



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Facultad de ciencias

Grado en química

Síntesis de compuestos organometálicos con potencial actividad antitumoral

Síntese de compostos organometálicos con potencial actividade
antitumoral

Synthesis of organometallic complexes with potential antitumor activity

Directores: Margarita López Torres
Digna Vázquez García

NATALIA MARÍA NOGUEIRA PRIETO
Curso 2019/2020 – Convocatoria de junio

“La ciencia es la progresiva aproximación del hombre al mundo real.”

-Max Planck

Índice

Cronograma.....	1
Tabla de abreviaturas.....	2
Resumen.....	3
Resumo.....	4
Summary.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1. Compuestos organometálicos: definición e historia.....	7
1.2. Arenos de rutenio (II)	9
1.3 Compuestos de rutenio con estructura semi-sándwich	12
1.4. Interés clínico de los complejos de rutenio	12
1.5. Ligandos tiosemicarbazonas	16
1.5.1. Estructura y reacción de síntesis	16
1.5.2. Modos de coordinación	19
1.6. Complejos derivados de rutenio con ligandos areno y tiosemicarbazona	21
2. ANTECEDENTES Y OBJETIVOS	24
3. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL	27
3.1. Disolventes y reactivos	27
3.1.1. Disolventes	27
3.1.2. Reactivos.....	27
3.1.3. Gases inertes	28
3.2. Montajes.....	28
3.3. Técnicas de caracterización empleadas	31
3.4. Síntesis de los compuestos	32
3.4.1. Síntesis de los ligandos tiosemicarbazona (a-d).....	32
3.4.2. Síntesis de los compuestos derivados de rutenio (II) 1a, 1b, 1c y 1e	36
3.5. Esquema de las reacciones de síntesis	42

4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	44
4.1. Consideraciones previas	44
4.1.1. Espectroscopia de RMN de ^1H	44
4.1.2. Espectroscopia de RMN de $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$	45
4.1.3. Espectrometría de masas	45
4.1.4. Espectroscopia de IR	46
4.2. Estudio de los ligandos.....	48
4.2.1. RMN de ^1H	48
4.2.2. RMN de $^{13}\text{C}\{-\text{H}\}$	55
4.2.3. Espectros de masas ESI.....	65
4.2.4. Espectros de infrarrojo (IR).....	66
4.3. Estudio de los complejos	67
4.3.1. Complejo 1b	67
4.3.2. Complejo 1c	71
4.3.3. Complejo 1e	73
Conclusiones	76
Conclusións	77
Conclusions	78

Cronograma

	Búsqueda bibliográfica
	Realización del trabajo experimental
	Redacción de la memoria escrita

2019

Octubre							Noviembre							Diciembre						
L	M	X	J	V	S	D	L	M	X	J	V	S	D	L	M	X	J	V	S	D
	1	2	3	4	5	6					1	2	3							1
7	8	9	10	11	12	13	4	5	6	7	8	9	10	2	3	4	5	6	7	8
14	15	16	17	18	19	20	11	12	13	14	15	16	17	9	10	11	12	13	14	15
21	22	23	24	25	26	27	18	19	20	21	22	23	24	16	17	18	19	20	21	22
28	29	30	31				25	26	27	28	29	30		23	24	25	26	27	28	29
														30	31					

2020

Enero							Febrero							Marzo						
L	M	X	J	V	S	D	L	M	X	J	V	S	D	L	M	X	J	V	S	D
		1	2	3	4	5						1	2							1
6	7	8	9	10	11	12	3	4	5	6	7	8	9	2	3	4	5	6	7	8
13	14	15	16	17	18	19	10	11	12	13	14	15	16	9	10	11	12	13	14	15
20	21	22	23	24	25	26	17	18	19	20	21	22	23	16	17	18	19	20	21	22
27	28	29	30	31			24	25	26	27	28	29		23	24	25	26	27	28	29
														30	31					

Abril							Mayo						
L	M	X	J	V	S	D	L	M	X	J	V	S	D
		1	2	3	4	5					1	2	3
6	7	8	9	10	11	12	4	5	6	7	8	9	10
13	14	15	16	17	18	19	11	12	13	14	15	16	17
20	21	22	23	24	25	26	18	19	20	21	22	23	24
27	28	29	30				25	26	27	28	29	30	31

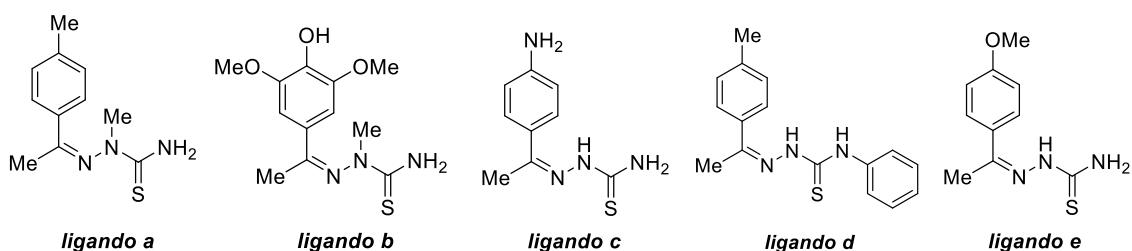
Tabla de abreviaturas

a (RMN): singulete ancho	J : constante de acoplamiento (en Hz)
atm: atmósfera	M: metal
ATR: Reflejtancia Total Atenuada	M (espectrom. masas): masa exacta
Δ : aplicación de calor	$[M^+]$ (espectrom. masas): ión molecular
C_{ar} : carbonos del anillo aromático	m (IR): intensidad media de la banda
$CDCl_3$: cloroformo deuterado	m (RMN): multiplete
d (IR): intensidad débil de la banda	m/z: relación masa/carga
d (RMN): doblete	η^n : hapticidad de un compuesto
DEPT: Distortionless Enhancement by Polarization Transfer	mg: miligramos
DMSO: dimetilsulfóxido deuterado	mmol: milimol
δ : desplazamiento químico en RMN	<i>p</i> -cym: <i>para</i> -cimeno
ESI (IR): Ionización por Electrospray	Ph: fenilo
f (IR): intensidad fuerte de la banda	ppm: partes por millón (unidades de δ)
g: gramos	RMN: resonancia magnética nuclear
h: horas	s (RMN): singulete
h (IR): banda en forma de hombro	T_a : temperatura ambiente
Hz/MHz: Hertzios/Megahertzios	t (RMN): triplete
	v: frecuencia de vibración

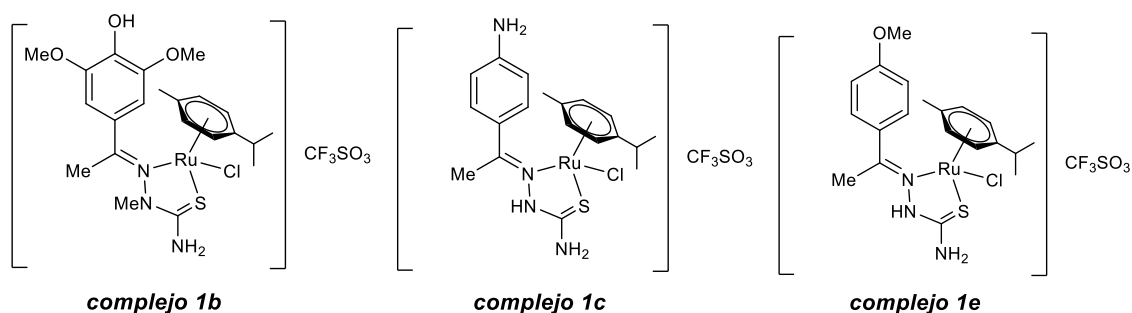
Resumen

El objetivo del presente *Trabajo de Fin de Grado* es la obtención de compuestos que sean potenciales fármacos antitumorales derivados del fragmento Ru(*p*-cimeno) unido a distintos ligandos tiosemicarbazona, que ya presentan por sí mismos actividad antitumoral. Los compuestos de Ru(II) han sido y siguen siendo ampliamente investigados ya que presentan características óptimas para convertirse en la alternativa a los conocidos compuestos de platino.

En primer lugar, mediante una reacción de condensación entre una cetona y una tiosemicarbazida se sintetizaron los ligandos tiosemicarbazona **a-e**, que presentan distintos grupos funcionales a través de los cuales podrían interactuar de diversos modos con el ADN, lo que influiría en la potencial actividad antitumoral de los mismos y de los complejos derivados.



A continuación, se estudió la complejación de los ligandos **a**, **b**, **c** y **e** empleando la sal dimérica de Ru(II) tetraclorobis(*p*-cimeno)dirutenio(II), obteniéndose los complejos **1b**, **1c** y **1e**.



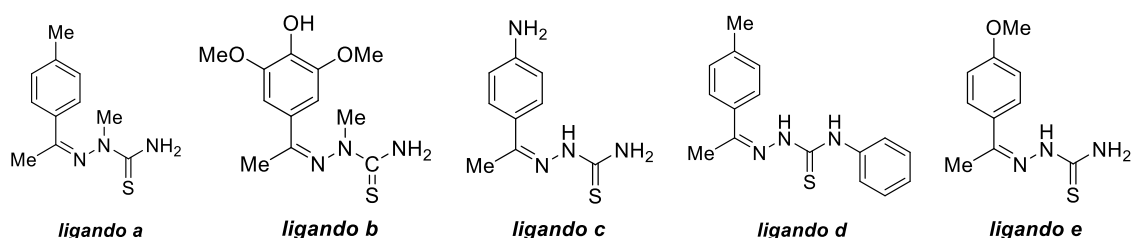
La determinación estructural de los compuestos obtenidos se realizó mediante espectroscopia de RMN de ^1H , RMN de $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ y DEPT-135, IR y espectrometría de masas.

Palabras clave: rutenio, platino, semi-sándwich, *p*-cimeno, tiosemicarbazona, actividad antitumoral, cáncer

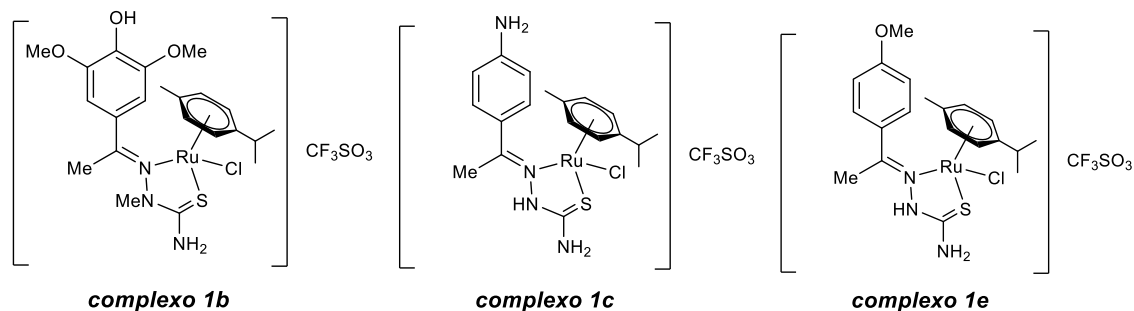
Resumo

O obxectivo do presente *Traballo de Fin de Grao* é a obtención de compostos que sexan potenciais fármacos antitumorais derivados do fragmento Ru(*p*-cimeno) unido a distintos ligandos tiosemicarbazona, que xa presentan por si mesmos actividade antitumoral. Os compostos de Ru(II) foron e seguen sendo amplamente investigados xa que posúen características óptimas para converterse na alternativa aos coñecidos compostos de platino.

En primeiro lugar, mediante unha reacción de condensación entre unha cetona e unha tiosemicarbazida sintetizáronse os ligandos tiosemicarbazona **a-e**, que presentan distintos grupos funcionais a través dos cales poderían interactuar de diversos modos có ADN, o que influiría na potencial actividade antitumoral dos mesmos e dos complexos derivados.



A continuación, estudouse a complexación dos ligandos **a**, **b**, **c** e **e** empregando o sal dimérico de Ru(II) tetraclorobis(*p*-cimeno)dirutenio(II), obtendo os complexos **1b**, **1c** e **1e**.



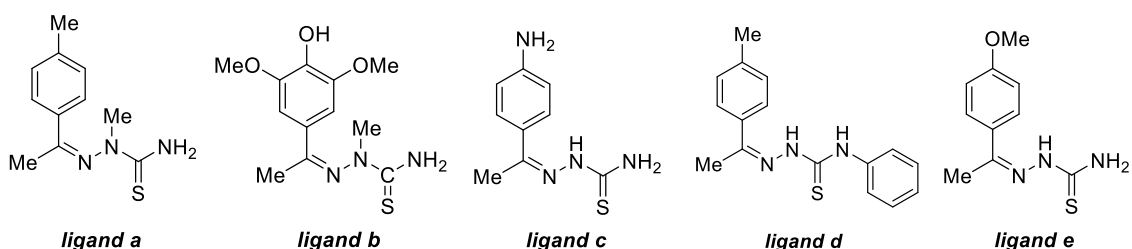
A determinación estrutural dos compostos obtidos realizouse mediante espectroscopia de RMN de ¹H, RMN de ¹³C-{¹H} e DEPT-135, IR e espectrometría de masas.

Palabras chave: rutenio, platino, semi-sándwich, *p*-cimeno, tiosemicarbazona, actividade antitumoral, cancro

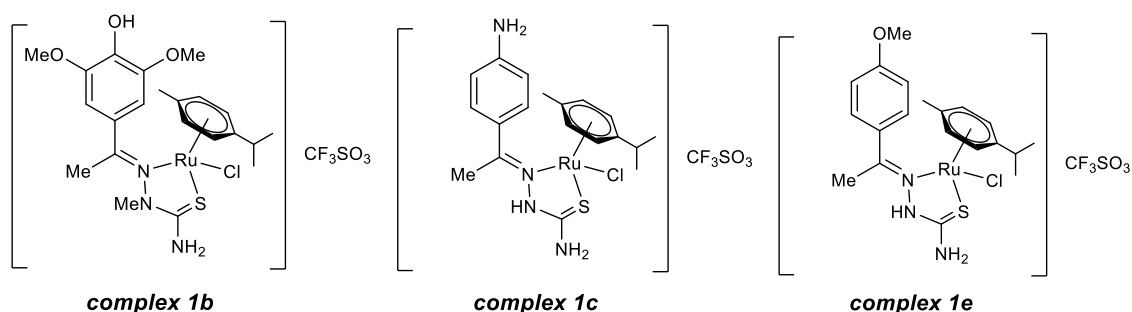
Summary

The target of the actual *Final Degree Project* is the procurance of chemical compounds that could act as anti-tumor drugs in the near future, derived from Ru(*p*-cymene) joined to thiosemicarbazone ligands, that already have anti-tumor activity on their own. The compounds of Ru(II) have been and are still under investigation because of their optimal characteristics to become a brand new alternative to the well-known platinum compounds.

First, through a condensation reaction between a cetone and a thiosemicarbazide, the thiosemicarbazone ligands **a-e** were synthesized. Each one of these ligands has different functional groups that allow them to interact with the DNA by several ways and the interaction mode could affect the potential anti-tumor activity of them and of the derived complexes.



After that, the complexation of **a**, **b**, **c** and **e** ligands was studied by using the Ru(II) dimeric salt tetrachlorobis(*p*-cymene)diruthenium(II), getting the complexes **1b**, **1c** and **1e**.



The structural characterization of the obtained compounds was made by using ¹H NMR spectroscopy, ¹³C-¹H NMR spectroscopy and DEPT-135, IR and mass spectrometry.

Keywords: ruthenium, platinum, half-sandwich, *p*-cymene, thiosemicarbazone, anti-tumor activity, cancer

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Compuestos organometálicos: definición e historia

Los compuestos organometálicos se incluyen dentro de los compuestos de coordinación, que son aquellos en los que un átomo metálico central se rodea de varios ligandos. Estos ligandos pueden ser iones o moléculas que existen también de forma independiente. Para considerarse los compuestos organometálicos como tal, deben presentar uno o más enlaces metal-carbono.¹

En los enlaces metal-carbono, se cumple la condición de que la electronegatividad del carbono ($\chi = 2.5$) siempre es mayor a la del elemento metálico. Esta condición, la cumplen también compuestos con enlaces entre el C y algunos elementos no metálicos como el B, P o Si que se suelen denominar como compuestos organometaloideos. A continuación, en la *Figura 1*, se representan dos ejemplos de compuestos organometálicos, uno de ellos con enlace Cr-C y el otro con enlace B-C:

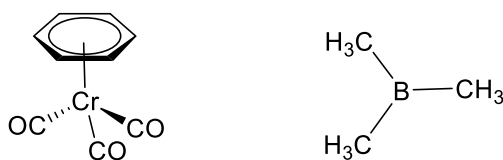
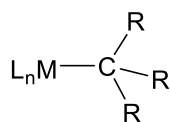


Figura 1. Ejemplos de dos compuestos organometálicos.

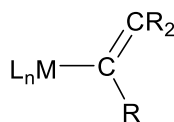
El átomo metálico puede estar unido simultáneamente a más de un átomo de carbono del ligando y el número de átomos de carbono al que está unido recibe el nombre de hapticidad (representada por el símbolo η^n , donde n es el número de carbonos a los que se une). Los ligandos que se unen al metal para formar el enlace M-C presentan naturaleza orgánica y son muy variados incluyendo, entre otros, alquilos, alquenos, alquinos, acilos, hidrocarburos aromáticos y heterocíclicos y carbonilos. Por otro lado, los enlaces M-C pueden ser sencillos, es decir, de tipo σ (p.ej. ligandos alquilo y derivados o también alquenos y acilos) o tener una componente π (p. ej. ligandos carbonilo, carbenos y carbinos) (*Figura 2*).

¹ Atkins, P.W., Overton, T.L., Rourke, J.P., Weller, M.T. y Armstrong, F. A. (2010). *Shriver & Atkins' Inorganic Chemistry* (5ª edición). Great Britain: Oxford University Press.

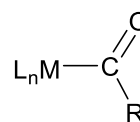
Ligandos en los que el carbono se une al metal mediante un enlace sencillo



Alquilo

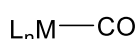


Alquenilo

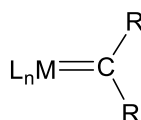


Acilo

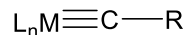
Ligandos en los que el carbono se une al metal mediante un enlace múltiple



Carbonilo



Carbeno



Carbino

Figura 2. Representación de compuestos organometálicos con distintos tipos de enlace C-M, donde ML_n son los ligandos auxiliares unidos al metal.

El primer compuesto organometálico publicado fue la sal de Zeise (*Figura 3*), en 1827, cuya composición es $\text{KCl}\cdot\text{PtCl}_2\cdot\text{C}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$. Su verdadera naturaleza no se conoció hasta 1935, cuando su estructura fue determinada por Difracción de Rayos X y se encontró que contiene un anión planoc cuadrado con tres ligandos cloruro y un ligando etileno.

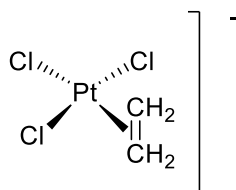


Figura 3. Estructura de la sal de Zeise.

En sus inicios, la parte de la Química Organometálica que más se desarrolló fue la correspondiente a los elementos de los grupos principales y no a los de transición y estaba muy relacionada con la Química Orgánica. Hacia 1900 se llegó a un momento culminante con el descubrimiento de los reactivos de Grignard, “ MgXR ” o magnesianos (donde X es un halógeno y R un grupo alquilo o arilo).

En cuanto a los elementos de transición, los compuestos más estudiados hacia finales del siglo XIX y primera parte del XX eran los carbonilos metálicos y sus derivados, como los hidrurocarbonilos.

A principios de los años 50, se produjeron importantes avances en el desarrollo de la Química Organometálica, sobre todo de los elementos de transición. En 1951, dos grupos de investigación independientes sintetizaron el ferroceno ($\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2$) al que se le supuso una estructura iónica que no era tal. Su verdadera naturaleza, con una estructura tipo "sándwich", se estableció en 1952 gracias a Fischer (Alemania) y a Wilkinson (Inglaterra). Por esta aportación recibieron posteriormente el Premio Nobel de Química.² El descubrimiento del ciclopentadienilo (C_5H_5) como ligando abrió muchos caminos en la investigación de compuestos organometálicos: síntesis de compuestos tipo sándwich con diversos metales, química organometálica con ligandos π (polihapto) con metales de transición...³

Se ha comprobado que los ligandos al coordinarse a los centros metálicos presentan una estructura y reactividad diferentes a cuando están sin coordinar, pudiéndose llegar a situaciones próximas a cuando se encuentran en alguno de sus estados excitados. Esto puede hacer que se produzcan reacciones que no son posibles utilizando las especies no coordinadas. Además, en muchas ocasiones, los ligandos auxiliares presentes en el fragmento metálico permiten lograr síntesis dirigidas con un alto grado de especificidad.

Entre 1950-1980 se llevaron a cabo los descubrimientos básicos y la puesta a punto de aplicaciones industriales (que se realizó sobre todo durante los años 70). Desde 1980 hasta la actualidad, debido a la maduración y optimización de procesos ya existentes, ha decrecido el ritmo de aparición de aplicaciones industriales y han aparecido otras más sofisticadas en campos como la farmacia, agricultura, cosmética, materiales electromagnéticos, polímeros...²

1.2. Arenos de rutenio (II)

El rutenio es un metal localizado en el grupo 8 y en la segunda serie de transición de la Tabla Periódica. Fue descubierto en 1844 en Estonia por Karl Ernst Claus. Puede presentarse en 10 estados de oxidación: -2, 0, +1, +2, +3, +4, +5, +6, +7 y +8. En el caso de los complejos de Ru, los estados de oxidación más abundantes son los de Ru(III) y Ru(II); estos últimos son los que ocupan el presente trabajo. El Ru(II) forma un gran número de complejos, algunos de los cuales son extremadamente estables y presentan casi siempre índice de coordinación 6 (estructura octaédrica). Todos estos complejos son diamagnéticos y de bajo espín, es

² Carriedo Ule, G. A. y San José, D. M. (1995). *Curso de iniciación a la química organometálica*. Oviedo, España: Servicio de Publicaciones, Universidad de Oviedo.

³ Astruc, D. (2003) *Química organometálica*. Barcelona, España: Reverté S.A.

decir, que el Ru(II) presenta la configuración electrónica $(t_{2g})^6$.⁴ Los valores del campo octaédrico (Δ_{oct}) son mayores para los metales de la segunda y tercera serie de transición que para la primera y por este motivo están favorecidos los complejos de bajo espín.

En el caso del Ru(II), prácticamente no se conocen sales simples; los haluros binarios no están bien caracterizados y tampoco existe el óxido, pero sí el sulfuro, que adopta estructura pirita. Por lo tanto, la mayor parte de la química del Ru(II) está relacionada con los compuestos de coordinación.⁵

En concreto, en el presente Trabajo de Fin de Grado se sintetizan compuestos organometálicos de Ru(II) con ligandos areno. Los ligandos areno suelen unirse al metal cediendo 6 electrones, es decir, presentando hapticidad η^6 , aunque las coordinaciones η^4 y η^2 también se conocen (*Figura 4*). Para la coordinación η^4 , el anillo se encuentra plegado pero en los arenos η^6 , que es la coordinación que se da en los compuestos con los que se va a trabajar, tiende a ser plano (carbonos con hibridación sp^2 ; cada carbono presenta 3 enlaces simples formando un ángulo de 120° y uno doble gracias al orbital p que no participa en la hibridación).

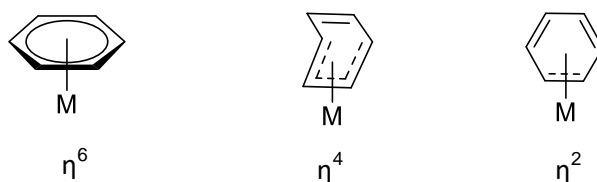


Figura 4. Hapticidades conocidas del ligando areno.

Las distancias carbono-carbono en los arenos coordinados suelen ser prácticamente iguales entre sí pero algo más largas que las que se encuentran en los arenos libres.⁶ A continuación, se explicará de forma sencilla el enlace metal-areno η^6 (*Figura 5*):

⁴ Bailar, J. C. (1973). *Comprehensive inorganic chemistry*. Nueva York, Estados Unidos: Pergamon Press.

⁵ Housecroft, C. E. y Sharpe, A. G. (2006). *Química Inorgánica* (2ª edición). Madrid (España): Pearson Educación S.A.

⁶ Crabtree, R. H. (1997). *Química organometálica de los metales de transición* (3ª edición). Castelló de la Plana: Universitat Jaume I.

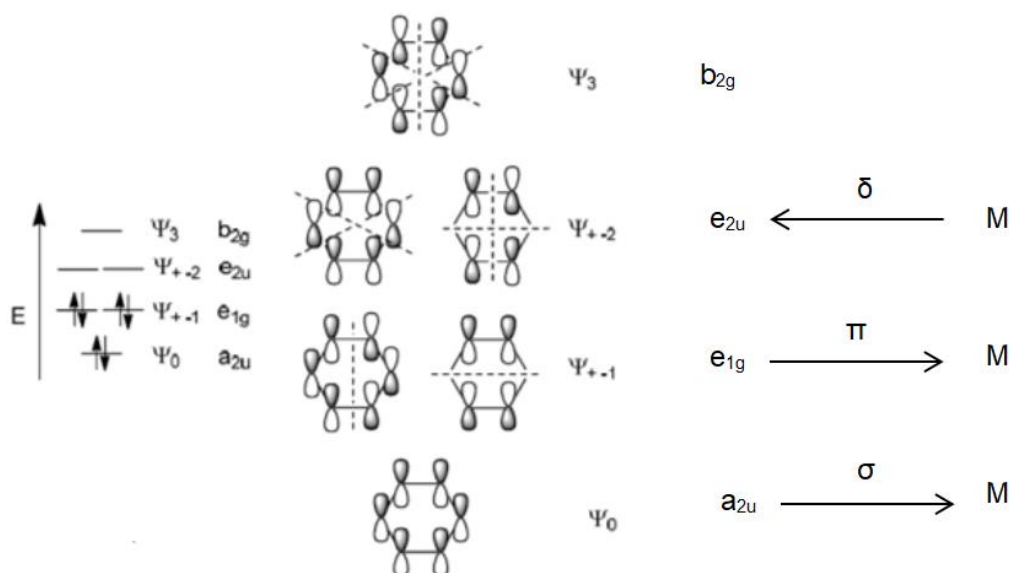


Figura 5. Representación del diagrama de orbitales del enlace areno-metal.

Cada carbono del anillo, como ya se ha comentado, presenta hibridación sp^2 y estos híbridos están involucrados en los enlaces C-C y C-H. Los orbitales p no hibridados de cada carbono forman el sistema π del anillo ya que interactúan entre ellos dando lugar a 6 orbitales moleculares π . Como hay 6 electrones π , 2 electrones por cada doble enlace, ocupan los 3 orbitales moleculares π de menor energía (a_{2u} y los dos e_{1g}), todos ellos enlazantes.⁷

El enlace con el metal presenta tres componentes: una donación σ del anillo al metal, una donación π también por parte del anillo al metal y una retrodonación δ de orbitales ocupados del metal a los orbitales vacantes del anillo de menor energía.

La retrodonación δ de los orbitales d del rutenio al anillo se produce en los orbitales antienlazantes, lo que provoca que las distancias C-C del areno coordinado sean algo mayores que las del areno libre.⁶

Debido al equilibrio que se establece entre la donación de electrones del areno a los orbitales 4d del rutenio vacíos, y la posterior retrodonación de los orbitales 4d llenos a los orbitales del areno vacíos, la presencia de un grupo areno en los complejos Ru(II) tiene un efecto significativo, aportando estabilidad al estado de

⁷ Spessard, G. O. y Miessler, G. L. (2010). *Organometallic Chemistry* (2ª edición). New York, Estados Unidos: Oxford University Press.

oxidación +2.⁸ Además, el areno proporciona una cara hidrofóbica al compuesto, facilitando el transporte de rutenio a través de las membranas celulares.⁹

En el caso concreto de los complejos sintetizados en este trabajo, el areno presente como ligando es el *p*-cimeno, que posee en *para* un grupo metilo y un grupo isopropilo.

1.3 Compuestos de rutenio con estructura semi-sándwich

Dentro de los compuestos de rutenio (II) con ligandos areno destacan los que presentan estructura semi-sándwich debido a que poseen múltiples aplicaciones, principalmente farmacológicas.

La estructura de semi-sándwich puede compararse visualmente con un asiento de piano: el areno es el asiento y los tres ligandos a mayores que se unen al metal, las patas.

El metal se encuentra en un entorno que puede considerarse pseudooctaédrico o pseudotetraédrico dependiendo de si se considera que el anillo del areno ocupa 3 posiciones de coordinación o una sola (*Figura 6*).

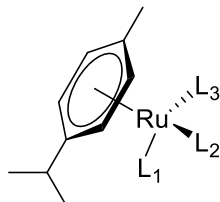


Figura 6. Estructura general de un complejo de Ru(II) con ligando areno, donde L representa distintos ligandos a los que se coordina.

1.4. Interés clínico de los complejos de rutenio

El interés por diseñar agentes terapéuticos que incluyen átomos metálicos ha ido aumentando a medida que se ha ido descubriendo la implicación de iones de este tipo en un gran número de procesos biológicos. Los compuestos organometálicos con su elevadísima variedad de geometrías, números de coordinación, propiedades termodinámicas y cinéticas (según los ligandos) y en algunos casos su actividad reductora ofrecen mecanismos de acción que no presentan los compuestos orgánicos.

⁸ Pizarro, A. M., Habtemariam, A. y Sadler, P. J. (2010) Activation mechanisms for organometallic anticancer complexes, Topics in Organometallic Chemistry.

⁹ Ivanović, I., Grgurić-šipka, S., Gligorijević, N., Radulović, S., Roller, A., Tešić, Z.L., Keppler, B.K. (2011). X-Ray structure and cytotoxic activity of a picolinate ruthenium(II)-arene complex. *J. Serb. Chem. Soc.*, 76 (1), 53–61.

En la actividad biológica de un complejo metálico influyen, además del ion metálico que contenga, su estado de oxidación y el tipo y número de ligandos presentes por lo que, si estos factores se controlan y diseñan adecuadamente, también se podrá controlar la actividad biológica que presenten los compuestos.¹⁰

Debido a todos los factores nombrados en el párrafo anterior, el diseño de compuestos organometálicos para usos terapéuticos resulta complejo. Hasta hace no muchos años se tenía asumido que la química organometálica y la biología eran incompatibles entre sí debido a la sensibilidad de los compuestos de este tipo al agua y el oxígeno pero, posteriormente, se ha podido demostrar que estos problemas pueden superarse y las investigaciones han seguido avanzando.¹¹

Una de las principales aplicaciones clínicas de los complejos metálicos es su uso como potenciales antitumorales. La mayoría de agentes metálicos utilizados en quimioterapia en la actualidad están basados en complejos de platino, siendo el de mayor éxito clínico el *cis*-platino. Sus propiedades fueron observadas a finales de la década de 1960 y su uso se extiende, desde hace 30 años, a más del 70% de los pacientes con cáncer, pero presenta varias desventajas importantes: el desarrollo de resistencia a este tratamiento por parte de las células, los efectos tóxicos en el paciente y su falta de actividad frente a algunos tipos de tumores. Todos estos problemas han sido motivación para la investigación de nuevos agentes anticancerosos con complejos de otros metales como titanio, galio, estaño, rutenio, paladio y cobre, entre otros.¹⁰

La síntesis de estos nuevos complejos ha avanzado relativamente rápido pero no ha sucedido lo mismo con el estudio de sus mecanismos de acción a nivel molecular sobre las células cancerosas. Esto es debido a las dificultades en los procesos de detección, caracterización e interpretación de las interacciones de estos complejos con el ADN, péptidos, proteínas o enzimas de las células tumorales e inmunocompetentes asociadas a los tumores.¹¹

El trabajo se centra, como ya se ha comentado en el apartado **1.3** en la síntesis de complejos de rutenio (II) con ligando areno y estructura semi-sándwich. El areno y los otros ligandos presentes son los que juegan un papel fundamental en aportar al complejo determinadas propiedades químicas de interés y, por lo tanto, también

¹⁰ Yan, Y. K., Melchart, M., Habtemariam, A. y Sadler, P. J. (2005). Organometallic chemistry, biology and medicine: Ruthenium arene anticancer complexes. *Chemical Communications*, (38), 4764-4776.

¹¹ Gómez Ruiz, S. (2010). Evolución y desarrollo de complejos metálicos con aplicación potencial como agentes antitumorales. *Anales de la Real Sociedad Española de Química*, 106(1), 13-21.

biológicas, que pueden convertir a este tipo de complejos en buenos candidatos para actuar como fármacos antitumorales.

Los compuestos de rutenio además de potenciales agentes antitumorales son adecuados para otras aplicaciones médicas y han sido investigados como inmunosupresores, agentes antimicrobianos, antimaláricos y colectores de óxido nítrico para patologías asociadas con él.¹⁰

Debido a las estructuras octaédricas a las que dan lugar el rutenio (II) y (III), a diferencia de la geometría plano-cuadrada de los compuestos de Pt(II), se puede pensar que presentarán unos mecanismos de acción muy diferenciados como agentes antitumorales. Sin embargo, esto no es así ya que el rutenio, al parecerse mucho al hierro, es capaz de unirse a proteínas como la albúmina (HSA) y la transferrina (responsables del transporte del hierro en mamíferos) y es probable que ambas estén involucradas en la selectividad que presentan los compuestos de rutenio por las células tumorales, del mismo modo que lo hace el platino (II). Por lo tanto, los complejos de rutenio siguen las vías del hierro en cuanto a transporte y procesos de detoxificación. La selectividad de estos complejos puede explicarse por la elevada concentración de hierro que existe en las células tumorales debido a su rápida capacidad para dividirse: esto hace que presenten un mayor número de receptores de hierro que permiten el almacenamiento de los complejos dentro de la célula.¹² Además, tanto los compuestos de coordinación de platino como los de rutenio intercambian sus ligandos lentamente, al ritmo de los procesos de división celular y esto les permite poseer una mayor capacidad para matar células cancerosas.¹³

Por otro lado, presentan modos de unión al ADN o sitios activos de enzimas distintos a los del *cis*-platino, lo que aporta ciertas ventajas respecto al mismo como una baja toxicidad y una elevada acumulación en las células cancerosas.¹²

El interés en la actividad antitumoral de los complejos de rutenio partió de las observaciones sobre las amins de Ru(III) que son agentes anticancerosos activos pero demasiado insolubles en medios acuosos como para poder tener un uso clínico.

¹² Lenis-Rojas, O. A. (2017). *Diseño y estudio de compuestos de rutenio con actividad biológica*. Tesis doctoral, Universidade da Coruña.

¹³ Reedijk, J. (2008). Metal-ligand exchange kinetics in platinum and ruthenium complexes: Significance for effectiveness as anticancer drugs. *Platinum Metals Review*, 52(1), 2-11.

Actualmente, hay dos complejos de Ru(III) (Figura 7), el trans-[RuCl₄(DMSO)(Im)]ImH (NAMI-A, donde *Im* es imidazol) y el trans-[RuCl₄(Ind)₂]IndH (KP1019, donde *Ind* es indazol) que están en fase de ensayo clínico. Se ha comprobado que KP1019 es citotóxico para las células cancerosas, mostrando una elevada actividad antiproliferativa *in vitro*, mientras que NAMI-A es poco tóxico pero tiene actividad antimetastásica *in vivo*.

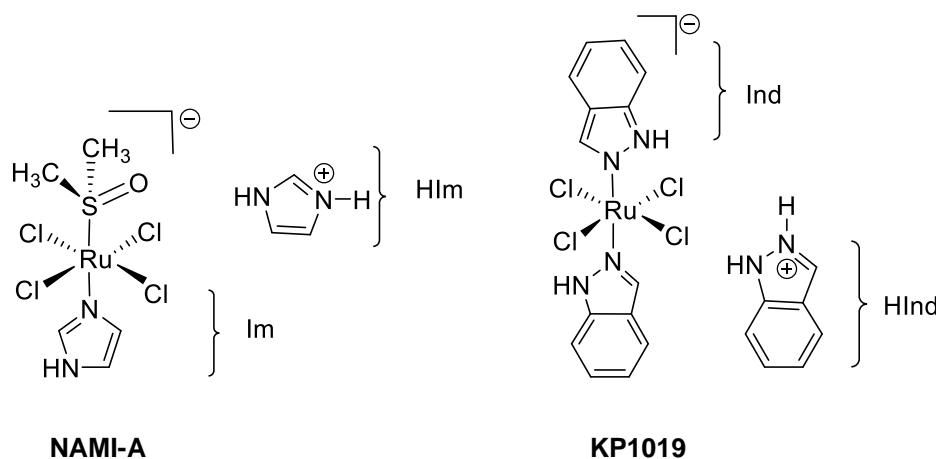


Figura 7. Complejos con actividad antitumoral de rutenio (III) que se encuentran en ensayo clínico.

Se ha propuesto que la actividad de los compuestos de Ru(III) depende de su reducción *in vivo* a Ru(II), que es más lábil. Este es uno de los motivos para estudiar los compuestos de Ru(II) en lugar de los de Ru(III).

En cuanto a los compuestos de Ru(II) mono-areno con estructura semi-sándwich, presentan una buena solubilidad en agua y además, el ligando areno es relativamente inerte en condiciones fisiológicas y, como ya se ha comentado al explicar el modo de enlace, protege el centro metálico de la oxidación de Ru(II) a Ru(III). Estas dos características hacen que el uso clínico de estos compuestos sea muy favorable.¹⁰

En estos compuestos el rutenio, además de estar unido al areno, se encuentra coordinado a un ligando monodentado monoaniónico X (Cl es el más habitual), que suele actuar como grupo saliente, activando el complejo. El sitio de coordinación que deja vacío puede coordinarse con otro ligando/molécula de interés como por ejemplo, una diana celular. Esto permitiría que el complejo tuviese unos efectos determinados sobre la célula.¹⁴

¹⁴Kumar, P., Gupta, R. K. y Pandey, D. S. (2014, enero 21). Half-sandwich arene ruthenium complexes: Synthetic strategies and relevance in catalysis. *Chemical Society Reviews*, 43, 707-733.

Las posiciones de coordinación restantes (*Figura 8*) pueden estar ocupadas o por dos ligandos monodentados o por un ligando bidentado quelato (ZY) con átomos donadores de muy diversa naturaleza que mejoran la estabilidad del compuesto y permiten modular sus propiedades electrónicas y estéricas.

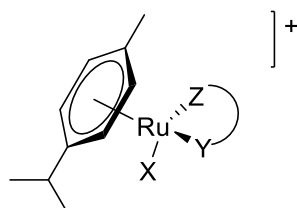


Figura 8. Estructura de un complejo de Ru(II) con ligando areno, donde X, Y y Z son otros ligandos e Y y Z pueden ser ligandos quelato o independientes.

Las propiedades farmacológicas de los compuestos varían mucho en función del ligando quelato y del areno, presentando mayor o menor actividad biológica.

Un ejemplo de un compuesto con esta estructura es el estudiado en el trabajo de *Morris et al (2001)*, el $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{en})(\text{Cl})]^+$ (el areno puede ser benceno o benceno sustituido) (*Figura 9*) sobre el que se concluyó que presentaba citotoxicidad frente a una determinada línea celular de cáncer de ovario y que la actividad aumentaba con el tamaño del areno coordinado.¹⁵

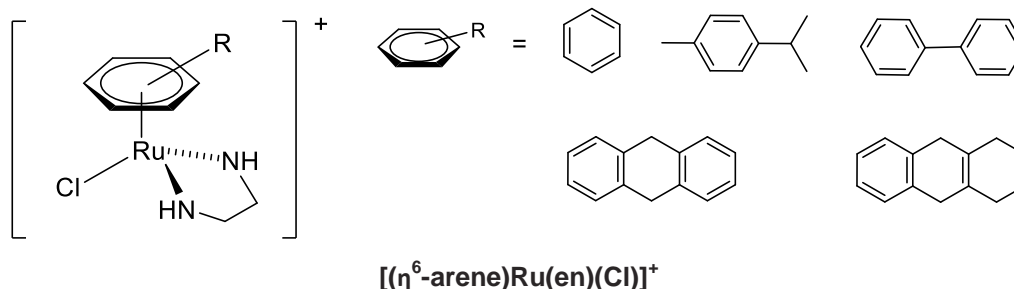


Figura 9. Ejemplo de complejo areno de Ru con estructura semi-sándwich y actividad citotóxica.

1.5. Ligandos tiosemicarbazonas

1.5.1. Estructura y reacción de síntesis

Las tiosemicarbazonas ($\text{R}^1\text{R}^2\text{C}_2=\text{N}_3\text{-N}_2(\text{R}^5)\text{-C}_1(=\text{S})\text{N}_1\text{R}^3\text{R}^4$) (*Figura 12*) son ligandos donadores a través de los átomos N y S. Por presentar un doble enlace

¹⁵ Morris, R. E., Aird, R. E. *et al.*(2001). Inhibition of cancer cell growth by ruthenium(II) arene complexes. *Journal of Medicinal Chemistry*, 44(22), 3616-3621.

carbono-nitrógeno en donde el nitrógeno no está unido a ningún hidrógeno se consideran bases de Schiff.¹⁶

Las tiosemicarbazonas poseen interesantes propiedades biológicas por sí mismas pero numerosos estudios han demostrado que dichas propiedades pueden verse mejoradas cuando se coordinan con un metal de transición. Mediante esta coordinación puede mejorarse la lipofilidad por ejemplo, que influye en la permeabilidad celular, facilitando la entrada en la célula y aumentando por tanto la actividad biológica que presentaba ya de por sí la tiosemicarbazona como molécula orgánica independiente.¹⁷

Una de las posibles aplicaciones de las tiosemicarbazonas es como fármacos antitumorales por lo que se ha investigado mucho sobre ellas en los últimos años y se ha conseguido que tres lleguen a la fase de ensayo clínico. Concretamente, la 3-aminopiridina-2-carboxaldehído tiosemicarbazona (3-AP), llamada también *Triapine*, llegó hasta la fase II y los resultados indican que actúa de forma efectiva inhibiendo el crecimiento de diferentes tipos de tumores pero presenta fuertes efectos secundarios y baja eficacia ante otros. Por estos motivos, sus usos clínicos son limitados y es necesario seguir avanzando en la investigación de estas moléculas para encontrar otras con mejores resultados.^{18,19} El trabajo de *Hu, B. et al. (2017)*¹⁹, donde se ha obtenido una tiosemicarbazona con elevada selectividad para la inhibición del crecimiento de las células del cáncer de estómago (*Figura 10*) y el de *Zhangxu, H. et al. (2019)*²⁰ (*Figura 11*), en el que se han sintetizado múltiples tiosemicarbazonas que presentan un grupo indol probadas en líneas celulares de cáncer de estómago, de próstata y esofágico, son tan sólo dos ejemplos del gran volumen de investigación y resultados logrados en los últimos años.

¹⁶ Lobana, T. S., Sharma, R., Bawa, G. y Khanna, S. (2009). Bonding and structure trends of thiosemicarbazone derivatives of metals-An overview. *Coordination Chemistry Reviews*, 253(7-8), 977-1055.

¹⁷ Gatti, A., Habtemariam, A., Romero-Canelón, I. et al. (2018). Half-Sandwich Arene Ruthenium(II) and Osmium(II) Thiosemicarbazone Complexes: Solution Behavior and Antiproliferative Activity. *Organometallics*, 37(6), 891-899.

¹⁸ Mrozek-Wilczkiewicz, A., Malarz, K., Rejmund, M., Polanski, J. y Musiol, R. (2019). Anticancer activity of the thiosemicarbazones that are based on di-2-pyridine ketone and quinoline moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 171, 180-194.

¹⁹ Hu, B., Wang, B. et al. (2017). Thiosemicarbazone-based selective proliferation inactivators inhibit gastric cancer cell growth, invasion, and migration. *MedChemComm*, 8(12), 2173-2180.

²⁰ He, Z., Qiao, H. et al. (2019). Novel thiosemicarbazone derivatives containing indole fragment as potent and selective anticancer agent. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 184, 111764.

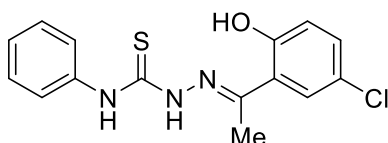


Figura 10. Tiosemicarbazona sintetizada en el trabajo de Hu, B. *et al.* (2017).

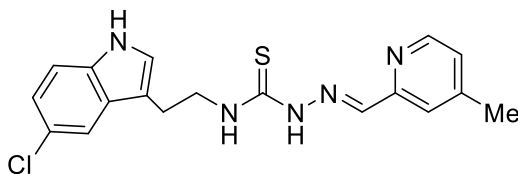
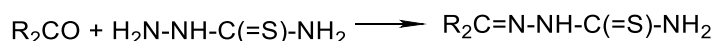


Figura 11. Una de las tiosemicarbazonas sintetizadas en el trabajo de Zhangxu, H. *et al.* (2019), que presenta mayor selectividad que el resto.

La síntesis de las tiosemicarbazonas consiste en la condensación de una cetona o aldehído con una tiosemicarbazida:



Esta reacción se realiza disolviendo la cetona o aldehído y la tiosemicarbazona en un disolvente adecuado (p. ej. metanol²¹, etanol²²) y se dejan a reflujo durante varias horas tras haber añadido unas gotas de catalizador. El catalizador empleado puede ser ácido acético, agua o ácido sulfúrico que protonan el oxígeno de la cetona facilitando así su eliminación como grupo saliente para que entre el nitrógeno de la tiosemicarbazida en su lugar.

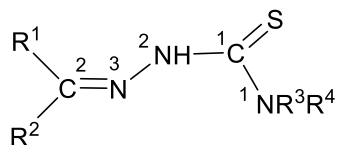
Las tiosemicarbazonas pueden presentar distintos sustituyentes (R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5) y según la naturaleza de estos hay varias subclases de ligandos (*Figura 12*). Las tiosemicarbazonas procedentes de aldehídos tienen un átomo de hidrógeno en la posición R^2 mientras que el sustituyente R^1 puede ser un alquilo, un arilo o un grupo heterocíclico. Los sustituyentes en el nitrógeno N^1 (R^3 y R^4) pueden ser hidrógenos o un hidrógeno y un grupo alquilo secundario o un arilo; además, N^1 puede formar parte de un ciclo.

Las tiosemicarbazonas procedentes de cetonas (que son las que se sintetizarán para este trabajo) presentan en el carbono C^2 los sustituyentes de la

²¹ Raja, N., Devika, N., Gupta, G., Nayak, V. L., Kamal, A., Nagesh, N. y Therrien, B. (2015). Biological activities of pyrenyl-derived thiosemicarbazone half-sandwich complexes. *Journal of Organometallic Chemistry*, 794, 104-114.

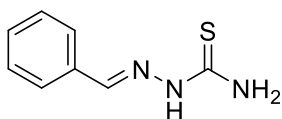
²² Paul, P., Seth, D. K., Richmond, M. G. y Bhattacharya, S. (2014). Unusual chemical transformations of acetone thiosemicarbazone mediated by ruthenium: C-H bond activation, thiolation, and C-N bond cleavage. *RSC Advances*, 4(3), 1432-1440.

cetona a partir de la cual se forman mientras que los sustituyentes del nitrógeno N¹ siguen el mismo patrón que en el caso de las procedentes de aldehídos.¹⁶



Tiosemicarbazona procedente de aldehído:

¹R = alquilo, arilo, heterociclo que presentase el aldehído
²R = H
³R⁴R = NH₂, alquilo-NH, arilo-NH



Tiosemicarbazona procedente de cetona:

¹R y ²R = sustituyentes que presentase la cetona
³R⁴R = NH₂, alquilo-NH, arilo-NH

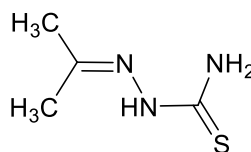
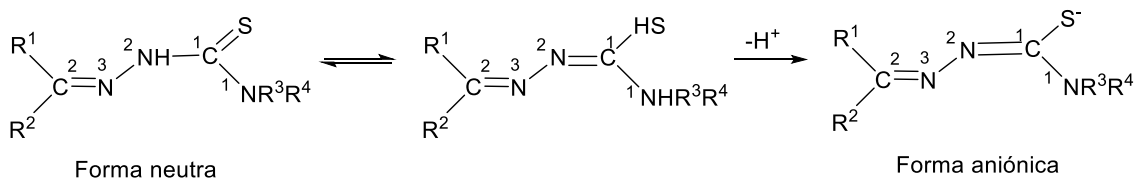


Figura 12. Estructura general de los ligandos tiosemicarbazida, donde Rⁿ son sustituyentes.

1.5.2. Modos de coordinación

Las tiosemicarbazonas tienen tres átomos que pueden actuar como dadores y quelatar con una amplia variedad de iones metálicos para formar compuestos organometálicos estables: dos átomos de N y un átomo de S. Además, presentan tautomería tiol-tiona pudiendo estar unidos al metal de forma neutra o aniónica. El equilibrio tautomérico que se produce en disolución se representa a continuación:



La forma aniónica se forma tras la pérdida del ion H⁺ del N²H o del SH. La existencia de estas dos formas y de los tres átomos dadores hace haya una gran diversidad de modos de coordinación.

A continuación, en la *Figura 13*, se representan las distintas formas de coordinación de estos ligandos cuando se encuentran en forma neutra ya que es este el estado que presentan en los compuestos que se van a sintetizar.

En el estado neutro, la coordinación puede ocurrir únicamente a través del átomo de S uniéndose a uno o a dos centros metálicos (XI y XII) o, a través del átomo de S y del N³, coordinándose a un solo centro metálico y formándose así un anillo quelato (XIII) o uniéndose a dos centros metálicos, actuando el azufre como puente (XIV). Además, puede suceder que el sustituyente en C² tenga otro átomo dador (X), tal como oxígeno u otro azufre, por ejemplo, y éste participe también en el enlace, surgiendo así modos de coordinación adicionales (XV-XVII).

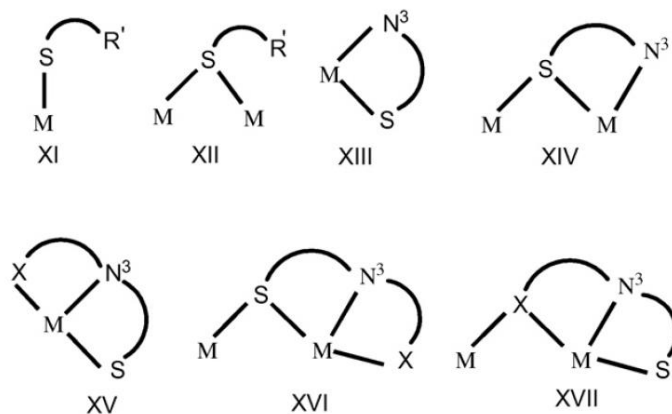


Figura 13. Modos de coordinación de las tiosemicarbonas neutras con el/los átomo(s) metálico(s).

La forma aniónica presenta los mismos modos de coordinación que la neutra y otros dos modos adicionales (XVIII y XIX) (*Figura 14*). En uno de ellos es el N² el que se coordina al metal junto con el S y en el otro existen tres centros metálicos y el S actúa como puente entre dos de ellos.¹⁶

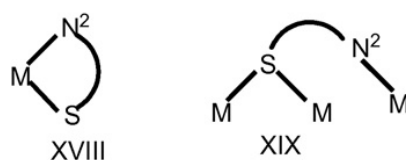


Figura 14. Modos de coordinación de las tiosemicarbonas aniónicas con el /los átomos metálicos.

En el caso concreto que nos ocupa de complejos de Ru con ligandos areno, lo más habitual es que las tiosemicarbonas se coordinen en forma neutra, aunque también hay ejemplos en los que se coordinan en su forma aniónica.²²

A continuación (*Figura 15*) se incluye un ejemplo sintetizado en el trabajo de Paul, P. et al. (2014)²² de un complejo de Ru(II) con ligandos tiosemicarbona en

forma aniónica que se coordina dando lugar a un anillo de cinco miembros. En el siguiente apartado de esta *Introducción* se incluirán ejemplos de complejos de rutenio con ligandos tiosemicarbazona en su forma neutra, que son los que se van a sintetizar en este trabajo.

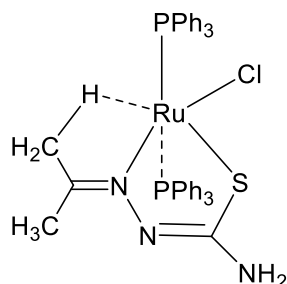


Figura 15. Complejos de Ru (II) con anillo quelato de cinco miembros y ligando tiosemicarbazona en forma aniónica.

1.6. Complejos derivados de rutenio con ligandos areno y tiosemicarbazona

Como ya se ha comentado, los complejos de rutenio en general y especialmente aquellos con estructura semi-sándwich y ligando areno en estado de oxidación II tienen un gran interés ya que son potentes agentes antimicrobianos y antitumorales que solubilizan en agua fácilmente y son estables al aire.

La presencia de ligandos quelato como las tiosemicarbazonas, proporciona estabilidad estructural y, según como sea la tiosemicarbazona seleccionada, las propiedades biológicas y farmacológicas serán más o menos eficientes. Por lo tanto, la selección del ligando es fundamental.

En cuanto a la síntesis, una de las especies más empleadas para preparar compuestos derivados del rutenio es el $[\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(p\text{-cimeno})]_2$, una sal metálica comercial en forma de dímero (Figura 16).¹²

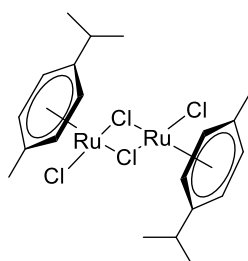
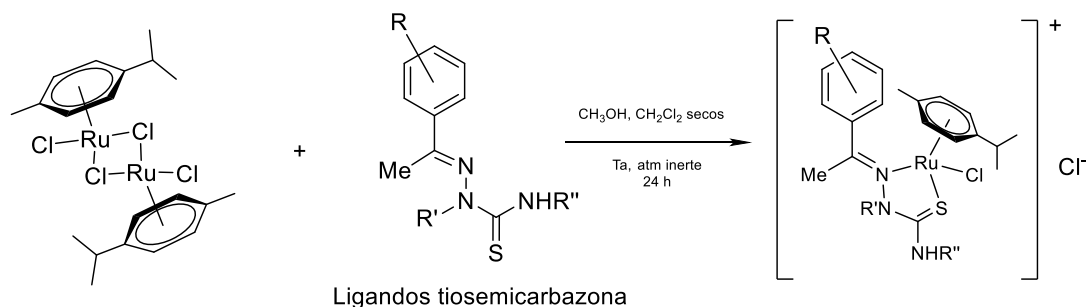


Figura 16. Representación de la sal metálica $[\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(p\text{-cimeno})]_2$.

En esta sal metálica, los ligandos *p*-cimeno (tipo areno) son prácticamente inertes a diferencia de los ligandos cloruro puente, que son muy lábiles.¹ Por este

motivo, cuando se lleva a cabo la reacción de complejación, son los puentes cloruro los que se rompen separándose el dímero en dos monómeros de RuCl(*p*-cimeno) que se unirán cada uno a un ligando tiosemicarbazona. La reacción de complejación que se lleva a cabo en este caso es una sustitución.



Aunque, como ya se ha comentado, también hay ejemplos en los que los ligandos tiosemicarbazonas se coordinan en su forma aniónica, lo más habitual es que las tiosemicarbazonas se coordinen en forma neutra a través del nitrógeno imínico y el azufre.²² Se adjuntan dos ejemplos de este tipo de complejos sintetizados en los trabajos de Yaman, P. K. et al. (2017)²³ (A) y de Su, W. et al. (2016)²⁴ (B).

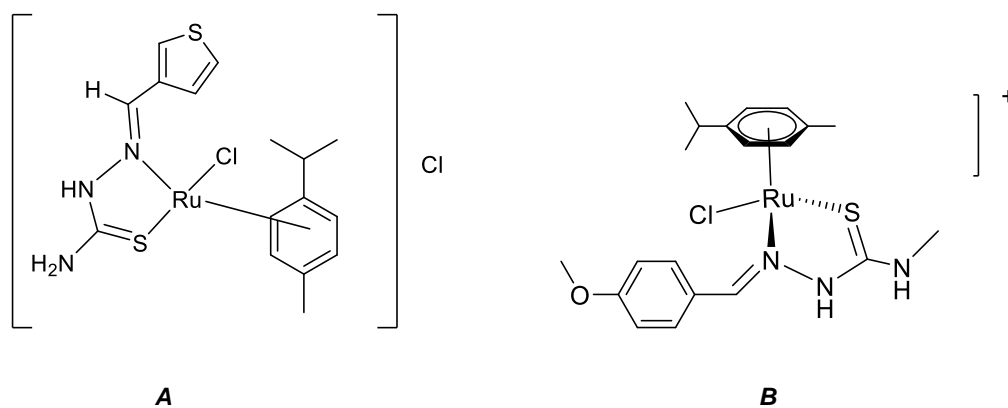


Figura 17. Complejos de rutenio (II) con ligandos areno y tiosemicarbazida sintetizados en trabajos previos.

²³ Yaman, P. K., Şen, B., Karagöz, C. S. y Subaşı, E. (2017). Half-sandwich ruthenium-arene complexes with thiophen containing thiosemicarbazones: Synthesis and structural characterization. *Journal of Organometallic Chemistry*.

²⁴ Su, W., Tang, Z., Li, P., Wang, G., et al. (2016). New dinuclear ruthenium arene complexes containing thiosemicarbazone ligands: synthesis, structure and cytotoxic studies. *Dalton Transactions*, 45(48), 19329-19340.

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

2. ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

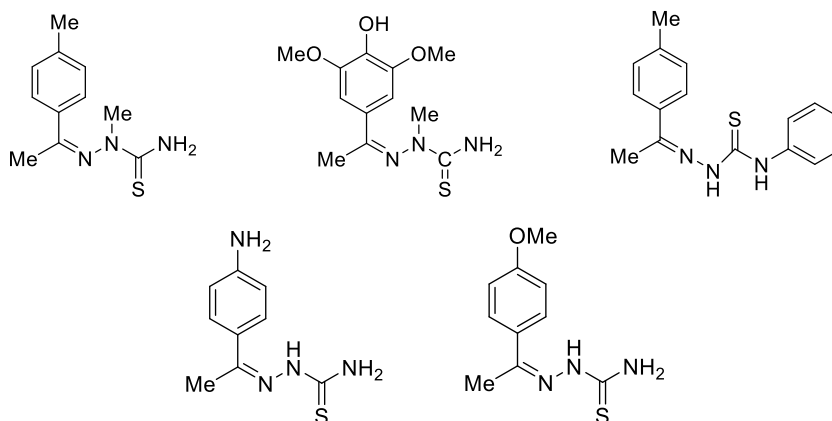
El grupo de investigación QuiMolMat 2, dentro del cual se ha realizado el presente trabajo, enfoca sus investigaciones en la síntesis y caracterización estructural de compuestos organometálicos de Pd(II), Pt(II) y Ru(II) con ligandos imina, tiosemicarbazonas e hidrazonas, entre otros.

En los últimos años, el interés en la síntesis de nuevos compuestos de este tipo ha ido *in crescendo*. Esto es debido a que algunos de ellos presentan actividad biológica, lo que puede derivar en su uso en el campo de la medicina para el tratamiento de enfermedades como el cáncer.

En quimioterapia, el agente más extensamente empleado es el *cis*-platino, que presenta ciertas desventajas para el tratamiento por su agresividad con células sanas (baja selectividad) y por la probabilidad elevada de recaída del paciente en determinados tipos de tumores. Estas desventajas han sido una motivación para que en los últimos años se haya investigado extensamente sobre nuevos compuestos organometálicos con actividad antitumoral. Unos de los más estudiados han sido los complejos de Ru(II) por presentar elevada actividad antitumoral y mejor selectividad que los de Pt(II). Por estos motivos se ha escogido este metal para sintetizar complejos derivados de ligandos tiosemicarbazona en este Trabajo de Fin de Grado.

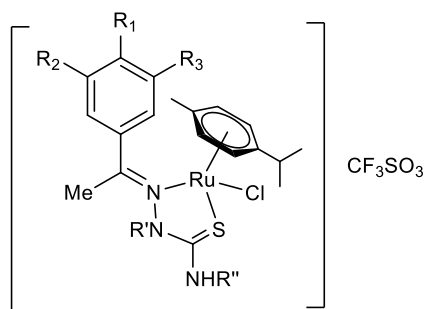
Como objetivos del presente trabajo, se plantean:

- La síntesis de ligandos tiosemicarbazona con distintas funcionalizaciones que puedan presentar ya, por sí mismos, actividad antitumoral. Todas las que se sintetizarán parten de cetonas aromáticas y, por tanto, presentarán un anillo aromático en su estructura:



Estructura de las tiosemicarbazonas que se sintetizarán en el laboratorio.

- La síntesis de los complejos de Ru(II) con estructura semi-sándwich coordinados a los ligandos tiosemicarbazona obtenidos previamente:



Esquema de los complejos de Ru(II) que se sintetizarán a partir de los ligandostiosemicarbazona.

- La caracterización estructural tanto de los ligandos como de los complejos mediante técnicas de RMN, masas e IR.

Además, algunos de los ligandos y/o complejos sintetizados se emplearán en el Trabajo de Fin de Grado de Biología, diseñando un proyecto para probar su actividad *in vivo* en embriones de pez cebra (*Danio rerio*).

Durante la realización de este trabajo se pretende también reforzar los conocimientos generales adquiridos en el Grado en Química, especialmente los relacionados con el trabajo experimental de un laboratorio de química organometálica: secados de disolventes, técnicas Schlenk, manejo de los equipos de caracterización, técnicas de purificación como recristalización y cromatografía en columna... También se busca fomentar el pensamiento crítico y la capacidad de trabajar con bases de datos y otras formas de obtener información que son fundamentales para desenvolverse en el ámbito científico.

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

3. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

3.1. Disolventes y reactivos

3.1.1. Disolventes

- Etanol absoluto (PanReac AppliChem)
- Diclorometano (PanReac, 99,5%). Se empleó previa deshidratación sobre cloruro cálcico, y secado riguroso mediante reflujo sobre hidruro cálcico y destilación bajo atmósfera de nitrógeno.
- Metanol seco (PanReac, 99,9%). Se empleó tras realizarle un secado riguroso mediante reflujo sobre hidruro cálcico y destilación bajo atmósfera de nitrógeno.
- Hexano (PanReac, 90,0%)
- Éter dietílico (PanReac, 99.7%)

3.1.2. Reactivos

- Cetonas
 - 3, 5-dimetoxi-4-hidroxiacetofenona (Aldrich, 97%)
 - *p*-metilacetofenona (Aldrich, 96%)
 - 4-aminoacetofenona (Fluka, $\geq 98\%$)
 - 4-metoxiacetofenona (Merck, 98%)
- Tiosemicarbazidas
 - 2-metil-3-tiosemicarbazida (Aldrich, 97%)
 - 4-feniltiosemicarbazida (Fluka, $\geq 99\%$)
 - Tiosemicarbazida (Fluka, $\geq 98\%$)
- Sales de rutenio
 - Tetraclorobis(*p*-cimeno)dirutenio(II) (Johnson Matthey, 32,70% Ru)

- Otros

- Ácido acético (Merk Millipore, 99%)
- Trifluorometanosulfonato (triflato) de plata (Alfa Aesar, 98%)
- Para el relleno de las columnas cromatográficas se empleó Sílica gel: (Sigma Aldrich high-purity grade; poro size 60 Å, 70-230mesh, 63-200µm).
- 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 deuterado (CDCl₃) (Eurisotop, 99.8%) y Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d⁶) (Eurisotop, 99,8%).

3.1.3. Gases inertes

- Nitrógeno para el trabajo en atmósfera inerte.

3.2. Montajes

La síntesis de los ligandos y derivados de rutenio llevados a cabo en el siguiente TFG requirió utilizar una serie de montajes que indicamos a continuación.

1) **Montaje de secado de disolventes**: se han utilizado diclorometano y metanol anhidros como disolventes ya que las reacciones de complejación requieren condiciones en las que no esté presente el agua en el medio de reacción. Para el secado de los mismos se empleó un **montaje de destilación en continuo en atmósfera de gas inerte** que se muestra en la *Figura 18*.

En primer lugar se lleva a cabo un secado preliminar sobre un agente desecante durante 24 horas, cloruro cálcico en este caso y, a continuación, se lleva a cabo un secado riguroso en el que se hace refluir el disolvente sobre un desecante apropiado (CaH₂ en nuestro caso) durante unas 3-4 horas, y finalmente se destila.

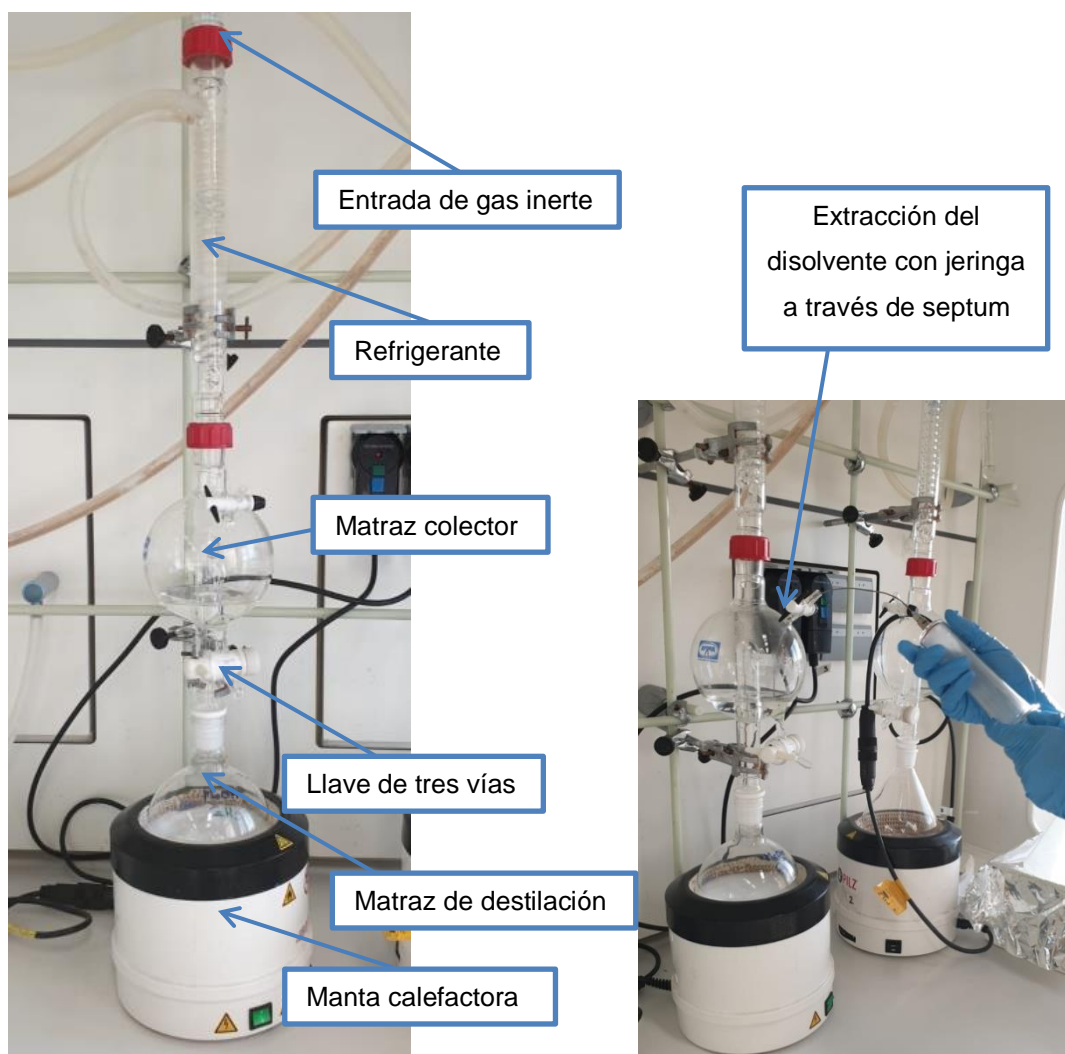


Figura 18. A la izquierda, fotografía del montaje de destilación en continuo; a la derecha, extracción del disolvente seco.

2) **Línea Schlenk** (Figura 19): es necesario trabajar en condiciones inertes empleando línea de vacío y técnicas Schlenk ya que los productos se ven afectados por el aire y la humedad. La línea Schlenk 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 la bomba de vacío, y la otra a una fuente de gas inerte (N_2). Además, se coloca conectado a la línea para evitar el paso de productos a la bomba de vacío un trap con N_2 líquido. La línea tiene una serie de llaves de tres vías, que permite seleccionar la llegada de vacío o de gas inerte que se dirige hacia los matraces de reacción gracias a una salida conectada a un tubo de goma.

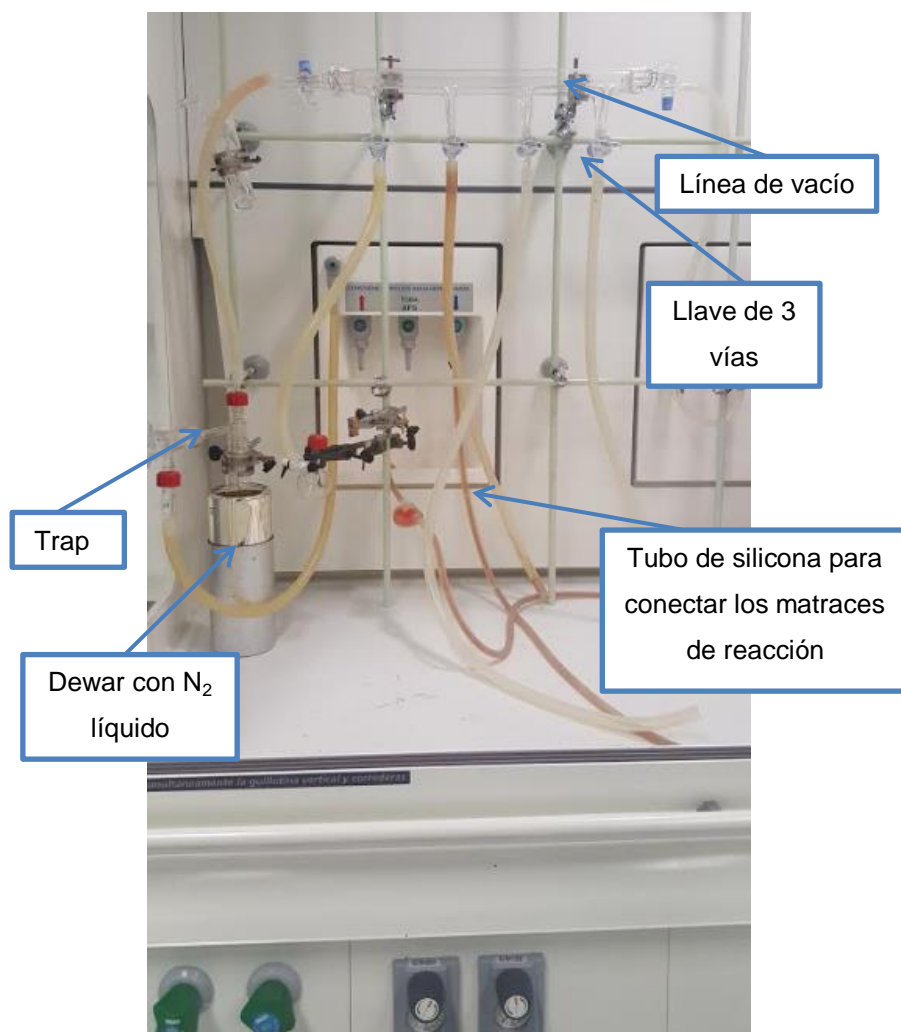


Figura 19. Línea Schlenk.

3) En el método de síntesis de los complejos explicado en una sección posterior (**3.4.2**) se emplea el **montaje de filtración bajo atmósfera inerte de N₂** (Figura 20) ya que una de las etapas de la reacción conlleva la formación de AgCl, que precipita en el matraz Schlenk de reacción y debe eliminarse para que no se mezcle con el complejo obtenido.

Para la filtración del AgCl se conecta el matraz Schlenk con la disolución de interés y el precipitado a separar a la línea Schlenk, que proporciona una atmósfera inerte de N₂, a través de la llave Schlenk del matraz. En la boca del matraz se coloca una cánula metálica con un papel de filtro adaptado en uno de sus extremos haciendo uso del septum de goma. El otro extremo de la cánula va introducido en la boca de otro matraz Schlenk, conectado también a la línea por su llave de paso. En este matraz se va a recoger la disolución filtrada y libre por tanto de AgCl. Para hacer el trasvase de la disolución de un matraz a otro, se aplica una corriente de gas inerte en el matraz donde se encuentra el AgCl que empuja la disolución al segundo matraz.



Figura 20. Filtración con cánula bajo atmósfera inerte.

3.3. Técnicas de caracterización empleadas

Para la caracterización de los compuestos sintetizados se han empleado las siguientes técnicas:

a) Espectroscopia de RMN de ^1H , RMN de $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ y DEPT-135

Para el seguimiento de las reacciones y verificar la obtención de cada compuesto sintetizado se registraron los espectros de ^1H empleando en primer lugar el espectrofotómetro BRUKER AV-300F (de 300 MHz) y, posteriormente, se utilizó el espectrofotómetro BRUKER AV400 (de 400 MHz) para realizar los espectros RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ y DEPT-135.

b) Espectrometría de masas

Los espectros ESI se realizaron mediante un espectrómetro de masas ESI-Qq_TOF: modelo Qstar Elite, marca Applied Biosystems.

c) Espectroscopia infrarroja

El espectrómetro empleado en infrarrojo fue el Bruker Vector 22 con accesorio para ATR.

3.4. Síntesis de los compuestos

3.4.1. Síntesis de los ligandos tiosemicarbazona (a-d)

Todos los ligandos se sintetizan mediante una reacción de condensación entre una cetona y una tiosemicarbazida, como se explicó en el apartado **1.5.1** de la *Introducción*.

En todos los casos se partió de 0,5 g de la tiosemicarbazida escogida y de la cantidad estequiométrica de la cetona correspondiente (Ver Tablas 1 – 5).

Para llevar a cabo la reacción de síntesis de los cinco ligandos obtenidos se siguió el mismo procedimiento: en primer lugar, se introducen las cantidades apropiadas de la tiosemicarbazida y de la cetona empleadas en cada caso en un matraz de fondo redondo de 100 mL. Seguidamente, este se llena hasta la mitad con etanol y se añaden 3 gotas de ácido acético, que actúa como catalizador.

El matraz con la mezcla de reacción se pone a reflujo durante 24 horas con agitación magnética constante. Pasado este tiempo, la disolución resultante se concentra en el rotavapor hasta la mitad de su volumen. A continuación se especifica, para cada ligando, el procedimiento seguido para su obtención.

Ligando a

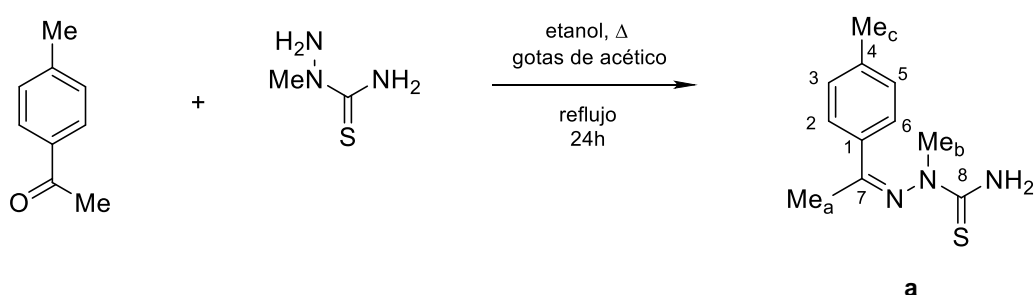


Tabla 1. Cantidades empleadas para la síntesis del *Ligando a*.

Ligando a	Tiosemicarbazida (g)	Cetona (mL)	Tiosemicarbazida (mmol)	Cetona (mmol)
	0,5009	0,63	4,763	4,755

Al concentrar la disolución hasta la mitad de su volumen, se observa la aparición de gran cantidad de precipitado blanco. No obstante, se deja reposar la mezcla en la nevera durante 24 horas, favoreciendo la aparición de mayor cantidad de precipitado, el cual se filtra a vacío. Los cristales blancos obtenidos se lavan dos veces con hexano (10 mL).

Resultados Ligando a

Aspecto: sólido de color blanco

Rendimiento: 49,5%

¹H RMN (400 MHz, DMSO, δ ppm): 9.33 (s, 1H, NH₂); 7.40 (d, 2H, H₂/H₆, J= 8.2 Hz); 7.17 (d, 2H, H₃/H₅, J= 9.3 Hz); 6.21 (s, 1H, NH₂); 3.11 (s, 3H, Me_b); 2.29 (s, 3H, Me_c); 1.53 (s, 3H, Me_a)

¹³C RMN (δ ppm): 179.1 (C8), 141.1 (C4), 137.3 (C1), 129.1 (2 C2/C6) 125.4 (2 C3/C5), 77.4 (C7), 34.7 (Me_b), 26.7 (Me_a), 21.1 (Me_c)

Masas (ESI, m/z): 222.10 [M+1]⁺, 244.09 [M+1+Na]⁺

IR (cm⁻¹): ν(C=N) 1514(m), ν(C=S) 815(f), ν(NCS) 1266(m)

Ligando b

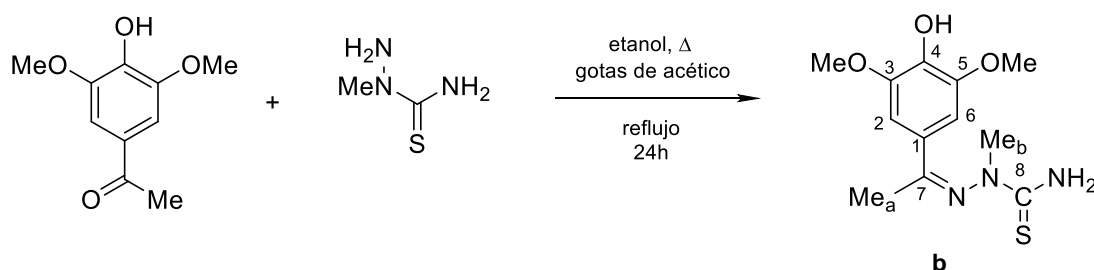


Tabla 2. Cantidades empleadas para la síntesis del Ligando b.

Ligando b	Tiosemicarbazida (g)	Cetona (g)	Tiosemicarbazida (mmol)	Cetona (mmol)
	0,5108	0,9312	4,857	4,746

Tras reducir el volumen de disolvente hasta la mitad no se observa la aparición de precipitado por lo que se añaden 2 mL de éter y pasados unos minutos se observa la aparición de un precipitado blanco que se filtra a vacío lavando dos veces con 10 mL de éter.

Resultados Ligando b

Aspecto: sólido de color blanco

Rendimiento: 77,3%

¹H RMN (400 MHz, DMSO, δ ppm): 9.20 (s, 1H, NH₂); 8.35 (a, 1H, OH); 6.79 (s, 2H, H₂/H₆); 6.18 (s, 1H, NH₂); 3.76 (s, 6H, OMe); 3.14 (s, 3H, Me_b); 1.54 (s, 3H, Me_a)

¹³C RMN (δ ppm): 179.0 (C8), 148.0 (2 C3/C5), 135.5 (C1), 133.8 (C4) 103.3 (2 C2/C6), 77.7 (C7), 56.5 (2 MeO), 34.8 (Me_b), 27.1 (Me_a)

Masas (ESI, m/z): 306.09 [M+1+Na]⁺, 284.10 [M+1]⁺, 307.10 [M+2+Na]⁺

IR (cm⁻¹): ν(C=N) 1511(h), ν(C=S) 818(f), ν(NCS) 1314(d)

Ligando c

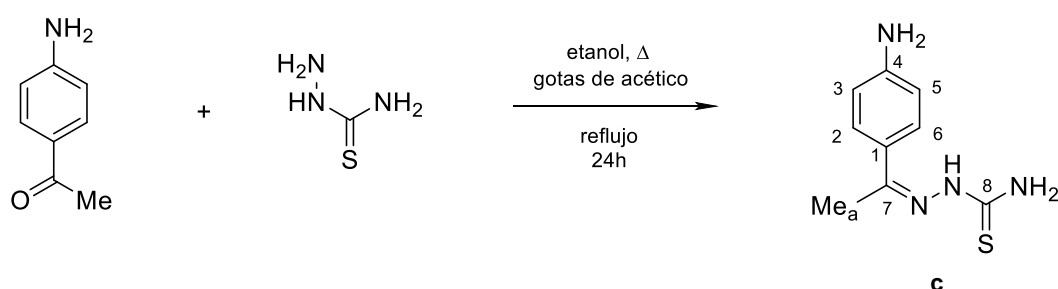


Tabla 3. Cantidades empleadas para la síntesis del *Ligando c*.

Ligando c	Tiosemicarbazida (g)	Cetona (g)	Tiosemicarbazida (mmol)	Cetona (mmol)
	0,5002	0,7423	5,488	5,492

Reducido el volumen de la disolución resultante hasta la mitad, y observando que no aparece precipitado ni turbidez, se decide llevar dicha disolución a sequedad en el rotavapor obteniéndose un sólido amarillo que se suspende en 20 mL de etanol para purificarlo y se filtra vacío, lavando 2 veces con etanol (10 mL).

Resultados Ligando c

Aspecto: sólido amarillo

Rendimiento: 72,1%

¹H RMN (400 MHz, DMSO, δ ppm): 9.94 (s, 1H, NH); 8.07 (s, 1H, NH₂); 7.71 (s, 1H, NH₂); 7.62 (d, 2H, H₂/H₆, J= 18.7 Hz); 6.54 (d, 2H, H₃/H₅, J= 8.7 Hz); 5.45 (s, 2H, NH₂-ar); 2.19 (s, 3H, Me)

^{13}C RMN (δ ppm): 178.6 (C8), 150.7 (C4), 149.5 (C7), 128.3 (C2/C6), 124.8 (C1), 113.6 (C3/C5), 13.1 (Me_a)

IR (cm^{-1}): $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1524(h), $\nu(\text{C}=\text{S})$ 997(d), $\nu(\text{NCS})$ 1316(h)

Ligando d

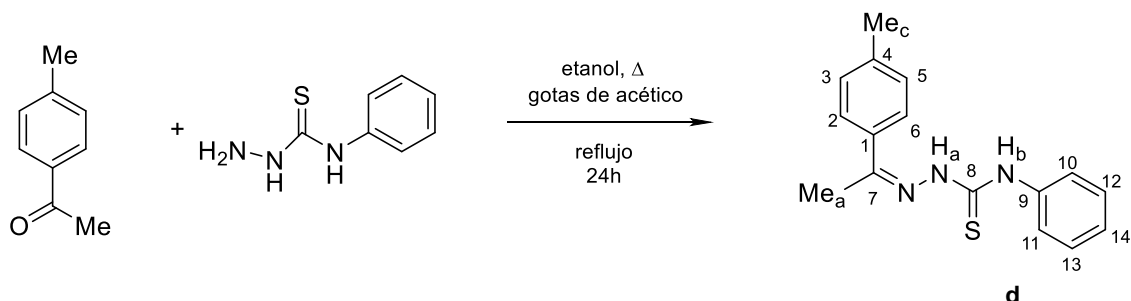


Tabla 4. Cantidades empleadas para la síntesis del *Ligando d*.

Ligando d	Tiosemicarbazida (g)	Cetona (mL)	Tiosemicarbazida (mmol)	Cetona (mmol)
	0,5001	0,40	2,990	2,989

Tras reducir el volumen de disolvente, el compuesto precipita fácilmente como un sólido blanco que se separa por filtración a vacío, no siendo necesario realizar lavados posteriores para su purificación.

Resultados Ligando d

Aspecto: sólido blanco muy fino

Rendimiento: 20,3%

^1H RMN (400 MHz, DMSO, δ ppm): 10.54, 10.01 (s, 1H, NH_a/NH_b); (s, 1H, NH); 7.91 (d, 2H, H₂/H₆, J= 8.3 Hz); 7.57 (d, 2H, H₃/H₅, J= 8.4 Hz); 7.38 (t, 2H, H_{Ph}, J= 7.8 Hz); 7.22 (d, 2H, H_{Ph}, J= 8.6 Hz); 2.36, 2.34 (s, 3H, Me_a/Me_c)

^{13}C RMN (δ ppm): 177.4 (C8), 149.6 (C7), 139.7 (C4), 139.6 (C9), 135.2 (C1), 129.3, 128.5, 127.3, 126.3, 125.8 (C_{ar}), 21.3 (Me_a), 14.8 (Me_c)

Masas (ESI, m/z): 306.10 [M+1+Na]⁺, 284.12 [M+1]⁺, 285.12 [M+2]⁺

IR (cm^{-1}): $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1520(m), $\nu(\text{C}=\text{S})$ 862(h), $\nu(\text{NCS})$ 1287(d)

Ligando e

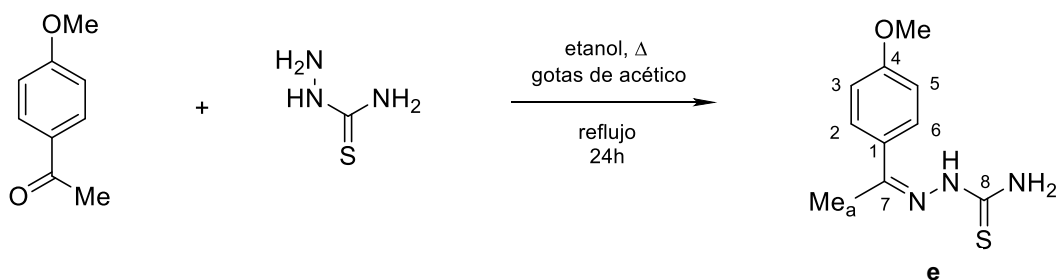


Tabla 5. Cantidades empleadas para la síntesis del *Ligando e*.

Ligando e	Tiosemicarbazida (g)	Cetona (g)	Tiosemicarbazida (mmol)	Cetona (mmol)
	0,5025	0,8221	5,513	5,474

Tras reducir el volumen de disolvente, el compuesto precipita fácilmente como un sólido blanco que se separa por filtración a vacío, no siendo necesario realizar etapas posteriores de purificación.

Resultados Ligando e

Aspecto: sólido blanco en forma de polvo muy fino

Rendimiento: 76,6%

^1H RMN (400 MHz, DMSO, δ ppm): 10.10 (s, 1H, NH), 8.19 (s, 1H, NH_2), 7.92 (s, 1H, NH_2), 7.89 (d, 2H, H_2/H_6 , $J = 9.0$ Hz), 6.93 (d, 2H, H_3/H_5 , $J = 8.9$ Hz), 3.79 (s, 3H, OMe), 2.27 (s, 3H, Me_a)

^{13}C RMN (δ ppm): 179.1 (C8), 160.7 (C4), 148.3 (C7), 130.5 (C1), 128.6 (C2/C6), 113.6 (C3/C5), 54.6 (OMe), 15.2 (Me_a)

IR (cm^{-1}): $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1557(h), $\nu(\text{C}=\text{S})$ 893(d), $\nu(\text{NCS})$ 1244(m)

3.4.2. Síntesis de los compuestos derivados de rutenio (II) 1a, 1b, 1c y 1e

De los cinco ligandos obtenidos, se intentaron complejar con mayor o menor éxito cuatro de ellos (ver cantidades empleadas en las [Tablas 6-9](#)). Para la obtención de los derivados de rutenio se plantean dos posibles métodos de síntesis que se detallan a continuación para el **complejo 1a**, partiendo en ambos casos de la sal comercial de rutenio (II), $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$.

Complejo 1a

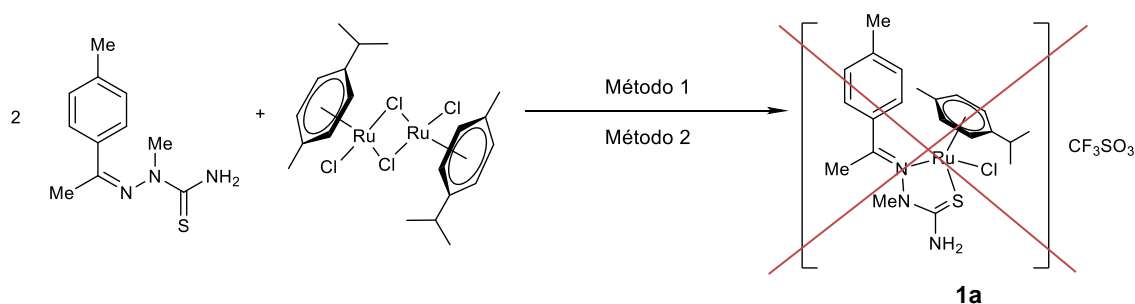


Tabla 6. Cantidades empleadas para la síntesis del Complejo 1a.

Reactivos	m (mg)	mol
Tetraclorobis(<i>p</i> -cimeno)dirutenio(II)	203,7	$3,33 \cdot 10^{-4}$
AgCF ₃ SO ₃	175	$6,81 \cdot 10^{-4}$
Ligando a	148	$6,69 \cdot 10^{-4}$

Método 1: por un lado, se disuelve en un balón Schlenk el ligando tiosemicarbazona (2 mol equivalentes) en 20 mL de metanol seco y se acidifica con una gota de HCl al 37% y, por otro lado, en otro balón Schlenk, la sal de [RuCl₂(*p*-cimeno)]₂ (1 mol equivalentes) en 10 mL de diclorometano seco. A continuación, se juntan ambas disoluciones trasvasando la disolución de la sal de rutenio mediante una cánula al matraz que contiene la disolución de tiosemicarbazida. Finalmente, el balón en el que se encuentra la mezcla de reacción se pone en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas.

Una vez finalizada la reacción, se lleva a sequedad el disolvente y se realiza un RMN de ¹H del crudo de reacción, observando que no se ha obtenido el producto deseado, sino que las señales indican que no se consiguió desencadenar la reacción (el espectro de RMN de ¹H no arroja datos concluyentes de su formación).

Método 2: Se emplean línea de vacío y técnicas Schlenk.

La reacción de síntesis incluye dos etapas:

- En una primera etapa, se introduce [RuCl₂(*p*-cimeno)]₂ (1 mol equivalente) en un balón Schlenk junto con 10 mL de diclorometano seco. A continuación, se añade AgCF₃SO₃ (2 mol equivalentes) y se deja agitando a temperatura ambiente durante una hora, cubriendo los matraces con papel de aluminio para protegerlos de la luz y evitar que la plata se reduzca. Durante la reacción, se forma cloruro de plata que precipita en el fondo del balón como un polvo blanco muy fino.

- Pasada una hora, se introduce en otro balón Schlenk la cantidad estequiométrica de ligando correspondiente (2 mol equivalentes) (las cantidades empleadas para cada complejo de rutenio aparecen en las Tablas 6 - 9). Se añaden 10 mL de diclorometano seco y se agita durante unos minutos para intentar solubilizar el ligando. Seguidamente, se trasvasa bajo atmósfera de nitrógeno, mediante una cánula con filtro, la disolución obtenida tras la primera etapa al matraz que contiene el ligando, eliminando así el AgCl (*Figura 20*). Una vez hecho esto, se pone a agitar a temperatura ambiente la mezcla de reacción durante 24 horas.

Finalizada la reacción, la disolución obtenida se lleva a sequedad en el rotavapor y se forma un aceite que se no se consigue recrystalizar empleando varias mezclas de disolventes. Se realizó el RMN de ^1H del aceite tras haberlo dejado en el desecador durante unas horas, y se llegó a la conclusión de que el complejo esperado estaba presente pero en poca cantidad y con gran cantidad de impurezas.

Se le realiza una cromatografía en capa fina al aceite obtenido, observándose la presencia de impurezas de ligando de partida y dos especies nuevas, ninguna de las cuales se corresponde con la sal de rutenio empleada en la síntesis; se prepara entonces una columna cromatográfica, y empleando como disolvente CH_2Cl_2 , se consiguen separar dos fracciones, la primera de color rojo y la segunda amarilla. Sin embargo, al llevar a sequedad las fracciones separadas, resulta ser tan poca la cantidad de muestra de ambas, que el RMN de ^1H que se les realiza no resulta concluyente.

Complejo 1b

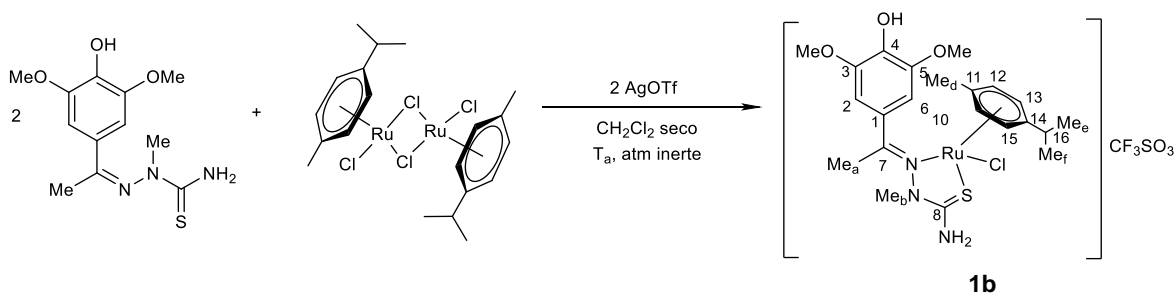


Tabla 7. Cantidades empleadas para obtener el **Complejo 1b**.

Reactivos	m (mg)	mol
Tetraclorobis(<i>p</i> -cimeno)dirutenio(II)	200,2	$3,27 \cdot 10^{-4}$
AgCF ₃ SO ₃	159,5	$6,21 \cdot 10^{-4}$
Ligando b	184	$6,49 \cdot 10^{-4}$

Tras emplear el Método 2 del mismo modo que en el caso anterior se observa la aparición de un sólido marrón oscuro y pegajoso, que se filtra a vacío y se seca con éter, lavando 2 veces con 10mL. Las aguas madres de color naranja se llevan a sequedad en el rotavapor, se añade éter (5 mL) y precipita un sólido naranja. Al realizar una cromatografía en capa fina de ambos sólidos (el filtrado inicialmente y el que resulta de las aguas madres) con una proporción CH₂Cl₂/EtOH al 0,5%, eluye una sola banda en ambos casos que resulta ser el mismo compuesto. Esto se corrobora al realizar el RMN de ¹H de ambas fracciones por separado, donde se ve que el complejo esperado **1b** está presente pero también que hay impurezas. Las impurezas se intentaron eliminar llevando a cabo una recristalización, empleando diferentes mezclas de disolventes, pero no se consiguió.

Resultados Complejo 1b

Aspecto: sólido naranja en forma de polvo muy fino

Rendimiento: 76,1%

¹H RMN (300 MHz, DMSO, δ ppm): 9.64 (d, 1H, NH₂, J = 9.0 Hz), 9.18 (s, 1H, OH), 8.09 (d, 1H, NH₂, J = 9.0 Hz), 6.78 (s, 2H, H₂/H₆), 5.80 (d, 2H, H_{p-cym}, J = 5.9 Hz), 5.63 (d, 2H, H_{p-cym}, J = 5.9 Hz), 5.54 (d, 2H, H_{p-cym}, J = 5.9 Hz), 5.34 (d, 2H, H_{p-cym}, J = 5.9 Hz), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.14 (s, 3H, Me_b), 2.75 (m, 1H, H₁₆), 2.12 (s, 3H, Me_d), 1.51 (s, 3H, Me_a) 1.22, 1.15 (d, 3H, Me_f/Me_e, J = 6.9 Hz)

Complejo 1c

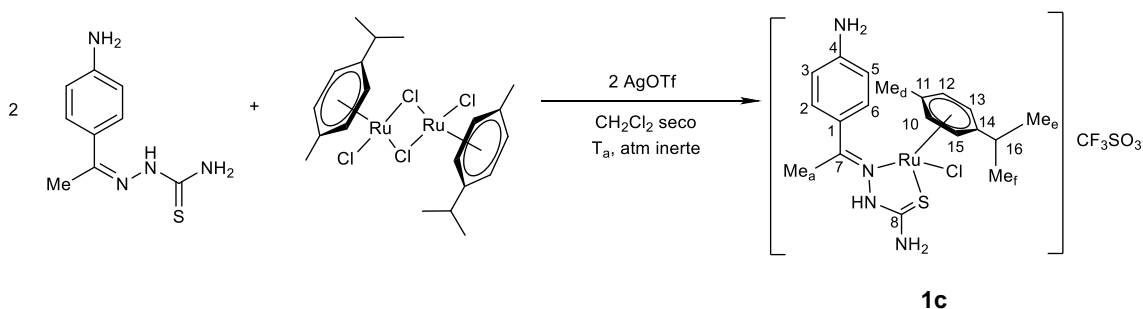


Tabla 8. Cantidades empleadas para obtener el *Complejo 1c*.

Reactivos	m (mg)	mol
Tetraclorobis(<i>p</i> -cimeno)dirutenio(II)	200,6	$3,28 \cdot 10^{-4}$
AgCF ₃ SO ₃	176,4	$6,87 \cdot 10^{-4}$
Ligando b	137	$6.58 \cdot 10^{-4}$

Empleando de nuevo el Método 2, y transcurrido el tiempo de reacción, se observa la formación de un precipitado de color marrón y textura aceitosa. Se intenta recristalizar dicho aceite en MeOH/ hexano (10 mL/ 5mL), pero no se consigue, de modo que se deja el aceite en la línea de vacío durante 1h y se consigue finalmente la formación de un sólido al que se le realiza un RMN de ¹H, que indica que el complejo de interés está presente pero con gran cantidad de impurezas. Se intenta una nueva purificación mediante difusión lenta en diclorometano/hexano (10mL/5mL) y al cabo de 24h se aprecia la formación de un sólido de color naranja que se filtra a vacío.

Resultados Complejo 1c

Aspecto: sólido naranja

Rendimiento: 21,9%

¹H RMN (300 MHz, DMSO, δ ppm): 7.09 (d, 2H, H₂/H₆, J = 8.3 Hz), 6.69 (d, 2H, H₃/H₅, J = 8.2 Hz), 6.00 (d, 2H, H_{p-cym}, J = 5.8 Hz), 5.95 (d, 2H, H_{p-cym}, J = 6.1 Hz), 5.88 (d, 2H, H_{p-cym}, J = 5.9 Hz), 5.64 (d, 2H, H_{p-cym}, J = 5.9 Hz), 2.70 (m, 1H, H₁₆), 2.14 (s, 3H, Me_a), 1.19, 1.14 (d, 3H, Me_f/Me_e, J = 6.9 Hz/ 6.8 Hz)

IR (cm⁻¹): ν(C=N) 1514, ν(C=S) 950, ν(NCS) 1311, ν_{as}(S-O) 1276(f), ν_s(S-O) 1250(h), ν_{as}(C-F) 1161(m), ν_s(S-O) 1028(f)

Complejo 1e

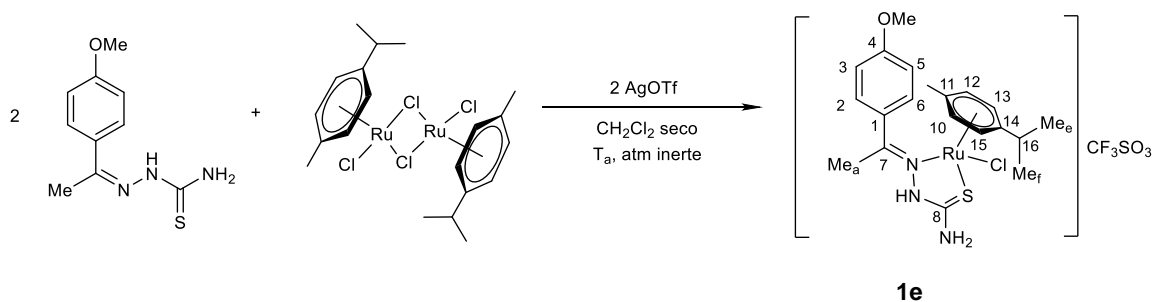


Tabla 9. Cantidades empleadas para obtener el *Complejo 1e*.

Reactivos	m (mg)	mol
Tetraclorobis(<i>p</i> -cimeno)dirutenio(II)	200,3	$3,27 \cdot 10^{-4}$
AgCF ₃ SO ₃	174,3	$6,78 \cdot 10^{-4}$
Ligando b	145	$6,49 \cdot 10^{-4}$

El producto de reacción obtenido mediante el Método 2 se lleva a sequedad en el rotavapor. A continuación, se recristaliza del mismo modo que el **complejo 1c** y se realiza un RMN de ¹H que muestra que hay gran cantidad de impurezas pero que sí se ha formado el complejo.

Resultados Complejo 1e

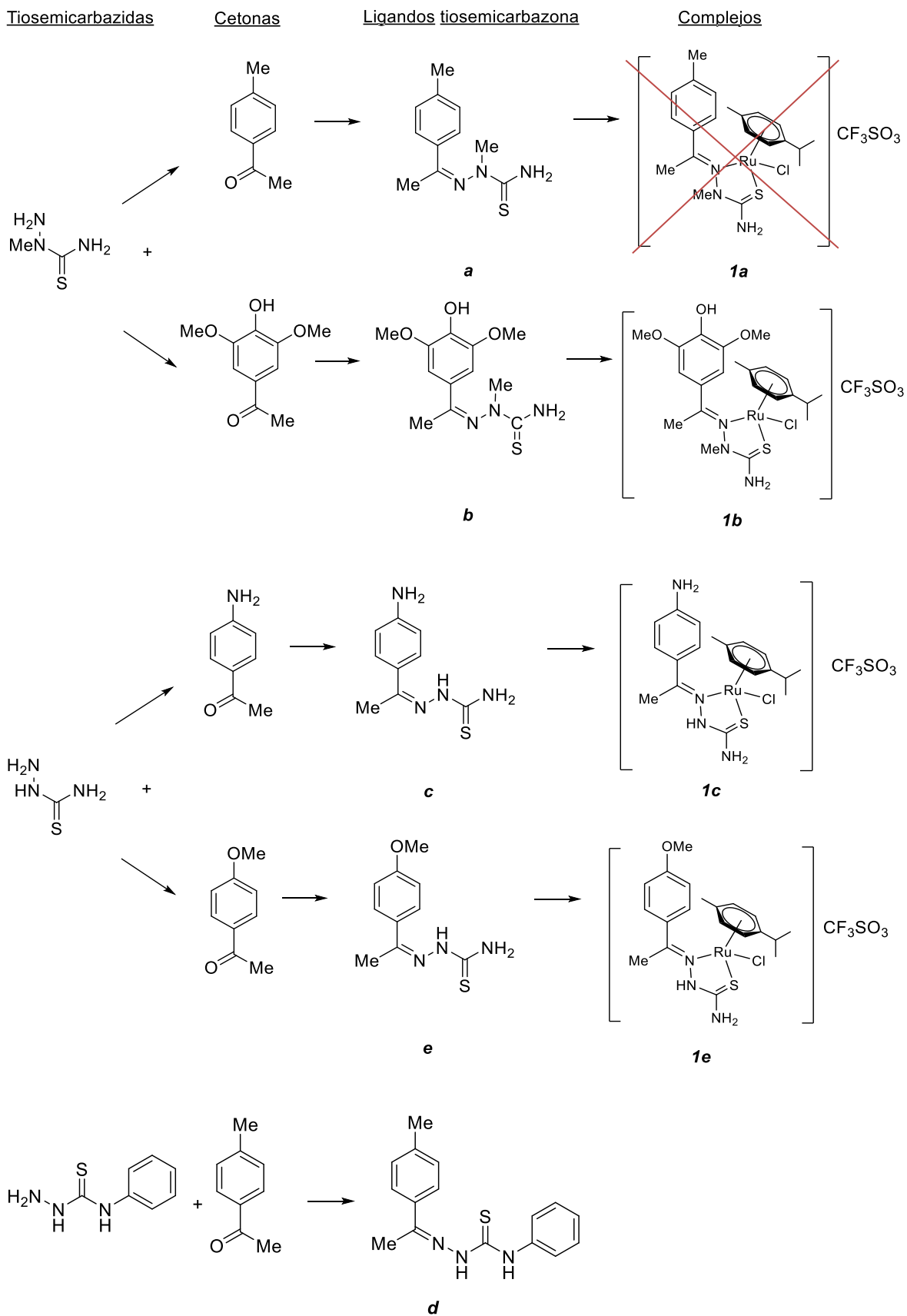
Aspecto: sólido naranja

Rendimiento: no es posible calcularlo debido a la gran cantidad de impurezas observadas

¹H RMN (400 MHz, DMSO, δ ppm): 10.10 (s, 1H, NH), 8.19 (s, 1H, NH₂), 7.89 (d, 2H, H₂/H₆), 6.92 (d, 2H, H₃/H₅), 5.68 (d, 2H, H_{p-cym}), 5.63 (d, 2H, H_{p-cym}), 5.55 (d, 2H, H_{p-cym}), 5.34 (d, 2H, H_{p-cym}), 3.78 (s, 3H, OMe), 2.25 (s, 3H, Me_a)

IR (cm⁻¹): ν(C=N) 1510, ν(C=S) 804, ν(NCS) 1222, ν_{as}(S-O) 1265(h), ν_s(C-F) 1250(f), ν_{as}(C-F) 1157(m), ν_s(S-O) 1050(d)

3.5. Esquema de las reacciones de síntesis



DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1. Consideraciones previas

En esta sección, se detallará la información más relevante extraída de cada una de las técnicas de caracterización empleadas en este *Trabajo de Fin de Grado* tanto para los ligandos como para los compuestos de coordinación derivados de los mismos que han sido sintetizados.

4.1.1. Espectroscopia de RMN de ^1H

Los espectros de RMN de ^1H permiten corroborar la formación de los ligandos tiosemicarbazona y la coordinación de los mismos al metal, Ru(II) en este caso, que da lugar a los derivados metalados.

Uno de los cambios más notables que se observan cuando comparamos el espectro del ligando de partida con el espectro del derivado metalado, es que en este último, tras llevarse a cabo la coordinación del ligando al rutenio, aparecen un grupo de señales características del fragmento del *p*-cimeno.

Para poder asignar dichas señales es importante tener en cuenta que cuando el ligando tiosemicarbazona se coordina al fragmento metálico unido al *p*-cimeno (Figura 21), este anillo *p*-cimeno pierde la simetría que presentaba en la sal dimérica de partida empleada, ya que el ligando tiosemicarbazona no es simétrico.

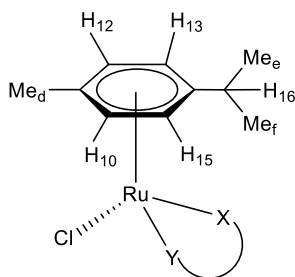


Figura 21. Esquema del *p*-cimeno coordinado al Ru(II).

Los protones del anillo aromático (H₁₀, H₁₂, H₁₃ y H₁₅) del *p*-cimeno aparecen desplazados a campo alto, entre 4.50 y 5.60 ppm. En la sal de Ru(II) de partida estos ^1H son químicamente equivalentes dos a dos, pero no magnéticamente equivalentes. Por este motivo dan lugar a un espectro de segundo orden y su señal se parece a un doble doblete. Sin embargo, cuando se produce la coordinación del ligando al metal,

estos protones dejan de ser iguales dos a dos por lo que se observarán cuatro señales que integran cada una por un protón.

El Me_e y Me_f, que en la sal dimérica de partida aparecían como un único doblete al ser químicamente equivalentes, aparecen en el espectro del complejo como dos dobletes por acoplamiento con el protón H₁₆. El H₁₆ aparece como un heptuplete característico ya que acopla con los dos metilos del isopropilo.

4.1.2. Espectroscopia de RMN de ¹³C-{¹H}

Los espectros de RMN de ¹³C-{¹H} se emplean como apoyo a los espectros de RMN de ¹H, permitiendo corroborar la formación de los ligandos y complejos respectivamente. Además, como herramienta complementaria para asignar las señales de los carbonos, se han realizado experimentos de DEPT-135, que facilitan el análisis de los espectros de ¹³C, ya que en ellos desaparecen las señales de los carbonos cuaternarios y se invierten las de los secundarios, manteniéndose invariables las señales de los carbonos primarios y terciarios.

4.1.3. Espectrometría de masas

La espectrometría de masas es una técnica analítica en la que los átomos o moléculas de una muestra son ionizados, con mayor frecuencia positivamente, separados por su relación masa/carga (m/z) y posteriormente detectados y registrados. La espectroscopia de masas no es una técnica espectrométrica como lo eran las dos anteriores ya que en ella no se miden ni emisiones ni absorciones de energía. Proporciona información sobre la masa molecular y la fórmula molecular de los compuestos confirmando, así como complementando la información obtenida por RMN e IR.

En este trabajo, los espectros de masas se han obtenido mediante la técnica de Ionización por Electrospray [ESI], que da lugar a pocas fragmentaciones de las moléculas. La ionización por electrospray se realiza a presión atmosférica. La muestra, disuelta en un disolvente adecuado, pasa a través de un capilar metálico, en cuya punta se aplica un potencial eléctrico. Así, se produce una fina niebla de gotas de elevada carga y la evaporación del solvente hace que aumente la densidad de carga y

que las gotas lleguen a una zona de carga contraria en forma de vapor y totalmente ionizadas.²⁵

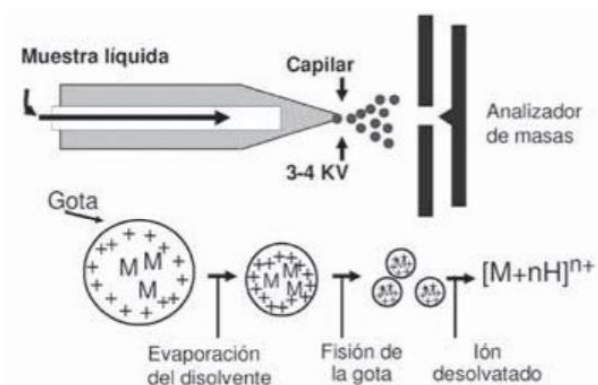


Figura 22. Esquema del proceso de Ionización por Electrospray [ESI]. Imagen obtenida de <http://ufg.unq.edu.ar/Docencia-Virtual/BQblog/MALDI-ESI-TOF.pdf>

La determinación estructural se ha llevado a cabo mediante la observación de los iones moleculares $[M]^+$, picos isotópicos $[M+1]^+$ y $[M+2]^+$ y otros fragmentos característicos que se especificarán en cada caso. Es común en esta técnica la formación de aductos con Na, $[M+Na]^+$, por lo que esto debe tenerse en cuenta al analizar los picos.

Para la identificación de los picos registrados se hace una comparación de los espectros reales con los obtenidos por simulación en el programa *ChemDraw* a partir de las fórmulas moleculares propuestas. Esto ayuda a establecer una correspondencia entre la composición sugerida para cada molécula y sus fragmentos con lo que se ve en el espectro.

4.1.4. Espectroscopia de IR

A pesar de que las herramientas más importantes a la hora de dilucidar la estructura de los ligandos y compuestos sintetizados será la de resonancia magnética nuclear, la espectroscopia IR será útil ayudando a corroborar la formación de los ligandos por la presencia de las bandas $\nu(C=N)$ y $\nu(C=S)$ y también la de sus respectivos complejos debido a los desplazamientos que sufren las bandas cuando se produce la coordinación del grupo imino y del grupo C=S.

- Estudio de la banda $\nu(C=N)$

²⁵ Bretón, A., De Regil, C. y Rubén, H. (2004) *Secuenciación de proteínas por espectrometría de masas*. Instituto de Biotecnología, UNAM.

La intensidad y posición de la banda debida a la tensión $\nu(\text{C}=\text{N})$, que se sitúa en el intervalo de $1680\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$, es muy sensible a los cambios que se produzcan en el entorno de dicho grupo. En este caso, la posición de la banda $\nu(\text{C}=\text{N})$ una vez se produce la coordinación al metal, va a depender del modo de unión del grupo imino al átomo metálico, que puede producirse a través del doble enlace o del par electrónico libre del átomo de nitrógeno. Estas dos situaciones se representan a continuación:



En la situación I, el par enlazante del grupo (C=N) pasa a estar compartido con el átomo metálico. Esto da lugar a una dispersión de densidad electrónica enlazante que se traduce en un debilitamiento del enlace C-N y, por tanto, en un desplazamiento de la frecuencia de vibración $\nu(\text{C}=\text{N})$ hacia números de onda inferiores. En la situación II, que es la que se dará en los complejos de este trabajo, la coordinación al metal tiene lugar a través del par electrónico libre del nitrógeno, que ocuparía un orbital molecular no enlazante, por lo que no influirá en la fuerza del enlace C=N. Sin embargo, puede producirse retrodonación de carga desde el metal al orbital $\pi^*(\text{C}=\text{N})$, lo que se manifestaría también como un desplazamiento hacia números de onda menores. Por lo tanto, en ambas situaciones disminuirá la frecuencia de vibración de a banda (C=N), pero en la situación I el desplazamiento hacia números de onda más bajos será más acusada, entorno a unos 150 cm^{-1} , mientras que en la II será de entre $15\text{-}35\text{ cm}^{-1}$.²⁶

- Estudio de la banda $\nu(\text{C}=\text{S})$

La asignación de la banda debida a la vibración de tensión $\nu(\text{C}=\text{S})$ suele resultar complicada, ya es relativamente débil y en compuestos que presentan el sistema N-C=S existe un fuerte acoplamiento entre diversos modos de vibración con mayor o menor carácter C=S, lo que dificulta todavía más el análisis.²⁷ En las ariltiosemicarbazonas se observan dos bandas con fuerte carácter C=S: la banda

²⁶ Vázquez-García, D. (2003). Síntesis y reactividad de compuestos ciclotalados derivados de ligandos polidentados. Tesis doctoral, Universidade da Coruña.

²⁷ Wiles, D.M., Gingras, B.A. y Suprunchuk, T. (1967). The synthesis and properties of some dithiosemicarbazones. *Canadian Journal of Chemistry*, 45(1735).

$\nu(\text{C}=\text{S})$ en el intervalo $960\text{-}740\text{ cm}^{-1}$, y la banda $\nu(\text{NCS})$ en el intervalo $1320\text{-}1250\text{ cm}^{-1}$, que según algunos autores es una combinación de $\nu(\text{CN})+\nu(\text{CS})+\nu(\text{S}(\text{NH}))$.

Lo esperable es que estas bandas se desplacen a números de onda menores con respecto ligando libre, ya que el enlace C-S disminuye su fortaleza al coordinarse al metal. Concretamente, la banda $\nu(\text{NCS})$ se desplaza entre 10 y 40 cm^{-1} tras la coordinación; en la banda $\nu(\text{C}=\text{S})$ los desplazamientos son mayores, entre 40 y 120 cm^{-1} .²⁸

- Estudio de las bandas asociadas al triflato de plata

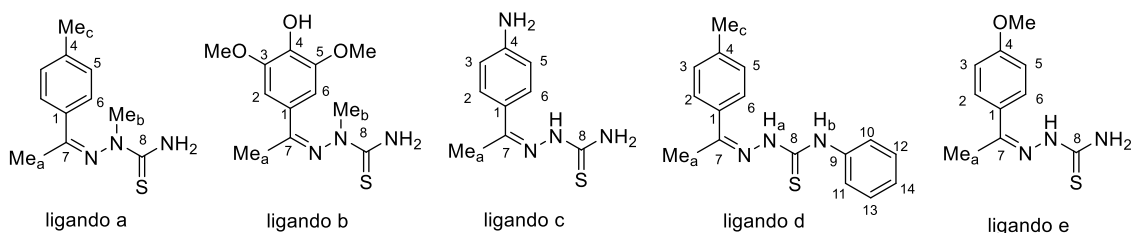
Las bandas que corresponden al triflato de plata son diferentes dependiendo de si este se coordina al metal o actúa como contraion y suelen ser difíciles de identificar ya que se pueden superponer los modos de vibración de los grupos CF_3 y los del SO_3 . Normalmente, para el triflato no coordinado, modo de actuación que presenta en los compuestos de este trabajo, aparecen cuatro bandas en la región correspondiente a la vibración de tensión, dos de ellas correspondientes a los modos $\nu[\text{SO}_3(\text{E})]$ y $\nu[\text{SO}_3(\text{A}_1)]$ en torno a 1270 cm^{-1} y 1040 cm^{-1} respectivamente y otras dos que se asignan a $\nu[\text{CF}_3(\text{A}_1)]$ y $\nu[\text{CF}_3(\text{E})]$ en torno a 1240 cm^{-1} y 1160 cm^{-1} .²⁹

4.2. Estudio de los ligandos

A continuación, se detalla el estudio de los 5 ligandos tiosemicarbazona preparados a partir de las técnicas citadas anteriormente.

4.2.1. RMN de ^1H

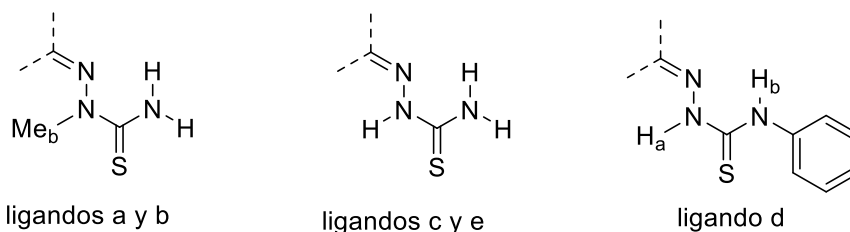
El espectro de RMN de ^1H confirma la formación de los 5 ligandos tiosemicarbazona preparados. A continuación detallamos el estudio poniendo de manifiesto las similitudes y diferencias entre los ligandos.



²⁸ Lucio Martínez, F., Reigosa, F., Munín, P., Ortigueira, J. M., Pereira, M. T., y Vila, J. M. (2018). *Synthesis and reactivity of a new type of crown ether thiosemicarbazone*. 5686.

²⁹ Lawrance, G. A. (1986). Coordinated Trifluoromethanesulfonate and Fluorosulfate. *Chemical Reviews*, 86(1), 17-33.

A campo bajo aparecen las señales debidas a los protones de las tiosemicarbazidas y dependiendo de la tiosemicarbazida de partida el patrón de señales es diferente:



Para los **ligandos a y b** derivados de la de la 2-metil-3-tiosemicarbazida aparecen dos señales singulete en torno a 9.3 y 6.2 ppm correspondientes a los dos protones del grupo -NH_2 , no equivalentes entre sí, ya que uno de ellos se encuentra posiblemente formando un enlace de hidrógeno con el nitrógeno del grupo imino (Figura 23). Para los **ligandos c y e** derivados de la tiosemicarbazida aparecen tres señales singulete, una en torno a 10 ppm que se asigna al grupo NH y dos señales cerca de 8 ppm que se asignan a los protones del NH_2 , que continúan sin ser equivalentes. En el caso del **ligando d**, derivado de la *p*-metilacetofenona hay dos señales singuletes que integran por un protón cada una a 10.54 ppm y 10.01 ppm que se corresponderán con los protones de NH_a y NH_b , sin que sea posible distinguir cuál se corresponde con cada señal. Por último en el **ligando e**, la señal del protón del NH_2 que se encuentra a campo más alto aparece alrededor de 7.90 ppm solapada junto con otras señales del anillo fenílico de la cetona (en concreto la de los protones H_2/H_6).

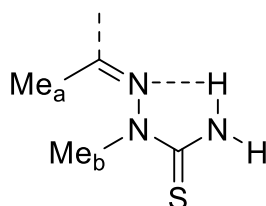
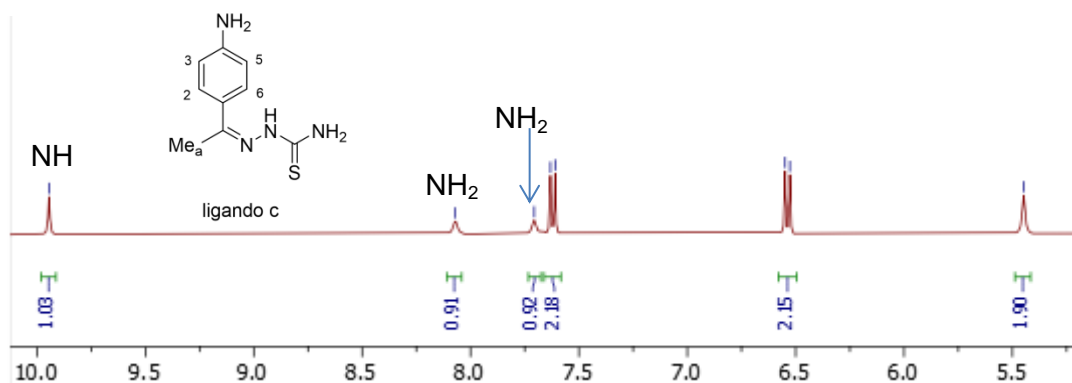


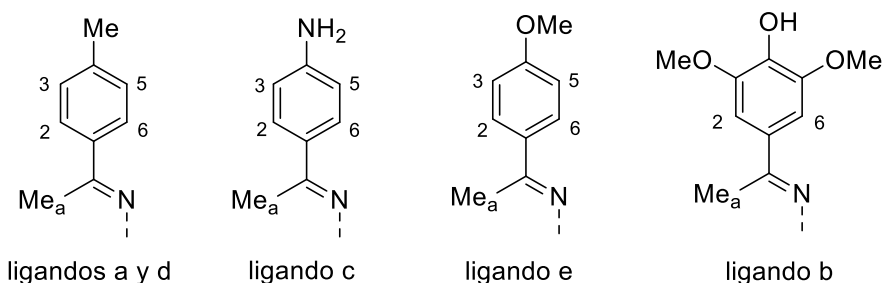
Figura 23. Enlace de hidrógeno entre uno de los hidrógenos del NH_2 y el nitrógeno imínico.

A continuación, se adjunta una sección del espectro del **ligando c** en el que se observan las señales de los protones unidos a átomos de nitrógeno anteriormente comentadas:



Sección del espectro de ¹H del **ligando c**, en la que aparecen indicadas las señales de los protones unidos a nitrógeno procedentes de la tiosemicarbazida.

En la región de los protones fenílicos del fragmento correspondiente a la cetona, dependiendo de la diferente sustitución de dicha cetona de partida, aparece también un patrón de señales distinto:



En los **ligandos a, c, d y e** los protones H₂/H₆ y H₃/H₅ aparecen como dos dobletes, ya que están acoplados dos a dos, el H₂ con el H₃ y viceversa y el H₅ con el H₆ y viceversa. Cada doblete integra por dos protones. Estas señales aparecen en la región aromática, concretamente entre 6.5 ppm y 8 ppm, donde los protones H₂/H₆ aparecen con mayor desplazamiento que los H₃/H₅ ya que el nitrógeno imínico retira carga debido a su electronegatividad. En el caso del **ligando c**, en la región aromática también se encuentra a 5.45 ppm la señal correspondiente al NH₂ que se encuentra como sustituyente en el anillo fenílico.

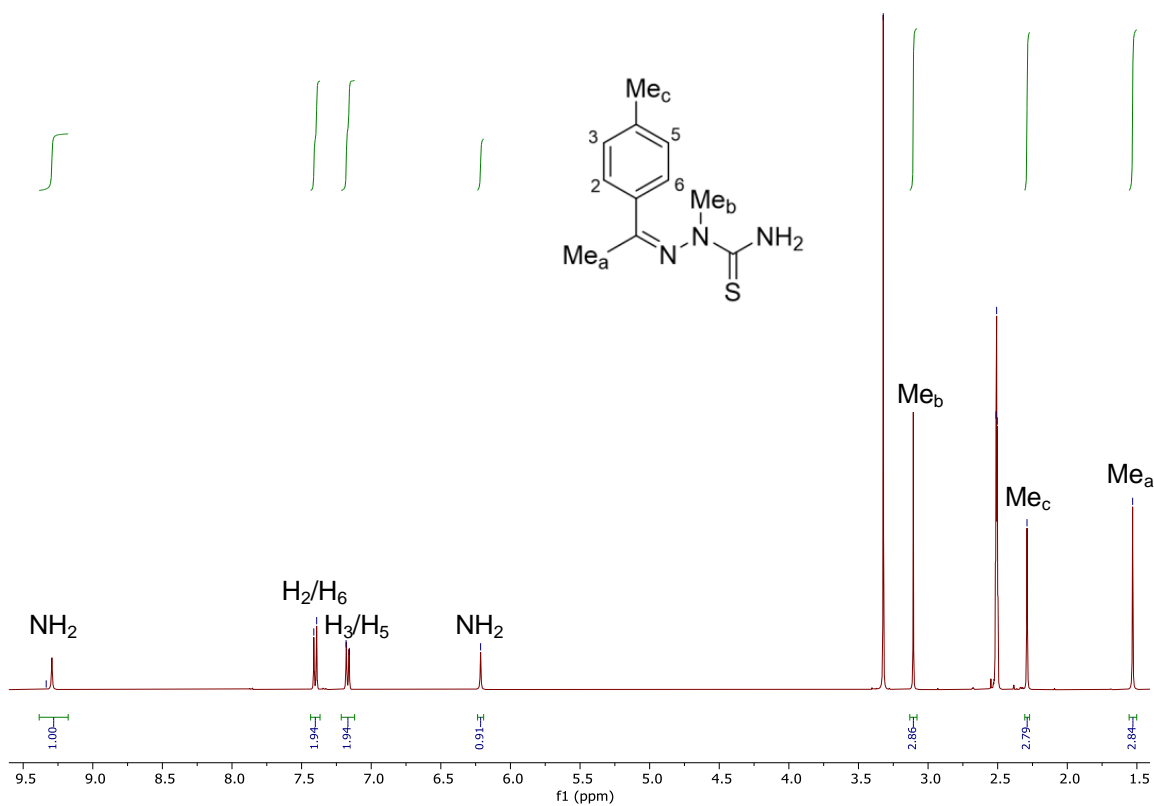
En el **ligando b** hay un único singulete que integra por dos protones a 6.78 ppm, ya que solo hay 2 protones en el anillo aromático que son equivalentes y no tienen posibilidad de acoplarse a ningún otro. Además, a 8.35 ppm aparece un singulete ancho que integra por un protón y se corresponde con el del OH que está como sustituyente en el anillo aromático.

Además aparecen las señales de los sustituyentes del anillo aromático, del metilo unido al carbono imínico y de los sustituyentes de las tiosemicarbazidas que son distintas para cada caso y por este motivo se comentan por separado para cada ligando. Es importante tener en cuenta que las señales que aparecen alrededor de 2.50 ppm y 3.33 ppm se corresponden con el DMSO (disolvente en el que se realizan estos espectros) y el agua que este capta, respectivamente.

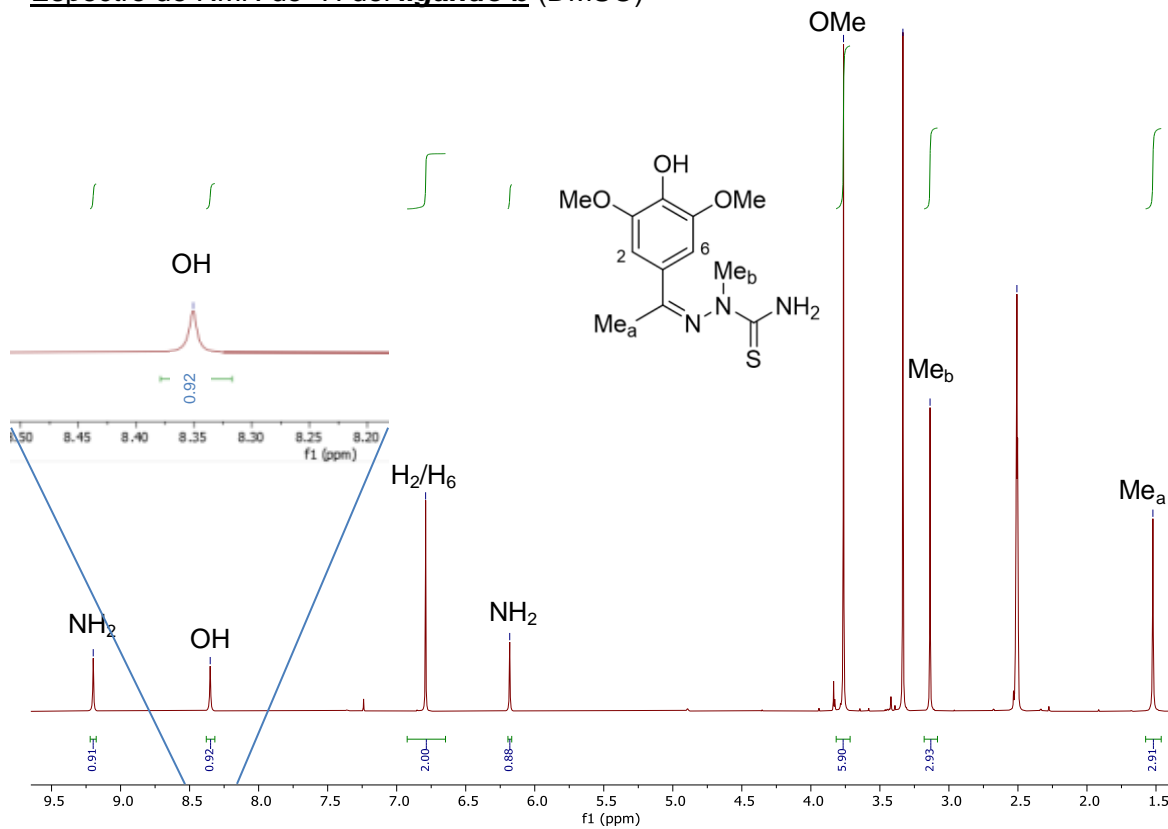
- Ligando a: se observan tres señales singuletes que integran por tres protones correspondientes con los Me_a, Me_b y Me_c. El Me_b, unido a un átomo de nitrógeno es el que se encuentra a campo más bajo, 3.11 ppm (posiblemente por estar unido a un átomo muy electronegativo), seguido del Me_c y del Me_a a 2.29 ppm y 1.53 ppm, respectivamente.
- Ligando b: aparecen tres señales singulete. Una de ellas, la que se encuentra a campo más bajo e integra por seis protones se corresponde con los protones de los dos sustituyentes OMe del anillo aromático y su mayor desplazamiento se debe al átomo de O, que desapantalla los protones. A continuación, a menor desplazamiento aparecen los tres protones del Me_b y a un desplazamiento aún menor los tres protones del Me_a.
- Ligando c: en su espectro aparece una señal en forma de singulete que integra por tres protones y se corresponde con los protones del único metilo que presenta, (Me_a), procedente de la cetona de partida.
- Ligando d: se observan dos singuletes próximos en desplazamiento que integran por tres protones cada uno y se corresponden con los protones del Me_a y de Me_c. Como en los casos anteriores se supone que los del Me_c dan lugar a un mayor desplazamiento que los del Me_a. Las señales correspondientes al fenilo del grupo NH-Ph de la tiosemicarbazida aparecen en este caso como es de esperar en la zona aromática como dos grupos de señales, los orto y para como un multiplete alrededor de 7.22 ppm y los meta como otro multiplete alrededor de 7.38 ppm, siendo la multiplicidad muy compleja.
- Ligando e: presenta dos señales en la zona alifática; el singulete de los tres protones del OMe que está como sustituyente del anillo aromático a 3.77 ppm y el del Me_a a 2.25 ppm. La señal del OMe aparece a campo más bajo debido al átomo de O, como se comentó para el *ligando b*.

A continuación se adjuntan los espectros de los ligandos asociados a estas explicaciones, con sus respectivas señales integradas, con su desplazamiento marcado e indicando con qué protones se corresponden:

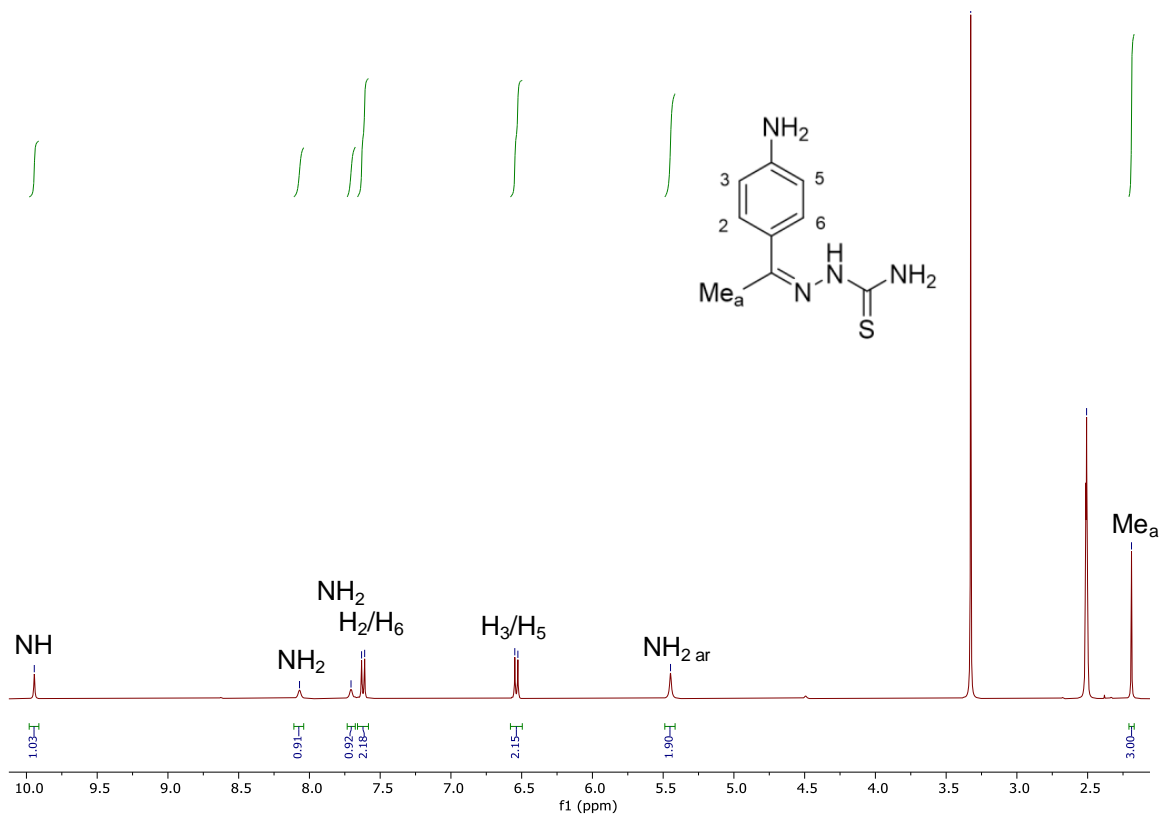
Espectro de RMN de ^1H del **ligando a** (DMSO)



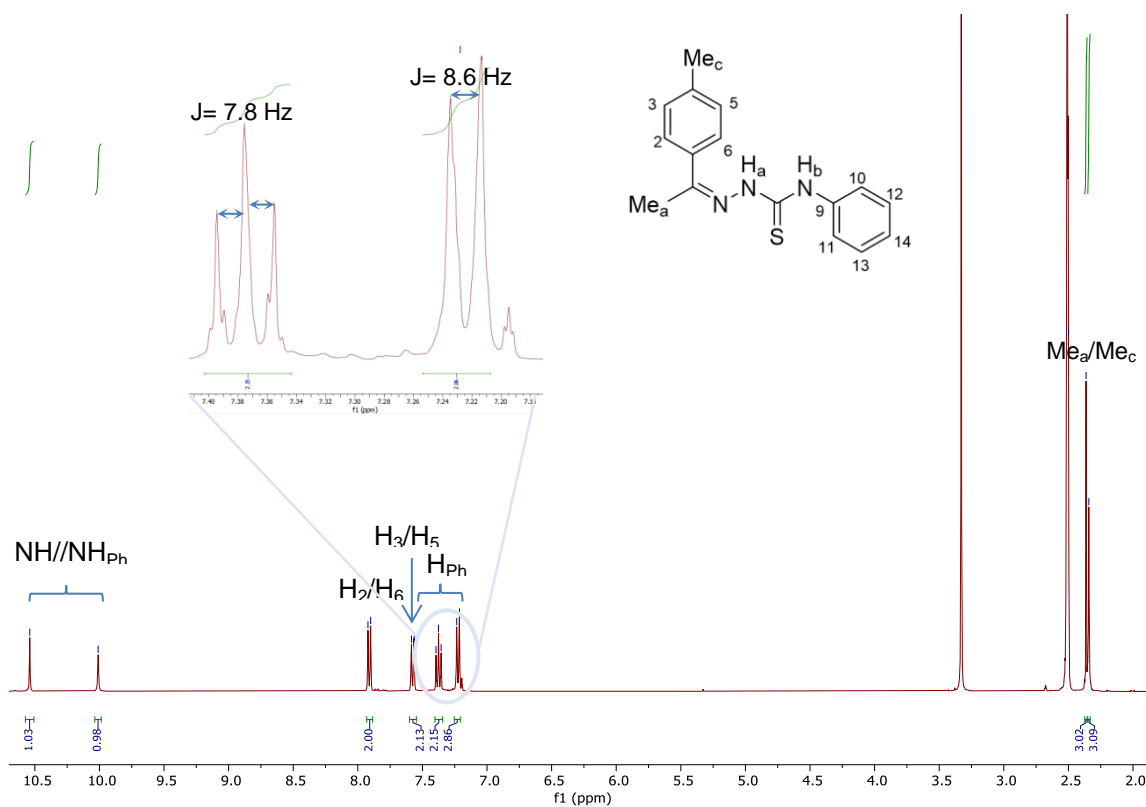
Espectro de RMN de ^1H del *ligando b* (DMSO)



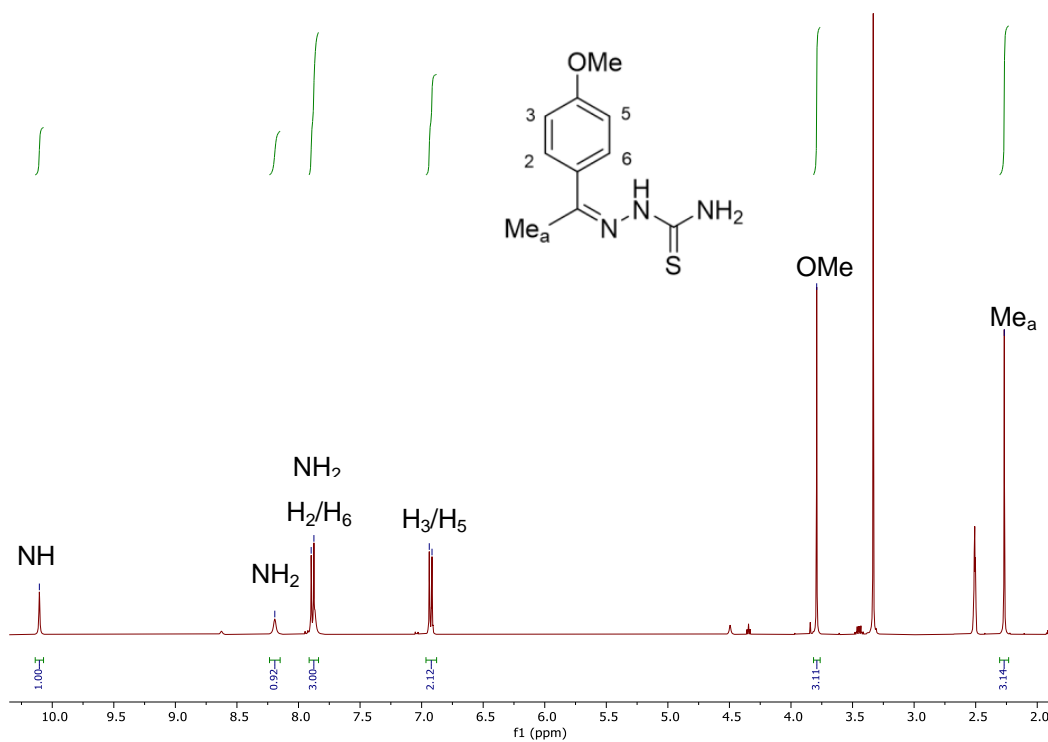
Espectro de RMN de ^1H del *ligando c* (DMSO)



Espectro de RMN de ^1H del **ligando d** (DMSO)



Espectro de RMN de ^1H del **ligando e** (DMSO)



4.2.2. RMN de $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$

Todos los espectros han sido realizados en el disolvente DMSO, cuyas señales aparecen alrededor de 40 ppm.

La técnica DEPT-135 facilita, como ya se comentó con anterioridad, el análisis de los espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ ya que en todos los ligandos existen como mínimo 4 carbonos cuaternarios que desaparecen del espectro con esta técnica (Figura 24). El **ligando b** presenta 2 carbonos 4^{arios} adicionales, el C3 y el C5 debido a la presencia de los sustituyentes OMe y el **ligando d** también tiene un carbono 4^{ario} adicional, que es el carbono del grupo fenilo que está como sustituyente del NHR" de la tiosemicarbazida de la que procede el ligando. A continuación, se adjunta un dibujo de todos los ligandos sintetizados señalando en ellos los carbonos cuaternarios presentes:

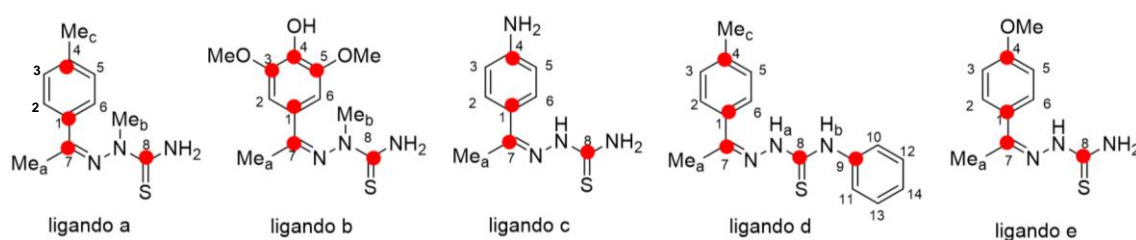


Figura 24. Ligandos tiosemicarbazona sintetizados con los C 4^{rios} que están presentes en cada uno de ellos marcados.

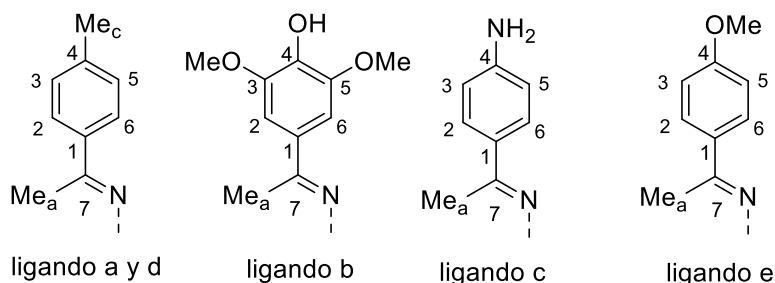
A continuación se comentarán, las señales que los ligandos tiosemicarbazona tienen en común y también aquellas por las que se diferencian entre ellos como ya se hizo con los espectros de ^1H . Primero el análisis se centrará en las señales debidas a las tiosemicarbazidas, luego en la de los fenilos y por último en las de los carbonos del anillo fenílico.

El carbono tiocetónico (C=S), al que denominamos C8, aparece alrededor de los 180 ppm en todos los casos, lo que se corresponde con lo esperado según las tablas de aditividad.

En cuanto al carbono imínico (C=N), C7, se diferencian dos grupos: los ligandos a y b, en los que aparece sobre 77.5 ppm, y los **ligandos c, d y e** en los que se encuentra alrededor de 149 ppm. Este último caso presenta el desplazamiento esperado para este tipo de carbonos mientras que, los **ligandos a y b** presentan un desplazamiento mucho menor y aparentemente anómalo que parece deberse a la

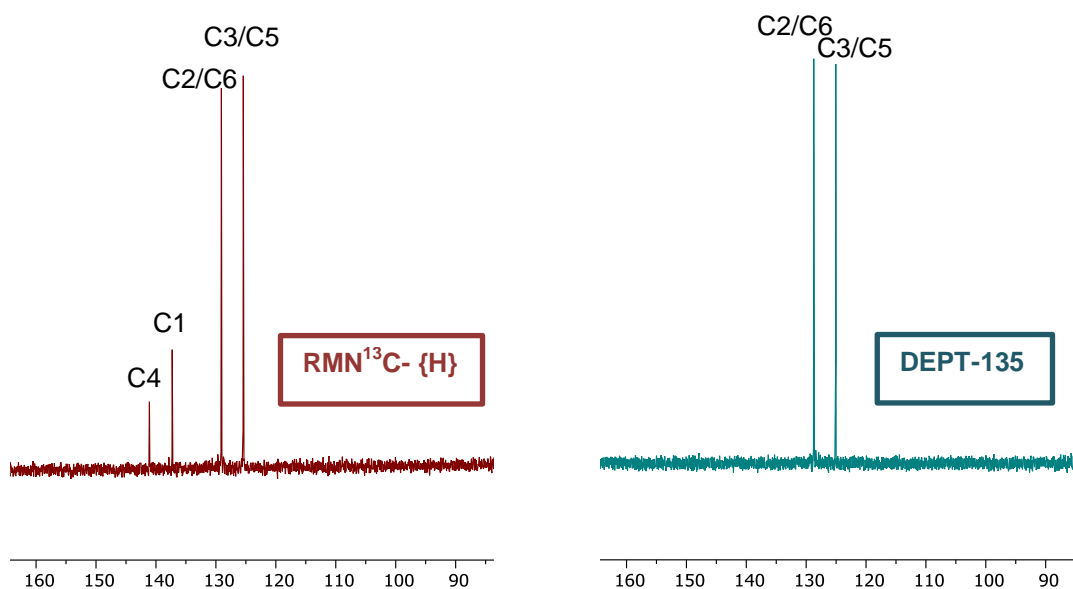
presencia de un sustituyente metilo, en lugar de un hidrógeno, en el nitrógeno situado entre el grupo imino y la tiocetona (C=N-N(CH₃)-C=S).

Por supuesto, tanto el carbono C=S como el C=N desaparecen en el DEPT-135 por tratarse de carbonos cuaternarios.



En cuanto a los carbonos del anillo fenílico podemos distinguir dos tipos de patrones de señales diferentes, dependiendo de si el anillo está di o tetrasustituído.

En el caso de los **ligandos a, c, d y e**, aparecen cuatro señales, dos de las cuales desaparecen en el DEPT y corresponden a los carbonos C1 y C4 que, para poner un ejemplo, aparecen a 137.3 ppm y 141.1 ppm, respectivamente en el caso del **ligando a** y que se señalan a continuación en un recorte del espectro:

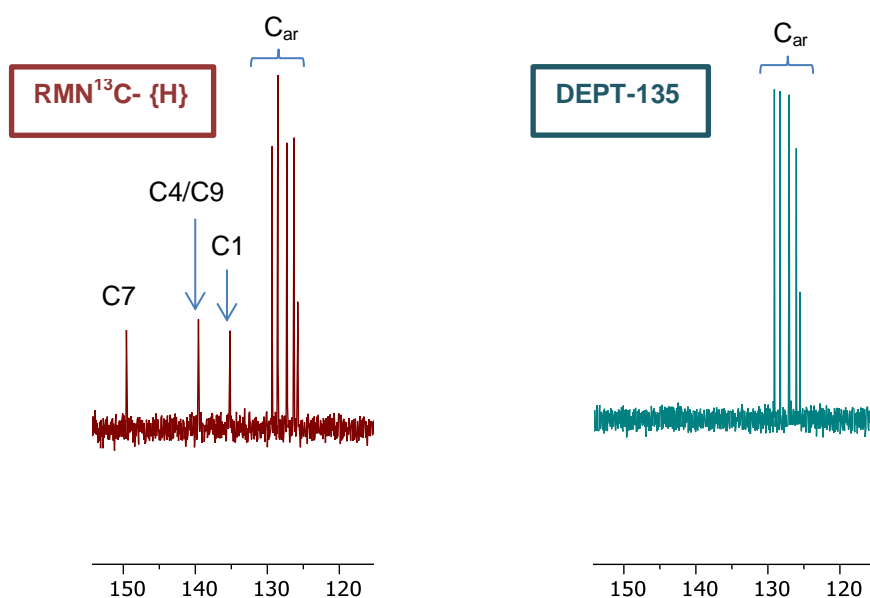


Sección del espectro de ¹³C y DEPT del **ligando a**, en la que aparecen las señales de los C^{ar} C1 y C4 y las de los C2/C6 y C3/C5.

Los carbonos aromáticos C2/C6 y C3/C5 son iguales dos a dos en todos los casos por lo que los cuatro darán lugar a dos señales, igual que sucedía con los

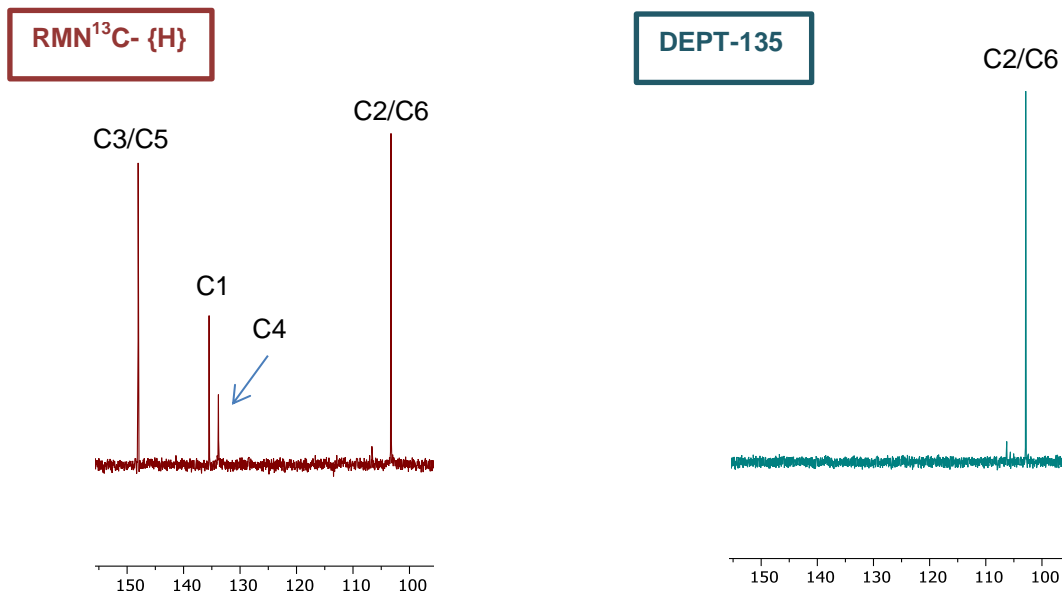
protones. También, del mismo modo que sucedía con los protones, los carbonos C2/C6 presentan un mayor desplazamiento que los carbonos C3/C5.

En el caso del **ligando d**, aparecen en la misma zona las señales debidas al grupo fenilo sustituyente del N de la tiosemicarbazida. En concreto son dos nuevas señales respecto a los otros ligandos: la señal del C9 (139.7 ppm) y la del resto de carbonos del sustituyente fenilo que aportan tres señales entre 125.8 ppm y 129.3 ppm (estas señales aparecen junto con las dos señales de los carbonos C2/C6 y C3/C5 y no es fácil distinguir entre ellas por lo que se designan como C_{ar}). Todo esto se muestra en la sección del espectro que se adjunta a continuación:



Sección del espectro de ^{13}C y DEPT del **ligando d**, en la que aparecen las señales de los C⁴_{arios} C1, C4 y C9 y las de los carbonos iguales dos a dos de ambos anillos fenílicos (C_{ar}).

En el caso del **ligando b** el anillo está tetra sustituido, por lo que ahora son cuatro los carbonos cuaternarios que desaparecen en el DEPT, en concreto el C1 (135.5 ppm), C3/C5 (148.0 ppm) y C4 (133.8 ppm):



Sección del espectro de ¹³C y DEPT del **ligando b**, en la que aparecen las señales de los seis carbonos del anillo fenílico, en el que, a diferencia del resto de ligandos, el C3 y C5 son C 4^{arios}.

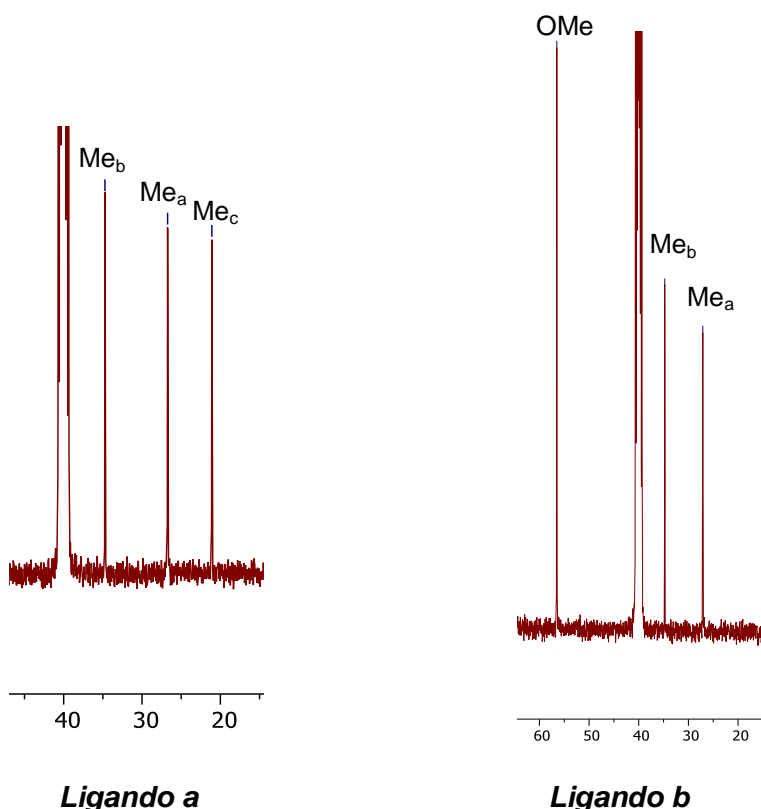
También se observa respecto a los espectros del resto de ligandos, que se invierte el orden de las señales de los carbonos C3/C5 y C2/C6, por lo que los carbonos 3 y 5 se encuentran a menor campo que el 2 y el 6. Esto es debido debido al grupo metoxilo que presentan como sustituyentes, que desapantallan estos carbonos.

Si observamos los espectros de manera conjunta, podemos ver como en función de la naturaleza de los sustituyentes del anillo varían los desplazamientos de cada señal. En concreto, el carbono del anillo aromático C4 presenta un desplazamiento bastante diferente en cada caso. A continuación se especifica el desplazamiento observado para este carbono en cada caso y el que se esperaría según las tablas de aditividad:

- Ligando a: $\delta_{C4} = 141.1$ ppm. Lo esperado según las tablas de aditividad es 137.7 ppm (128.5 ppm $C_{ar} + 9.2$ ppm ($R_1 = Me$) por lo que aproximadamente encaja con lo observado).
- Ligando b: $\delta_{C4} = 133.8$ ppm. Lo cual se aproxima a lo esperado según las tablas de aditividad (126.5 ppm: 128.5 ppm $C_{ar} + 26.9$ ppm ($R_1 = OH$) - 28.8 ppm ($R_2 = 2OMe$)).
- Ligando c: $\delta_{C4} = 150.7$ ppm. Lo esperado según las tablas de aditividad es 146.7 ppm, (128.5 ppm $C_{ar} + 18.2$ ppm ($R_1 = NH_2$)) lo que aproximadamente encaja con la señal observada).

- Ligando d: $\delta_{C4} = 139.7$ ppm. Lo esperado según las tablas de aditividad es 137.7 ppm, 128.5 ppm $C_{ar} + 9.2$ ppm ($R_1 = Me$) por lo que prácticamente encaja con lo observado).
- Ligando e: $\delta_{C4} = 160.7$ ppm. Lo esperado según las tablas de aditividad es 159.6 ppm, 128.5 ppm $C_{ar} + 31.4$ ppm ($R_1 = OMe$) por lo que encaja con la señal que aparece en el espectro).

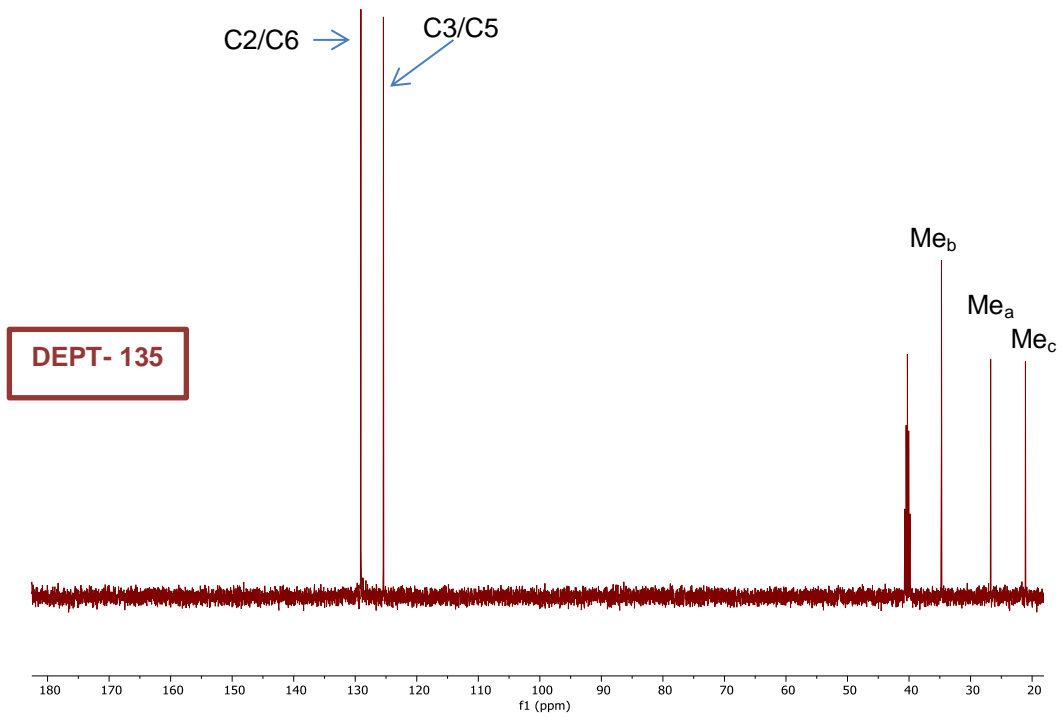
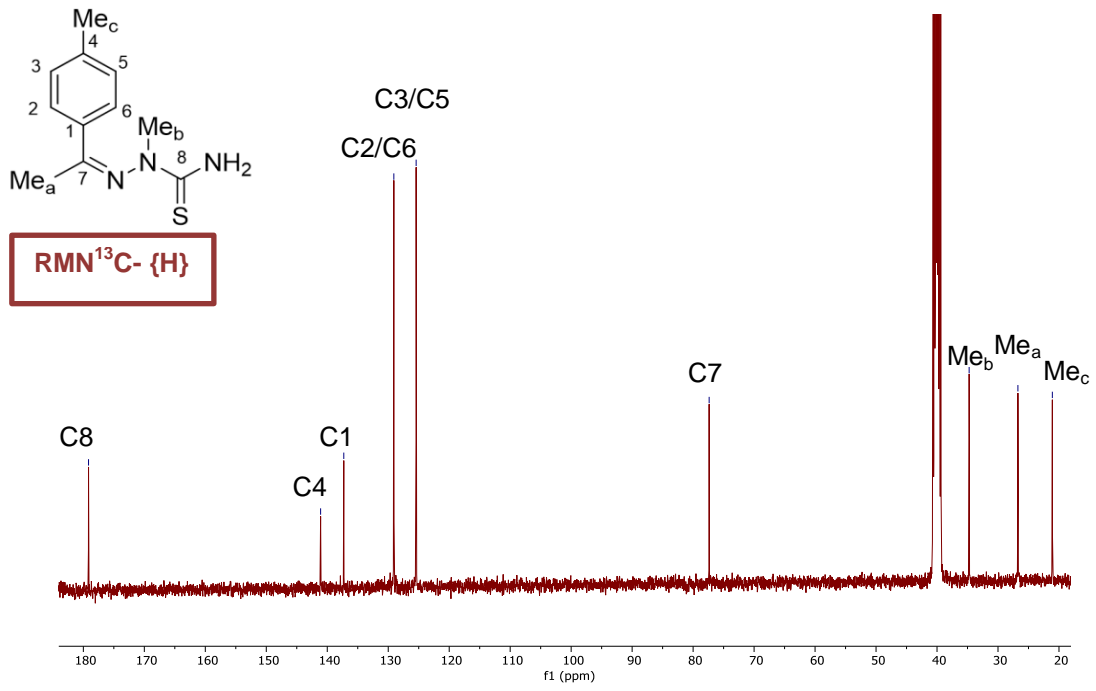
Finalmente, en la región alifática, aparecen los carbonos de los grupos metoxilo en los **ligandos b** y **e** alrededor de 55 ppm y también los de los metilos, que están presentes en mayor o menor número para todos los ligandos. Concretamente, en los **ligandos a, b** y **e**, que presentan 2 o 3 metilos, se observa la misma tendencia que en el RMN de 1H : el Me_b (unido directamente a un átomo de N) se encuentra a menor campo que el Me_a (pegado al carbono imínico) y que el Me_c (sustituyente en el anillo aromático). Los metilos se encuentran en todos los casos entre 15 y 35 ppm. Se adjunta como ejemplo una sección de los espectros de los **ligandos a y b**:



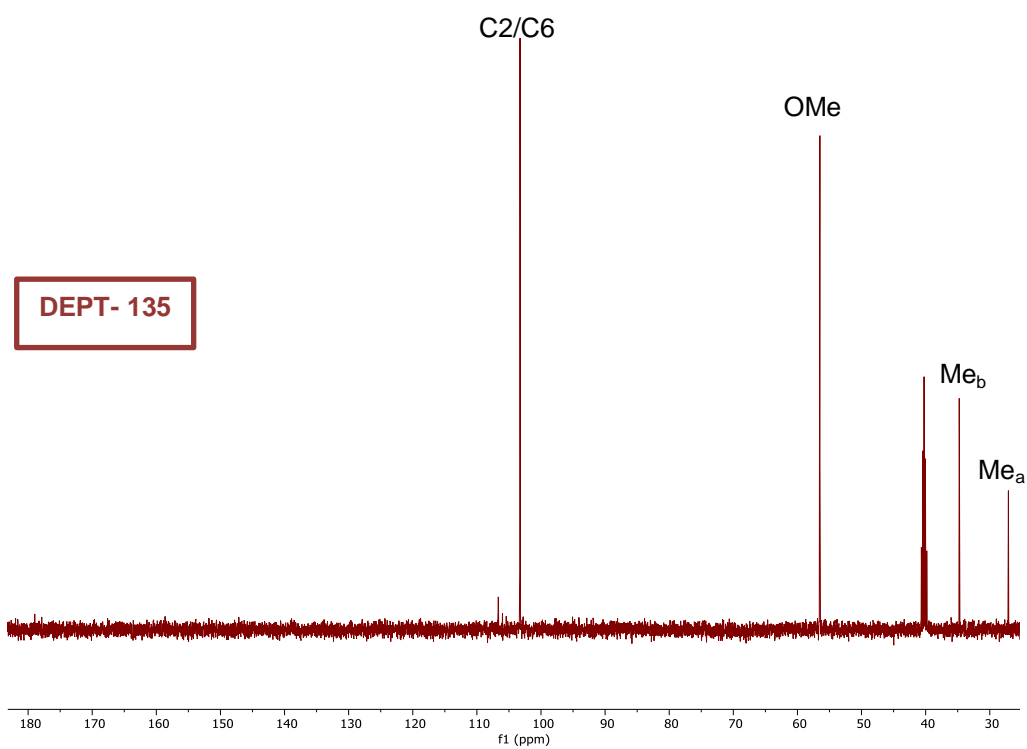
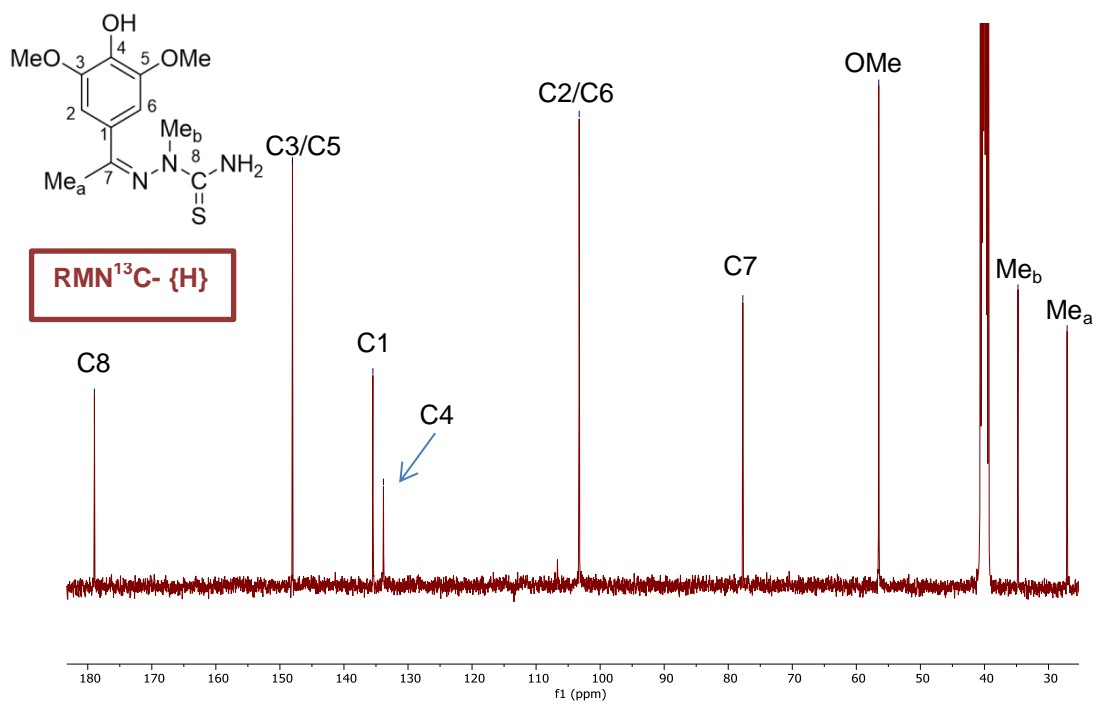
Sección de los espectros de ^{13}C de los **ligandos a y b** en el intervalo de desplazamientos en el que se sitúan los grupos metilo y metoxilo.

Tras estos comentarios, se adjuntan los espectros que se obtuvieron experimentalmente.

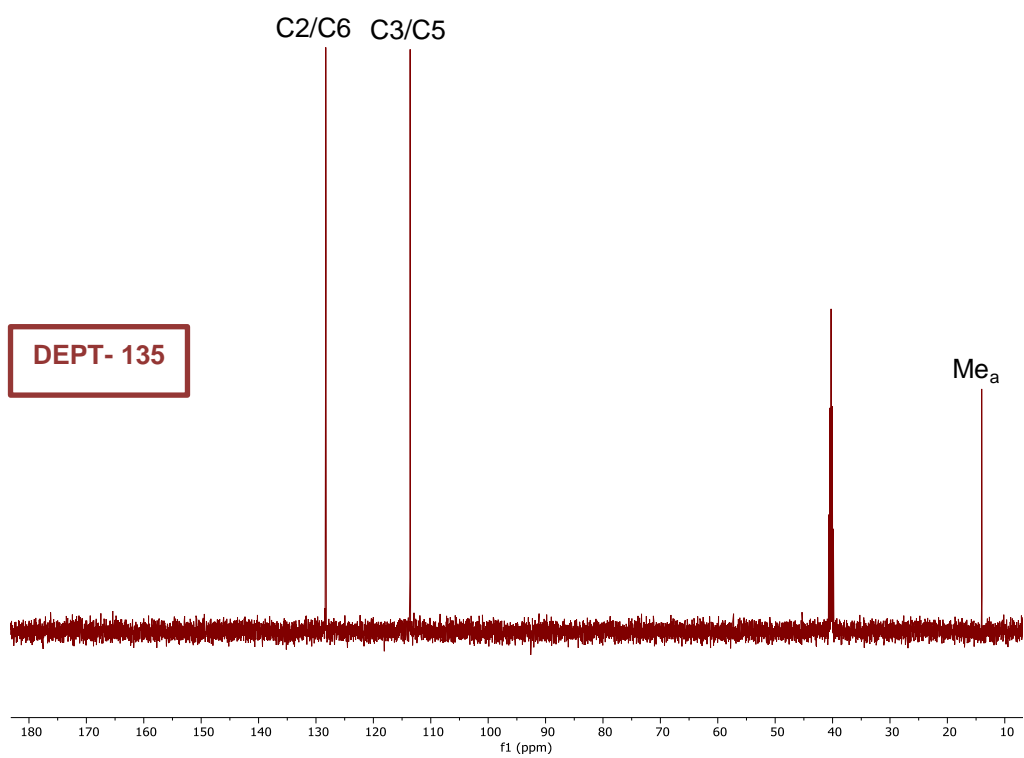
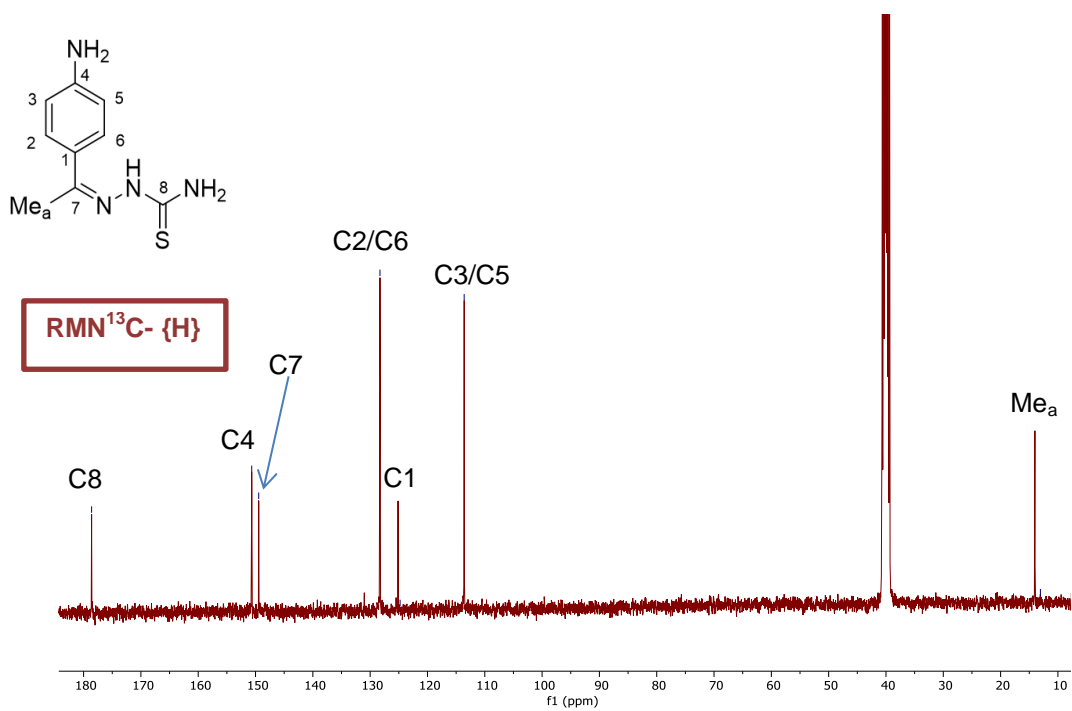
Espectro de RMN de ^{13}C -{H} y DEPT del **ligando a** (DMSO)



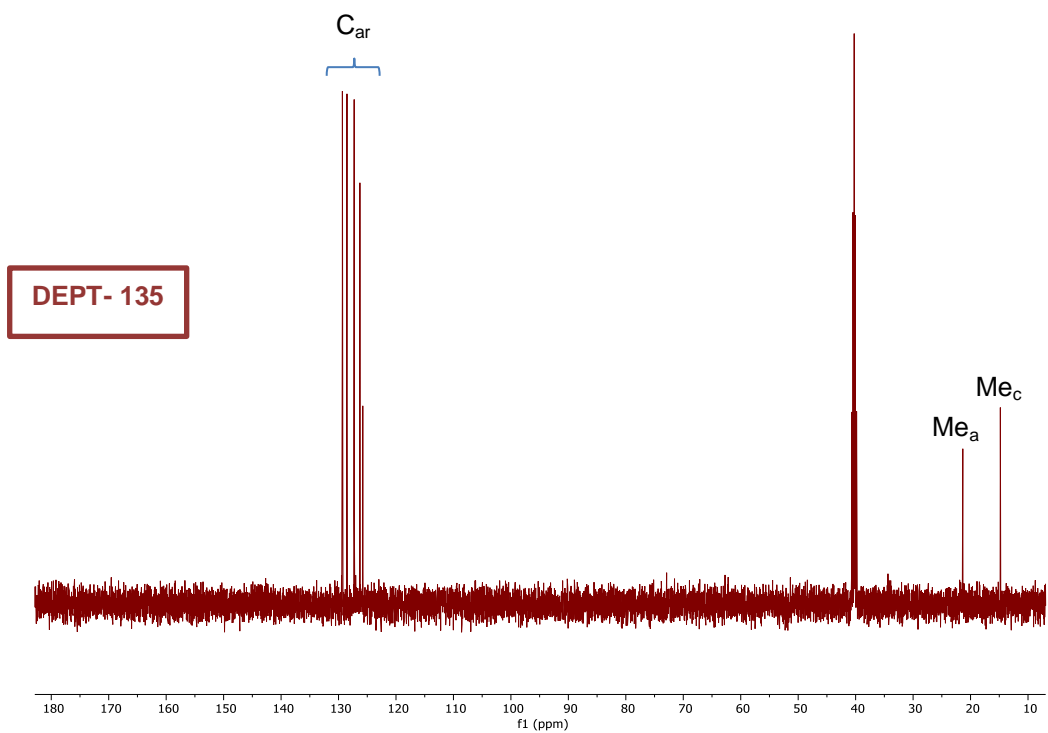
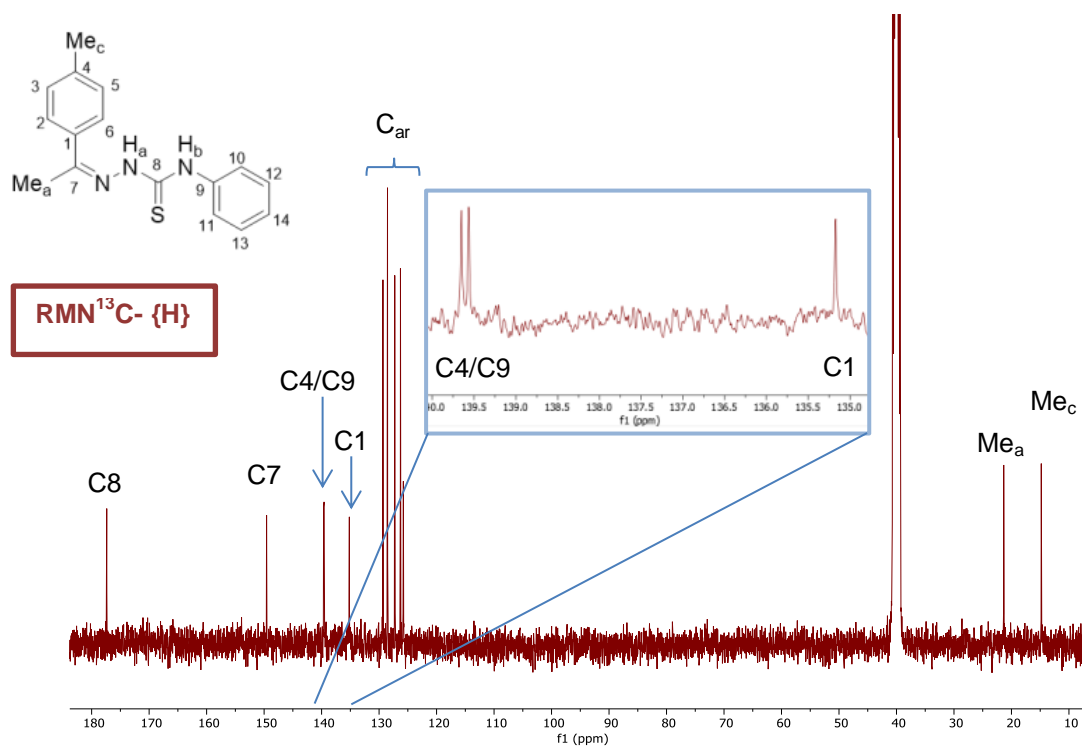
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{-\text{H}\}$ y DEPT del **ligando b** (DMSO)



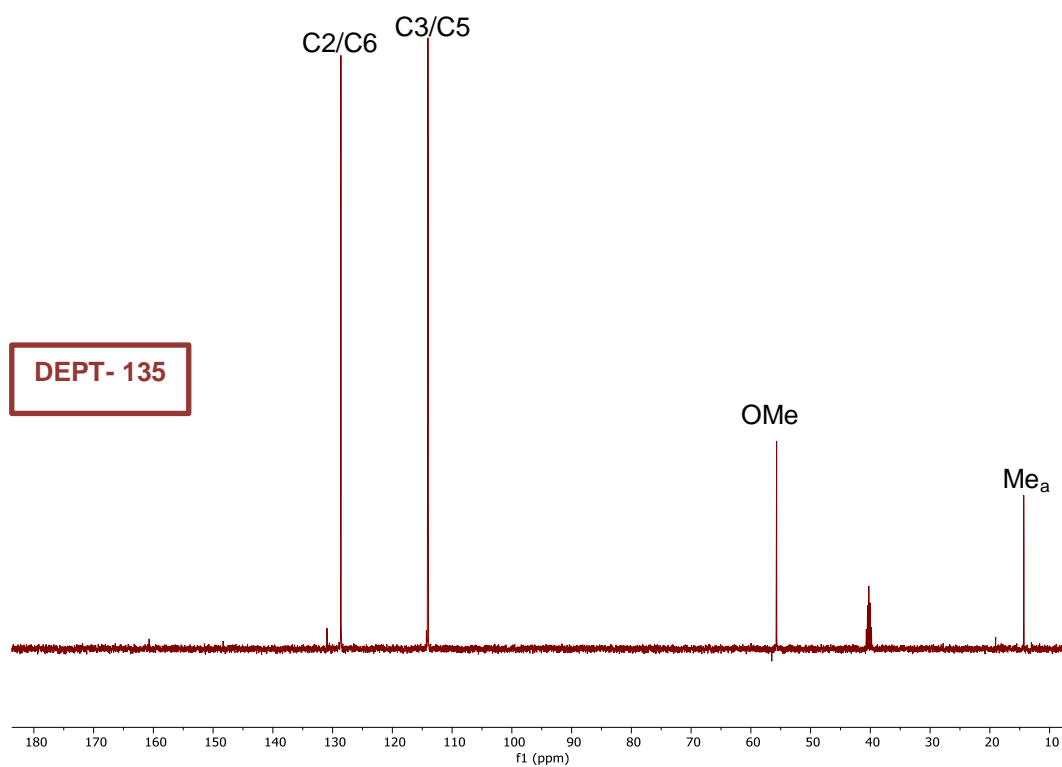
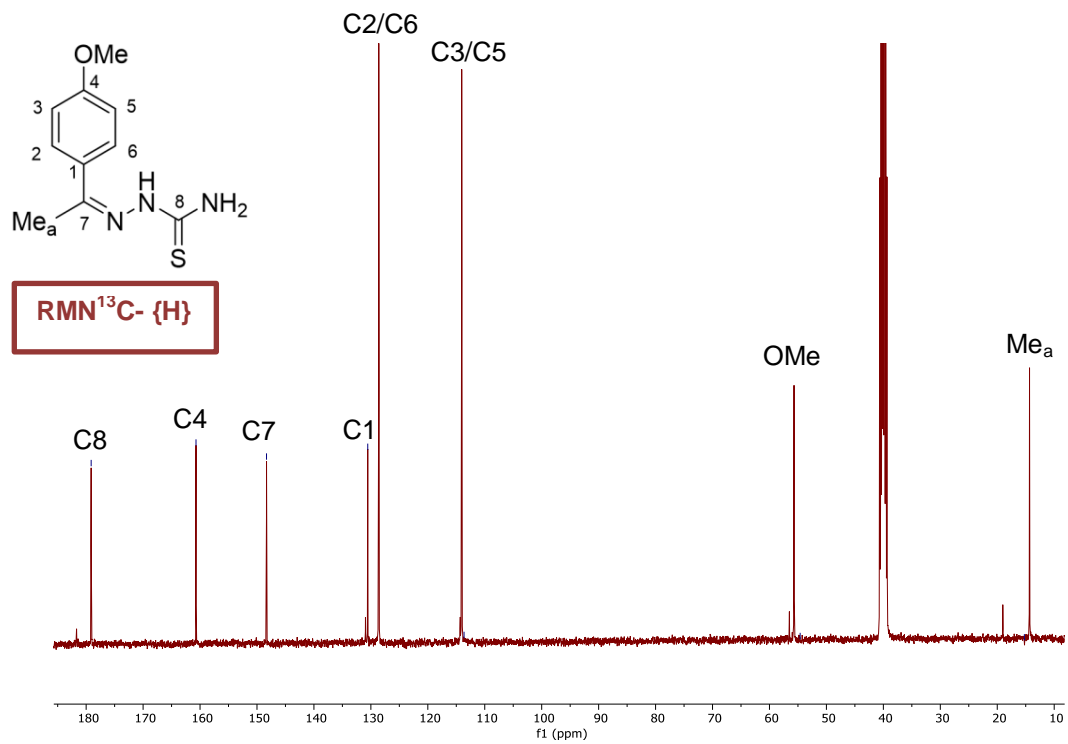
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{-\text{H}\}$ y DEPT del *ligando c* (DMSO)



Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{-\text{H}\}$ y DEPT del *ligando d* (DMSO)

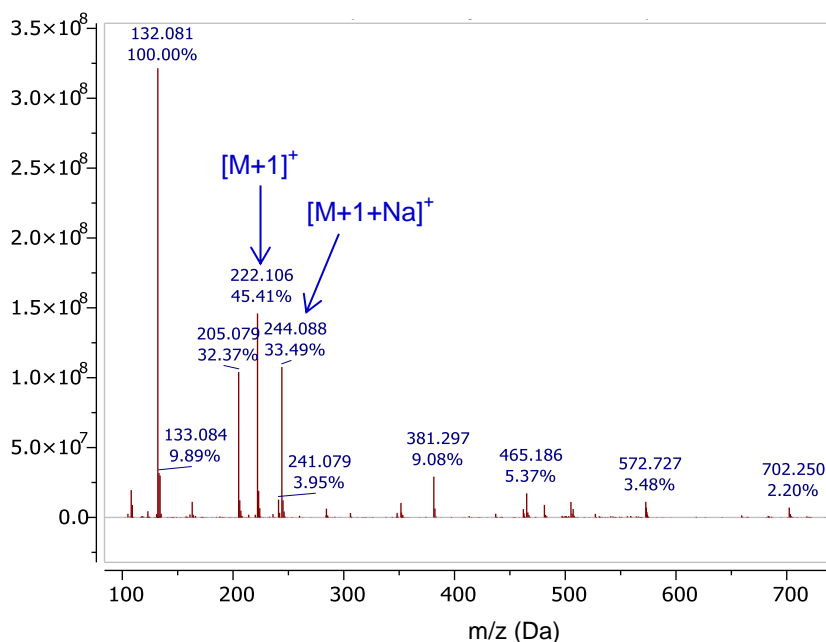


Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{-\text{H}\}$ y DEPT del *ligando e* (DMSO)

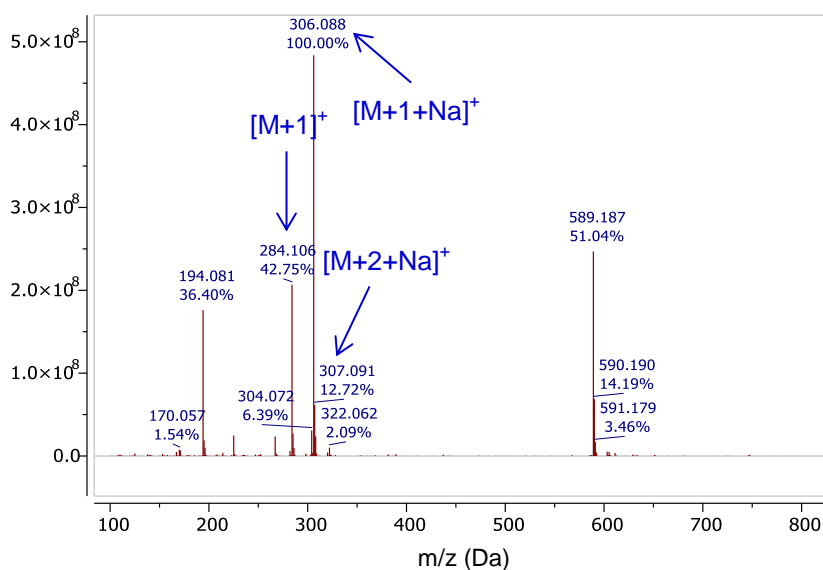


4.2.3. Espectros de masas ESI

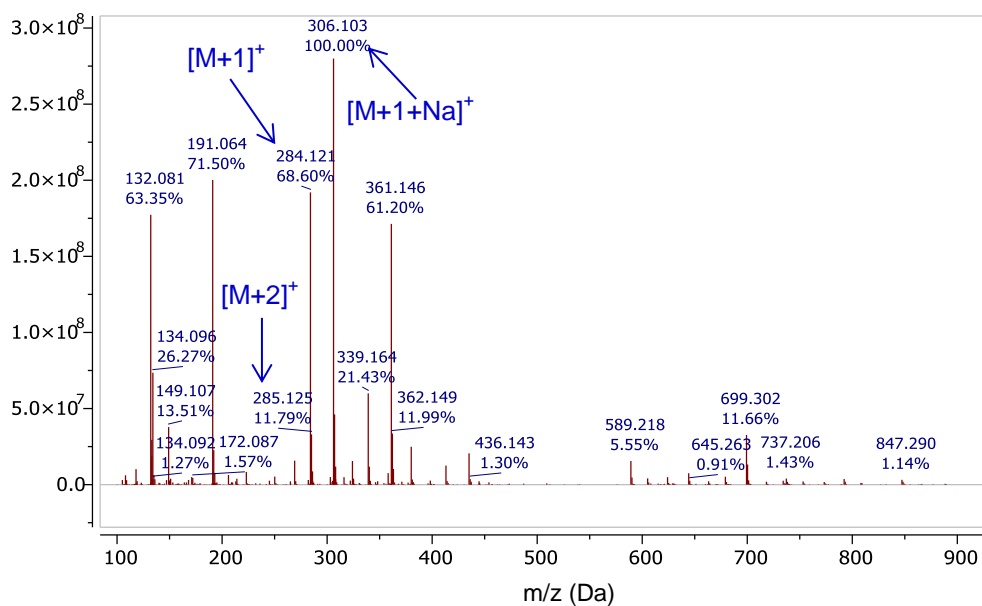
Ligando a. Se identifica la señal correspondiente pico isotópico $[M+1]^+$ centrado a m/z 222.10 y $[M+1+Na]^+$ a m/z 244.09, donde M es la masa exacta del ligando, que en este caso es 221.10.



Ligando b. La masa exacta de este ligando es 283.11. El pico base centrado en m/z 306.09 se corresponde con $[M+1+Na]^+$ y aparecen también el pico isotópico $[M+1]^+$ a 284.10 y $[M+2+Na]^+$ a 307.10.



Ligando d. El pico base se corresponde con $[M+1+Na]^+$ y está centrado a m/z 306.10. También aparecen el ión molecular $[M+1]^+$ a m/z 284.12 y el de ión molecular $[M+2]^+$ a m/z 285.12. La masa exacta de este ligando es 283.11.

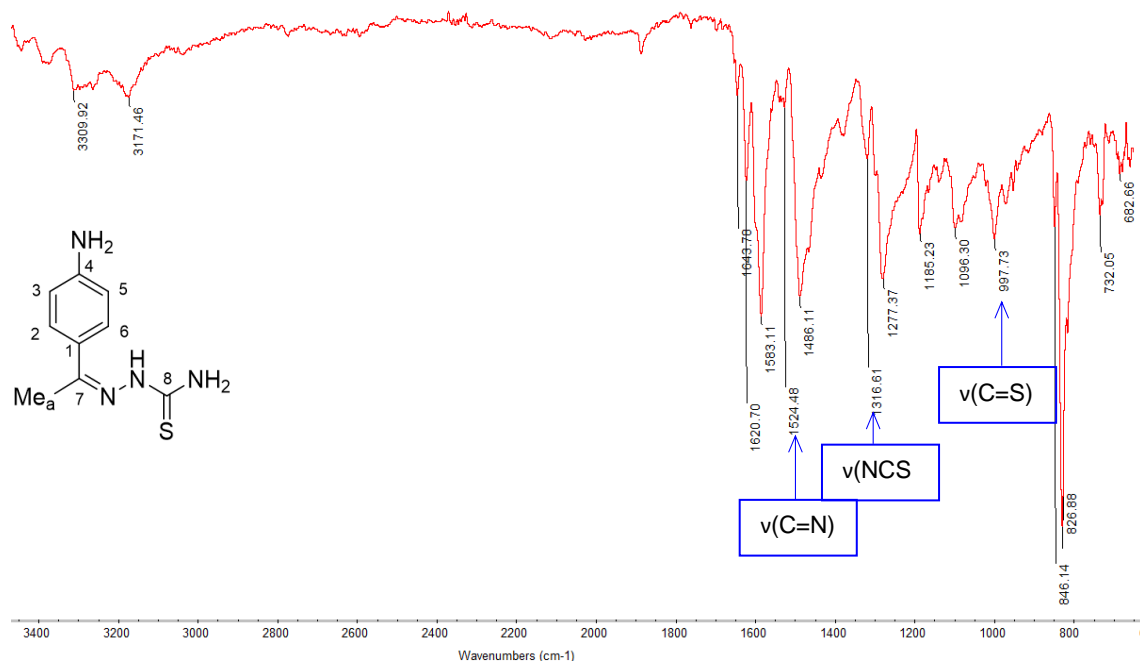


4.2.4. Espectros de infrarrojo (IR)

El análisis de los espectros IR de los ligandos *a-e* muestra que las bandas esperadas se encuentran, en general, a un desplazamiento menor del esperado:

La banda $\nu(C=N)$ se localiza entre 1511 cm^{-1} y 1557 cm^{-1} , cuando la localización esperada para esta banda era entre $1600\text{-}1680\text{ cm}^{-1}$. En cuanto a la banda $\nu(C=S)$, se encuentra entre 804 cm^{-1} y 997 cm^{-1} y la $\nu(NCS)$ entre 1222 cm^{-1} y 1316 cm^{-1} .

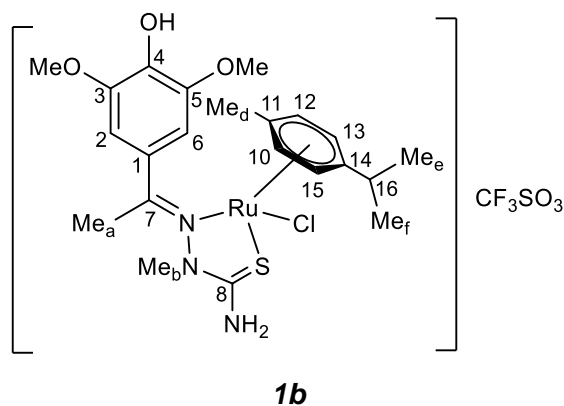
A continuación, se adjuntará el espectro de IR del **ligando c** como ejemplo:



Espectro de IR del ligando c con las bandas de interés señaladas.

4.3. Estudio de los complejos

4.3.1. Complejo 1b



La reacción del ligando **tiosemicarbazona b** con triflato de plata y tetraclorobis(*p*-cimeno)dirutenio(II) en diclorometano seco bajo atmósfera inerte, condujo a la obtención del **compuesto de coordinación 1b**. Esto se confirma mediante la observación y comparación de los espectros realizados al ligando y al sólido naranja obtenido como resultado de la reacción de complejación.

El espectro de **RMN de ¹H** (realizado en DMSO) no es sencillo de analizar pero en él aparecen todas las señales esperadas.

Además, aparecen cuatro señales que no pueden asociarse a ninguno de los protones del complejo, a pesar de que integran por valores enteros, por lo que se supondrá que son impurezas, sin poder llegar a identificarlas como algo más concreto (estas señales aparecen marcadas con un (*) e integradas en el espectro).

Los dos protones del NH_2 de la tiosemicarbazida dan nuevamente una señal cada uno pero esta vez estas señales son dobletes en lugar de singuletes. Esto puede deberse a que al haberse producido la coordinación del ligando al rutenio ya no se puede formar el enlace de hidrógeno que podía formar el ligando y, por lo tanto, los protones del grupo NH_2 pueden acoplar entre sí dando lugar cada uno a un doblete como señal. Además de este cambio en cuanto a la multiplicidad de estas señales se observan también cambios en cuanto al desplazamiento ya que ambas señales aparecen a un campo considerablemente más bajo: una pasa de encontrarse a 9.20 ppm a 9.64 ppm y la otra de 6.18 ppm a 8.09 ppm.

La señal singulete correspondiente con el OH que aparecía en el espectro del ligando a 8.35 ppm aparece en el complejo a 9.18 ppm por lo que también se produce un desplazamiento a menor campo.

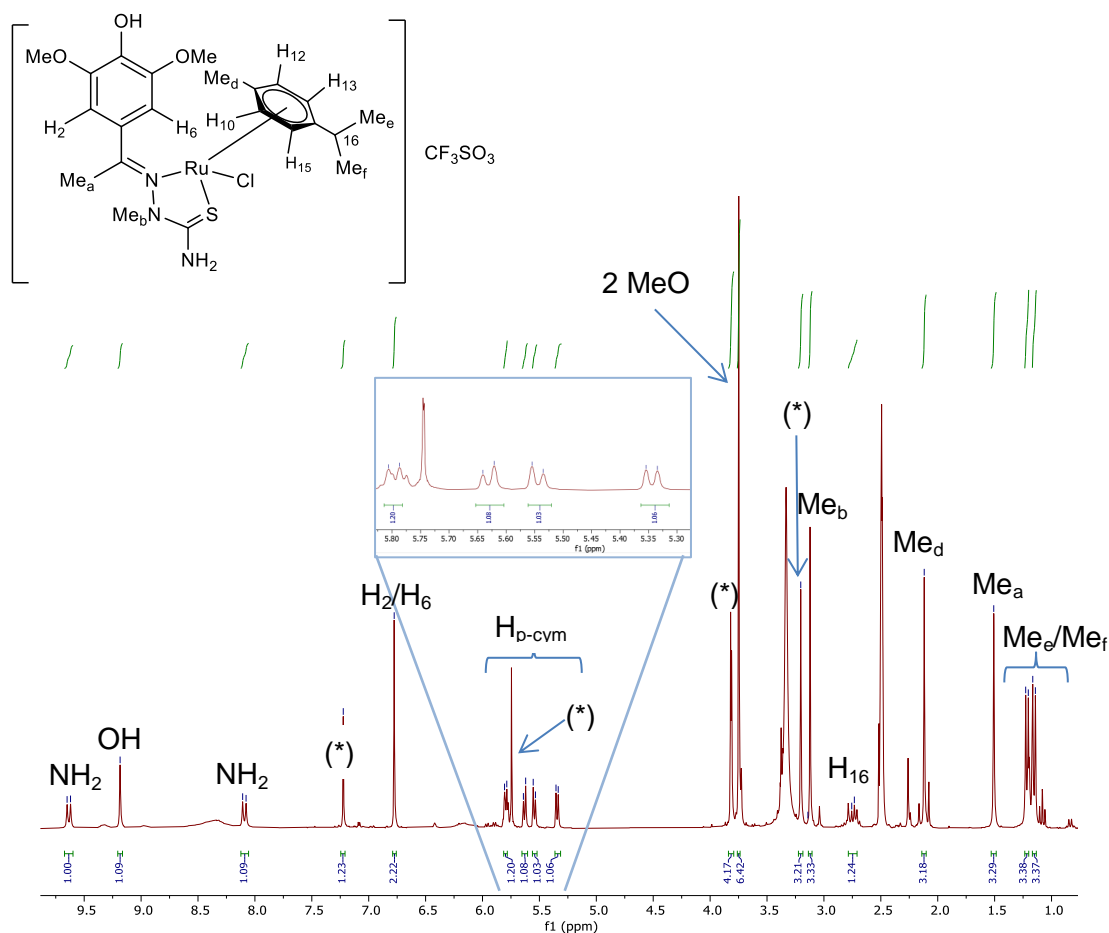
Los protones H_2 y H_6 dan la misma señal singulete al mismo desplazamiento que en el ligando.

La región entre 5 ppm y 6 ppm es fundamental para confirmar la formación del complejo ya que es en esta zona donde aparecen las señales correspondientes a los protones del anillo aromático del *p*-cimeno procedente de la sal de Ru (II). En el espectro del ligando en esta región no aparecen señales y en el de la sal de partida (tetraclorobis(*p*-cimeno)dirutenio(II)) los H del *p*-cimeno son equivalentes dos a dos y forman un sistema a-a' b-b' de segundo orden dando lugar a dos multipletes; aunque la señal en realidad es más compleja. Cuando se produce la coordinación con el ligando, el anillo de *p*-cimeno deja de ser simétrico y esto hace que los protones H_{10} , H_{12} , H_{13} y H_{15} dejen de ser equivalentes y, por tanto, cada uno de ellos da una señal. Concretamente, cada uno de estos protones da un doblete y son estas cuatro señales las que se observan en el espectro del complejo obtenido a 5.80, 5.63, 5.54 y 5.34 ppm, indicando que el **ligando b** forma parte de la esfera de coordinación del metal.

En la zona alifática, además de las señales del disolvente DMSO, se observan debidas al **ligando b**, las cuales no presentan cambios ni en los desplazamientos ni en la multiplicidad tras la coordinación. También se observan nuevas señales que se corresponden con los protones de los sustituyentes metilo e isopropilo del ligando *p*-

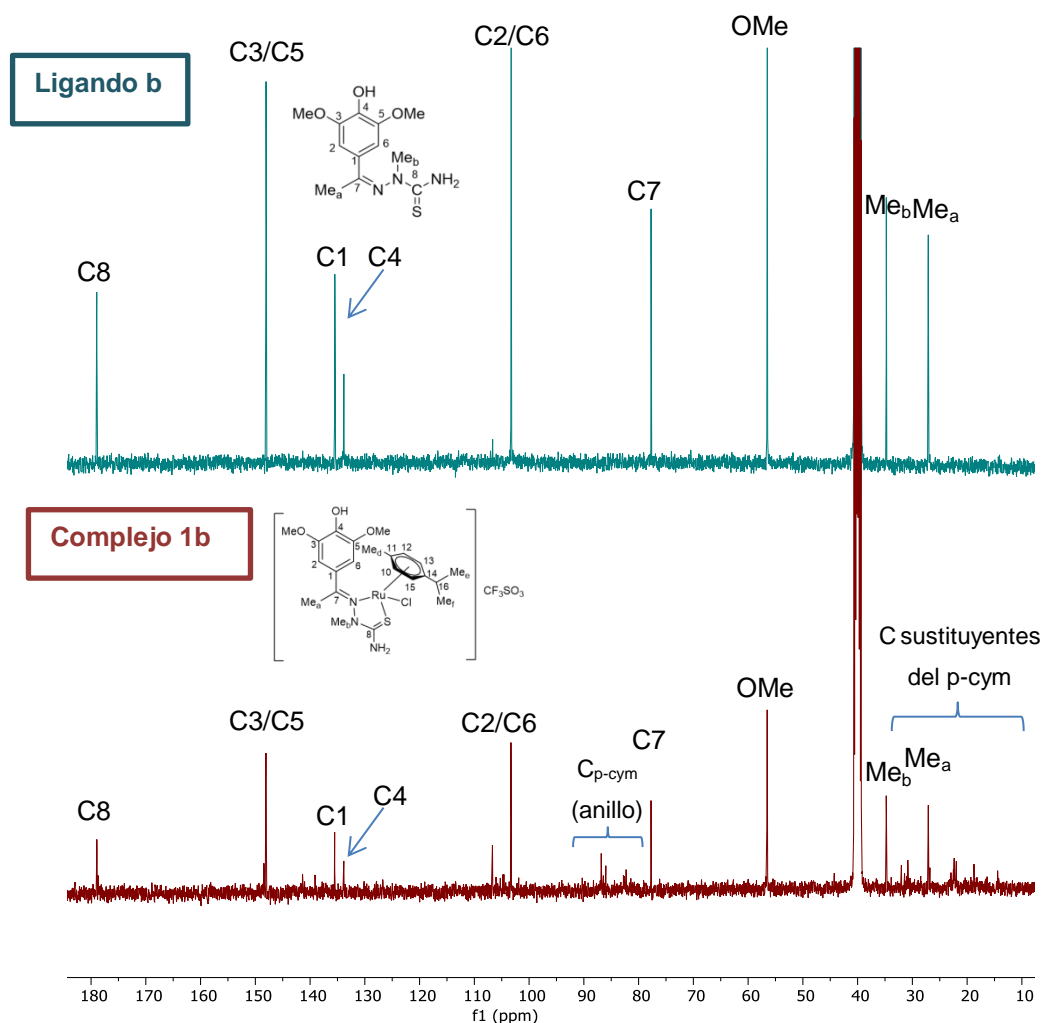
cimeno: los metilos del *p*-cimeno aparecen a 2.12 ppm el Me_d y a 1.22 y 1.15 ppm los Me_e y Me_f. Cada una de estas señales integra por tres protones. El Me_d aparece como un singulete y el Me_e y el Me_f, como dobletes ya que cada metilo se acopla con el H₁₆ del isopropilo (constantes de acoplamiento de 6.92 Hz y 6,89 Hz, lo que muestra que ambas señales son equivalentes). Por último, la señal correspondiente al H₁₆ se asigna como un multiplete a 2.75 ppm ya que este protón se acopla con los seis protones de los Me_e y Me_f.

A continuación, se adjunta el espectro de RMN de ¹H que se acaba de comentar:



En el caso del espectro de RMN de ¹³C del **complejo 1b** los resultados no son tan claros como en el espectro de protón. La intensidad de las señales no es muy alta y algunas se camuflan entre el ruido del propio espectro impidiendo su identificación. Lo único que permite este espectro es identificar las regiones en las que han aparecido nuevas señales y compararlas con las de los espectros de otros complejos similares para poder ver si se corresponden con los carbonos del ligando *p*-cimeno coordinado de la manera deseada.

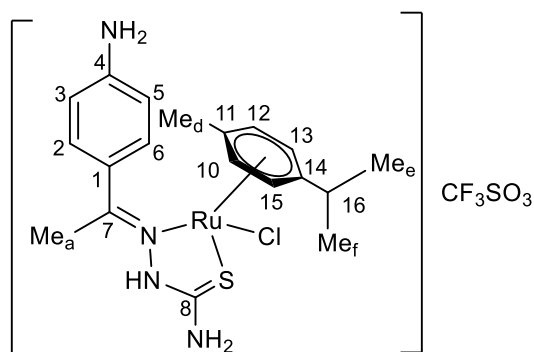
A continuación, se señalan en el espectro obtenido las regiones en las que se observan señales “nuevas” en comparación con el ligando libre, y que viendo espectros de complejos parecidos, permiten afirmar que se ha producido la coordinación:



Entre 80 y 90 ppm aparecen varias señales que no se encuentran en el espectro del ligando libre y que pueden asociarse a los cuatro carbonos del anillo bencílico del *p*-cimeno.

En la región alifática, a campo más alto que la señal a 40 ppm del DMSO en el ligando se observaban tan solo dos señales correspondientes con el Me_a y el Me_b en el ligando libre y ahora se observan algunas más que se corresponderán con los carbonos del metilo y del isopropilo del ligando *p*-cimeno, pero no han podido ser asignadas con certeza.

4.3.2. Complejo 1c



1c

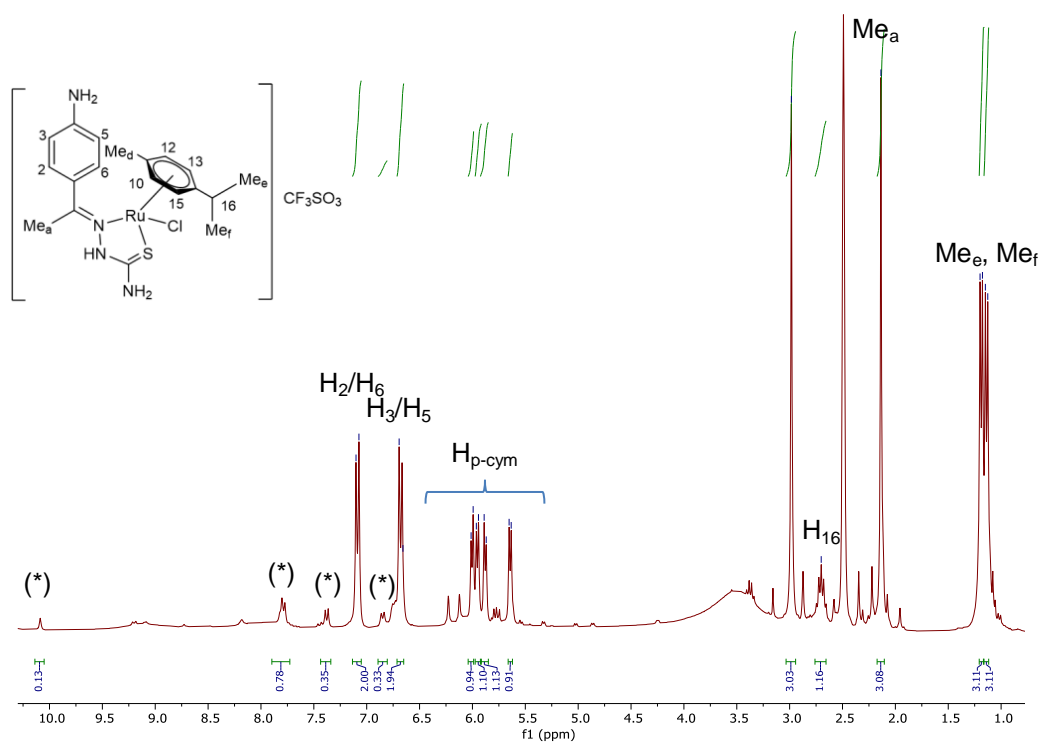
La reacción del **ligando c** con triflato de plata y tetraclorobis(*p*-cimeno)dirutenio(II), condujo a la obtención del **compuesto de coordinación 1c**. El espectro de dicho compuesto fue realizado con un equipo de 300MHz. El compuesto en disolución resulta ser inestable por lo que al intentar analizarlo en un equipo BRUKER de 400MHz, debido al tiempo que pasó desde que se preparó la muestra, se produjo la descomposición del compuesto y en el espectro obtenido no es posible asignar de manera inequívoca las señales correspondientes al protón NH y a los de los dos grupos NH₂.

En el espectro RMN de ¹H del complejo sí que se observan claramente las señales correspondientes a los protones H₂/H₆ y H₃/H₅, que aparecen como dos dobletes a 7.09 ppm y a 6.69 ppm, respectivamente.

Entre 5.5 ppm y 6 ppm se encuentran los 4 dobletes integrando cada uno por un protón, asociados a los cuatro protones del anillo aromático del *p*-cimeno (H₁₀, H₁₂, H₁₃ y H₁₅), confirmando que dicho ligando ha entrado a formar parte de la esfera de coordinación del metal. El multiplete del H₁₆ aparece a 2.70 ppm integrando por un protón.

Por último, a 1.19 y 1.14 ppm aparecen dos dobletes que integran cada uno por tres protones y que se corresponden con los Me_e y Me_f del *p*-cimeno, lo que indica que estos metilos han dejado de ser equivalentes.

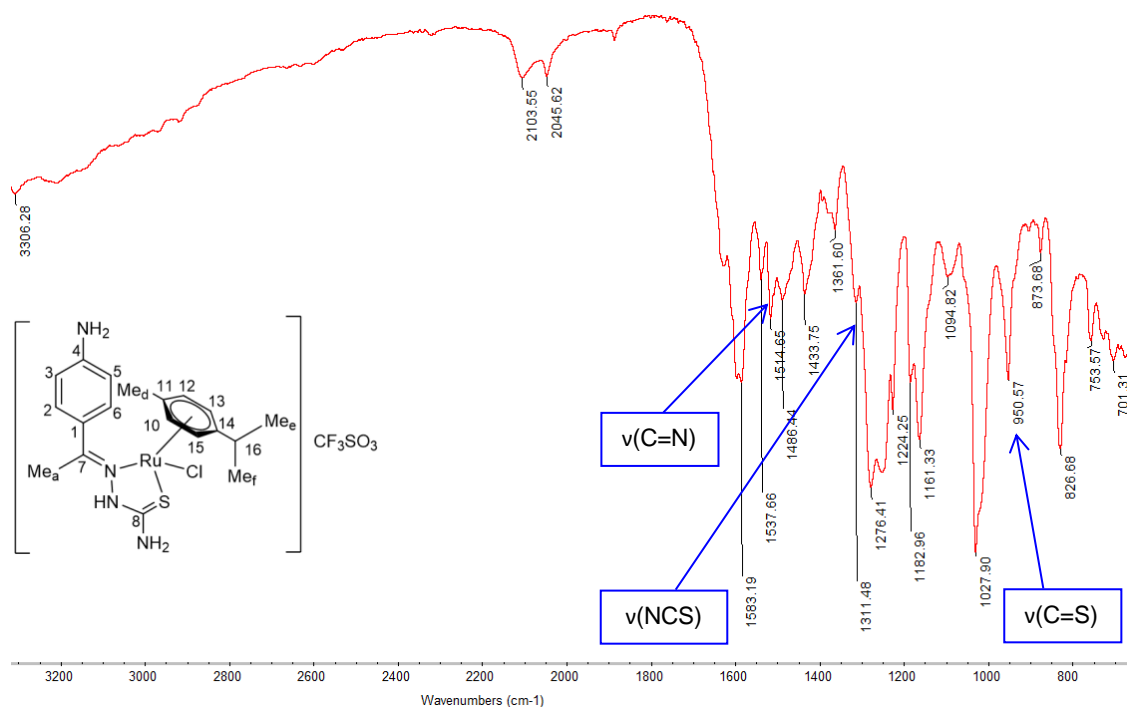
El espectro obtenido aparece a continuación con las distintas señales asignadas e integradas:



El RMN de ^{13}C se obtuvo en el equipo BRUKER de 400 MHz pero debido a la inestabilidad del compuesto y al tiempo que se tarda en hacer el espectro al mandarlo a otro centro, no son válidos para analizar.

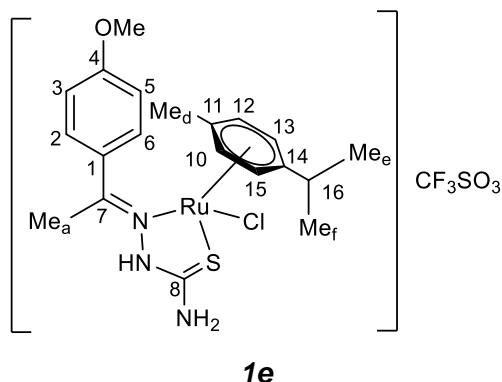
En el caso del espectro de IR las bandas $\nu(\text{C}=\text{N})$, $\nu(\text{C}=\text{S})$ y $\nu(\text{NCS})$ sufren una disminución en su desplazamiento hacia frecuencias más bajas, como era de esperar debido a la coordinación. En el caso de la banda $\nu(\text{C}=\text{N})$ y $\nu(\text{NCS})$ estos cambios de desplazamiento ($\Delta\delta$ (cm^{-1})) son algo menores de lo que se indica en la bibliografía pero aun así, muestran que se ha producido la coordinación al metal y que en el caso del nitrógeno ha sido a través del par de electrones libres y no del doble enlace con un átomo de carbono. Además de todo esto, aparecen las 4 bandas esperadas para el triflato de plata como contraión: $\nu_{\text{as}}(\text{S}-\text{O})$, $\nu_{\text{s}}(\text{C}-\text{F})$, $\nu_{\text{as}}(\text{C}-\text{F})$, $\nu_{\text{s}}(\text{S}-\text{O})$, que aparecen a 1276 cm^{-1} , 1250 cm^{-1} , 1161 cm^{-1} y 1028 cm^{-1} , respectivamente. A continuación, se adjunta una tabla con los cambios de desplazamiento observados en el **complejo 1c** respecto al **ligando c** en cada una de las bandas identificadas y el espectro obtenido:

	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\Delta\delta$	$\nu(\text{C}=\text{S})$	$\Delta\delta$	$\nu(\text{NCS})$	$\Delta\delta$
Ligando c	1524.48	9.83	997.73	47.16	1316.61	5.13
Complejo 1c	1514.65		950.57		1311.48	



Espectro de IR del complejo 1c, en el que se observan los cambios de desplazamiento a frecuencias menores, confirmando que se ha producido la coordinación del ligando c al metal.

4.3.3. Complejo 1e

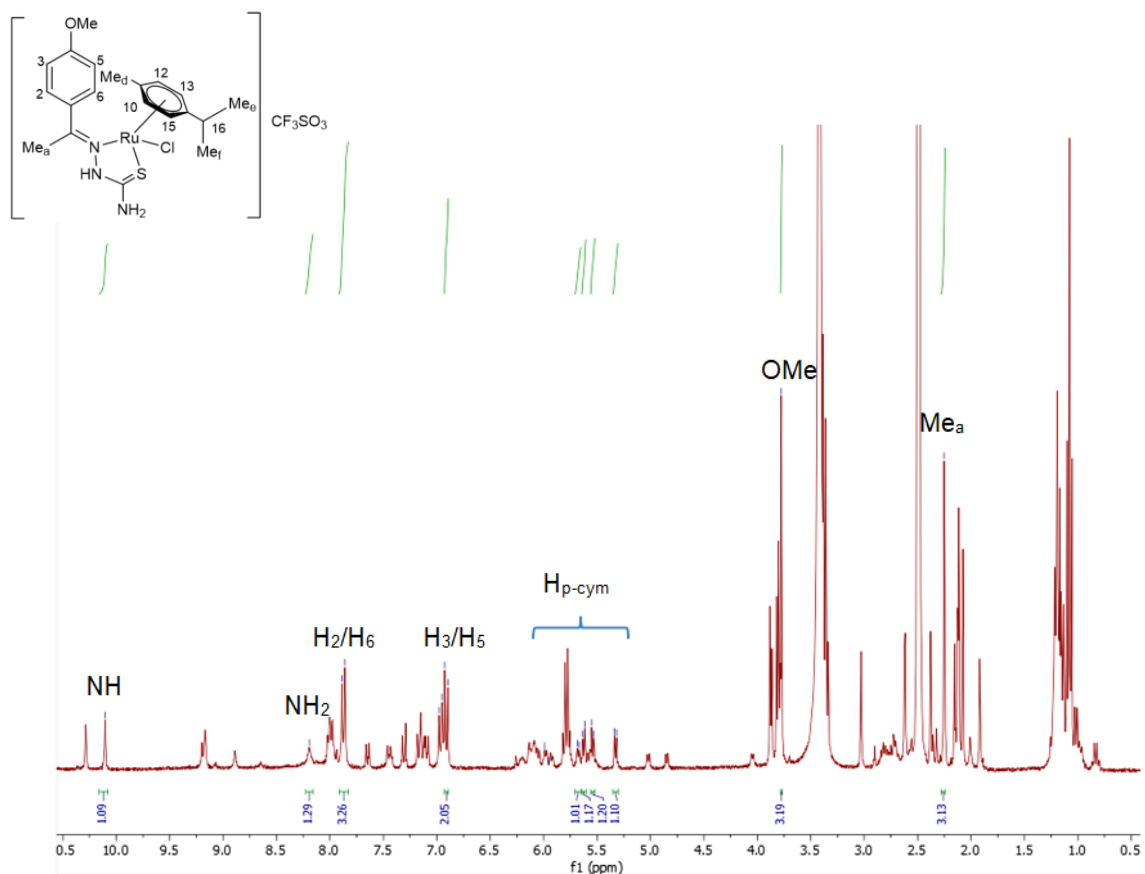


La reacción del **ligando e** con triflato de plata y tetraclorobis(*p*-cimeno)dirutenio(II), condujo a la formación del **compuesto de coordinación 1e** junto con gran cantidad de impurezas. El espectro de dicho compuesto fue realizado con un equipo de 300MHz, por el mismo motivo que en el caso anterior de modo que no es posible analizar el espectro de RMN de ^{13}C .

Las únicas señales que permiten identificar la formación del complejo son las de los H del *p*-cimeno, que dan sus 4 dobletes característicos entre 5.34 ppm y 5.68 ppm. El resto de señales características de la complejación que se han podido ver en

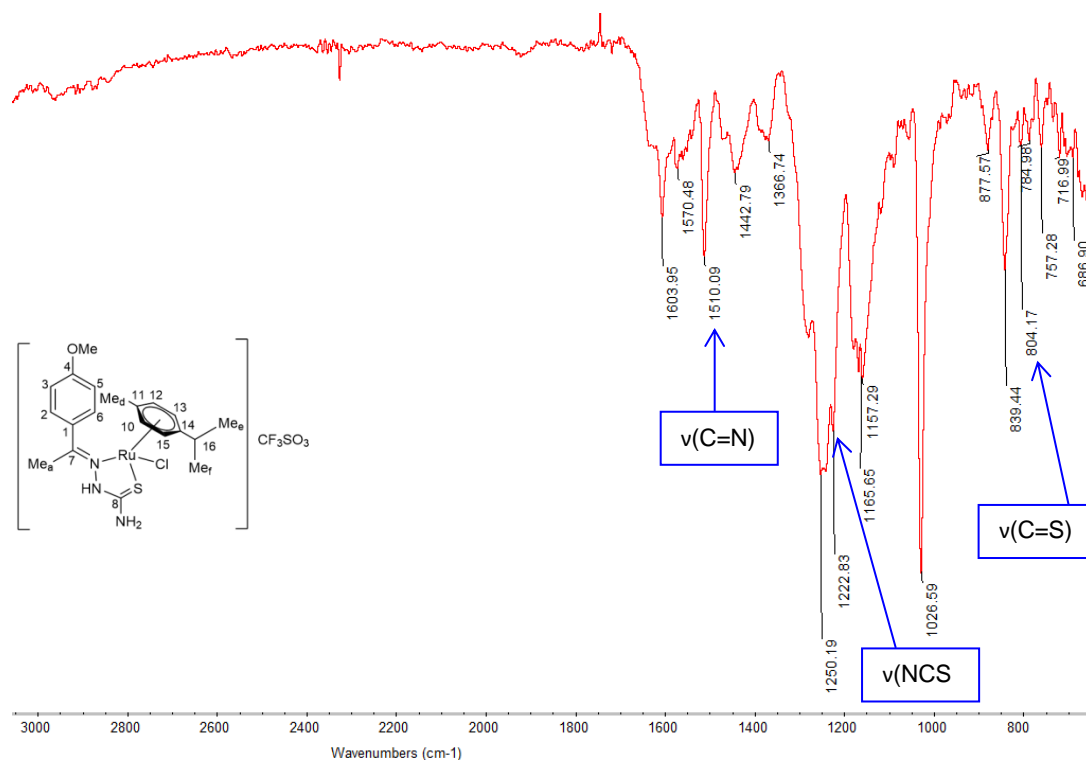
los otros dos casos quedan “escondidas” entre el gran número de señales de impurezas en este caso.

A continuación, se adjunta el espectro de RMN de ^1H obtenido, con las señales que se pudieron identificar indicadas:



En el caso del espectro de IR las bandas $\nu(\text{C}=\text{N})$, $\nu(\text{C}=\text{S})$ y $\nu(\text{NCS})$ sufren la disminución esperada en su desplazamiento debida a la coordinación al Ru. En el caso de la banda $\nu(\text{C}=\text{N})$ este cambio de desplazamiento ($\Delta\delta$ (cm^{-1})) es algo mayor de lo que se indica en la bibliografía pero aun así permite afirmar que se ha producido la coordinación al metal a través del par de electrones libres y no del doble enlace con un átomo de carbono, ya que de ser así el $\Delta\delta$ sería de unos 150 cm^{-1} y en este caso es de 47.89 cm^{-1} . Se observan también las 4 bandas esperadas para el triflato de plata como contraión: $\nu_{\text{as}}(\text{S}-\text{O})$, $\nu_{\text{s}}(\text{C}-\text{F})$, $\nu_{\text{as}}(\text{C}-\text{F})$, $\nu_{\text{s}}(\text{S}-\text{O})$, que aparecen a 1265 cm^{-1} , 1250 cm^{-1} , 1157 cm^{-1} y 1050 cm^{-1} , respectivamente. A continuación, se adjunta una tabla con los cambios de desplazamiento observados en el **complejo 1e** respecto al **ligando e** en cada una de las bandas identificadas y el espectro obtenido:

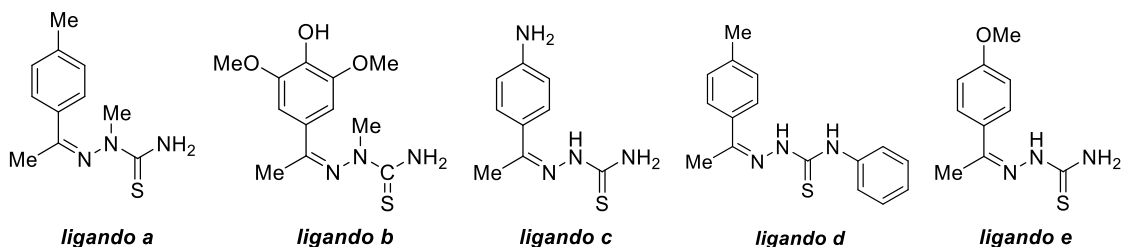
	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\Delta\delta$	$\nu(\text{C}=\text{S})$	$\Delta\delta$	$\nu(\text{NCS})$	$\Delta\delta$
Ligando e	1557.98	47.89	893.04	88.87	1244.97	22.14
Complejo 1e	1510.09		804.17		1222.83	



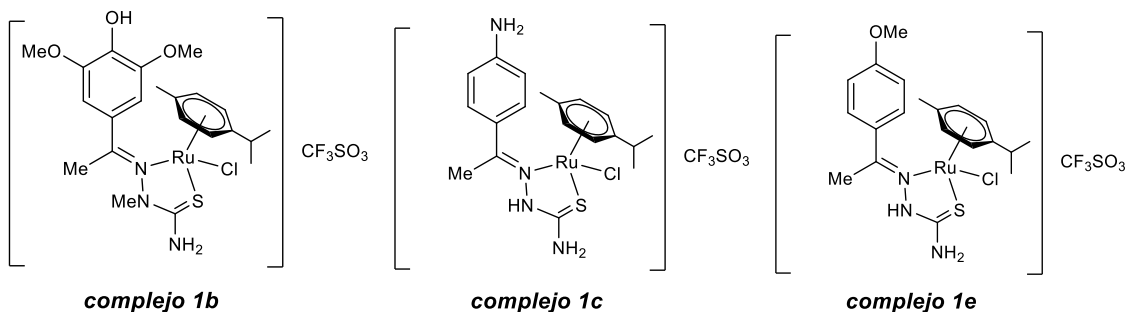
Espectro de IR del complejo 1e, en el que se observan los cambios de desplazamiento a frecuencias menores con respecto al ligando libre, confirmándose la coordinación al átomo de rutenio.

Conclusiones

La síntesis de los ligandos tiosemicarbazona **a-e** se logró con muy buenos resultados y rendimientos, de entre el 49.5% y el 77.3%, salvo en el caso del ligando **d** en donde el rendimiento ha sido mucho menor. En todos los casos, las distintas técnicas de caracterización estructural empleadas corroboran que los ligandos se han formado correctamente y se encuentran puros.



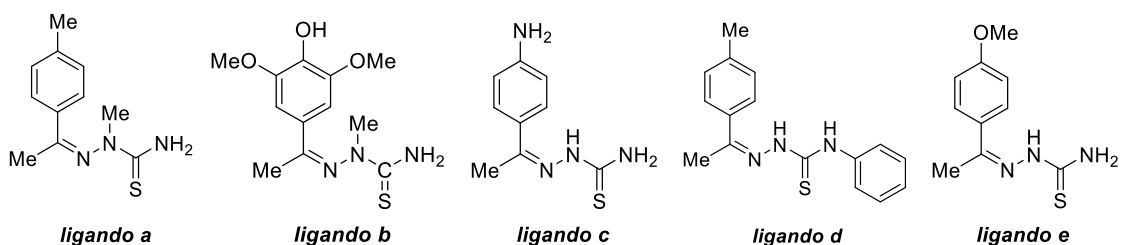
Los ligandos **a**, **b**, **c** y **e** se hicieron reaccionar con la sal de Ru(II) tetraclorobis(*p*-cimeno)dirutenio(II) para llevar a cabo la complejación. La reacción del ligando **a** con dicha sal metálica no dio lugar a la obtención de la especie metalada esperada, sin embargo sí se obtuvieron los complejos **1b**, **1c** y **1e**, cuya estructura esperada es la de semisándwich, en la que el ligando tiosemicarbazona actúa como bidentado, coordinándose al rutenio (II) a través del nitrógeno imínico y del átomo de azufre, estando las otras dos posiciones de coordinación al metal ocupadas por un ligando *p*-cimeno y un ligando cloruro. Los espectros de RMN de ^1H arrojan resultados concluyentes acerca de la formación de dichas especies, a pesar de que se aprecia en ellos la presencia de impurezas.



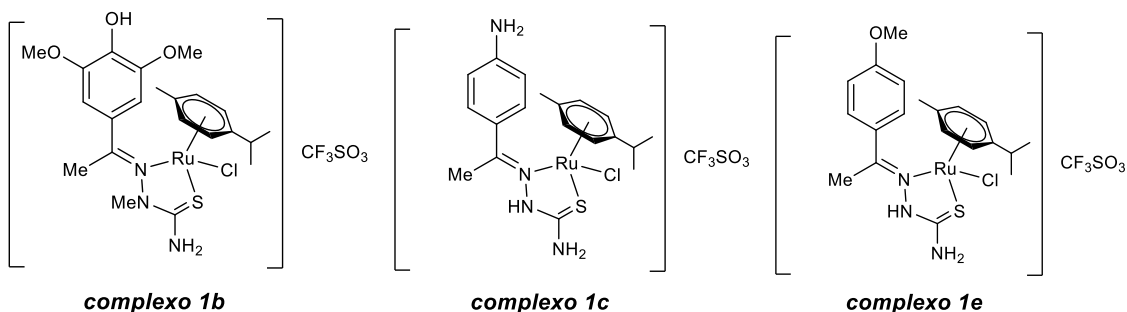
Teniendo en cuenta estos resultados, para seguir avanzando en la investigación con estos complejos como potenciales antitumorales, sería necesario optimizar el método de síntesis para incrementar tanto su pureza como su rendimiento, pudiendo realizar así pruebas toxicológicas en organismos modelo o testar los efectos de los mismos en líneas celulares tumorales.

Conclusións

A síntese dos ligandos tiosemicarbazona **a-e** logrouse con moi bos resultados e rendementos, de entre o 49.5% e o 77.3%, salvo no caso do ligando **d** para o cal o rendimento foi moito menor. En todos os casos, as distintas técnicas de caracterización estrutural empregadas corroboran que os ligandos puideron formarse correctamente e se atopan puros.



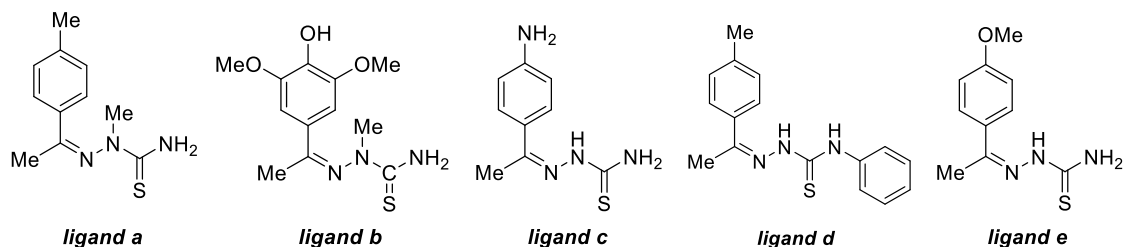
Os ligandos **a**, **b**, **c** e **e** fixéronse reaccionar có sal de Ru(II) tetraclorobis(*p*-cimeno)dirutenio(II) para levar a cabo a complexación. A reacción do ligando **a** con dito sal metálico no deu lugar á obtención da especie metalada esperada, sen embargo si se obtiveron os complexos **1b**, **1c** e **1e**, cuxa estrutura esperada é de semisándwich, na que o ligando tiosemicarbazona actúa como bidentado, coordinándose ao rutenio (II) a través do nitróxeno imínico e do átomo de xofre, estando as outras dúas posicións de coordinación ao metal ocupadas por un ligando *p*-cimeno e un ligando cloruro. Os espectros de RMN de ^1H arrojan resultados concluíntes acerca da formación de ditas especies, a pesar de apreciarse neles a presenza de impurezas.



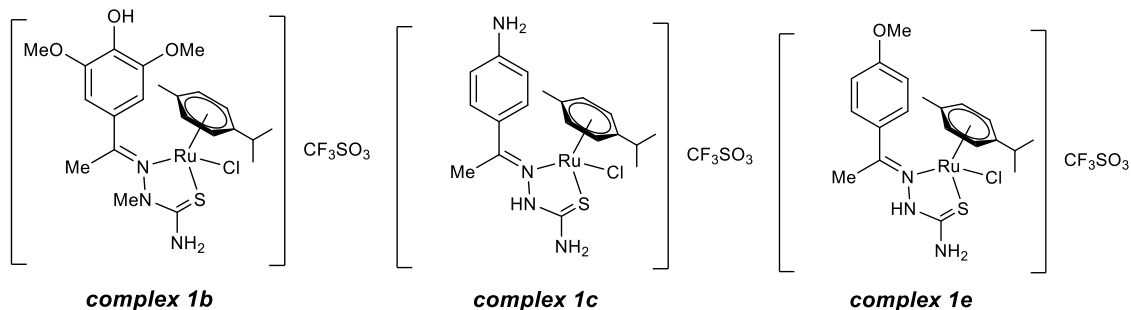
Tendo en conta estes resultados, para seguir avanzando na investigación con estes complexos como potenciais antitumorais, sería necesario optimizar o método de síntese para incrementar tanto a súa pureza como o seu rendimento, puidendo realizar así probas toxicolóxicas en organismos modelo ou testar os efectos dos mesmos en liñas celulares tumorais.

Conclusions

The synthesis of **a-e** thiosemicarbazone ligands was achieved with very good results and yields, which are between 49.5% and 77.3%, except for ligand **d** for which a much lower yield has been obtained. In all cases, the different structural characterization techniques employed confirm the correct ligands formation and their purity.



Ligands **a**, **b**, **c** and **e** react with the dimeric Ru(II) salt tetrachlorobis(*p*-cymene)diruthenium(II) to carry out complexation. The reaction of ligand **a** with the metallic salt does not lead to obtaining the expected metallated compound, nevertheless the complexes **1b**, **1c** and **1e** could be obtained by using the same method. The structure of those complexes is the expected one, the semi-sandwich structure, in which the thiosemicarbazone ligand acts as a bidentate one, joining to the ruthenium (II) atom by the iminic nitrogen and the sulfur atom. The other two coordination positions of the metallic atom are occupied by a *p*-cymene ligand and a chloride ligand. The ^1H NMR spectra give conclusive results about complexes formation, despite the impurities that they have.



Considering these results, to keep advancing in the research of these compounds as potential anti-tumor drugs, it would be necessary to optimize the synthetic method to increase both purity and yield, and thus being able to carry out toxicological tests on model organisms or to try the effects in tumoral cell lines.