</b>	2-piridinacarboxialdehído	4 <sup>o</sup> -aminobenzo-18-corona-6	0,067 (V=59,65μL)	0,205	0,627	0,627

**Tabla 1. Cantidades de reactivos empleados en la síntesis de los ligandos a-e.**

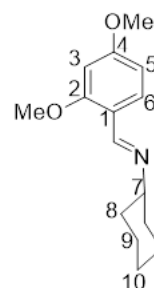
## Caracterización de los ligandos

### Ligando a, 2,4-(OMe)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>C(H)=N(C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>).

- **Producto:** Aceite amarillo que solidifica al aplicar frío, obteniendo un sólido amarillo pálido que seca al vacío.
- **Rendimiento:** 97%.
- **RMN <sup>1</sup>H (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300MHz):** 8.64 (s, 1H, H<sub>i</sub>), 7.93 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>JH<sub>6</sub>H<sub>5</sub>=8.3Hz), 6.51 (dd, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>JH<sub>5</sub>H<sub>6</sub>= 8.6Hz y <sup>4</sup>JH<sub>3</sub>H<sub>5</sub>=2.3Hz), 6.43 (d, 1H, H<sub>3</sub>, <sup>4</sup>JH<sub>3</sub>H<sub>5</sub>=2.3Hz), 3.84s, 3.82s (6H, OMe<sub>orto</sub>/OMe<sub>para</sub>), 3.19 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 1.7-1.2 (m, 10H, ciclohexilo).
- **RMN <sup>13</sup>C (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):** 162.7 (C<sub>4</sub>), 159.8 (C<sub>2</sub>), 153.9 (C=N), 128.4 (C<sub>6</sub>), 118.3 (C<sub>1</sub>), 105.2 (C<sub>5</sub>), 97.9 (C<sub>3</sub>), 70.2 (C<sub>7</sub>), 55.4, 55.2 (OMe<sub>orto</sub>/OMe<sub>para</sub>), 34.6, 25.7, 25.0 (C<sub>8</sub>/C<sub>9</sub>/C<sub>10</sub>).
- **FT-IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 1608f, ν(C=N); **Masas (ESI positivo, m/z):** 248.17 [LH]<sup>+</sup>.



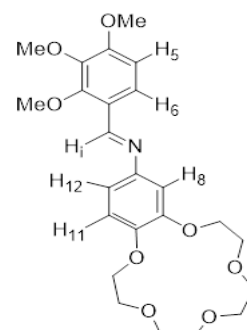
Asignación<sup>1</sup>H



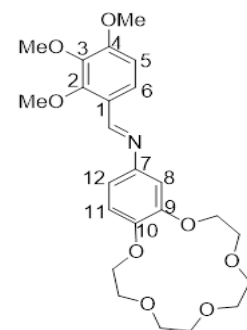
Asignación<sup>13</sup>C

### Ligando b, 2,3,4-(OMe)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>C(H)=N[9,10-(C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>].

- **Producto:** Monocristales de color amarillo pálido.
- **Rendimiento:** 95%.
- **Análisis (%): Experimental:** C, 62.3; H, 6.9; N, 3.0. Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>8</sub>: C, 62.5; H, 6.8; N, 3.0.
- **RMN <sup>1</sup>H (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300MHz):** 8.73 (s, 1H, H<sub>i</sub>), 7.85 (d, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>JH<sub>5</sub>H<sub>6</sub>=8.8Hz), 6.89 (d, 1H, H<sub>11</sub>, <sup>3</sup>JH<sub>11</sub>H<sub>12</sub>=8.8Hz), 6.83 (dd, 1H, H<sub>12</sub>, <sup>4</sup>JH<sub>8</sub>H<sub>12</sub>=2.3Hz), 6.77 (d, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>4</sup>JH<sub>8</sub>H<sub>12</sub>=2.0Hz), 3.97s, 3.92s, 3.90s (9H, OMe). Otras: 4.17-3.77 ppm (m, s, 16H<sub>CORONA</sub>).
- **RMN <sup>13</sup>C (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):** 156.3, 154.4 (C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 154.3 (C=N), 149.4, 147.4, 146.5 (C<sub>7</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>), 141.7 (C<sub>3</sub>), 122.9 (C<sub>1</sub>), 122.3 (C<sub>6</sub>), 114.6, 112.7, 107.9, 107.7 (C<sub>5</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub>), 62.0, 60.8, 56.0 (OMe).
- **FT-IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 1584.35f, ν(C=N); **Masas (ESI positivo, m/z):** 484.19 [L+Na]<sup>+</sup>.



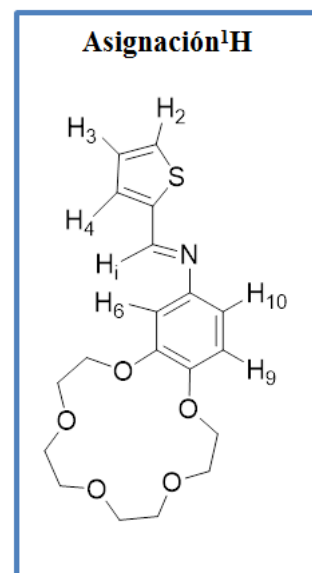
Asignación<sup>1</sup>H



Asignación<sup>13</sup>C

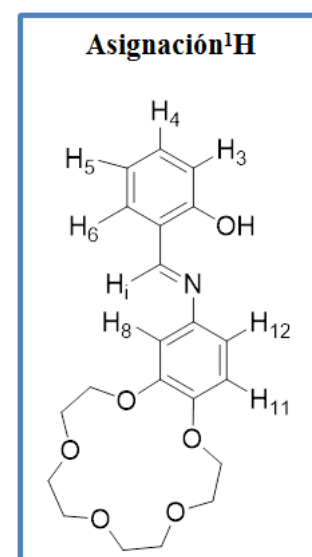
**Ligando c, SC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>C(H)=N[7,8-(C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>].**

- **Producto:** Aceite naranja intenso, muy viscoso.
- **Rendimiento:** 32%.
- **RMN <sup>1</sup>H (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300MHz):** 8.57 (s, 1H, H<sub>i</sub>), 7.46 (m, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub>), 7.12 (dd, 1H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>JH<sub>2</sub>H<sub>3</sub>=3.72Hz, <sup>3</sup>JH<sub>3</sub>H<sub>4</sub>=3.95Hz), 6.83 (m, 3H, H<sub>6</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>10</sub>), 4.15 (m, 4H, H<sub>corona</sub>), 3.91 (m, 4H, H<sub>corona</sub>), 3.76 (s, 8H, H<sub>corona</sub>).
- **FT-IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 1612.91f, ν(C=N); **Masas (ESI positivo, m/z):** 378,14 [LH]<sup>+</sup>.



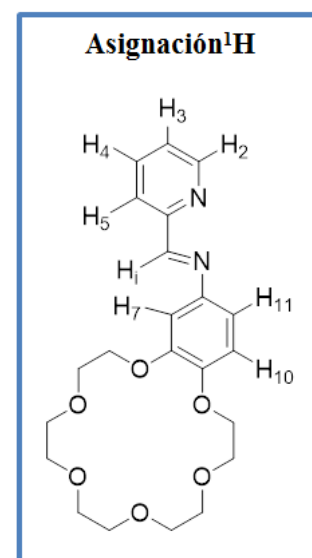
**Ligando d, 2-OHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C(H)=N[9,10-(C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>].**

- **Producto:** La imina resultante después de realizar la columna es un sólido de color amarillo pálido.
- **Rendimiento:** 15%.
- **RMN <sup>1</sup>H (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300MHz):** 13.31 (s, 1H, -OH), 8.97 (s, 1H, H<sub>i</sub>) 7.61 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>JH<sub>5</sub>H<sub>6</sub>=7.64Hz), 7.39, 6.98 (m, 5H, H<sub>3</sub>/H<sub>4</sub>/H<sub>5</sub>/H<sub>11</sub>/H<sub>12</sub>), 7.14 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 4.12 (m, 4H, H<sub>corona</sub>), 3.79 (m, 4H, H<sub>corona</sub>), 3.63 (s, 8H, H<sub>corona</sub>).



**Ligando e, NC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-C(H)=N[8,9-(C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>].**

- **Producto:** Aceite marrón oscuro, de apariencia viscosa. Solidifica al contacto con el aire durante un tiempo prolongado.
- **Rendimiento:** 82%.
- **RMN <sup>1</sup>H (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300MHz):** 8.65 (dd, 1H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>JH<sub>2</sub>H<sub>3</sub>=4.8Hz, <sup>4</sup>JH<sub>2</sub>H<sub>4</sub>=1.53Hz), 8.58 (s, 1H, H<sub>i</sub>), 8.13 (d, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>JH<sub>4</sub>H<sub>5</sub>=7.94Hz), 7.75 (td, 1H, H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>JH<sub>3</sub>H<sub>4</sub>=7.71Hz, <sup>4</sup>JH<sub>2</sub>H<sub>4</sub>=1.62Hz), 7.29 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 6.89 (d, 2H, H<sub>10</sub>/H<sub>11</sub>, <sup>3</sup>JH<sub>10</sub>H<sub>11</sub>=9.9 Hz), 6.87 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 4.15, 3.89, 3.68 (m, 20H<sub>corona</sub>).
- **FT-IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 1622d, ν(C=N); **Masas (ESI positivo, m/z):** [L+Na]<sup>+</sup>: 439.19.

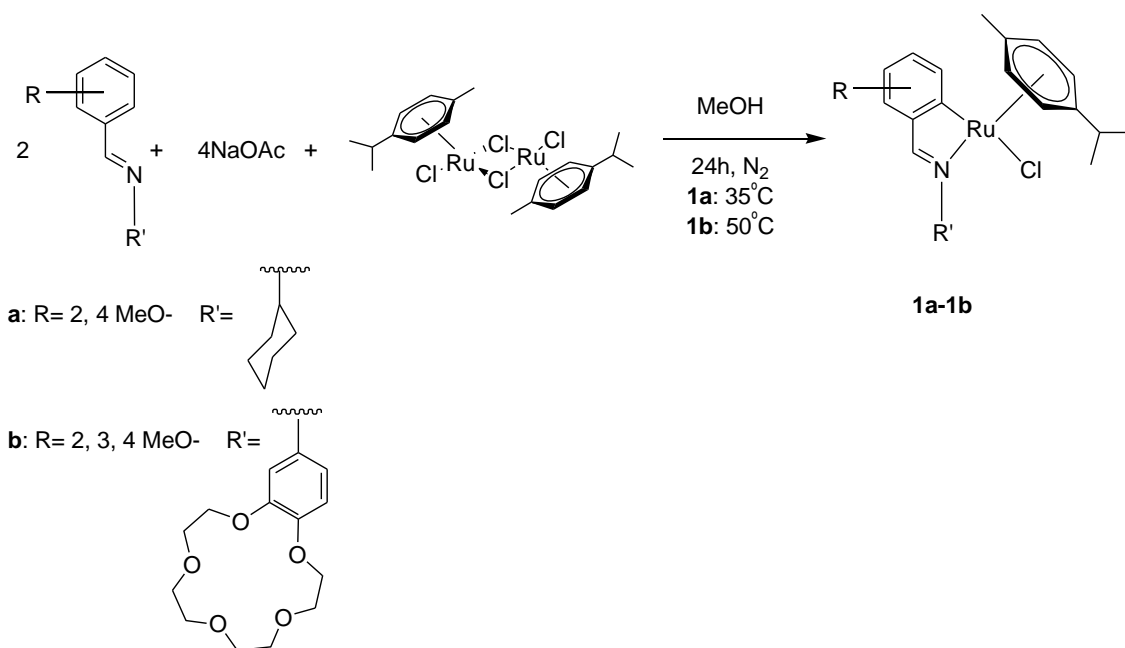


## 4.2. Síntesis de los compuestos de rutenio.

La obtención de los compuestos de rutenio se llevó a cabo mediante dos procedimientos distintos que indicamos a continuación.

### Procedimiento 1.

En el caso de los ligandos **a** y **b** se llevó a cabo un procedimiento experimental en el que las condiciones empleadas conducirían a la obtención de los correspondientes compuestos ciclometalados **1a** y **1b**.



Los ligandos **a** y **b** (2 equivalentes), bis(dicloro(*p*-cimeno)rutenio(II)) (1 equivalente) y acetato sódico (4 equivalentes) se disuelven en metanol seco (30 mL) en un tubo Schlenk. La mezcla de reacción se purga con nitrógeno durante 5 minutos, y se pone a calentar con agitación magnética en un baño de parafina durante 24 horas (35°C en el caso del derivado preparado con el ligando **a** y 50°C en el caso del ligando **b**). Pasado este tiempo, la disolución se filtra a vacío para eliminar el exceso de acetato sódico, y el filtrado se lleva al rotavapor para eliminar el disolvente, obteniéndose un residuo que en cada caso concreto se elabora de un modo diferente.

- **Compuesto 1a:** El residuo se obtiene en forma de una película marrón-rojiza que cubre las paredes del matraz de fondo redondo, el cual se redissuelve en diclorometano (2 mL) y se precipitar con éter (6 mL), obteniéndose un sólido marrón que se filtra a vacío.
- **Compuesto 1b:** Al igual que en el caso anterior, el residuo se presenta como una película en las paredes del matraz, y se tritura con una mezcla de cloroformo (2 mL) y hexano (6 mL), dando lugar a la formación de un sólido de color rojizo cuya posterior filtración a vacío originará el producto buscado.

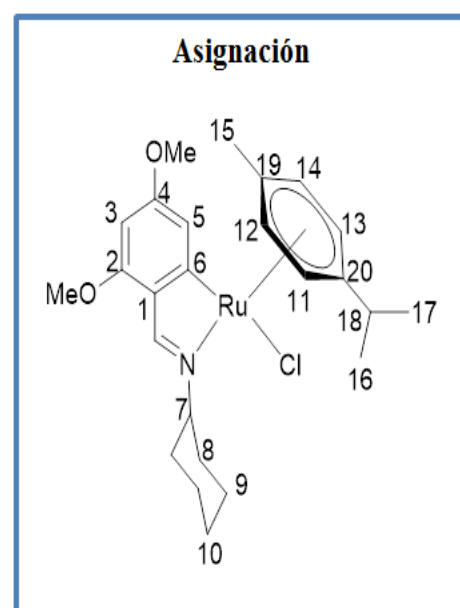
Compuesto Ciclometalado	Masa Ligando (mg)	Masa Bis(dicloro(p-cimeno)rutenio(II)) (mg)	Masa Acetato Sódico (mg)	Mmoles Ligando	Mmoles Bis(dicloro(p-cimeno)rutenio(II))	Mmoles Acetato Sódico
<b>1a</b>	99,3	123,34	66,94	0,402	0,202	0,816
<b>1b</b>	150,3	100,61	53,21	0,326	0,165	0,649

**Tabla 2: Cantidades empleadas en la síntesis de los compuestos de rutenio 1a y 1b.**

### Caracterización de los compuestos ciclometalados

#### **Ciclometalado 1a, [Ru{η<sup>6</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(Me)(<sup>i</sup>Pr)}Cl{2,4-(OMe)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> C=N (C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)-C<sub>6</sub>N}].**

- **Producto:** Sólido marrón.
- **Rendimiento:** 89%.
- **RMN <sup>1</sup>H (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300MHz):** 8.16 (s, 1H, H<sub>i</sub>), 7.18 (d, 1H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>JH<sub>3</sub>H<sub>5</sub> = 2.0 Hz), 5.90 (d, 1H, H<sub>5</sub>), 5.50, 5.44, 4.89, 4.64, (d, 1H, H<sub>11</sub>/H<sub>12</sub>/H<sub>13</sub>/H<sub>14</sub>, <sup>3</sup>JHH=5.8Hz), 3.83, 3.66 (s, 6H, MeO<sub>orto</sub>/MeO<sub>para</sub>), 2.45 (m, 1H, H<sub>18</sub>), 2.01 (s, 3H, H<sub>15</sub>), 1.65-1.18 (m, 10H, ciclohexilo), 1.01, 0.79 (d, 3H, H<sub>16</sub>/H<sub>17</sub>, <sup>3</sup>JHH=6.9 Hz).
- **RMN <sup>13</sup>C (δ, ppm, CDCl<sub>3</sub>, 500MHz):** 192.16 (C-Ru), 164.29 (C=N), 161.36, 159.85 (C<sub>2</sub>/C<sub>4</sub>), 127.84 (C<sub>1</sub>), 114.90 (C<sub>3</sub>), 103.02, 101.36 (C<sub>19</sub>/C<sub>20</sub>) 91.25, 91.15, 90.9, 80.15, 79.84 (C<sub>5</sub>/C<sub>11</sub>/C<sub>12</sub>/C<sub>13</sub>/C<sub>14</sub>), 73,23 (C<sub>7</sub>),





55.32, 54.84 (OMe<sub>orto</sub>/OMe<sub>para</sub>), 30.91 (C18), 23.12 (C15), 21.49, 18.84 (C16/C17).

- **FT-IR** ( $\nu$ , ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1681.45,  $\nu(\text{C}=\text{N})$ .
- **Masas (ESI positivo, m/z)**: 482.16  $[\text{M}(-\text{Cl})]^+$ ; 540.12  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**Ciclometalado 1b,  $[\text{Ru}\{\eta^6\text{-C}_6\text{H}_4(\text{Me})(^i\text{Pr})\}\text{Cl}\{2,3,4\text{-(OMe)}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{C}=\text{N}[9,10\text{-(C}_8\text{H}_{16}\text{O}_5)\text{C}_6\text{H}_3\text{]-C}_6\text{N}\}]$ .**

- **Producto**: Sólido rojizo-marrón.

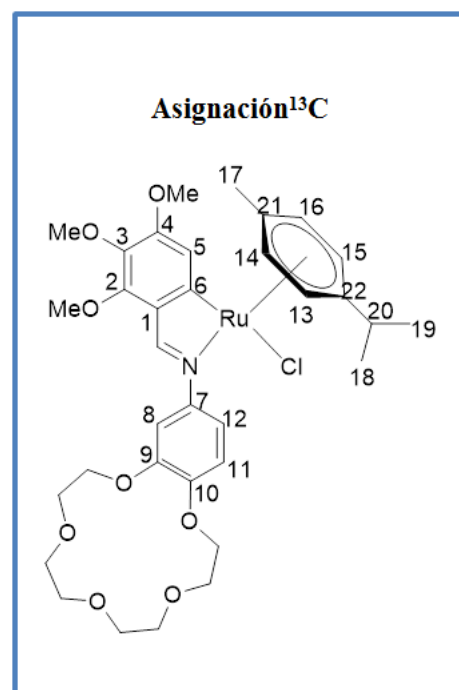
- **Rendimiento**: 85%

- **RMN  $^1\text{H}$**  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ , 300MHz): 8.11 (s, 1H, H<sub>i</sub>), 7.55 (d, 1H, H<sub>8</sub>,  $^4\text{JH}_8\text{H}_{12}=1.0\text{Hz}$ ), 7.47 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 7.19 (dd, 1H, H<sub>12</sub>,  $^3\text{JH}_{11}\text{H}_{12}=8.54\text{Hz}$ ), 6.97 (d, 1H, H<sub>11</sub>), 5.60, 5.26, 5.02, 4.97 (d, 4H, H<sub>13</sub>/ H<sub>14</sub>/ H<sub>15</sub>/ H<sub>16</sub>,  $^3\text{JHH}=5.86$ ), 4.10, 3.81 (m, 8H, H<sub>corona</sub>), 3.97, 3.83, 3.69 (s, 9H, OMe<sub>orto</sub>/OMe<sub>meta</sub>/OMe<sub>para</sub>), 1.93 (s, 3H, H<sub>17</sub>), 1.10 (m, 1H, H<sub>20</sub>), 0.91, 0.80 (d, 6H, H<sub>18</sub>/H<sub>19</sub>,  $^3\text{JHH}=6.87\text{Hz}$ ).

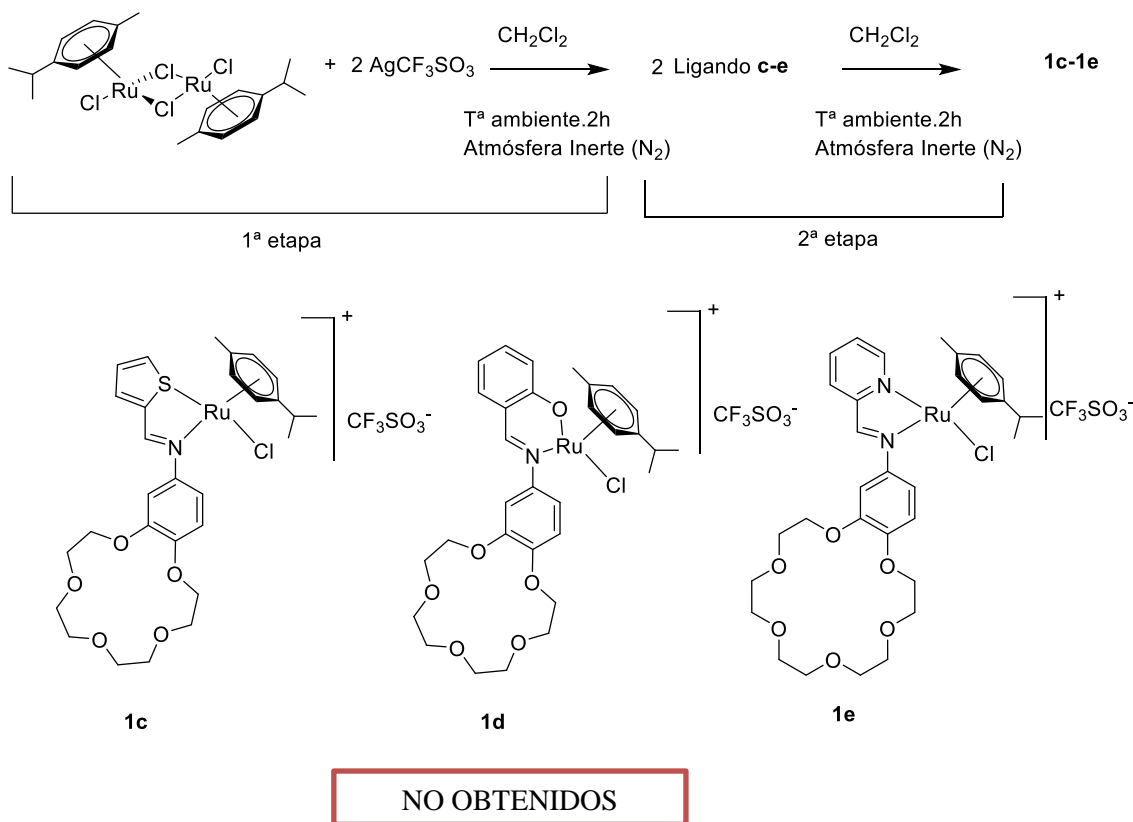
- **RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ , 500MHz): 186.94 (C-Ru), 166.73 (C=N), 155.09, 153.24 (C<sub>9</sub>/C<sub>10</sub>), 149.23, 148.48, 147.85 (C<sub>2</sub>/C<sub>3</sub>/C<sub>4</sub>), 136.27 (C<sub>7</sub>), 132.30(C<sub>1</sub>), 117.80, 114.33, 113.53, 109.43 (C<sub>5</sub>/C<sub>8</sub>/C<sub>11</sub>/C<sub>12</sub>), 101.68, 99.65 (C<sub>21</sub>/C<sub>22</sub>) 92.19, 89.52, 83.96, 83.16 (C<sub>13</sub>/C<sub>14</sub>/C<sub>15</sub>/C<sub>16</sub>) 70.95, 70.25, 69.35, 69.11, 68.95 (8C<sub>corona</sub>), 62.09, 60.85, 56.43 (OMe<sub>orto</sub>/OMe<sub>meta</sub>/OMe<sub>para</sub>), 30.86 (C<sub>20</sub>), 23.06 (C<sub>17</sub>), 21.59, 18.76 (C<sub>18</sub>/C<sub>19</sub>).

- **FT-IR** ( $\nu$ , ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1681.42 f,  $\nu(\text{C}=\text{N})$ .

- **Masas (ESI positivo, m/z)**: 696.21  $[\text{M}(-\text{Cl})]^+$



## Procedimiento 2.



Este segundo procedimiento experimental transcurre en dos etapas: en una primera etapa se mezcla 1 equivalente de bis(dicloro(*p*-cimeno)rutenio(II)) con 2 equivalentes de trifluorometansulfonato de plata(I) en un matraz Schlenk de 100mL, y se añaden aproximadamente 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco, agitándose la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h protegida de la luz, hasta observar la formación de un sólido amarillento, que resulta ser AgCl. A continuación se elimina el AgCl de la disolución mediante filtración en atmósfera inerte, y al filtrado se le añaden 2 equivalentes del ligando correspondiente **c-e**, dejando de nuevo la mezcla de reacción en agitación magnética durante 24 h y a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se lleva a sequedad en el rotavapor el disolvente y se hace un RMN del crudo de reacción, sin embargo los espectros obtenidos no muestran resultados concluyentes de la formación de las especies esperadas.

<b>Compuesto Organometálico</b>	<b>Masa Ligando(mg)</b>	<b>Masa Bis(dicloro(p-cimeno)rutenio(II)) (mg)</b>	<b>Masa AgCF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub> (mg)</b>	<b>Mmoles ligando</b>	<b>Mmoles Bis(dicloro(p-cimeno)rutenio(II))</b>	<b>Mmoles AgCF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub></b>
<b>1c</b>	122,30	89,03	75,53	0,294	0,146	0,294
<b>1d</b>	90,80	74,39	63,97	0,241	0,122	0,249
<b>1e</b>	102,50	81,71	68,59	0,265	0,134	0,267

**Tabla 3: Cantidades empleadas en la síntesis de los compuestos de rutenio 1c-1e.**

## 5. Discusión de resultados.

---

### 5.1. Estudio de los ligandos obtenidos a-e.

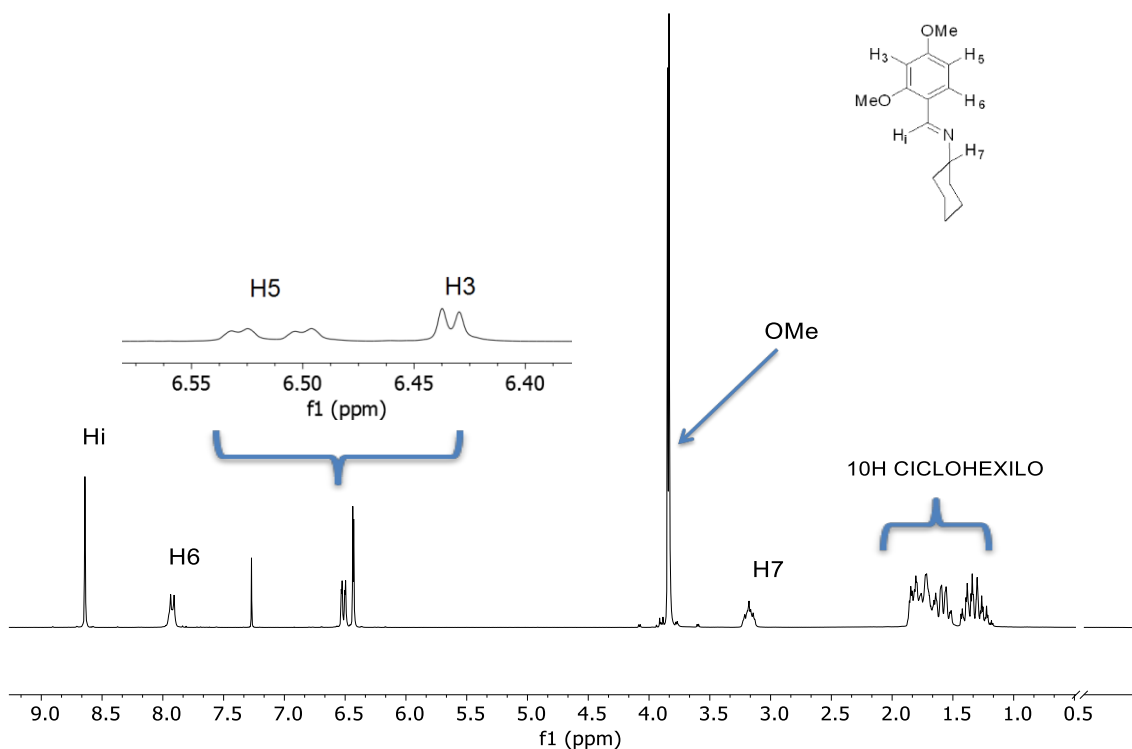
A continuación se realizará un estudio de los ligandos obtenidos, y los dividiremos en función de las semejanzas estructurales que presentan, de modo que por un lado nos encontramos con el ligando **a**, ligando de gran sencillez estructural al presentar un ciclohexilo como sustituyente del enlace imínico formado, y por otro lado el conjunto formado por los ligandos **b-e** en los que el enlace imínico soporta un anillo aromático sustituido con un éter corona (bien sea 15-corona-5 o 18-corona-6).

#### 5.1.1. Ligando a.

El ligando **a** se obtiene por condensación de las cantidades adecuadas de ciclohexilamina con el 2, 4-trimetoxibenzaldehído.

En el espectro de **IR** se observa una banda ca.  $1608\text{cm}^{-1}$  característica de la vibración de tensión  $\nu(\text{C}=\text{N})$ , lo que nos indica que se ha formado el ligando imina.

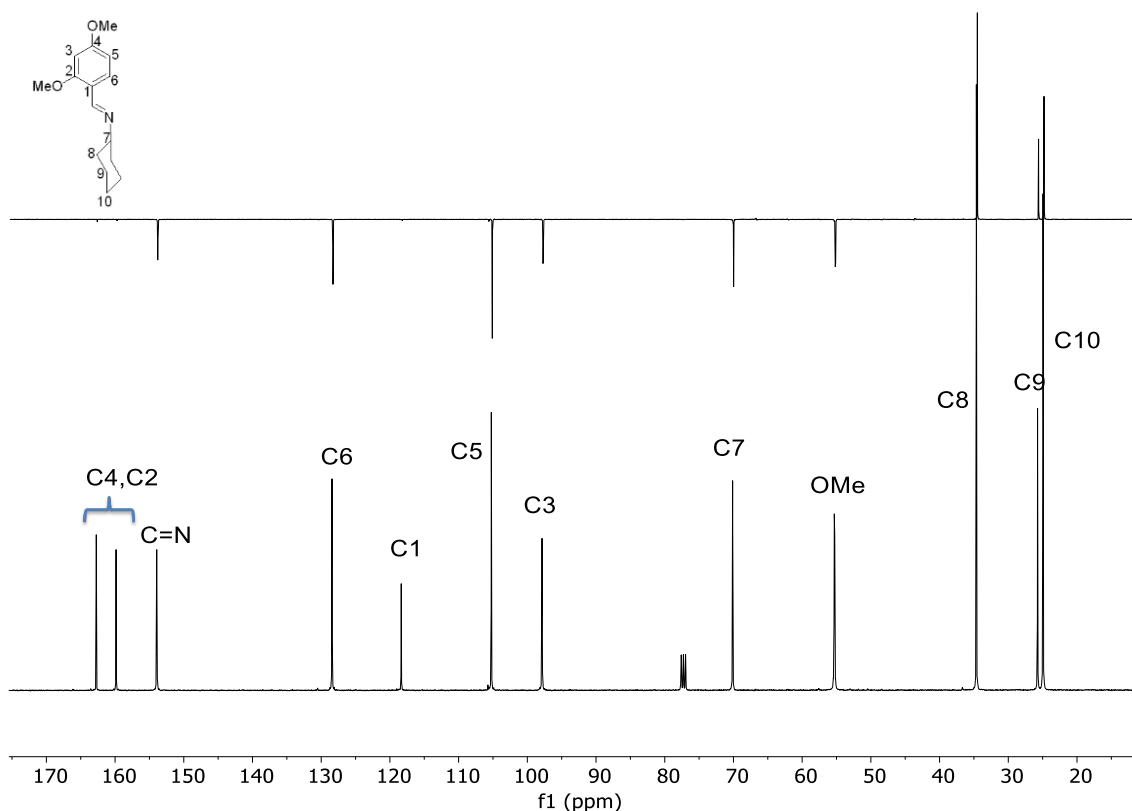
Su espectro de **RMN de  $^1\text{H}$**  confirma la formación de dicha imina, ya que por un lado, la señal correspondiente a los protones del grupo  $-\text{NH}_2$  de la amina libre desaparecen, y por otro lado, se puede asignar la señal del protón imínico ( $\text{H}_i$ ) a un desplazamiento característico de 8.64ppm.



**Ilustración 29.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del ligando a en  $\text{CDCl}_3$ .

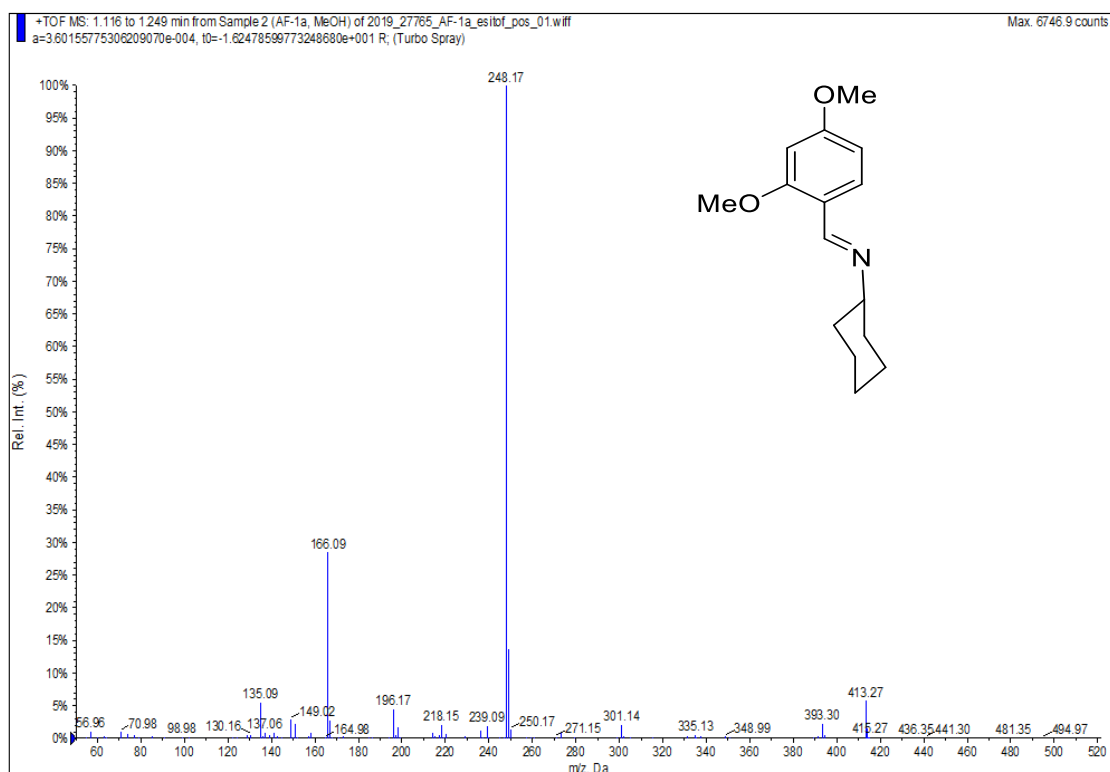
El protón H6 del anillo fenílico se asigna como un doblete [ $^3\text{JH6H5}=8.3\text{Hz}$ ] a 7.93 ppm. Las señales correspondientes a los protones H5 y H3 aparecen a desplazamientos muy próximos en el espectro, diferenciándose en que la señal de H5 se desdobra en forma de un doble doblete [ $^3\text{JH5H6}= 8.6\text{Hz}$  y  $^4\text{JH3H5}=2.3\text{Hz}$ ] a 6.51 ppm, y en cambio H3 aparece como un doblete por acoplamiento con H5 [ $^4\text{JH3H5}=2.3\text{Hz}$ ] a 6.43 ppm. A campo alto nos encontramos con 2 singletes intensos a 3.84 y 3.82 ppm que integran por seis protones, correspondientes con los protones de los grupos metoxilo (OMe-) del anillo aromático.

En cuanto a las señales del ciclohexilo, el protón H7 aparece como un multiplete centrado a 3.19 ppm, y entre 1.7-1.2 ppm se aprecia un multiplete que integra por los 10 protones restantes de dicho anillo.



**Ilustración 30.** Arriba espectro DEPT135 y abajo espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  del ligando **a** en  $\text{CDCl}_3$ .

En el espectro de **RMN de  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$**  del ligando **a** la señal del carbono imínico aparece como un singlete a 153.86 ppm a campo bajo. Por otra parte, las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios C4, C2 y C1 se observan respectivamente a 162.7, 159.8 y 118.3 ppm, mientras que las de los terciarios aparecen por lo general, desplazadas a campo alto con respecto a las señales anteriores: C6 (128.4 ppm), C5 (105.2 ppm), C3 (97.9 ppm), C7 (70.2 ppm) y C8/C9/C10 (34.6, 25.7, 25.0 ppm). Los carbonos correspondientes a los grupos OMe- aparecen también a campo alto, agrupados en una misma señal desdoblada como doblete a un desplazamiento comprendido entre 55.4-55.2 ppm.



**Ilustración 31. Espectro de masas ESI positivo del ligando a.**

En el espectro de **masas ESI** del ligando **a** se pueden identificar una señal centrada a una relación  $m/z$  de 248.17, correspondiente al fragmento  $[LH]^+$ .

### 5.1.2. Ligandos b- e.

Los ligandos **b-e** fueron sintetizados siguiendo el mismo método de síntesis que el ligando **a**, por condensación entre los aldehídos y las aminas correspondientes.

En los espectros **IR** de los ligandos **b-e** se observa una banda característica centrada sobre el intervalo  $1612.91\text{-}1584.35\text{ cm}^{-1}$ , propia de la vibración de tensión  $\nu(C=N)$ .

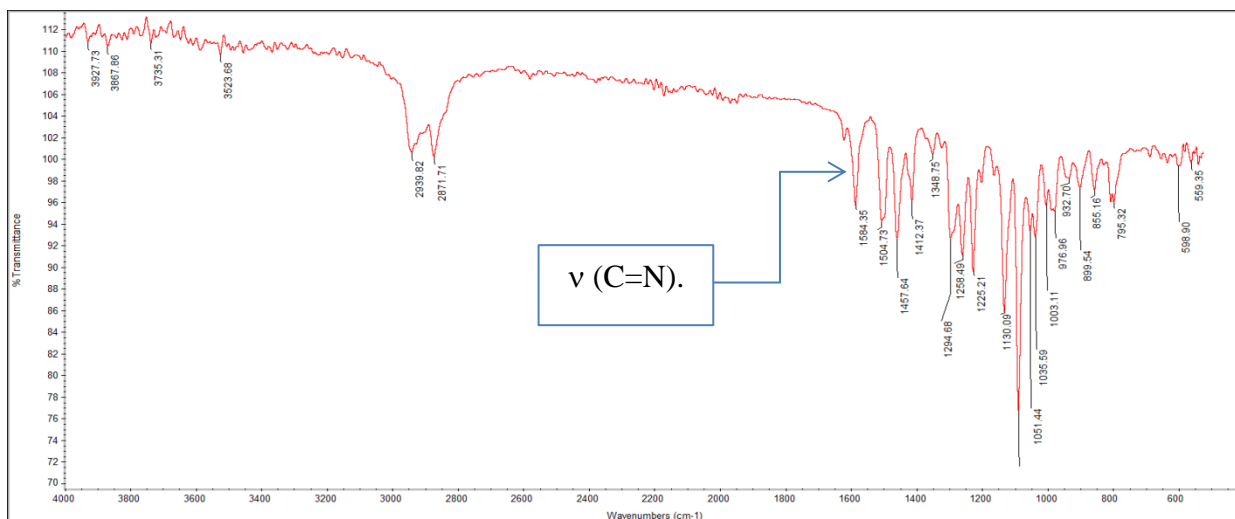


Ilustración 32. Espectro de IR del ligando b.

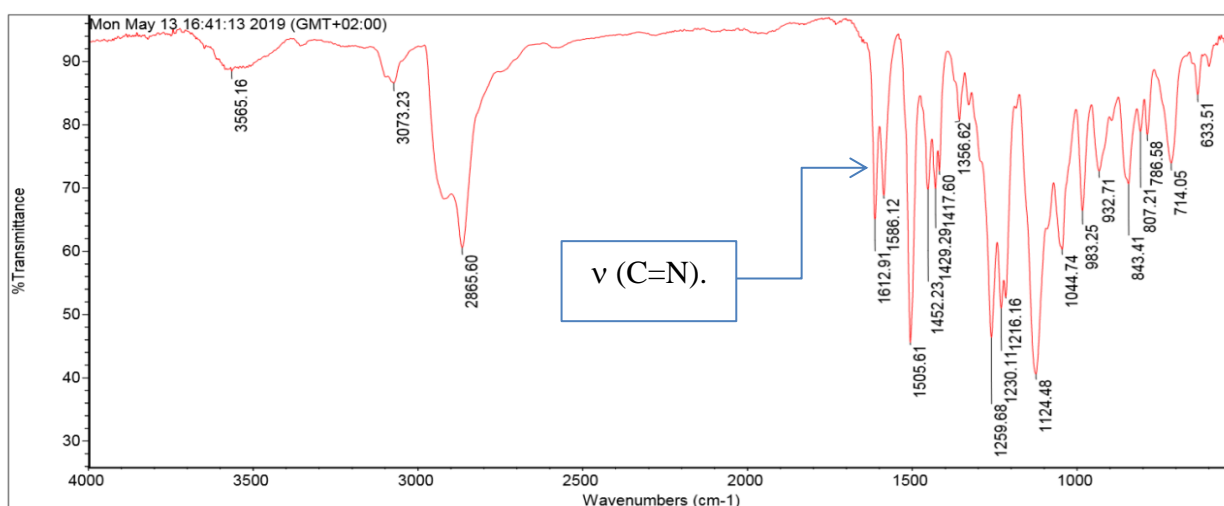
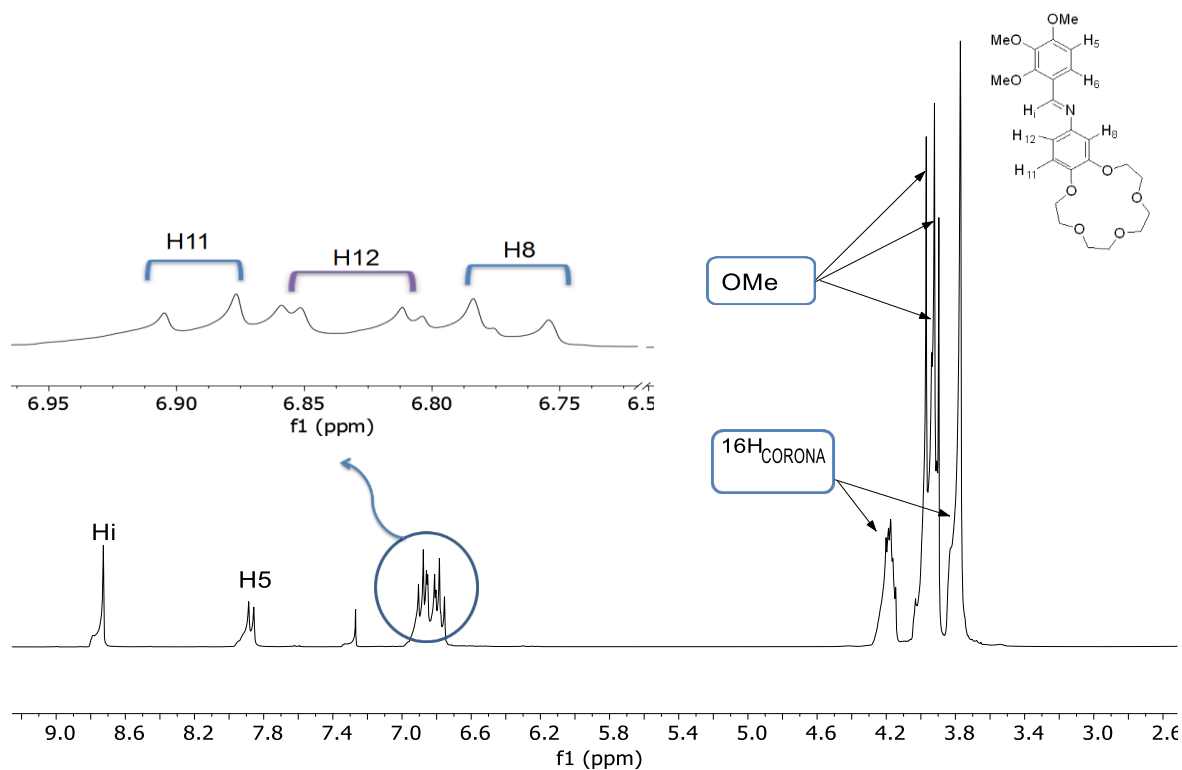


Ilustración 33. Espectro de IR del ligando c.

En los espectros de **RMN de <sup>1</sup>H** de todos estos ligandos, se observa la aparición de la señal correspondiente al protón imínico H<sub>i</sub> a desplazamientos comprendidos entre 8.57 y 8.97 ppm, a campo notablemente bajo como resultado del desapantallamiento anisotrópico del enlace C=N. Se produce también la desaparición de la señal correspondiente a los protones del grupo -NH<sub>2</sub> de la amina libre, lo cual corrobora la formación del enlace imínico.



Además cabe destacar que todos ellos presentan en común una serie de señales características a campo alto correspondientes a los protones del éter corona, situadas éstas a desplazamientos en torno a 4,15-3,63 ppm.

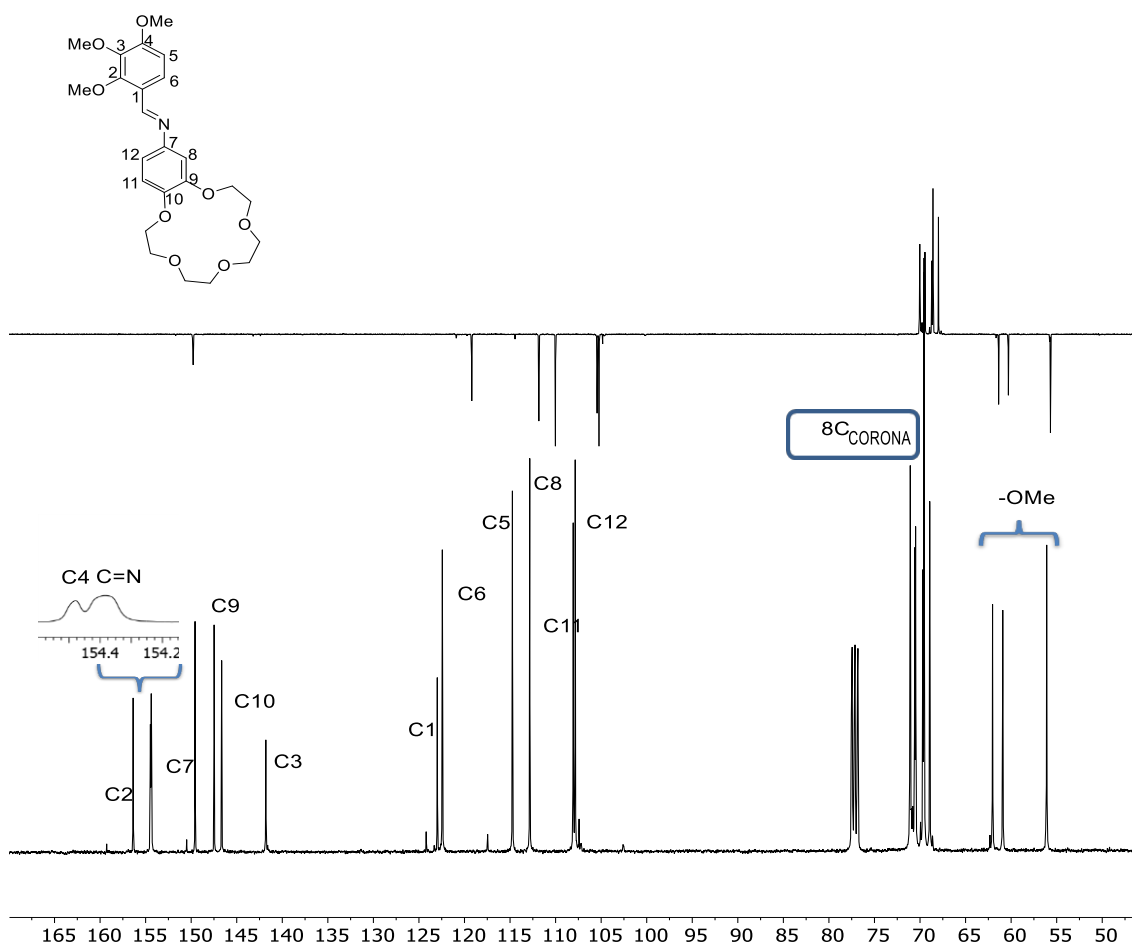


**Ilustración 34. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del ligando **b** en  $\text{CDCl}_3$ .**

El espectro que se presenta en la **ilustración n°34** se corresponde con el análisis estructural de RMN de  $^1\text{H}$  del ligando **b**: Se presenta una señal doblete a 7.85 ppm, que podría corresponderse tanto con H5 como con H6, ya que ambos protones del anillo aromático deben aparecer como dobletes, por lo que resulta complicado asignar inequívocamente dicha señal. No obstante, debido a la presencia del grupo  $-\text{OMe}$  en las proximidades del entorno del protón H5, consideraremos que sea éste el que se encuentre más desapantallado, y por tanto que aparezca a mayor desplazamiento que el protón H6, siendo la constante de acoplamiento entre ambos [ $^3\text{JH5H6}=8.8\text{Hz}$ ]. Como se muestra en la ilustración superior se resalta y amplía una señal del espectro que integra por 4 protones, y en la que podemos diferenciar claramente 3 regiones: un doblete a 6.89 ppm correspondiente al protón H11 [ $^3\text{JH11H12}=8.8\text{Hz}$ ]; un doble doblete centrado a 6.83 ppm propio del protón H12 [ $^4\text{JH8H12}=2.3\text{Hz}$ ]; y un doblete a 6.77 ppm que se asigna al protón H8 [ $^4\text{JH8H12}=2.0\text{Hz}$ ]. Además como este conjunto de señales integra

por 4 protones, se considera que la señal del protón correspondiente a H6 se encuentra solapada, es decir sin poder llegar a ser resuelta en este grupo.

A campo alto se localizan las 3 señales singlete a 3.97, 3.92, 3.90 ppm, correspondientes a los nueve protones de los tres grupos metoxilo (-OMe). Las señales características del éter corona aparecen en este caso en particular, como 2 grupos de señales (multiplete y singlete) integrando por dieciséis protones.

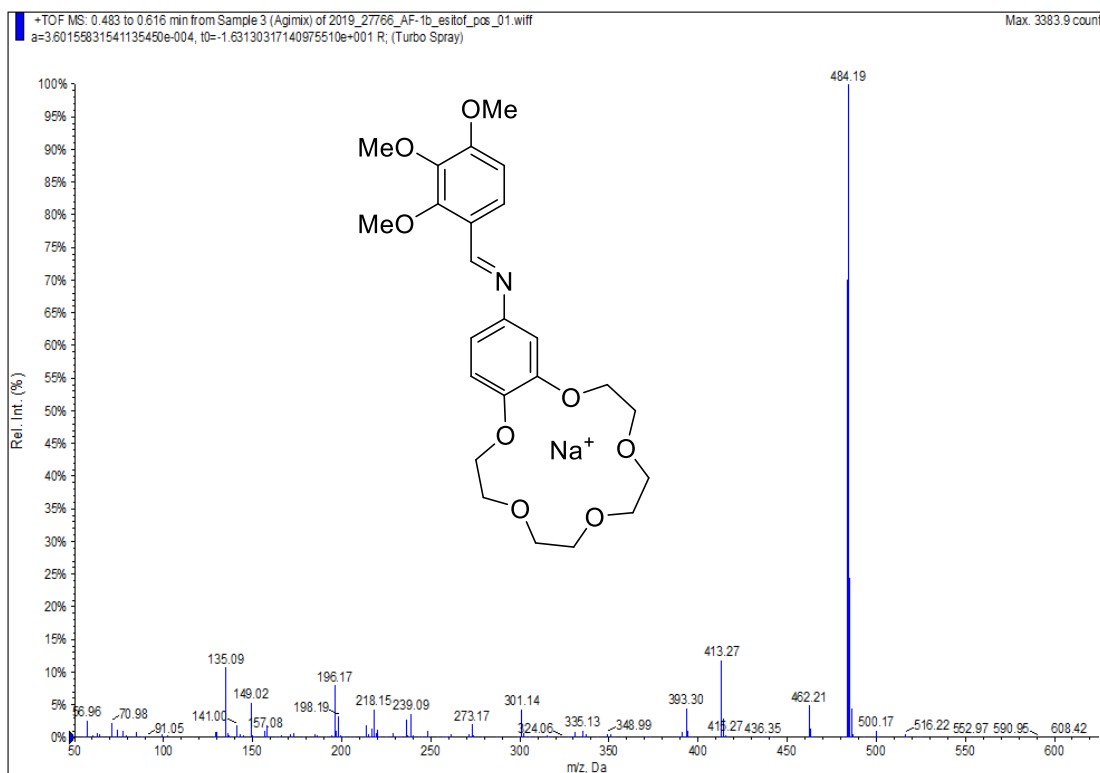


**Ilustración 35.** Arriba espectro DEPT135 y abajo espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  del ligando **b** en  $\text{CDCl}_3$ .

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  del ligando **b** las 3 primeras señales que se presentan a campo bajo se pueden asignar a los carbonos cuaternarios C2 (156.3 ppm) y C4, y al carbono imínico C=N apareciendo las señales de estos dos últimos solapadas como se indica en la **ilustración n° 35** a 154.4 ppm y 154.3 ppm respectivamente.

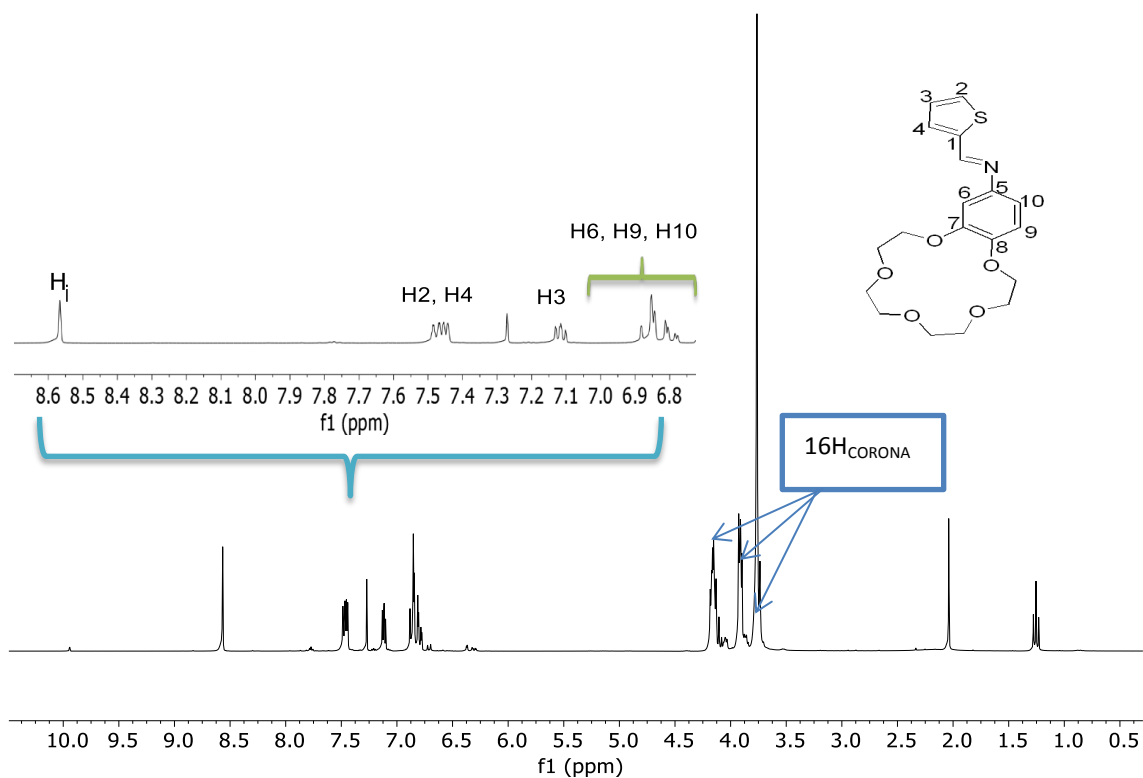
El siguiente grupo de señales se corresponde con los carbonos también cuaternarios C7 (149.4 ppm), C9 (147.4 ppm) y C10 (146.5 ppm) y C3 (141.7 ppm), cuyas señales desaparecen en el experimento DEPT.

Los carbonos aromáticos C1 (cuaternario) y C6 (terciario) se asignan a 122.9 ppm y 122.3 ppm, seguidos de un grupo de señales que se corresponden a C5 (114.6 ppm), C8 (112.7 ppm), C11 (107.9 ppm) y C12 (107.7 ppm). Y por último, a campo alto se encuentran las señales de los carbonos pertenecientes al éter corona, y los correspondientes a los 3 grupos -OMe, como singletes a 62.0 ppm, 60.8 ppm y 56.0 ppm.



**Ilustración 36. Espectro ESI positivo del ligando b.**

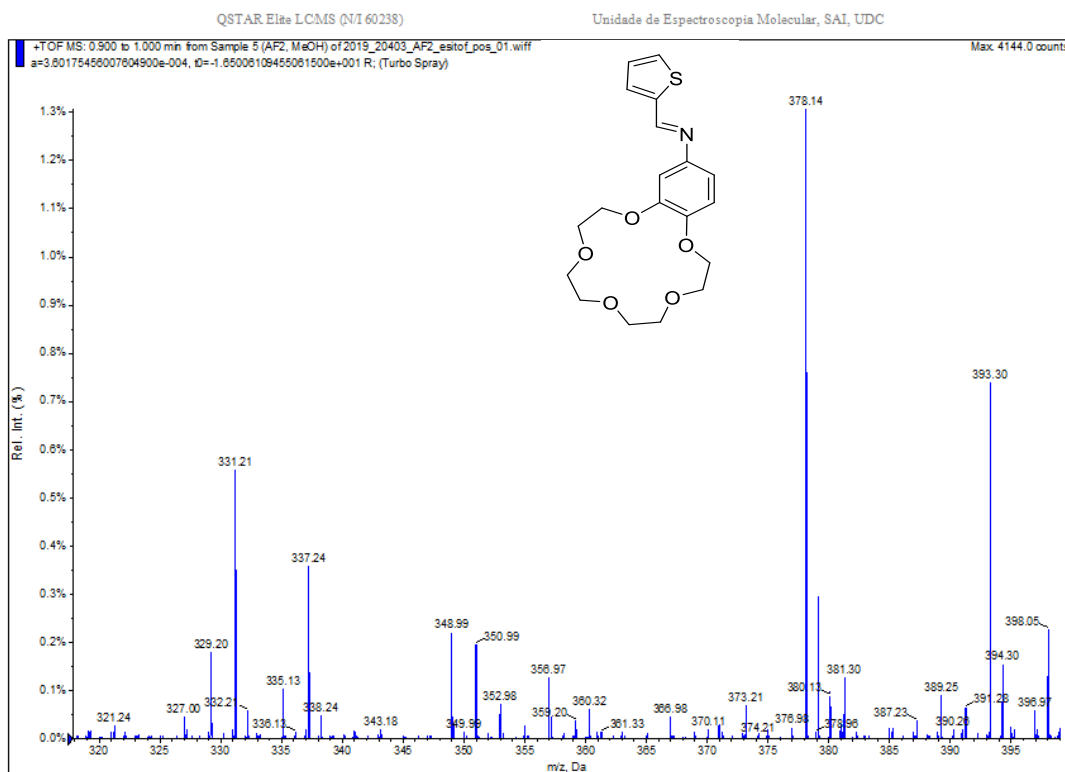
Mediante la espectrometría de masas ESI de ionización positiva se corrobora la obtención del ligando **b**, observando la aparición del ion molecular a 484,19 m/z, correspondiente al fragmento  $[L+Na]^+$ , se confirma también de este modo la especial afinidad que presenta el éter 15-corona-5 por el ion  $Na^+$  debido al tamaño de su cavidad.



**Ilustración 37.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del ligando **c** en  $\text{CDCl}_3$ .

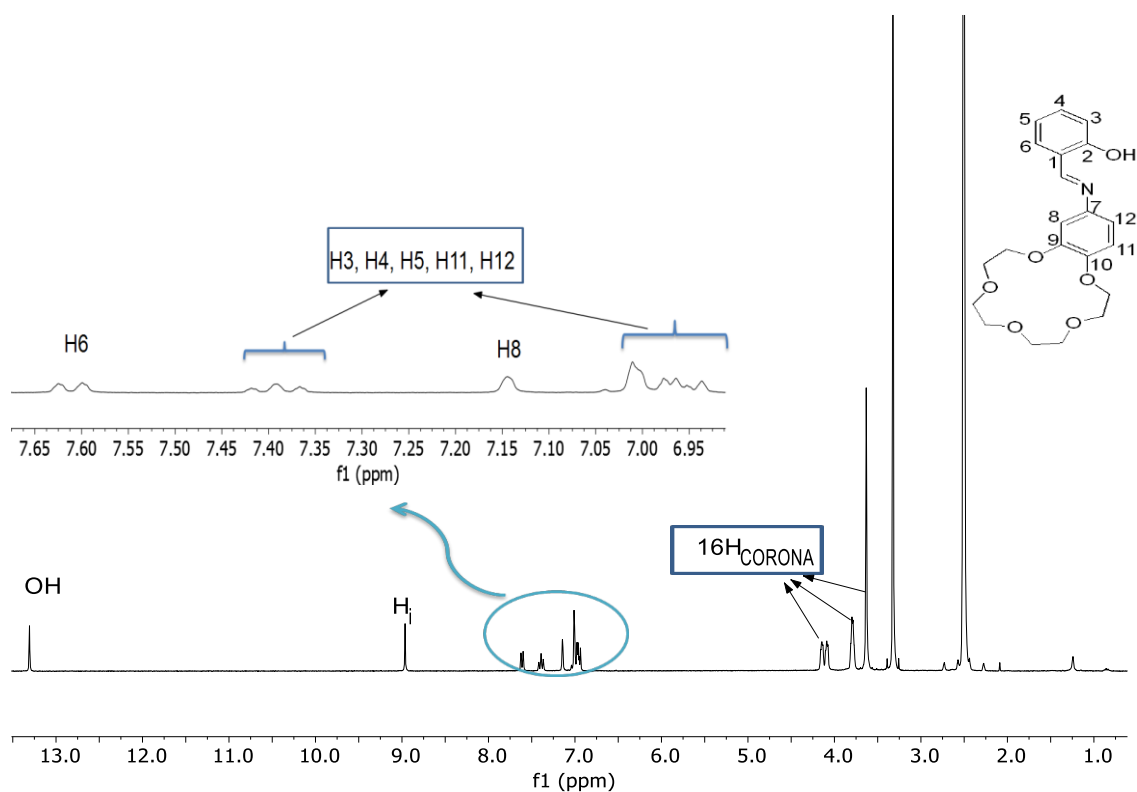
Los protones H2 y H4 del anillo de tiofeno aparecen englobados en una misma señal como un multiplete a un desplazamiento de 7.46 ppm. El protón H3 se observa a 7.12 ppm como un doble doblete debido al acoplamiento con H2 [ $^3\text{JH2H3}=3.72\text{Hz}$ ], y H4 [ $^3\text{JH3H4}=3.95\text{Hz}$ ].

Por otro lado los protones pertenecientes al anillo fenílico aparecen agrupados a 6.83 ppm como un multiplete que integra por tanto, por los 3 protones: H6, H9 y H10.



**Ilustración 38. Espectro de masas ESI positivo del ligando c.**

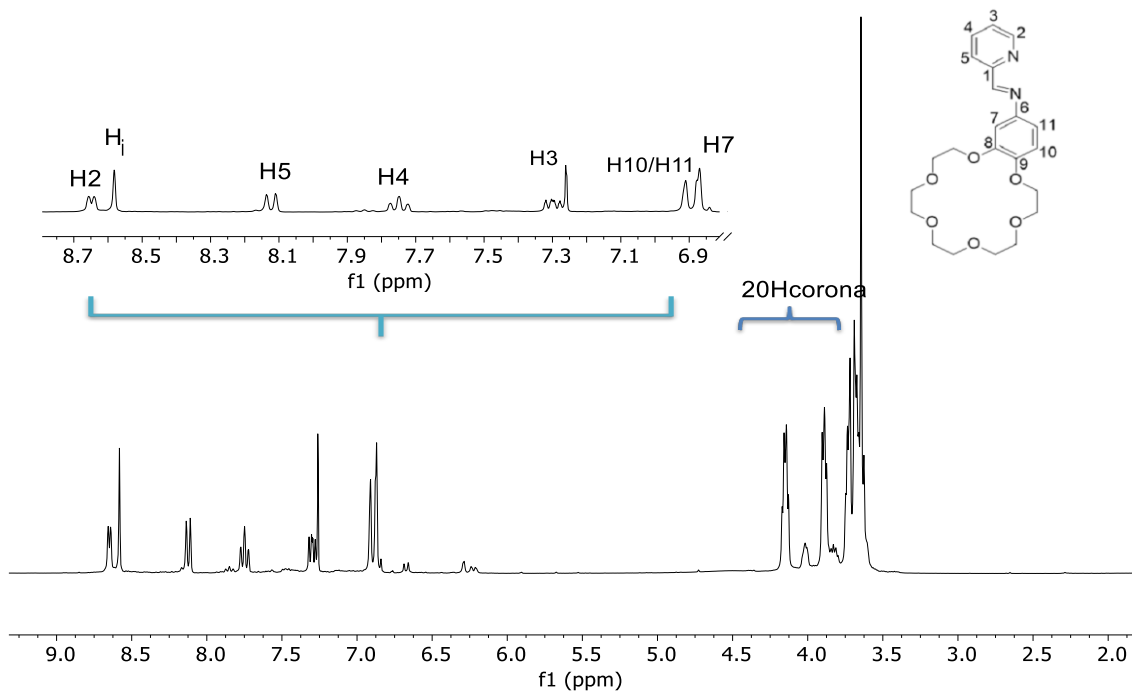
Mediante la técnica ESI de ionización positiva se corrobora la obtención del ligando **c**, ya que se observa la aparición del ion molecular centrado a una relación masa/carga de 378.14, correspondiente al fragmento  $[LH]^+$ .



**Ilustración 39.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del ligando **d** en DMSO.

Y por último, en cuanto al espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del ligando **e**, la señal que aparece a campo más alto a un desplazamiento de 13.31 ppm como un singlete, es la correspondiente al protón del grupo alcohol (-OH) del anillo fenólico.

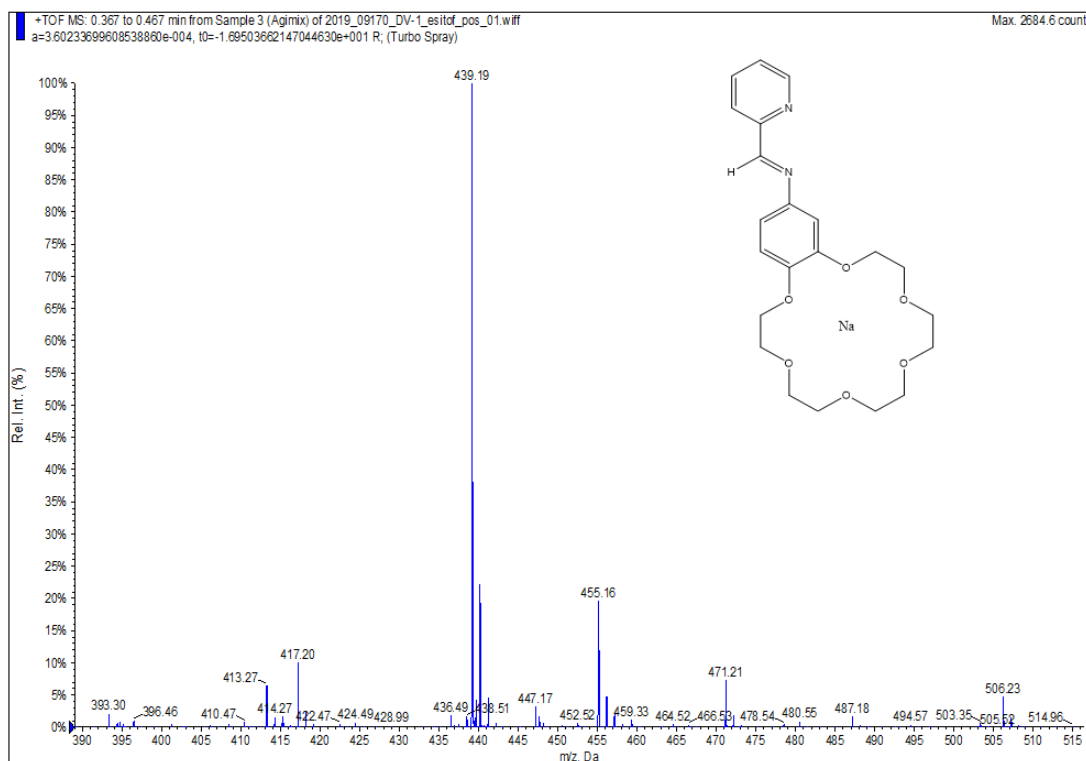
En la zona que aparece ampliada en el espectro nos encontramos con la señal correspondiente al protón H6, a un desplazamiento de 7.61 ppm como un doblete [ $^3\text{JH5H6}=7.64\text{Hz}$ ], y el protón H8 que se localiza en el espectro a 7.14 ppm como un singlete. La aparición de 2 multipletes poco resueltos a desplazamientos centrados entre 7.39 ppm y 6.98 ppm resulta difícil de asignar inequívocamente a los protones restantes de los dos anillos aromáticos, de modo que ambas en su conjunto al integrar por 5 protones se corresponderán con las señales de los protones H3, H4, H5, H11 y H12. Las señales correspondientes a los protones del éter corona aparecen a campo alto, como 2 multipletes y un singlete intenso.



**Ilustración 40. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del ligando e en  $\text{CDCl}_3$ .**

En el espectro del ligando e, la señal del protón H2 se observa como un doble doblete a 8.65 ppm debido al acoplamiento con los protones H3 [ $^3\text{JH}_2\text{H}_3=4.8$  Hz] y H4 [ $^4\text{JH}_2\text{H}_4=1.53\text{Hz}$ ]; la señal H5 aparece como un doblete a 8.13 ppm por acoplamiento con H4 [ $^3\text{JH}_4\text{H}_5=7.94\text{Hz}$ ] y la señal H4 origina un triple doblete a 7.75 ppm debido a que este protón es capaz de acoplar simultáneamente con los 2 protones más próximos a su posición H3 y H5. Como última asignación en el anillo de piridina, H3 aparece como un multiplete centrado a 7.29 ppm.

A desplazamientos inferiores se encuentra la señal correspondiente a los protones H10 y H11 resuelta como un doblete a 6.89 ppm, que solapa parcialmente con la señal singlete del protón H7 del mismo anillo fenílico, situada a 6.87 ppm.



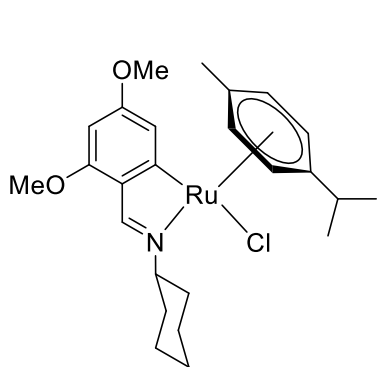
**Ilustración 41. Espectro de masas ESI positivo del ligando e.**

Mediante la técnica ESI de ionización positiva se corrobora la obtención del ligando **e**, observando la aparición del ion molecular a 439,19 m/z, correspondiente al fragmento  $[L+Na]^+$ , confirmando también de este modo la gran capacidad que presentan los éteres corona para coordinar iones alcalinos.

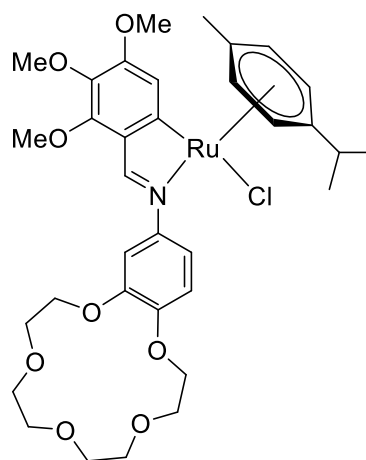


## 5.2. Estudio de los compuestos derivados de rutenio de los ligandos a-e.

Siguiendo el **procedimiento experimental 1** se hicieron reaccionar los ligandos **a** y **b** con bis(dicloro(*p*-cimeno)rutenio(II)) en proporción estequiométrica 2:1, y empleando un exceso de base. El objetivo de esta síntesis era coordinar el ligando base de Schiff al rutenio a través del nitrógeno imínico y del C6 del anillo fenílico, una vez desprotonado, para dar lugar a los compuestos ciclometalados **1a** y **1b**.

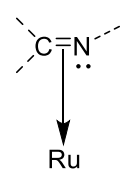


Ciclometalado 1a

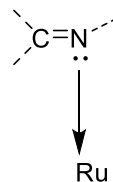


Ciclometalado 1b

La posición de la banda  $\nu$  (C=N) se verá influida por el modo de unión del grupo imino al átomo metálico de rutenio, pudiendo llevarse a cabo a través del doble enlace o por medio del par electrónico del heteroátomo de nitrógeno, originándose así 2 posibles situaciones de enlace:



Situación I



Situación II

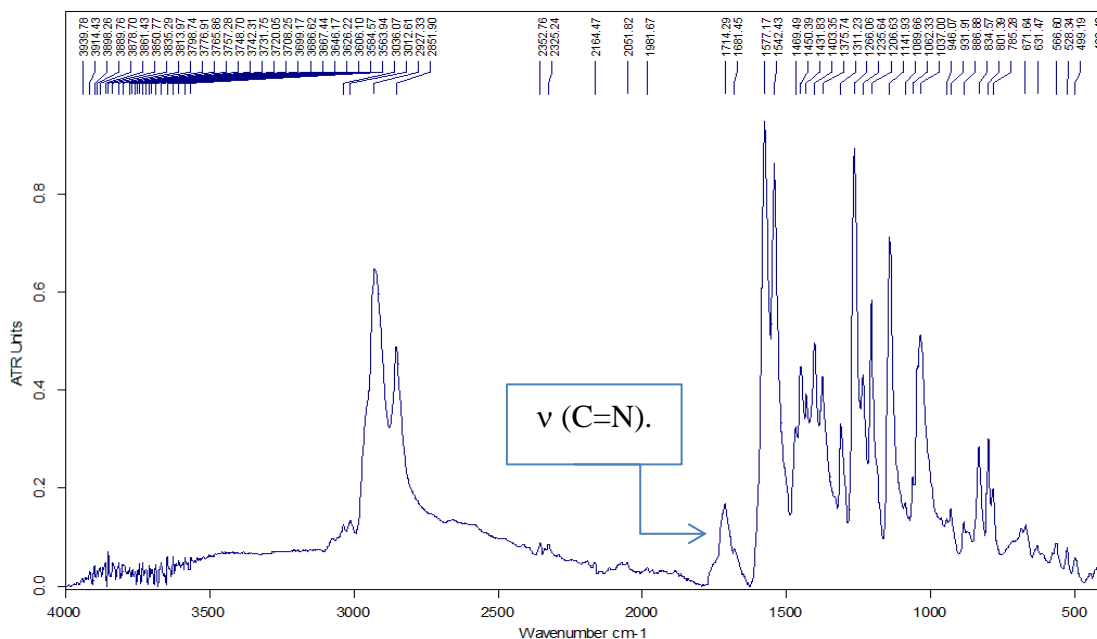
En la **primera situación** se produce la interacción con el rutenio empleando el par  $\pi$  enlazante del grupo (C=N). De este modo se producirá un debilitamiento del doble enlace debido a que se cede densidad electrónica al metal, consecuentemente la frecuencia de vibración(C=N) se desplazará hacia número de onda inferiores. Este

efecto se ve favorecido, si existe una retrodonación por parte del rutenio a orbitales  $\pi$  antienlazantes (C=N).

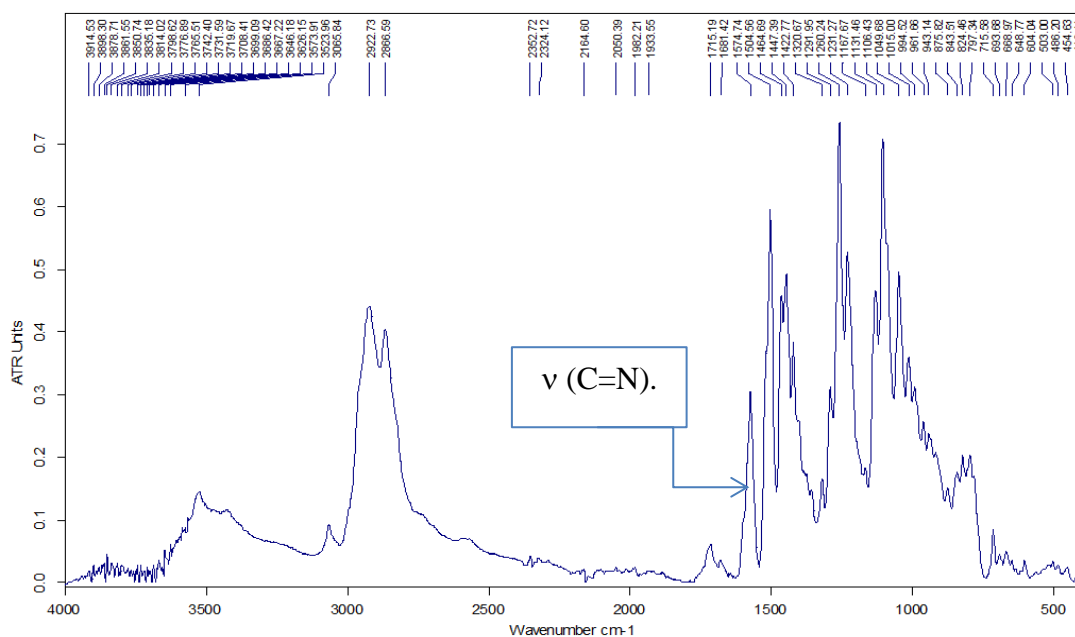
En la **segunda situación**, la coordinación al metal se produce a través del par electrónico de no enlace del nitrógeno, que aun pudiendo producirse una retrodonación de carga desde el metal al orbital  $\pi$  antienlazante (C=N), se originará una banda de vibración  $\nu$  (C=N) a números de onda superiores en relación a los registrados para la situación I, ya que en este caso particular no se produce una pérdida tan acusada en la fortaleza del doble enlace.

De este modo se generaliza que la frecuencia de vibración  $\nu$ (C=N) en el ligando es siempre superior a las frecuencias de vibración en los compuestos ciclometalados, produciéndose un desplazamiento de dicha banda del orden de  $150\text{ cm}^{-1}$  para la situación I, y de  $15\text{-}35\text{ cm}^{-1}$  para la situación II.

En los espectros de IR de los compuestos ciclometalados **1a** y **1b** se muestra la banda de vibración por tensión  $\nu$ (C=N) desplazada a  $1681.45\text{ cm}^{-1}$  y  $1681.42\text{ cm}^{-1}$  respectivamente, como consecuencia de la coordinación de los ligandos **a** y **b** al centro metálico de rutenio a través del par de electrones de no enlace del nitrógeno del enlace imínico.



**Ilustración 42. Espectro de FT-IR del compuesto ciclometalado 1a.**



**Ilustración 43. Espectro de FT-IR del compuesto ciclometalado 1b.**

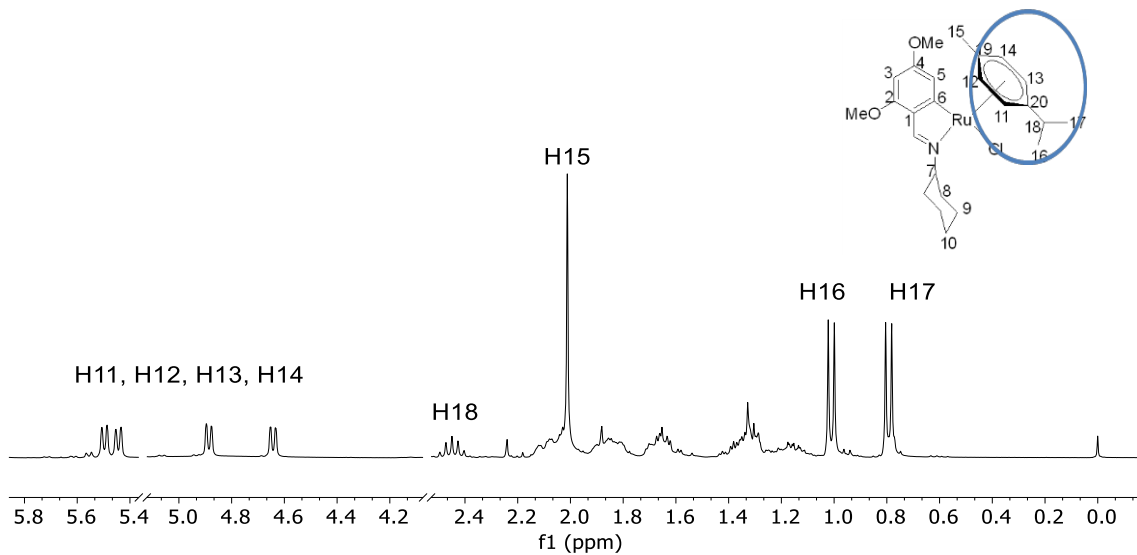
Comparando los espectros obtenidos de RMN de <sup>1</sup>H de los compuestos **1a** y **1b** con los de sus respectivos ligandos, se pueden llegar a concluir de forma general 3 observaciones experimentales relevantes a nivel estructural:

- 1° En los compuestos ciclometalados observamos un desplazamiento de la señal del protón imínico a campo alto. Este desplazamiento tendrá lugar en un intervalo de 0.60-0.50 ppm, lo cual supone un indicio de que el par electrónico no enlazante del átomo de nitrógeno se ha coordinado directamente con el centro metálico del rutenio.
- 2° Por otro lado, desaparece la señal del protón del carbono metalado C6, debido a la formación del enlace tipo  $\sigma$  entre el átomo metálico de Rutenio y el carbono, y esto conllevará también un cambio en el número y multiplicidad de las señales de los restantes protones del anillo metalado.
- 3° Además, en los espectros de estos derivados de rutenio, aparecen una serie de señales características, correspondientes a los protones aromáticos y alifáticos del sustituyente de *p*-cimeno, lo que es indicativo de que dicho sustituyente forma parte de la estructura de ambos compuestos.

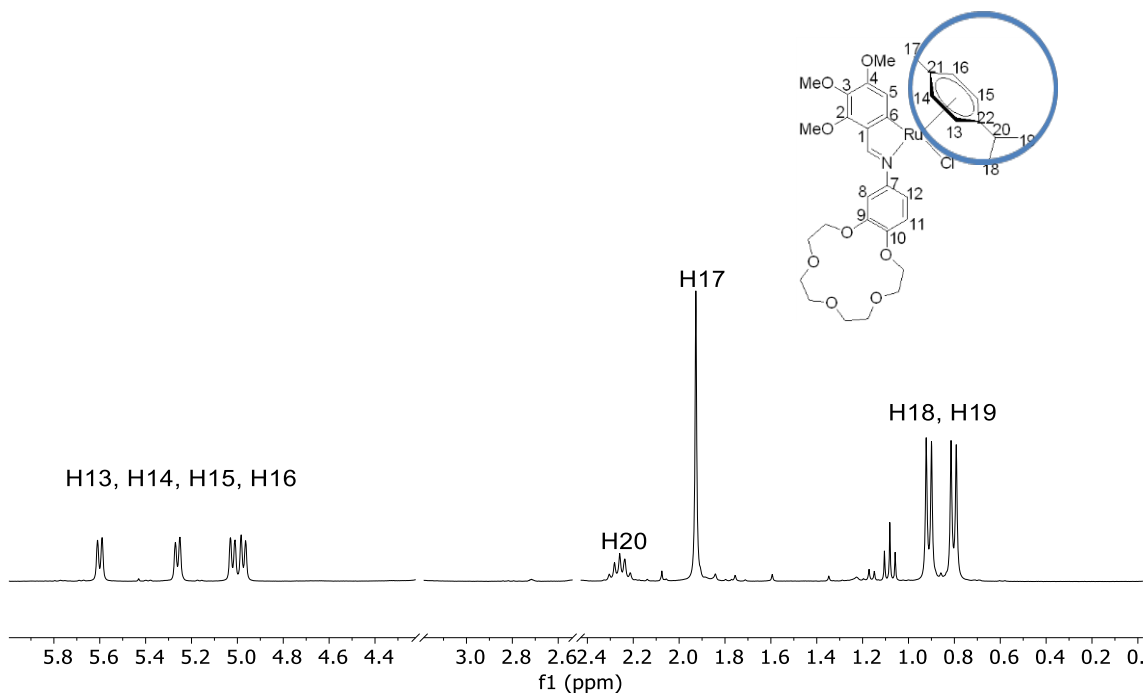
En relación a la observación **número 3**, se procederá a continuación a explicar de forma detallada la aparición de los 3 juegos de señales que aporta el hexahaptoligando *p*-cimeno a los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de estas especies.

En las **ilustraciones nº 44 y 45** se presentan los espectros parciales de RMN de  $^1\text{H}$  de los compuestos ciclotmetalados **1a** y **1b**, en concreto, la zona del espectro en la que se asignan las señales del grupo *p*-cimeno. En ambos espectros podemos ver un primer juego de señales correspondiente a los protones del anillo aromático del *p*-cimeno (H11/H12/H13/H14), que aparece a campo alto en relación a su posición en el espectro del anillo aromático libre, (desplazamientos comprendidos entre 5.5-4.6 ppm). Cuando el rutenio se coordina a la base de Schiff, como consecuencia de la asimetría del ligando imina, se pierde también la simetría en el entorno del anillo de *p*-cimeno con respecto al derivado de partida empleado bis(dicloro(*p*-cimeno)rutenio(II)), por lo que los protones aromáticos del anillo dejan de ser equivalentes entre sí, lo cual se refleja experimentalmente en el espectro de RMN con la aparición de 4 dobletes que integran por un protón cada uno, con una constante de acoplamiento de 5.8 Hz aproximadamente.

En cuanto a las señales del grupo isopropilo (H16/H17/H18), observamos por una parte un septuplete asignado al protón  $\text{CHMe}_2$ , debido al acoplamiento del protón del carbono terciario con los seis protones de los carbonos primarios vecinos, los cuales por otra parte al no ser ya equivalentes originan 2 dobletes de gran intensidad, con una constante de acoplamiento con el protón  $\text{CHMe}_2$  de 7 Hz aproximadamente. Por último, el grupo metilo (H15) da lugar siempre a una señal singlete.

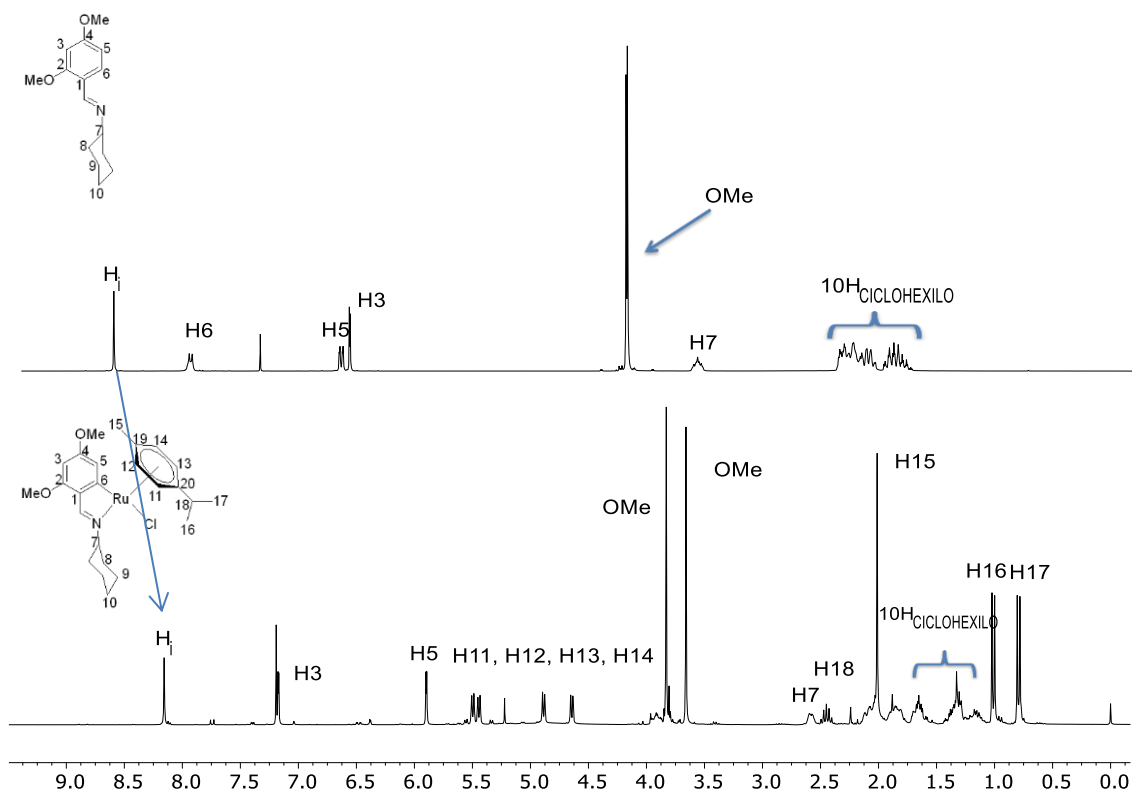


**Ilustración 44. Espectro parcial de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto 1a en  $\text{CDCl}_3$**



**Ilustración 45. Espectro parcial de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto 1b en  $\text{CDCl}_3$ .**

En la **ilustración n°46** que se muestra a continuación se ha realizado una combinación de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  del ligando **a** libre y del compuesto ciclometalado derivado **1a**, de modo que se pueda realizar más fácilmente una comparación entre ambas especies, y así observar claramente las diferencias estructurales que surgen al producirse la ciclometalación, sin hacer ya referencia a los juegos de señales que proporciona el *p*-cimeno anteriormente mencionado.



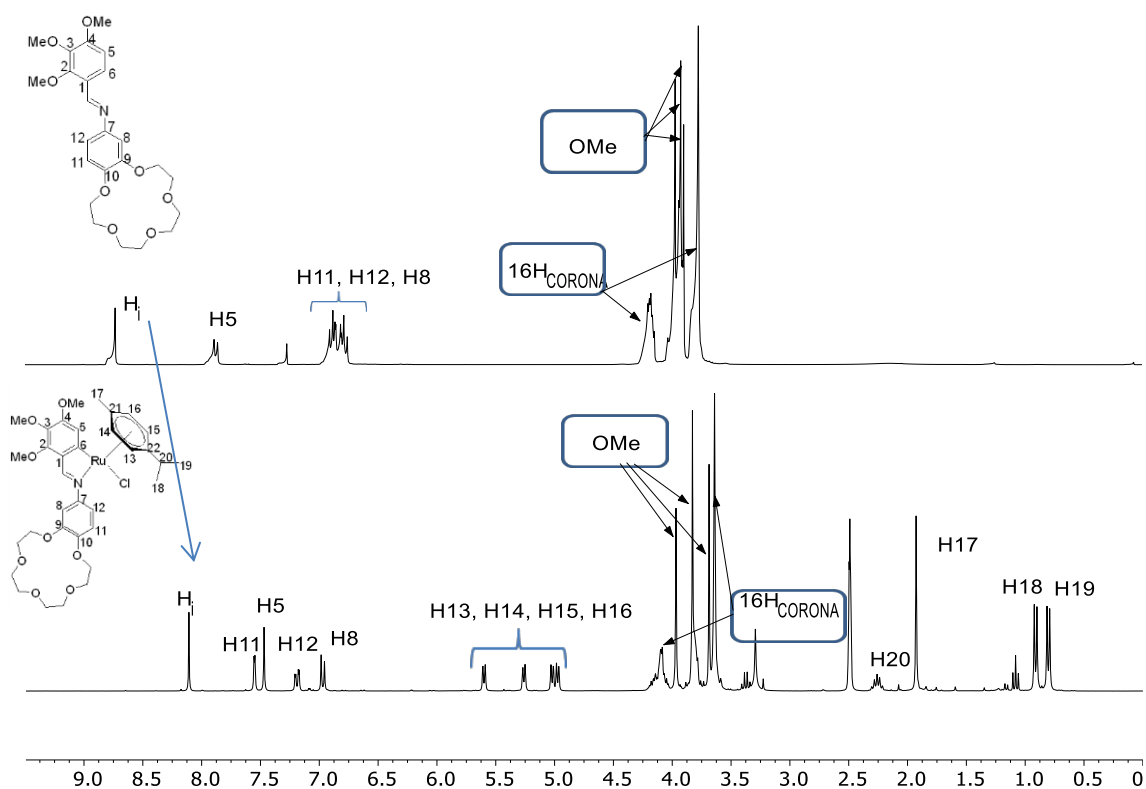
**Ilustración 46.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del ligando **a** (arriba), y del compuesto ciclometalado **1a** (abajo) en  $\text{CDCl}_3$ .

Cabe destacar en primer lugar el desplazamiento de la señal característica del protón imínico ( $\text{H}_i$ ) a campo alto, como consecuencia de la coordinación del ligando **a** al átomo metálico de rutenio a través del par electrónico de no enlace del nitrógeno. Dicha señal se desplaza desde 8.64 ppm (ligando libre) a 8.16 ppm (especie de rutenio ciclometalada), siendo por tanto un desplazamiento de 0.48 ppm.

Una segunda confirmación de que se ha llevado a cabo la ciclometalación, nos la proporciona la desaparición de la señal doblete  $\text{H}_6$  en el espectro de la especie ciclometalada. Y consecuentemente también por el mismo motivo, cambia la

multiplicidad del protón H5, el cual pasa de ser un doble doblete a 6.51 ppm a un doblete a 5.90 ppm por acoplamiento con H3 [ $^3J_{H3H5} = 2.0$  Hz]. El protón H3 mantiene su multiplicidad de doblete, pero experimenta un desplazamiento de su señal de 6.43 ppm a 7.18 ppm.

Como se puede observar el resto de señales correspondientes a los protones de los grupos -OMe (s, 3.83 ppm y 3.66 ppm), y a los 10H del ciclohexilo (m, 1.65-1.18 ppm) se mantienen prácticamente igual a su estado en el ligando libre.



**Ilustración 47.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  del ligando **b** (arriba) y del compuesto ciclometalado **1b** (abajo) en  $\text{CDCl}_3$ .

En cuanto al compuesto **1b**, tal y como se puede observar en la **ilustración n°47** se presenta una situación similar al caso anterior, en la cual la señal singlete del protón imínico se desplaza a campo alto a consecuencia de la coordinación establecida con el rutenio, produciéndose en este caso el desplazamiento desde 8.73 ppm a 8.11 ppm, es decir la señal se reconfigura a 0.62 ppm hacia la derecha del espectro. La señal H5 de nuevo cambia su multiplicidad debido a la desaparición del protón H6 en el carbono

metalado, de modo que en la especie ciclometalada esta señal que antes se presentaba como un doblete, es ahora un singlete a 7.47 ppm.

Se confirma también que el siguiente grupo de señales configurado por H11, H12 y H8, mantiene la multiplicidad de todas estas señales en el espectro de la especie ciclometalada, ya que el entorno químico de estos protones aromáticos no se ve afectado por la coordinación al metal. Sin embargo, cabe destacar que estas señales ya no aparecen tan próximas en el espectro, si no que ahora se sitúan más separadas entre sí a campo bajo, permitiendo así su mejor interpretación y asignación espectral en forma de un doblete a 7.55 ppm (H11), doble doblete a 7.19 ppm (H12) [ $^3J_{H11H12}=8.54\text{Hz}$ ], y un doblete a 6.97 ppm (H8).

Las señales de los protones correspondientes a los grupos -OMe (3.97, 3.83 y 3.69 ppm), y a los 16 protones del éster coronado (4.10-3.8 ppm) se mantienen a un desplazamiento similar al espectro del ligando **b** libre.

Complementariamente a la espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$ , se procederá a continuación a discutir los espectros de **RMN de  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$**  registrados para los compuestos ciclometalados **1a** y **1b** en relación a los espectros de sus respectivos ligandos. Se concluye de esta manera 2 observaciones experimentales de carácter estructural para ambos compuestos que evidencian que la ciclometalación se ha producido:

- 1° Como consecuencia de la ciclometalación del ligando al rutenio, se produce un desplazamiento, por lo general, a campo bajo de todas las señales, y en el caso particular del carbono que sufre la metalación, se convierte en cuaternario y dicha señal no aparece en el DEPT-135.
- 2° Se observa la aparición de un conjunto de señales características correspondientes al sustituyente de *p*-cimeno, lo que indica que dicho sustituyente forma parte de la estructura del compuesto.



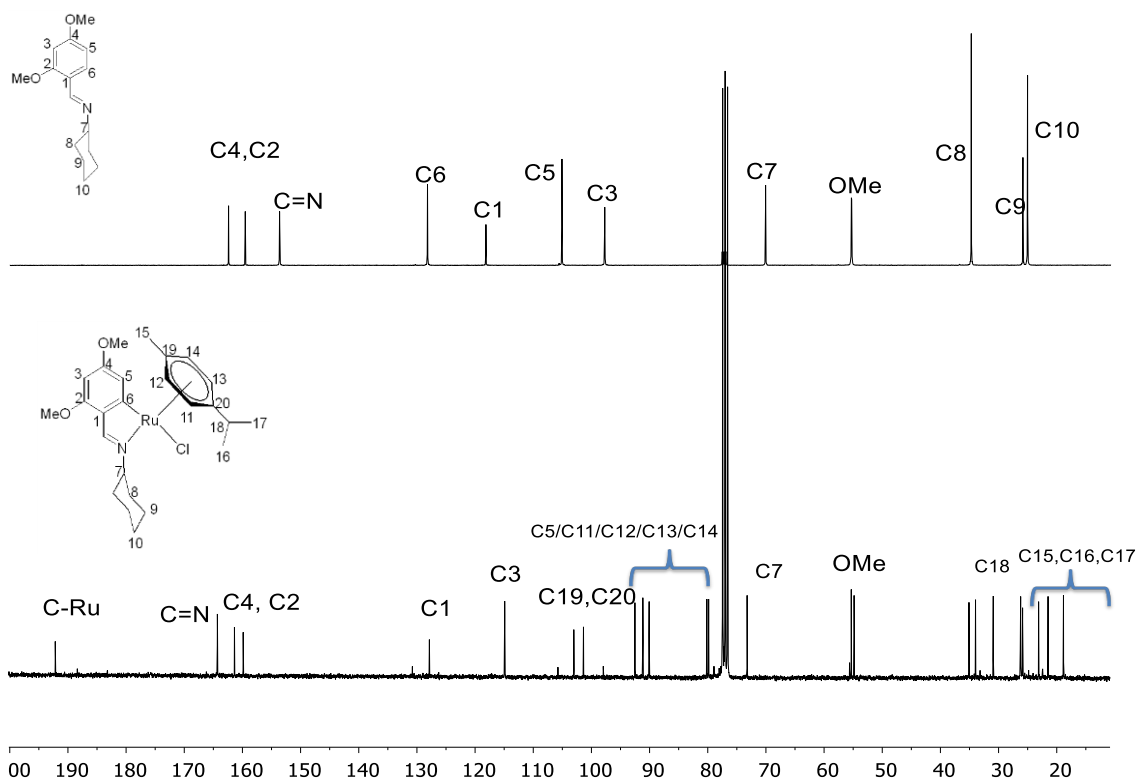
Con respecto a la **observación n°2** que hace referencia a la aparición de una serie de juegos de señales debidos a la presencia del *p*-cimeno en la estructura del compuesto ciclometalado, se procederá a detallar dichas señales:

- Dos señales en torno a 100 ppm, correspondientes a los carbonos cuaternarios del anillo. Para el ciclometalado **1a** estas señales se corresponden a C19/C20 (103.02 ppm y 101.36 ppm); y en la especie **1b** a C21/C22 (101.68 ppm y 99.65 ppm).
- Cuatro señales a desplazamientos comprendidos entre 90.00-80.00ppm, que se corresponden al resto de carbonos aromáticos del anillo de *p*-cimeno. En el compuesto **1a** estas señales son debidas a los carbonos C11/C12/C13/C14 (91.25, 90.9, 80.15, 79.84 ppm); y en el **1b** a C13/C14/C15/C16 (92.19, 89.52, 83.96, 83.16 ppm).

La aparición de este juego de cuatro señales debida a los carbonos terciarios del anillo en lugar de las dos señales registradas en el espectro del compuesto de partida, es una vez más un indicativo de la asimetría del ligando como consecuencia de la coordinación del ligando base de Schiff.

- Una señal centrada a 30 ppm correspondiente al carbono primario correspondiente al grupo metilo en posición *para* al isopropilo, el cual genera también a su vez tres señales a campo alto sobre 15-25 ppm. En el compuesto **1a** estas 4 señales se corresponden a C18 (30.91 ppm), C15 (23.12 ppm), y C16/C17 (21.49 y 18.84 ppm); y en el **1b** son debidas a C20 (30.86 ppm), C17 (23.06 ppm) y C18/C19 (21.59 y 18.76 ppm).

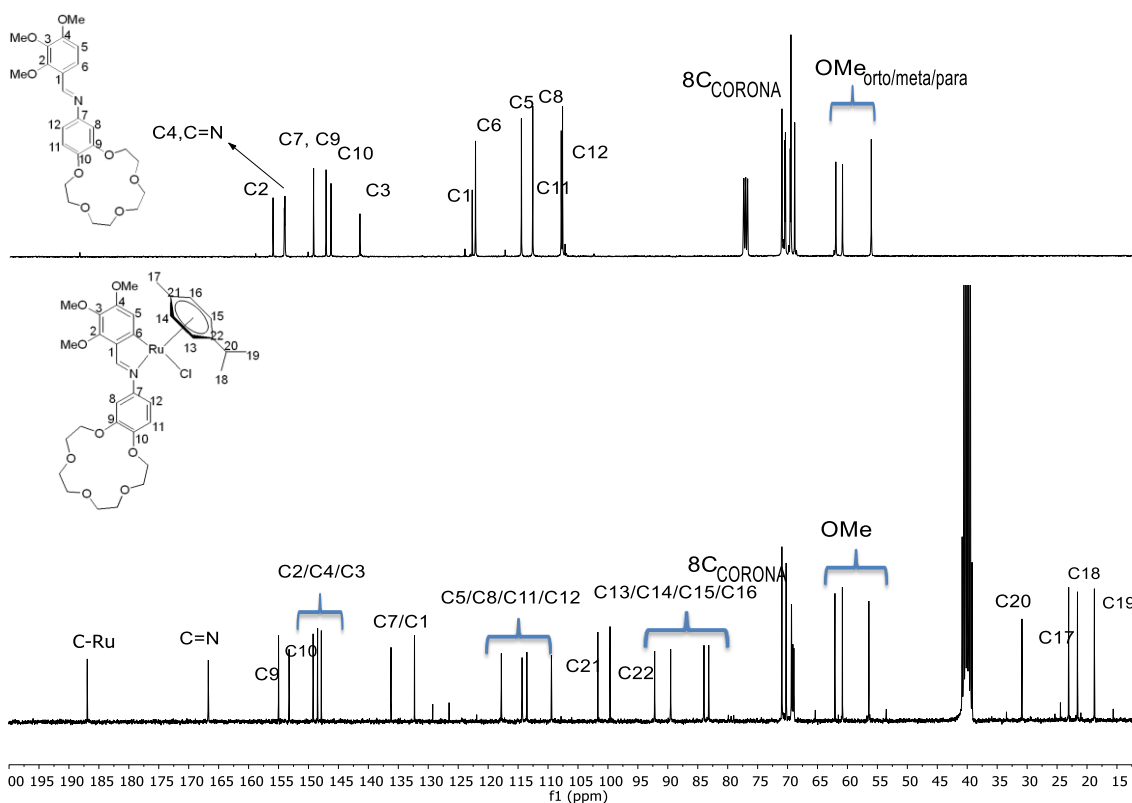
En los siguientes espectros de RMN  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  se hará hincapié únicamente en aquellas señales específicas de los compuestos ciclotmetalados **1a** y **1b**, sin hacer ya referencia a las señales debidas al hexaptoligando de *p*-cimeno:



**Ilustración 48.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  del ligando **a** (arriba), y del compuesto ciclotmetalado **1a** (abajo) en  $\text{CDCl}_3$ .

La señal correspondiente a C=N se desplaza a campo bajo desde 153.86 ppm hasta 164.29 ppm, como consecuencia de la coordinación del ligando al centro metálico de rutenio. En cambio, el desplazamiento de las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios C2 y C4 no se ve prácticamente afectado, ya que su entorno químico no cambia al producirse la ciclotmetalación. Cabe destacar que la señal correspondiente a C6 en el ligando libre desaparece ahora en el espectro del compuesto ciclotmetalado, y en su lugar surge una señal característica a 192.16 ppm (C-Ru). Las señales correspondientes al carbono cuaternario C1 (127.84 ppm), y al terciario C3 (114.90 ppm) experimentan un desplazamiento hacia campo bajo, sin embargo el carbono también terciario C5 ve su señal desplazada a campo alto en relación al ligando de partida.

El resto de señales del ciclohexilo y de los grupos –OMe no sufren ningún tipo de cambio significativo, manteniéndose centradas a los mismos desplazamientos.

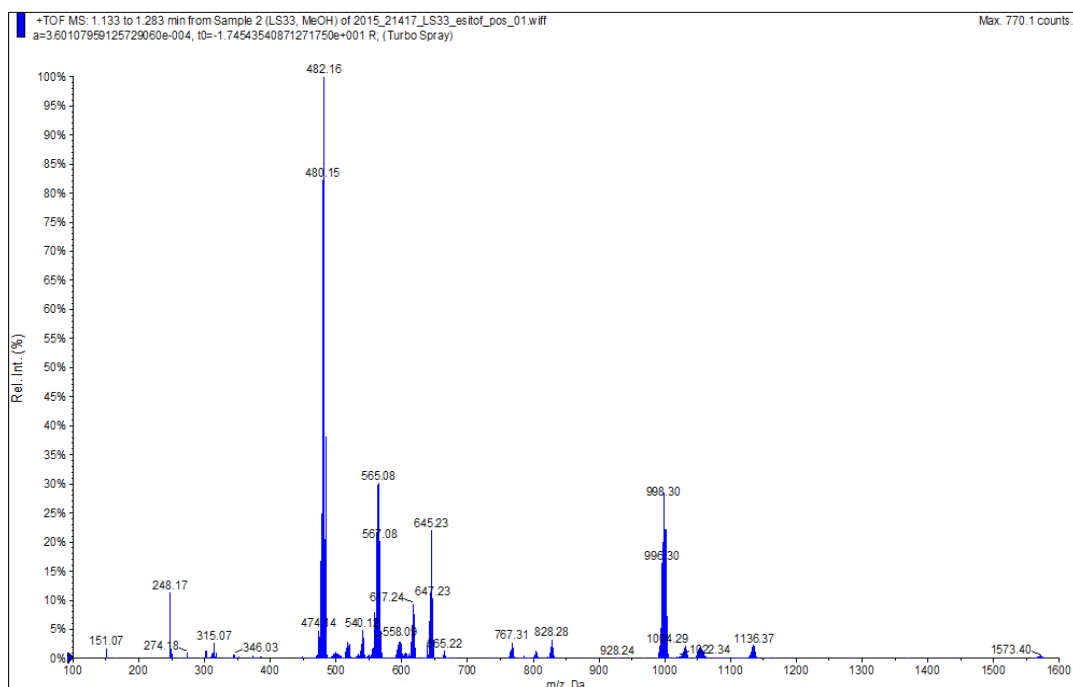


**Ilustración 49.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  del ligando **b** (arriba), y del compuesto ciclometalado **1b** (abajo) en  $\text{CDCl}_3$ .

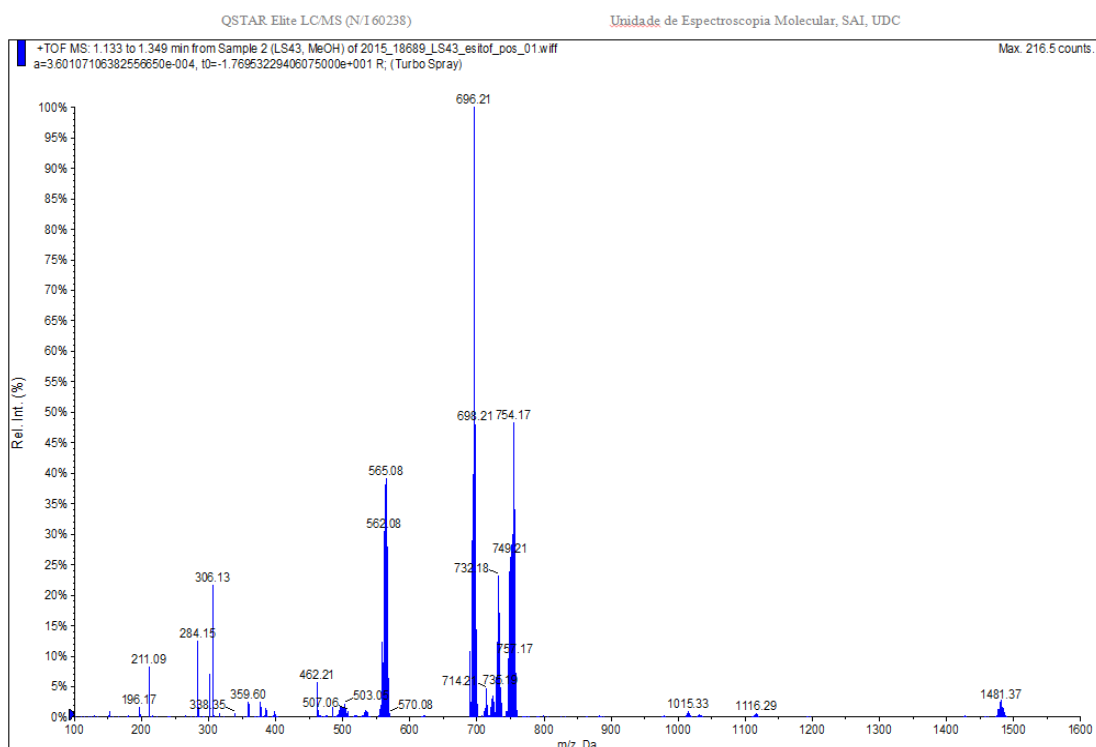
De nuevo se observa que la señal del carbono C=N se desplaza a campo bajo, desde 154.3 ppm hasta 166.73 ppm. Se producen 2 tipos de situaciones para los carbonos cuaternarios: por un lado C9, C10, C3 y C1 se desplazan sensiblemente a campo bajo (155.09, 153.24, 147.85 y 132.30 ppm), y por otro lado C2, C4 y C7 sufren una ligera variación de sus posiciones hacia campo alto (149.23, 148.48 y 136.27 ppm) con respecto al ligando libre. Desaparece nuevamente la señal del C6 en el espectro del compuesto ciclometalado debido a su metalación al átomo de rutenio, y en su lugar se aprecia una nueva señal centrada a 186.94 ppm correspondiente a C-Ru.

Los carbonos terciarios de ambos anillos aromáticos C5, C8, C11 y C12 (117.80, 114.33, 113.33 y 109.43 ppm) se mantienen agrupados en una misma región del espectro, y prácticamente no experimentan desplazamiento de su señal, al igual que

ocurre con las respectivas señales de los carbonos del éter corona y de los grupos – OMe.



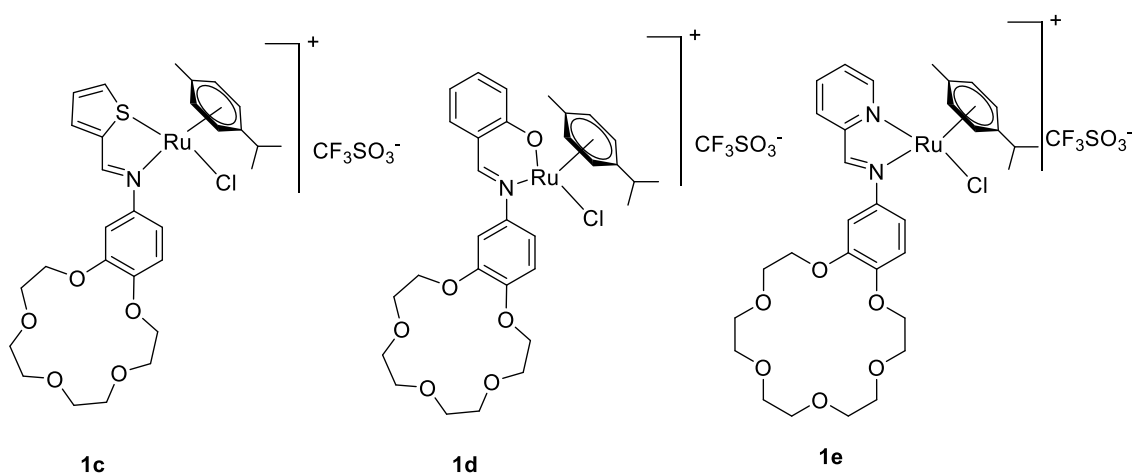
**Ilustración 50.** Espectro de masas ESI positivo del compuesto ciclometalado 1a.



**Ilustración 51.** Espectro de masas ESI positivo para el compuesto ciclometalado 1b.

La espectrometría de masas ESI positivo corrobora la formación de los compuestos ciclometalados **1a** y **1b**, cuyos iones moleculares correspondientes a los fragmentos  $[M(-Cl)]^+$  salen centrados a una relación  $m/z$  de 482.16 y 696.21 respectivamente.

En el caso de los ligandos **c-e** podemos observar que en su estructura, además del nitrógeno imínico, tenemos un segundo átomo dador, de modo que dichos ligandos podrían coordinarse al rutenio a través de ambos heteroátomos, actuando como ligandos bidentados [N,N], [N,S] o [N,O], dando lugar a la formación de los correspondientes compuestos de coordinación **1c-1e**.



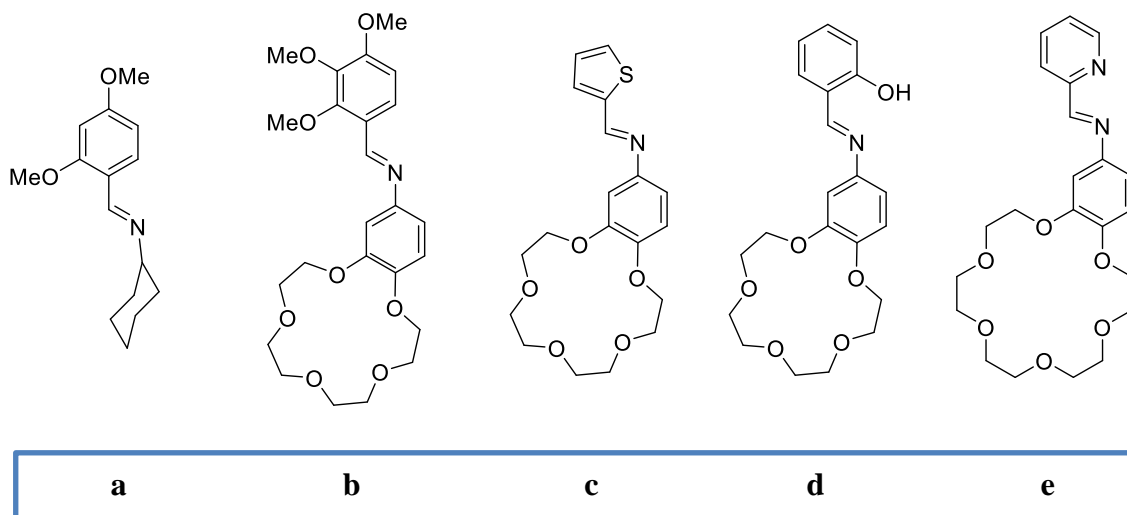
Siguiendo el procedimiento experimental 2 se hicieron reaccionar los ligandos **c-e** con el producto de reacción resultante entre bis(dicloro(*p*-cimeno)rutenio(II)) y trifluorometanosulfonato de plata(I), no llegando a observarse resultados concluyentes acerca de la formación de estas especies en los distintos espectros de RMN  $^1H$  realizados.

Podría continuarse por esta línea de estudio de obtención compuestos de coordinación, pero realizando cambios en las distintas condiciones de reacción, como son las cantidades estequiométricas empleadas, tiempos de reacción, secado de disolventes o recurrir al empleo de otros disolventes.

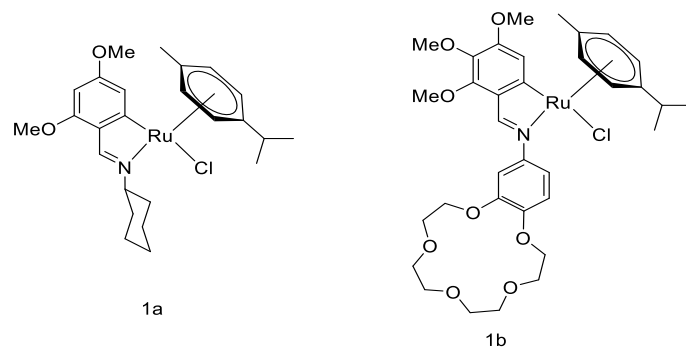
## 6. Conclusiones.

### 6.1. Conclusiones.

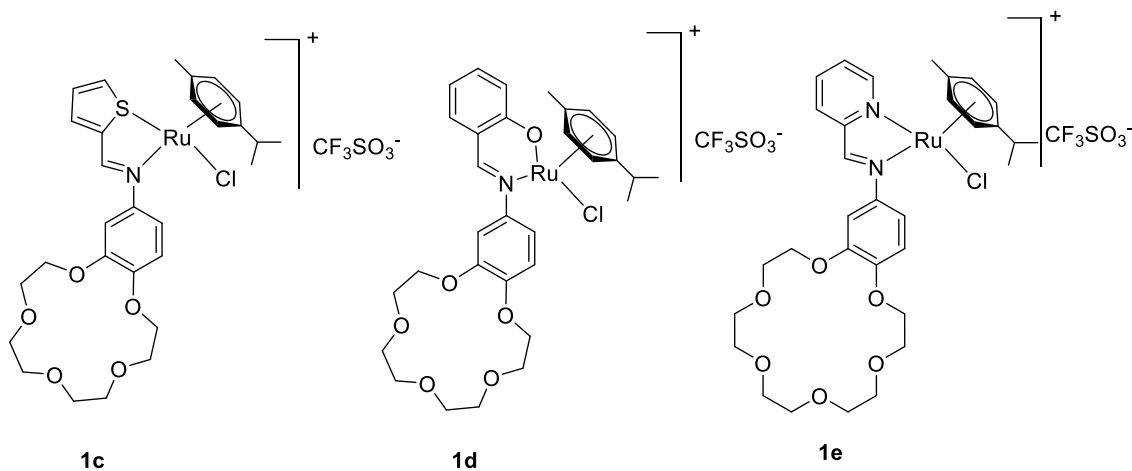
En primer lugar se lograron sintetizar los ligandos bases de Schiff **a-e**, mediante la reacción de condensación de las correspondientes aminas primarias con los distintos aldehídos; la caracterización estructural de las iminas formadas mediante espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$ , IR y masas arrojó resultados concluyentes acerca de su correcta obtención.



En segundo lugar se hicieron reaccionar los ligandos anteriormente obtenidos **a** y **b**, con bis(dicloro(*p*-cimeno)rutenio(II)) en un exceso de base, siguiendo el procedimiento de síntesis número 1 que consta de una única etapa de reacción. Se confirmó mediante las diferentes técnicas de caracterización estructural la obtención de los 2 compuestos ciclometalados buscados **1a-1b**, por lo que se consiguió elucidar inequívocamente la estructura resultante de los mismos mediante la asignación de las diferentes señales espectrales.



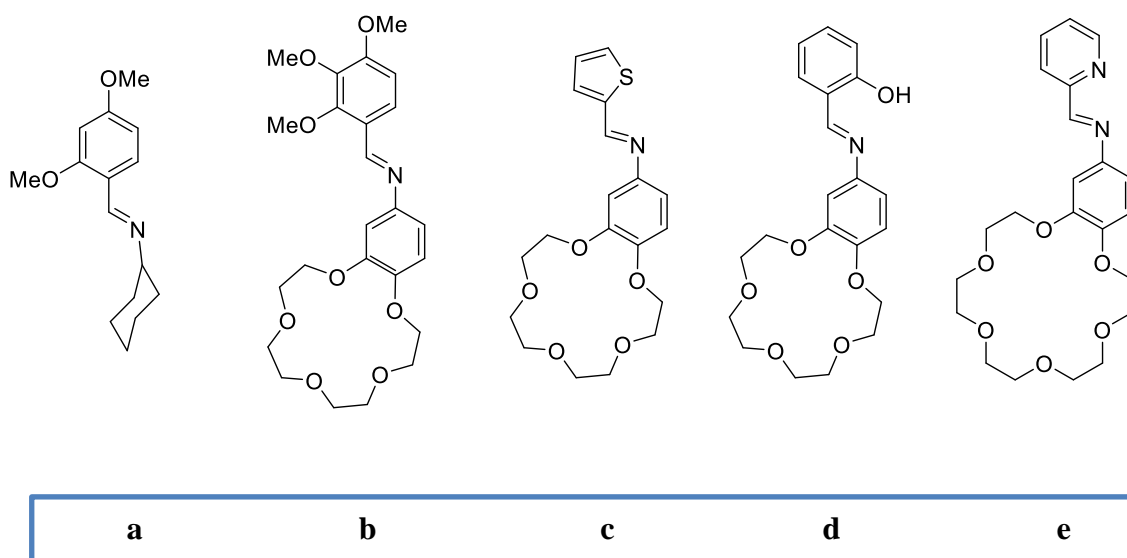
Y por último se llevó a cabo una segunda vía alternativa para la síntesis de compuestos organometálicos derivados de los ligandos **c-e**, para lo cual se siguió el procedimiento 2 descrito en la parte experimental de la presente memoria como una síntesis dividida en dos etapas diferenciadas. De esta última vía de estudio no se obtuvieron resultados estructurales concluyentes acerca de las especies buscadas, de modo que queda abierto un futuro camino de investigación en donde se podría continuar realizando experimentos basados en este procedimiento, pero haciendo variaciones en las condiciones de reacción.



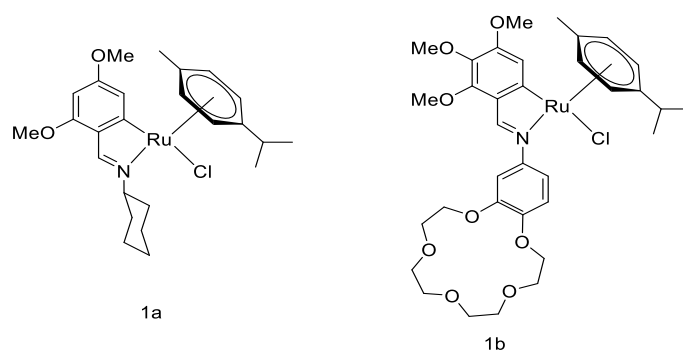
Posibles compuestos de coordinación con potencial antitumoral no obtenidos.

## 6.2. Conclusions.

In the first place, the base ligands of Schiff **a-e** were synthesized by the condensation reaction of the corresponding primary amines with different aldehydes; The structural characterization of the imines formed by  $^1\text{H-NMR}$  spectroscopy,  $^{13}\text{C-}\{^1\text{H}\}$  NMR, IR and masses showed conclusive results about their correct obtaining.

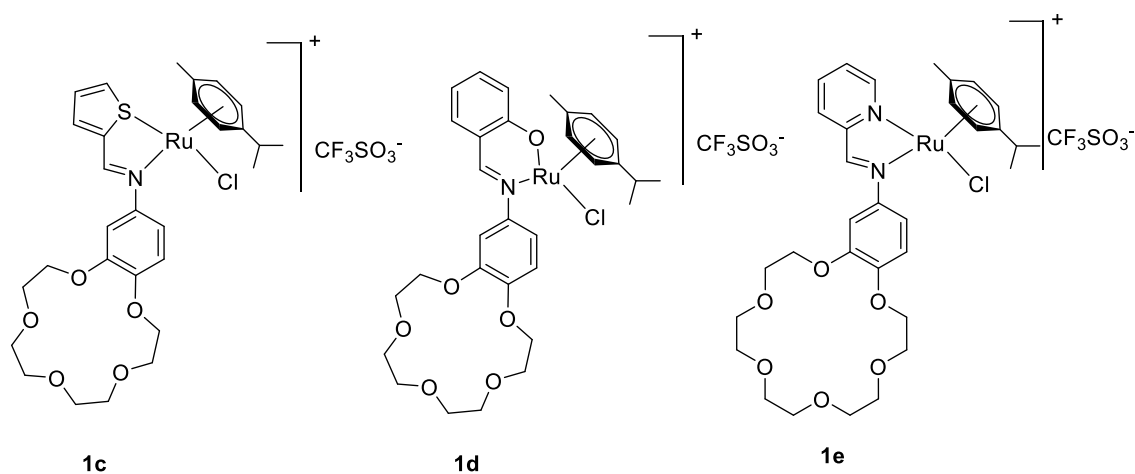


Secondly, the aforementioned ligands **a** and **b** were reacted with bis (dichloro (p-cymene) ruthenium (II)) in an excess of base, following synthesis procedure number 1, consisting of a single reaction step. The obtaining of the 2 cyclometalated compounds sought **1a-1b** was confirmed by the different structural characterization techniques, so that the resulting structure of the same was elucidated unequivocally by assigning the different spectral signals.





And finally, a second alternative route for the synthesis of organometallic compounds derived from the c-e ligands was carried out, for which procedure 2 described in the experimental part of the present report was followed as a synthesis divided into two differentiated stages. No conclusive structural results were obtained from the latter study pathway, so that a future research path is open where experiments based on this procedure could be continued, but with variations in the reaction conditions.



Possible coordination compounds with anti-tumor potential not obtained.