



Memoria del trabajo de fin de máster:

*Máster Universitario en Investigación Química y
Química Industrial*

Universidad de A Coruña

*Diseño de compuestos organometálicos de Rutenio con
Ligandos Hexahaptos*

*Synthesis of Ruthenium organometallic complexes with
Hexahapto Ligands*

Directores: Alberto A. Fernández

Jesús J. Fernández

Raquel Pumares Otero

Curso: 2017/2018

Convocatoria: Julio

Abreviaturas

vdpp.....	1,1-bis(difenilfosfino)eteno
dppb.....	1,4-bis(difenilfosfino)butano
RMN.....	resonancia magnética nuclear
IR	infrarrojo
<i>p</i>	posición -para
<i>m</i>	posición -meta
<i>o</i>	posición -orto
η	hapticidad
en.....	etilendiamina
tolyl	derivado del tolueno
K ^t BuO.....	tert-butóxido potásico
mmol	milimol
N ^o eq.....	número de equivalentes
Et ₂ O.....	dietiléter
δ	desplazamiento químico (ppm)
ν	número de onda (cm ⁻¹)
DMSO	dimetilsulfóxido
MeOH.....	Metanol
m/z.....	relación masa/carga
COD	ciclooctadieno
T _{amb}	temperatura ambiente
as	asimétrico
s.....	simétrico
[M] ⁺	ion molecular
ATR.....	en inglés (attenuated total reflectance)
P _m	peso molecular
ppm	partes por millón

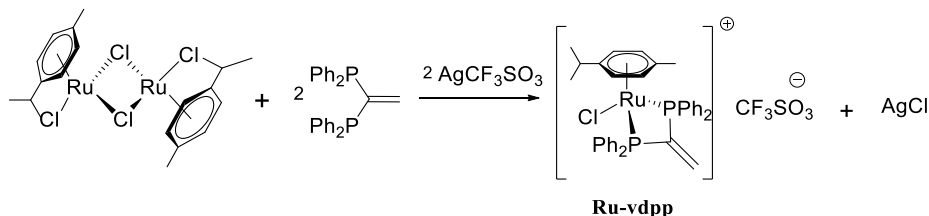
uma..... unidad de masa atómica
OTf..... triflato
ox oxalato
Cp..... ciclopentadienilo
Cp* ciclopentadienilo con grupos metilo

ÍNDICE

ABSTRACT	1
INTRODUCCIÓN	3
1. Complejos semi-sándwich	3
1.1 Complejos tipo semi-sándwich de Ru	5
2. Diferentes tipo de ligandos.....	7
2.1 Fosfinas	7
2.1.1 Reactividad de la 1,1-bis(difenilfosfino)eteno (vdpp) libre	9
2.1.2 Reactividad de la 1,1-bis(difenilfosfino)eteno coordinada	10
2.2 Ligando bupirimidina	12
3. Complejos semi-sándwich de Ru en Química Supramolecular	13
ANTECEDENTES Y OBJETIVOS	18
PARTE EXPERIMENTAL	20
1. Reactivos y disolventes.....	20
1.1.1 Reactivos	20
1.1.2 Disolventes	20
2. Síntesis de los compuestos	21
2.1 Síntesis del precursor.....	21
2.2 Síntesis de los compuestos por adición de derivados de hidracina	23
2.3 Síntesis del compuesto dinuclear de rutenio	26
2.4 Síntesis del compuesto mononuclear de rutenio	28
2.5 Esquema de reacción	Error! Bookmark not defined.
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	31
1. Diferentes técnicas empleadas para la caracterización.	31
1.1 Espectroscopía de resonancia magnética nuclear.....	31
1.2 Espectroscopía de masas-ESI.....	31

1.3 Espectrometría infrarroja-ATR	32
2. Estudio de los diferentes productos	32
2.1 Compuesto precursor (Ru-vdpp)	32
2.2 Adición de la hidrazida benzoica	37
2.3 Adición de la Furano-2-carbohidrazida	40
2.4 Adición de la Isoniazida.....	43
2.5 Compuesto dinuclear de rutenio y bupirimidina	46
2.6 Síntesis del compuesto mononuclear de rutenio	48
2.7 Metalo-rectángulo de Ru-areno.....	50
CONCLUSIONES.....	54

Este trabajo se centra principalmente en el estudio de complejos organometálicos de rutenio con potenciales aplicaciones como medicamentos contra el cáncer.



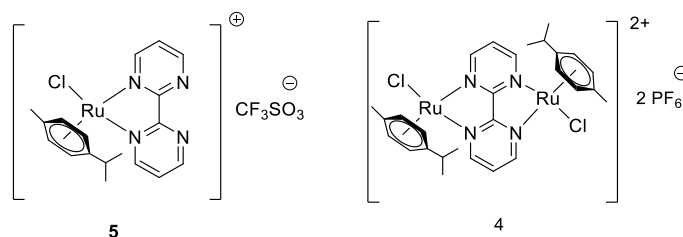
Por tanto el principal objetivo de este trabajo es la síntesis de un compuesto de partida, (Ru-vdpp) mediante la reacción entre el tetraclorobis(*p*-cimeno)dirutenio (II) con el ligando 1,1-bis(difenilfosfino)eteno, también conocido como vdpp. También se estudian reacciones de adición tipo Michael al doble enlace de la vdpp utilizando diferentes tipos de nucleófilos, como por ejemplo:



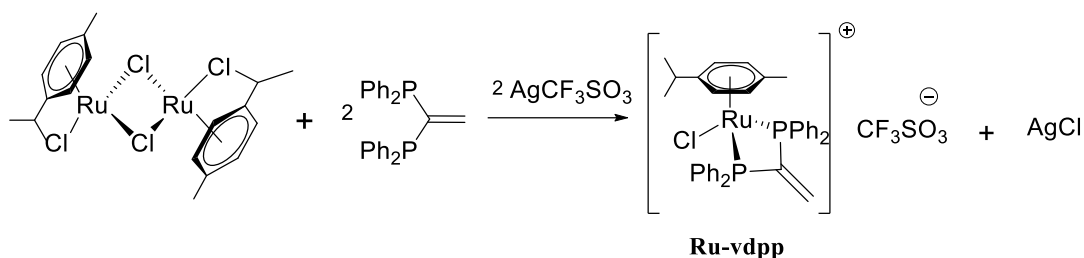
Los estudios muestran que la fosfina libre tiene una reactividad limitada mientras que al encontrarse coordinada a un centro metálico, el doble enlace de la vdpp se activa y permite la adición nucleófila de algunas hidrazidas.

Los productos resultantes fueron caracterizados mediante RMN-¹H, ¹³C-{¹H} y ³¹P-{¹H}, espectrometría de masas y espectroscopía infrarroja.

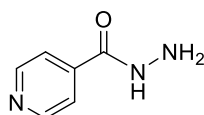
Por otro lado, se pretendía aplicar la química supramolecular a compuestos organometálicos de rutenio mediante la síntesis de un metalo-rectángulo de Ru-areno. Para ello, se sintetizaron compuestos mono, **5**, y dinucleares, **4**, de Ru-*p*-cimeno con ligandos bipyrimidina para estudiar su uso en química supramolecular de rutenio.



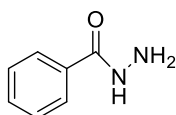
This project focuses on the study of organometallic ruthenium complexes with potential application as anticancer drugs.



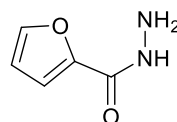
Therefore, the main goal of this project is the synthesis of the starting product, (Ru-vdpp), by reaction of tetrachlorobis(*p*-cymene)diruthenium-(II) with the ligand 1,1-bis(diphenylphosphine)ethene also known as vdpp. Michael type addition reactions to Ru-vdpp, are also studied, using different nucleophiles such as:



isoniazid



benzoic hydrazid

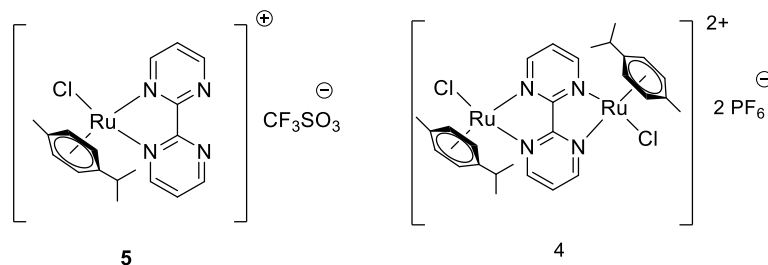


Furan-2-carbohydrazide

The study shows that the uncoordinated phosphine has a limited reactivity while when it is coordinated to a metallic centre, the double bond from the vdpp is activated and the nucleophilic addition of some hydrazides and carbamates can take place.

The products were characterized by ^1H , $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ and $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ NMR, mass spectrometry and infrared spectroscopy

Additionally, a dinuclear compound **4** and a mononuclear complex **5** were synthesized in order to study the supramolecular chemistry of ruthenium complexes.



La **química organometálica** es un subcampo dentro de la química de coordinación que estudia los compuestos en los que al menos un átomo de carbono de un ligando orgánico forma enlaces, generalmente covalentes, con un átomo de un metal.

Las especies organometálicas tienden a ser más covalentes y el metal suele estar en un estado de oxidación más bajo que en otros compuestos de coordinación clásicos. Algunos ligandos típicos que se suelen enlazar a metales de transición en estados de oxidación bajos son CO, alquenos y arenos como por ejemplo $\text{Mo}(\text{CO})_6$, $(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Cr}(\text{CO})_3$ y $\text{Pt}(\text{C}_2\text{H}_4)_3$.¹

1. Complejos semi-sándwich

Dentro de los diferentes grupos en los que pueden clasificarse los complejos de rutenio destacan los complejos semi-sándwich, conteniendo ligandos tipo ciclopentadienilo (C_5R_5) y areno (C_6R_6) como es nuestro caso.

En química organometálica, un compuesto sándwich es un compuesto químico con un metal unido por enlace covalente a dos ligandos cíclicos actuando como polihapto. El metal se coloca entre los anillos y se dice que esta "intercalado", un ejemplo de este tipo de compuesto sería el ferroceno.

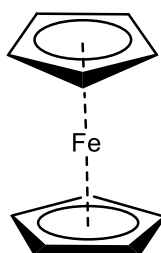


Fig 1: *Ejemplo de complejo tipo sándwich (ferroceno)*

¹ Robert H. Crabtree, "The organometallic chemistry of transition metals", John Wiley & Sons, New Jersey, (2009)

Por tanto, un complejo con estructura tipo semi-sándwich es aquel que, a diferencia de los complejos tipo sándwich, solo contiene un ligando cíclico, que casi siempre suele ser un anillo ciclopentadienilo (Cp) o un areno.

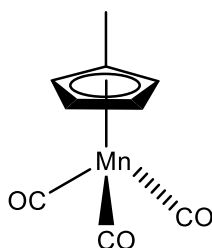


Fig 2: Ejemplo de complejo semi-sándwich

[tricarbonil (metilciclopentadienil)manganeso]

Cuando el anillo es un areno y, además de éste, hay otras tres posiciones de coordinación ocupadas, se considera que este tipo de complejos tienen estructura pseudo-octaédrica, con el areno ocupando tres de las posiciones de coordinación. No obstante, suele ser ventajoso considerar que estos complejos presentan una geometría pseudo-tetraédrica con el anillo ocupando una única posición situada en el "centroide" del mismo. También se dice que presentan estructura de "banqueta de piano" con el areno ocupando "la silla", y otros tres ligandos ocupando las posiciones X, Y y Z ("las patas").²

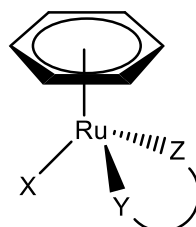


Fig 3: Ejemplo estructura "banqueta de piano"

² Yaw Kai Yan, { Michael Melchart, Abraha Habtemariam and Peter J. Sadler; Chem Commun, (2005), 4764-4776

Estos tres sitios de coordinación restantes pueden ser funcionalizados con una gran variedad de ligandos.³

Esto es importante, ya que escogiendo adecuadamente dichos ligandos, se pueden ajustar las propiedades del compuesto; por ejemplo, un ligando bidentado puede ayudar a controlar la estabilidad del complejo y reducir la velocidad de intercambio.

Las propiedades del complejo dependen también de la naturaleza del areno; así, el complejo $[(\eta^6\text{-areno})\text{Ru}(\text{en})(\text{Cl})]^+$ muestra actividad contra células de cáncer de ovario. En este caso se ha podido comprobar que aumentando el tamaño del areno coordinado aumenta dicha actividad.

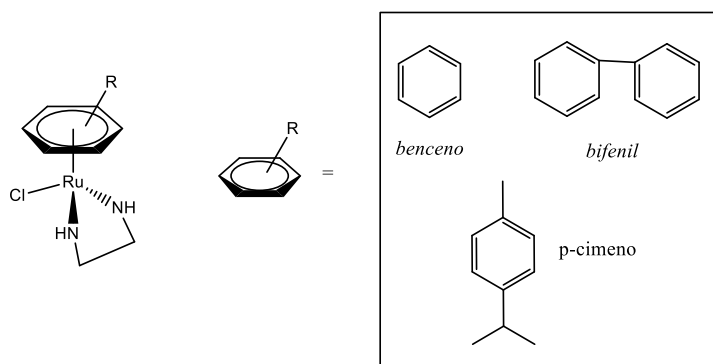


Fig 4: $[(\eta^6\text{-areno})\text{Ru}(\text{en})(\text{Cl})]^+$

1.1 Complejos tipo semi-sándwich de Ru

Los complejos de rutenio con estructura tipo semi-sándwich que contienen grupos ciclopentadienilo como ligandos, representan a un tipo de catalizadores muy importante. Cuyo éxito en los procesos catalíticos se ha atribuido a la riqueza electrónica del rutenio o al impedimento estérico del ciclopentadienilo.

³ G.S Smith and Bruno Therrien; Dalton Trans, (2011), 40, 10793.

Además, el hecho de que el Cp y Cp* sea un ligando habitual en muchos complejos hace que puedan utilizarse como compuestos de partida para la preparación de catalizadores.⁴ Además se puede mejorar la actividad catalítica de este tipo de compuestos, empleando numerosos coligandos como fosfinas, olefinas, halógenos, nitrilos y triflatos.

También podemos encontrar complejos Ru-areno tipo semi-sándwich. La presencia del areno actuando como ligando hexahapto aporta una serie de propiedades al complejo.

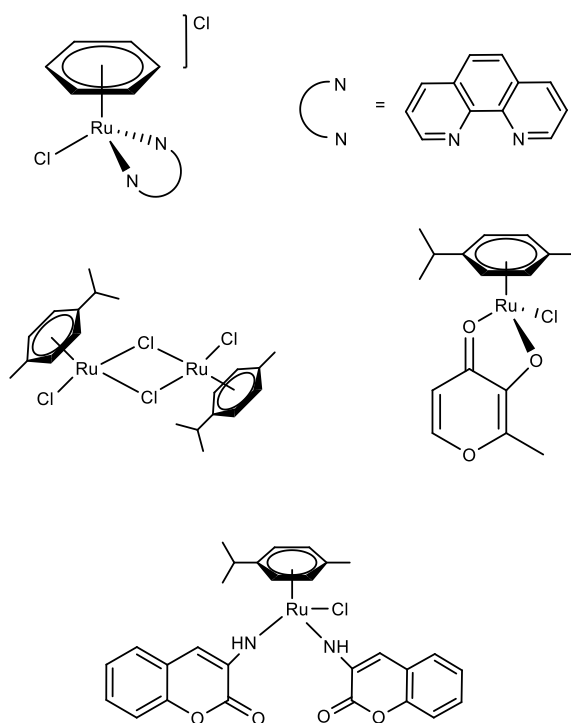


Fig 5: Ejemplo compuestos tipo semi-sándwich Ru-areno^{5,6,7}

⁴ Barnali Dutta, Euro Solari, Se'bastien Gauthier, Rosario Scopelliti, and Kay Severin, *Organometallics*, (2007), 26, 4791-4799

⁵ Parveen, Shahida; Hanif, Muhammad; Movassaghi, Sanam; Sullivan, Matthew P.; Kubanik, Mario; Shaheen, Muhammad Ashraf; Soehnel, Tilo; Jamieson, Stephen M. F.; Hartinger, Christian G.; *European Journal of Inorganic Chemistry* (2017), 12, 1721-1727

⁶ Skoczynska, Anna; Malecka, Magdalena; Cieslak, Marcin; Kazmierczak-Baranska, Julia; Krolewska-Golinska, Karolina; Leniart, Andrzej; Budzisz, Elzbieta; *Polyhedron* (2017), 127, 307-314.

Por ejemplo, el ligando aromático estabiliza el centro metálico, y previene la oxidación rápida a rutenio (III). Además, añadiendo sustituyentes al ligando areno modificamos las propiedades del compuesto Ru-areno.⁸

Uno de los más utilizados es el *p*-cimeno que se compone de un anillo de benceno *para*-sustituido con un grupo metilo y un grupo isopropilo. Tiene dos isómeros geométricos menos comunes: *o*-cimeno y *m*-cimeno, el *p*-cimeno es el único isómero natural.⁹

La complejación entre el areno y el correspondiente metal de transición llevan a la disminución de la aromaticidad de dicho anillo, lo que en muchos casos disminuye su reactividad y le permite actuar como un grupo protector ya que, además de estabilizar ciertos estados de oxidación del metal como hemos comentado, tiene un carácter inerte frente a las reacciones de sustitución de ligandos.¹⁰

2. Diferentes tipos de ligandos.

2.1 Fosfinas

Las fosfinas terciarias, especialmente aquellas con más de dos átomos de fósforo, son ligandos que juegan un papel muy importante en la química de la coordinación y en la química organometálica debido a su amplio rango de propiedades estéricas y electrónicas.¹¹

⁷ Ganeshpandian, Mani; Palaniandavar, Mallayan; Muruganatham, Amsaveni; Ghosh, Swapan K.; Riyasdeen, Anvarbatcha; Akbarsha, Mohammad Abdulkader: Applied Organometallic Chemistry (2018), 32(3)

⁸ Habtemariam, Abraha; Melchart, Michael; Fernandez, Rafael; Parsons, Simon; Oswald, Iain D. H.; Parkin, Andrew; Fabbiani, Francesca P. A.; Davidson, James E.; Dawson, Alice; Aird, Rhona E.; J, Med Chem, (2006), 49, 6858-6868

⁹ Isabel M. Martins. Ind. Eng. Chem. Res; (2005), 51 (35), 11565-11571

¹⁰ Spressard, Gary.O, "Organometallic chemistry", Oxford University Press, (2010)

¹¹ Mosteiro, Roberto; Fernandez, Alberto; Lopez-Torres, Margarita; Vazquez-Garcia, Digna; Naya, Leticia; Ortigueira, Juan M.; Vila, Jose M.; Fernandez, Jesus J; Journal of Organometallic Chemistry (2012), 720, 30-37.

Poseen una gran variedad de aplicaciones, como su habilidad para estabilizar complejos metálicos con diferentes estados de oxidación así como su aplicación en catálisis homogénea.¹²

Por ello, ha surgido un gran interés en la preparación de nuevas mono-, di- y polifosfinas. Normalmente, el diseño y síntesis de nuevos tipos de ligandos fosfina se puede conseguir en ausencia de un metal, y, posteriormente sus complejos se preparan por integración de la nueva fosfina en la esfera de coordinación de dicho metal.¹³

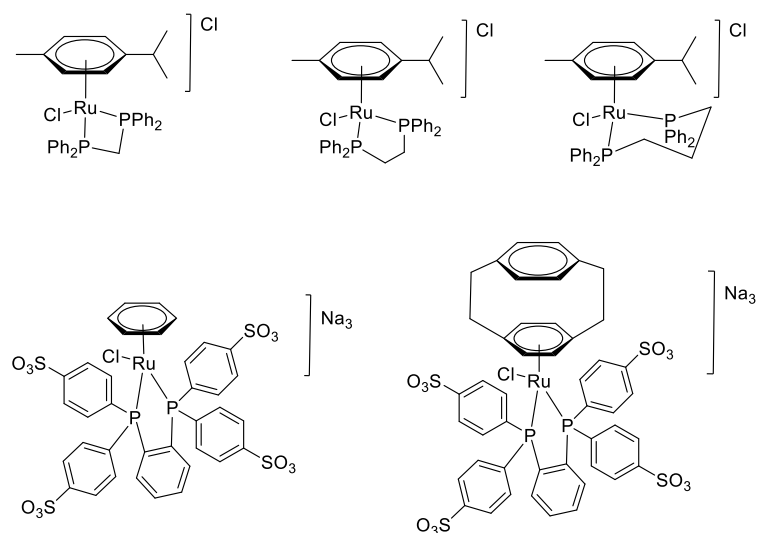


Fig 6: Ejemplos de compuestos Ru-areno con ligandos difosfina¹⁴

Para ello, suele ser necesario utilizar métodos multi-etapa; pero también es posible desarrollar nuevos ligandos fosfina por funcionalización de otros previamente coordinados, lo que incrementa su reactividad.

¹² Tejjido, Berta; Fernandez, Alberto A.; Lopez-Torres, Margarita; Suarez, Antonio; Vila, Jose M.; Mosteiro, Roberto; Fernandez, Jesus J. *Organometallics*, (2002), 21, 1304-1307

¹³ Schmidbaur, Hubert; Herr, Rudolf; Mueller, Gerhard; Riede, Juergen, *Organometallics*; (1985), 4, 1208-1213.

¹⁴ Dagueuet, Corinne; Scopelliti, Rosario; Dyson, Paul J.; *Organometallics* (2004), 23(21), 4849-4857

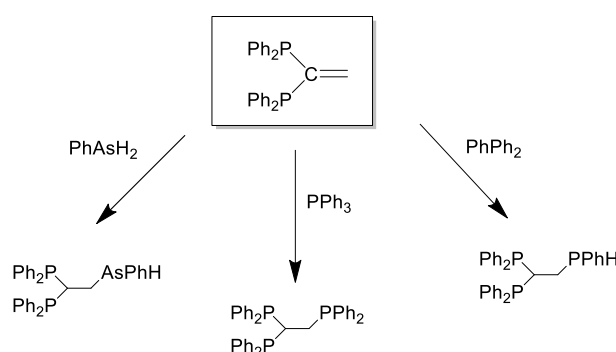
Ejemplos típicos son la bis-(difenilfosfino)metano (dppm) cuya coordinación supone el aumento de la acidez del C-H del grupo CH₂-, o la activación del grupo C=C de la 1,1-bis(difenilfosfino)eteno (vdpp) coordinada, como veremos más adelante.¹¹

A continuación se explica brevemente la reactividad de la vdpp y sus características.

2.1.1 Reactividad de la 1,1-bis(difenilfosfino)eteno (vdpp) libre

Aunque, en general la vdpp es relativamente poco reactiva. En cierto modo el ángulo entre los dos fósforos y el metal es mayor que en el caso de la bis-(difenilfosfino)metano (dppm). Esta característica, junto a la presencia de ese doble enlace, hace que la vdpp sufra una amplia variedad de adiciones que no son posibles para la dppm.¹⁵

La reactividad del doble enlace adyacente a los grupos difosfino del (Ph₂P)₂C=CH₂, facilita la adición de especies con uno o más enlaces P-H que dan lugar a rutas con altos rendimientos en la formación de nuevos ligandos ambi- y, en general polidentados, los cuales pueden formar una amplia variedad de diferentes tipos de complejos metálicos de transición.¹⁵ En cualquier caso, para conseguir la activación del enlace vinílico es necesario el empleo de una base fuerte.

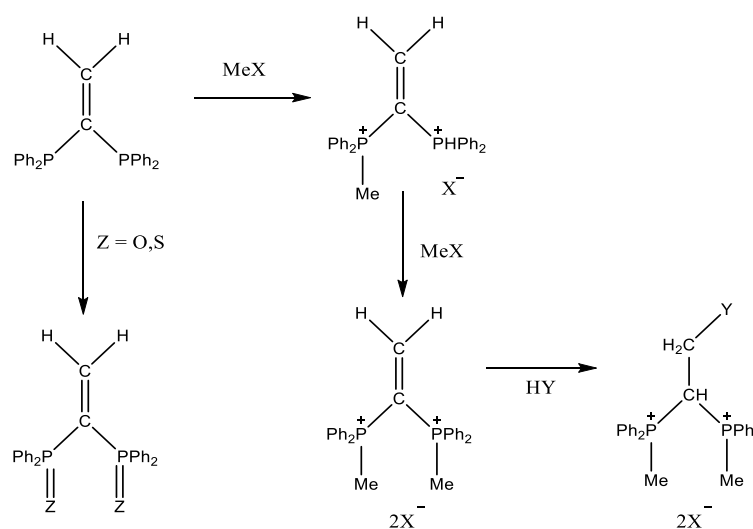


Esquema 1: Ejemplos reactividad vdpp libre

¹⁵ Bookham, Jonathan L.; McFarlane, William; Colquhoun, Ian J.; Journal of the Chemical Society, Chemical Communications (1986), (13), 1041-2.

En algunos estudios se encontró que la molécula de vdpp se puede activar por monocuaternización con un haluro de alquilo.¹³

En ausencia de un nucleófilo adecuado puede ocurrir la dimerización para dar sales de semi-iluro con rendimientos cuantitativos a temperatura ambiente. La doble alquilación lleva a la sal de bis(fosfonio) en la que el doble enlace es lo suficientemente electrófilo como para añadir nucleófilos débiles como alcoholes, tioles, fosfinas o aminas. Una activación similar se induce por oxidación de fosfinas con oxígeno o azufre.¹³



Esquema 2: Ejemplos reactividad vdpp libre

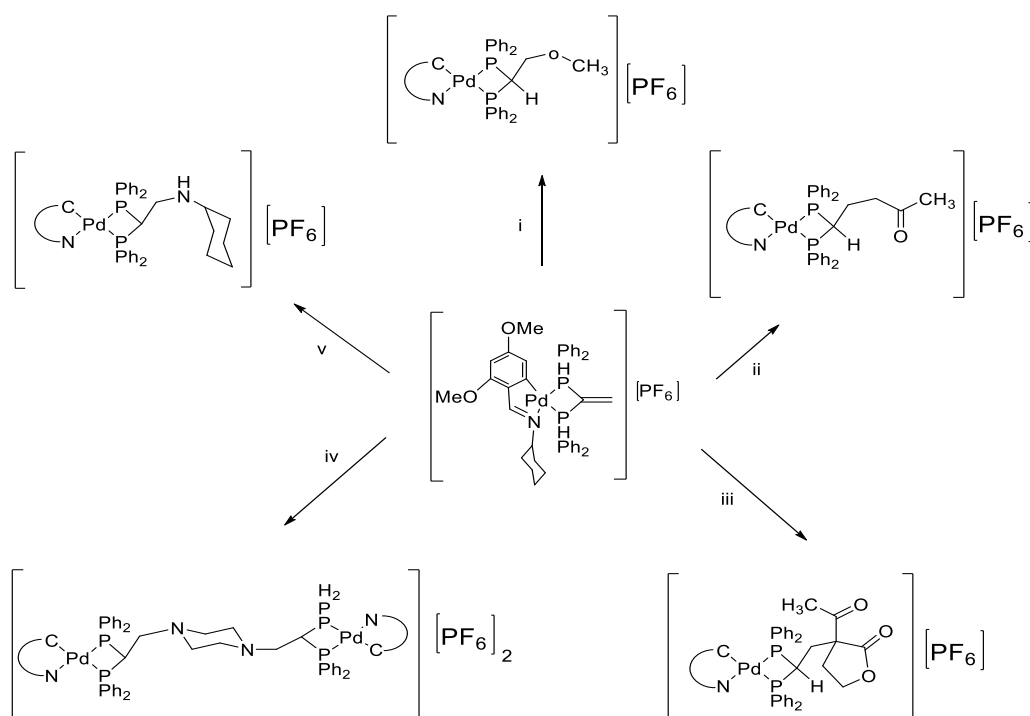
2.1.2 Reactividad de la 1,1-bis(difenilfosfino)eteno coordinada

Cómo hemos visto, la vdpp sin coordinar es poco propensa a sufrir ataques nucleófilos y sólo reacciona directamente con moléculas como las fosfinas y las arsinas, en presencia de una base fuerte, como el K^tBuO. No obstante, la coordinación a un centro metálico activa fuertemente el doble enlace hacia ataques nucleófilos de otras especies. Esto probablemente se debe a la polarización inducida del doble enlace en el compuesto de partida tras la adición.^{16, 11}

¹⁶ E.J. Fernández, M.E. Gimeno, P.G. Jones, A. Laguna, E. Olmos; Organometallics, 16 (1997) 1130

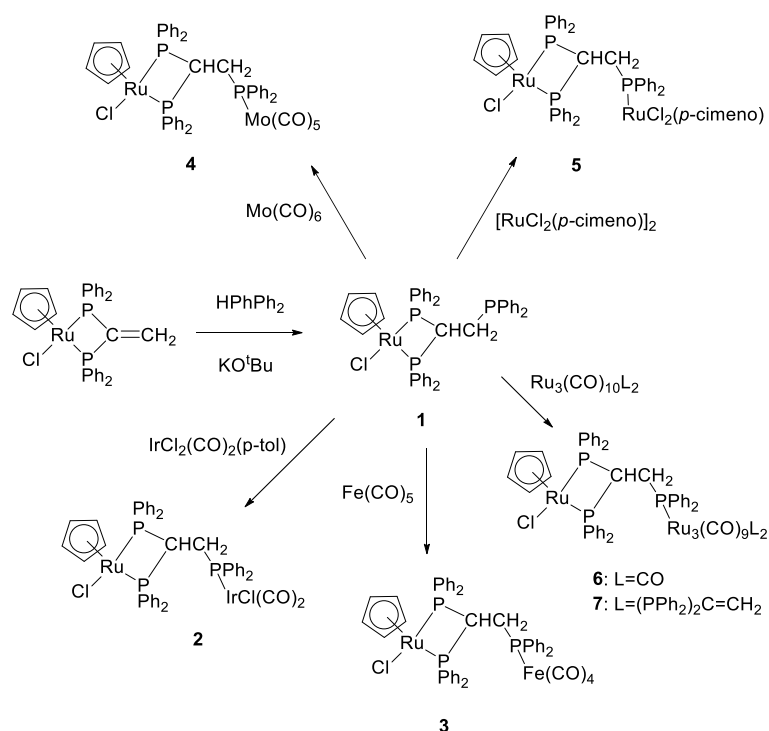
Por ejemplo, la coordinación a distintos fragmentos metálicos, como $M(\text{CO})_4$ ($M = \text{Cr}, \text{W}, \text{Mo}$) y MX_2 ($M = \text{Pd}, \text{Pt}, \text{X} = \text{Me}, \text{AcO}, \text{Cl}, \text{I}$) y RuCl_2 activa el doble enlace hacia reacciones de adición conjugada o de Michael, de una variedad de nucleófilos (aminas, hidrazinas, aniones acetilados, entre otros).¹²

Mencionar que ha surgido cierto interés en estudiar la coordinación de la vdpp a fragmentos ciclometalados de Pd (II). Por ello se ha extendido el estudio de la reactividad de dichos complejos hacia especies nucleófilas como 1,3-dicarbonílicas, aminas diaminas, alcoholes, acetonas, fenilsulfona acetatos y aminoácidos. Se observó que estos compuestos eran capaces de enlazarse al doble enlace vinílico generando nuevos enlaces C-C, C-N o C-O, incrementando la versatilidad del sistema.¹¹



Esquema 3: (i) MeOH, t.a.; (ii) acetona, *t*-BuO, t.a.; (iii) Metil-2-oxociclopentanocarboxilato, Na₂CO₃, cloroformo, Ar, 45° C, 4h; (iv) piperazina, cloroformo, t.a., 20h; (v) NH₂Cy, cloroformo, Ar, t.a.

Mucho más escasos son los ejemplos de compuestos Ru-*vdpp* que experimentan adiciones de este tipo. En uno de estos se ha podido comprobar que en presencia de HPhPh_2 , la *vdpp* da lugar al ligando fosfina tridentado $(\text{PPh}_2)_2\text{-CHCH}_2\text{PPh}_2$. Por ejemplo, a partir de la síntesis del compuesto $[\text{RuCl}\{(\text{PPh}_2)_2\text{CHCH}_2\text{PPh}_2\}(\text{C}_5\text{H}_5)]$ **1**, y aprovechando la presencia del grupo PPh_2 libre, se pueden sintetizar una gran variedad de compuestos, incluyendo compuestos dimetálicos.¹⁷



Esquema 4: Ejemplos de adiciones en complejos de Ru

2.2 Ligando bupirimidina

Ciertos compuestos organometálicos de Ru (II) del tipo $[\eta^6\text{-areno}]\text{Ru}(\text{XY})\text{Z}_n$, dónde XY es un ligando bidentado quelato y Z es un grupo saliente, exhiben una actividad citotóxica prometedora contra células cancerígenas, incluyendo aquellas resistentes al cisplatino. La naturaleza del areno, el ligando quelatante y el grupo saliente pueden

¹⁷ Nawar, Nagwa; Smith, Anthony K.; Journal of Organometallic Chemistry (1995), 493(1-2), 239-42

tener gran influencia en la actividad citotóxica. Parece ser que la presencia de un ligando areno más hidrofóbico junto con la de un ligando lábil suele ir asociado con una actividad anti-cancerígena significativa. Además, se pueden bloquear las dos posiciones de coordinación restantes para evitar el intercambio con otros ligandos presentes en el medio, mediante la coordinación de un ligando bidentado: particularmente efectivos son aquellos ligandos que contienen grupos heterocíclicos N,N' como la bipyrimidina.¹⁸

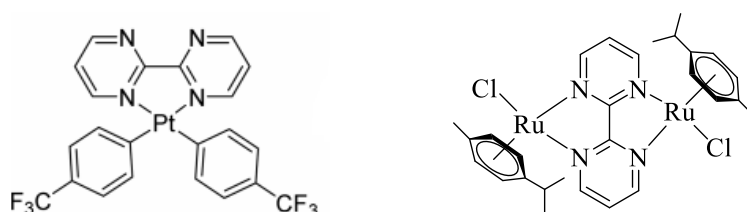


Fig 7: Ejemplos de ligandos bipyrimidina en compuestos organometálicos

3. Complejos semi-sándwich de Ru en Química Supramolecular

Cómo ya hemos comentado, una de las aplicaciones más prometedoras de los complejos de Rutenio está basada en sus propiedades antitumorales. En particular desde mediados de los años 90, los compuestos de rutenio tipo semi-sándwich han captado la atención de varios investigadores.

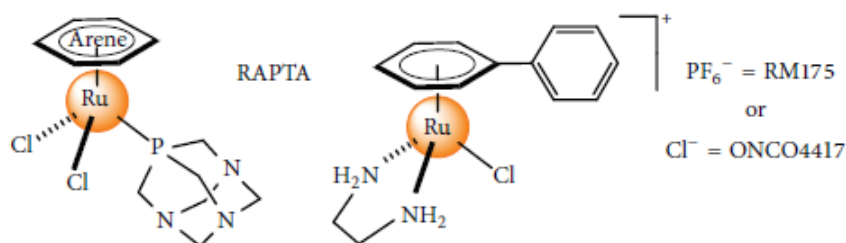


Fig 8: Compuestos semi-sándwich de Ru(II): RAPTA, RM175

¹⁸ Betanzos-Lara, Soledad; Novakova, Olga; Deeth, Robert J.; Pizarro, Ana M.; Clarkson Guy J.; Liskova, Barbora; Brabec, Viktor; Sadler, Peter J.; Habtemariam, Abraha.; Journal of Biological Inorganic Chemistry (2012), 17, 1033-1051

Los dos ejemplos más paradigmáticos, tanto *in vitro* (RM175) como *in vivo* (RAPTA) son los que aparecen en la figura. Los compuestos RAPTA son inactivos contra los tumores primarios, pero parecen reducir el número y peso de las células de la metástasis. En el caso del RM175, este muestra niveles altos de toxicidad contra las células cancerígenas, afectando al ADN, resultando en la apoptosis.

Aparte de su actividad, una de las principales características de estos compuestos es su baja toxicidad lo que constituye una gran ventaja dado que la mayoría de los medicamentos inorgánicos destinados a ese tipo de terapias tienen notables efectos adversos sobre las células normales.

Una nueva vía para conseguir alta actividad con baja toxicidad es el uso de metalo-ensamblajes de Ru-areno como posibles medicamentos para terapias contra el cáncer. Pero para ser eficientes, estos metalo-ensamblajes deben exhibir cierta estabilidad para conseguir una liberación controlada de estos medicamentos en el cuerpo. Además, la presencia de los "bloques de construcción" de Ru-areno sólo puede ser beneficiosa si se obtiene la selectividad apropiada para las células cancerígenas.

El primer metalo-rectángulo de Ru-areno fue sintetizado por Yan et al. en 1997. Durante 10 años, la simple estrategia de hacer reaccionar el cation dinuclear ($[\{(p\text{-cymene})\text{Ru}(\text{MeOH})\}_2(\text{ox})]^{2+}$) con el ligando 4,4'-bipirimidina para formar metalo-ensamblajes no llamó mucho la atención; sin embargo, ahora es uno de los métodos escogidos para formar este tipo de estructuras.

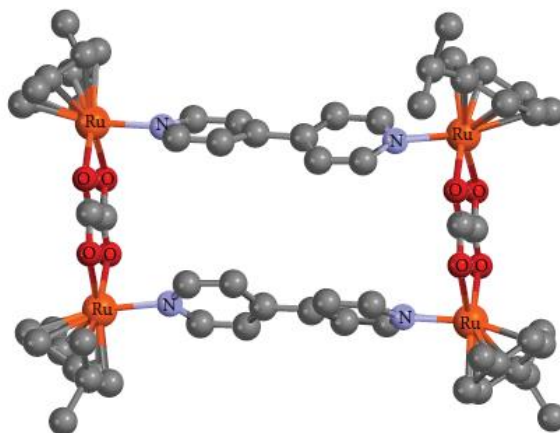


Fig 9: Estructura molecular del primer metalo-rectángulo de Ru-areno, $[\text{Ru}(p\text{-cimeno})_4(\text{ox})_2(\text{bipy})_2]^{4+}$.

Tras varios estudios, se sugirió que el tamaño y la naturaleza de los conectores son factores importantes, así como la carga y la lipoficidad del ensamblaje; sin embargo, remplazar la unidad de Ru-areno por otro compuesto tipo semi-sándwich no tiene apenas impacto en la actividad. De todas maneras, los parámetros que dictan la actividad biológica de estos metalo-rectángulos aún no están claros.

Paralelamente al desarrollo de los metalo-rectángulos, se prepararon metalo-ensamblajes tridimensionales siguiendo la misma estrategia, simplemente remplazando los ligandos bidentados por tridentados o tetradentados. Por ejemplo, combinando ligandos oxalato, que actúan como puente entre dos centros metálicos, con paneles tridentados de 2,4,6-tris(piridin-4-il)-1,3,5-triazina (tpt) se obtienen metalo-prismas en excelentes rendimientos.

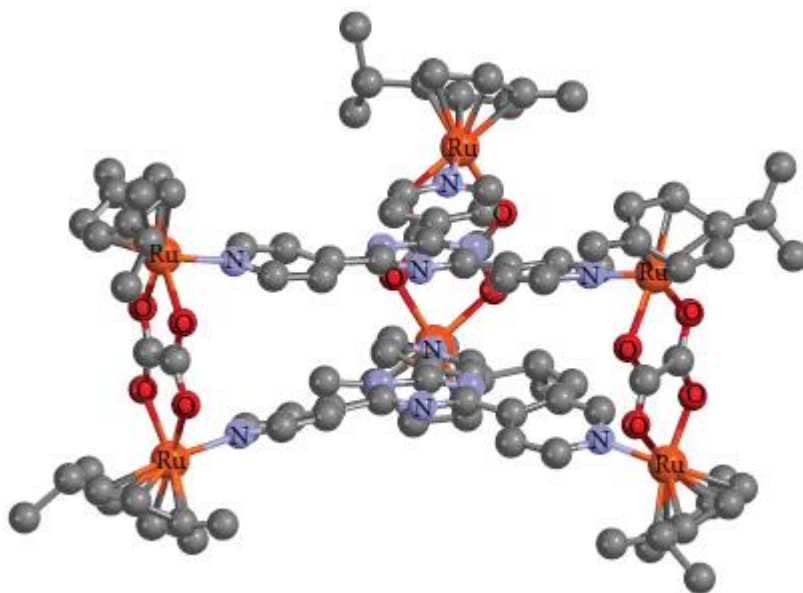


Fig 10: Estructura molecular de metalo-prisma de Ru-areno, $[Ru_6(p\text{-cimeno})_6(ox)_3(tpt)_2]^{6+}$

Por definición, un metalo-prisma se compone de seis centros metálicos conectados por dos paneles tridentados y tres ligandos puente bidentados.

Desafortunadamente, no es posible introducir moléculas en la cavidad de estos compuestos debido a las fuertes interacciones π -stacking entre los paneles tpt. Por esa razón es necesaria una mayor distancia entre los átomos de Ru que permita encapsular una molécula.

Se estudió la encapsulación del pireno en distintos metalo-rectángulos (Fig 10). En el caso del metalo-rectángulo más pequeño, (a), no se observa interacción entre el metalo-rectángulo y el pireno. La interacción existe en los otros casos pero mediante distintos mecanismos, en el caso del metalo-rectángulo de tamaño medio, (b), las interacciones ocurren fuera del rectángulo, mientras que en el de mayor tamaño, (c), la molécula de pireno se encontró dentro de la cavidad hidrofóbica del metalo-rectángulo, dando lugar a un sistema "host-guest".¹⁹

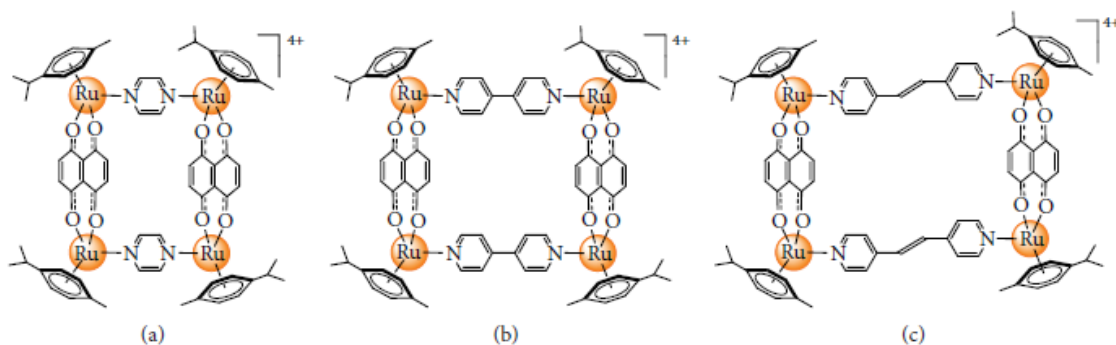


Fig 11: Estructuras moleculares de metalo-rectángulos de Ru-areno: a) $[\text{Ru}(p\text{-cimeno})_4(\text{pirazina})_2(\text{dhnq})_2]^{4+}$, b) $[\text{Ru}_4(p\text{-cimeno})_4(4,4'\text{-bipiridina})_2(\text{dhnq})_2]^{4+}$, c) $[\text{Ru}_4(p\text{-cimeno})_4(1,2\text{-bis}(4\text{-piridil})\text{etileno})_2(\text{dhnq})_2]^{4+}$.

¹⁹ Therrien, Bruno; Furrer, Julien; Advances in Chemistry. (2014), 589686/1-589686/20

Existen pruebas que demuestran que los complejos metálicos son candidatos muy prometedores para las terapias contra el cáncer. Por ejemplo, aquellos complejos que contienen platino como cisplatino, se han usado para tratar varios tipos de cáncer como el de ovario, estómago y colón. Uno de los mecanismos que explica como los complejos de Pt inhiben el crecimiento de las células cancerígenas es que dichos complejos provocan que el ADN sea incapaz de repararse o replicarse. Sin embargo, los complejos de platino tienen severos efectos secundarios y generan células resistentes al tratamiento, limitando su efectividad. Es por esto que se comenzaron a emplear los complejos de Ru como alternativa a los complejos de Pt ya que pueden inhibir células tumorales a través de un mecanismo similar al que utiliza el cisplatino. Además, se ha demostrado que son potentes inhibidores del crecimiento para varios tipos de células cancerígenas como las del melanoma, ovario y mama, al tiempo que parecen tener menores efectos adversos. Muchos de los complejos en estudio actualmente son del tipo semi-sándwich, tal y como se ha comentado en la introducción de este trabajo, que resultan muy versátiles dada la posibilidad de variar los ligandos unidos al metal al tiempo que se pueden funcionalizar éstos de una manera casi infinita, lo que repercute drásticamente en su actividad.²⁰

Como hemos visto en la introducción, se escogió el ligando vdpp por su gran interés ya que su reactividad es diferente dependiendo de si se encuentra coordinada o no a un centro metálico, siendo limitada cuando se encuentra en su forma libre y aumentando cuando sí lo está, siendo susceptible en este caso de sufrir ataques nucleófilos y de esa manera tener la posibilidad de preparar una amplia biblioteca de compuestos que de otra forma no se podrían sintetizar.²¹ Por lo tanto, esta estrategia sintética puede ser muy útil para sintetizar una gran cantidad de complejos con variaciones estructurales que pueden ser relativamente grandes, si se escogen nucleófilos de naturaleza muy distinta, o muy pequeñas, si éstos son similares estructuralmente. De esta manera se puede hacer primero un "screening" amplio de las propiedades antiproliferativas de los complejos para

²⁰ Iida, Joji; Bell-Loncella, Elisabeth T.; Purazo, Marc L.; Lu, Yifeng; Dorchak, Jesse; Clancy, Rebecca; Slavik, Julianna; Cutler, Mary Lou; Shriver, Craig D; *Journal of Translational Medicine*. (2016), 14, 48/1-48/10.

²¹ Tejido, Berta; Fernandez, Alberto A.; Lopez-Torres, Margarita; Suarez, Antonio; Vila, Jose M.; Mosteiro, Roberto; Fernandez, Jesus J; *Organometallics*. (2002), 21, 1304-1307

luego afinar con pequeñas variaciones la actividad de aquellos compuestos que resulten más prometedores.

Por otro lado, el reto que existe hoy en día en los tratamientos anti-cáncer es el desarrollo de medicamentos específicos para poder evitar el deterioro de las células normales. Los metalo-ensamblajes han empezado a llamar mucho la atención como posibles sistemas de transporte para medicamentos. Estas cajas moleculares han sido utilizadas para encapsular moléculas "guest" con el fin de proteger moléculas sensibles o inestables, reconocer y atrapar moléculas "guest" específicas o actuar como microreactores para reacciones específicas. Por otro lado, si además de las posibilidades de la caja de actuar como transporte de moléculas activas, el propio macrociclo contuviera centros metálicos activos por sí mismos se estaría utilizando una doble estrategia para el ataque de los tumores.²²

Por tanto, los objetivos de este trabajo son los siguientes:

- ✓ Sintetizar el compuesto precursor Ru-*vdpp*, haciendo reaccionar el compuesto de partida $[\text{Ru}(p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$ con el ligando *vdpp* en presencia de triflato de plata.
- ✓ Llevar a cabo reacciones de adición nucleófila al doble enlace de la *vdpp* de diferentes hidrazidas: hidrazida benzoica, furano-2-carbohidrazida e isoniazida.
- ✓ Sintetizar metalo-rectángulos de Ru-areno, en los que las esquinas están formadas por fragmentos de $\text{Ru}(p\text{-cimeno})$ unidas mediante ligandos 2,2'-bipirimidina.

²² Therrien, Bruno; Furrer, Julien; *Advances in Chemistry*. (2014), 589686/1-589686/20

1. Reactivos y disolventes

1.1.1 Reactivos

- ✓ Tetraclobis(*p*-cimeno)dirutenio (II) (Johnson Matthey 32.70% en rutenio)
- ✓ 1,1-bisdifenil(fosfino)eteno (vdpp) (Aldrich, 98%)
- ✓ Trifluorometanosulfonato de plata (AgCF_3SO_3) (Alfa Aesar, 98%)
- ✓ Hexafluorofosfato potásico (ACROS Organics 99%)
- ✓ 2,2-bipirimidina (Sigma Aldrich, 97%)
- ✓ Hidrazida benzoica (Sigma Aldrich, 98%)
- ✓ Furano-2-carbohidrazida (Sigma Aldrich, 98%)
- ✓ Isoniazida (Sigma Aldrich, 99%)

1.1.2 Disolventes

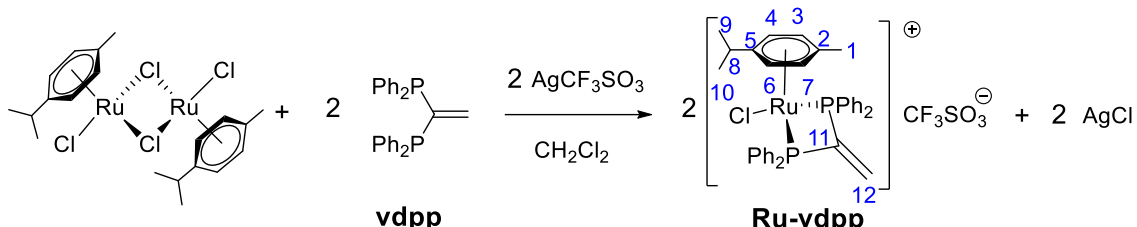
- ✓ Diclorometano (Panreac, 99.8%)
- ✓ Cloroformo (Panreac, 99.9%)
- ✓ Dietiléter (Panreac 99.7%)
- ✓ Acetona (Panreac 99.%)
- ✓ Acetona deuterada (Euriso-top. 99.8% D)
- ✓ DMSO deuterado (Euriso-top, 99.80 % D)

Cuando sea necesario trabajar bajo atmósfera inerte y en condiciones anhidras, el diclorometano y el cloroformo se someterán a reflujo en atmósfera de nitrógeno en presencia de pentóxido de fósforo como agente desecante para obtener los disolventes totalmente secos.

Por otro lado, al preparar los tubos de RMN se utilizaran como disolvente DMSO- d_6 o acetona deuterada dependiendo del producto que queramos analizar.

2. Síntesis de los compuestos

2.1 Síntesis del precursor



	Masa (mg)	Pm (g/mol)	mmol	Nºeq
[RuCl₂(p-cimeno)]₂	200.4	609.76	0.328	1
AgCF₃SO₃	168.1	256.93	0.654	2
vdpp	260.0	396.41	0.656	2
Ru-vdpp	-	816.22	0.655	2

Se pesa la sal metálica y se introduce en un balón Schlenk (50 cm³). Se tapa el balón y con ayuda de una jeringa se introduce el disolvente seco (10 ml) en el balón a través del séptum. Mientras se purga el balón con nitrógeno se añade la cantidad necesaria de triflato de plata y se purga unos minutos más. A continuación se tapa el balón con papel de aluminio para evitar la descomposición, ya que la plata (I) es fotosensible. La mezcla se somete a agitación durante dos horas, obteniendo una disolución de tono anaranjado con un precipitado amarillo en el fondo del balón que corresponde al cloruro de plata (en caso de no haber cubierto el balón correctamente la disolución sería roja). (*disolución 1*)

Se pesa la vdpp y se introduce en otro balón Schlenk (50 cm³). Luego se transfiere la disolución 1 hasta el balón que contenía la vdpp mediante una cánula y con ayuda de presión positiva de nitrógeno. De esta manera la reacción ocurre en ausencia de aire y es fácil separar el precipitado de la disolución. Se mantiene en agitación durante 16 horas.

Al día siguiente se observa que la disolución tiene un tono rojizo apreciándose un tono amarillo por los bordes del balón.

A medida que añadimos el Et₂O a la disolución anterior precipita un sólido amarillo que se separa por filtración a vacío.

Una vez filtrado, disolvemos el sólido amarillento en la mínima cantidad de acetona. Cuando está disuelto vamos añadiendo Et₂O poco a poco hasta que empezamos a ver una turbidez en el fondo del balón y observamos que a medida que echamos las últimas gotas de éter salpica un líquido amarillo. Se deja reposar unos minutos; se filtra y se seca a vacío.

Obtenemos un rendimiento del 80%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO, δ ppm, J Hz): δ=7.60 m (20H_{Ph-fosfina}), 7.04 (m, 2H, H₁₂), 6.40, 6.26 (d, 4H, ³J(H₃/H₄)=6.1, H₃/H₇, H₄/H₆), 2.20 (m, 1H, ³J(H₉/H₈)=6.98, H₈), 1.38 (s, 3H, H₁), 0.85 (d, 6H, ³J(H₈/H₉)=6.90, H₉/H₁₀).

¹³C-RMN (500 MHz, DMSO, δ ppm, J Hz): δ= 151.66 (t, ¹J(PC₁₁) = 27.73, C₁₁), 139.02 (t, ²J(PC₁₂) = 8.23, C₁₂), 133.66, 132.78 (tv, ²J(PC_o)=4.94, 5.16, C_o), 132.26, 131.74 (s, C_p), 129.83, 128.65 (tv, ³J(PC_m)=5.43, 5.70, C_m), 129.84, 125.55 (tv, ¹J(PC_{ipso})=28.01, C_{ipso}), 122.27, 119.72 (C₂, C₅), 92.56, 91.74 (C₃/C₇, C₄/C₆), 30.85 (C₈), 22.23 (C₉, C₁₀), 17.90 (C₁).

³¹P-RMN (400 MHz, DMSO, δ ppm) δ= 17.92 (s)

MS-(ESI-Q-q-TOF) (m/z): 667.10 [M]⁺

IR-ATR (cm⁻¹): ν_{as}(SO₃) 1261f, ν_s(CF₃) 1222m, ν_{as}(CF₃) 1149m y ν_s(SO₃) 1029f.

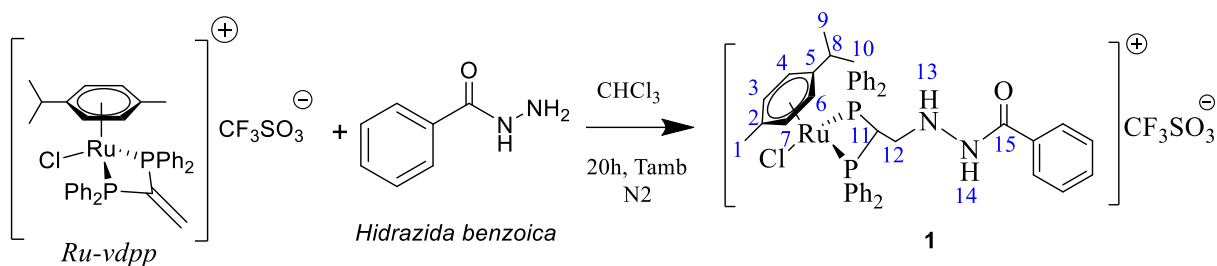
2.2 Síntesis de los compuestos por adición de derivados de hidracina

El procedimiento es similar para todas las adiciones.

Se pesa la cantidad correspondiente de Ru-*vdpp* y se introduce en un balón Schlenk (50 cm³). A través del séptum, y con ayuda de una jeringa, se introduce el cloroformo seco (10 ml). Mientras se purga la disolución se añade la cantidad correspondiente de hidracina y se mantiene la purga unos minutos más. Se mantiene agitando hasta el día siguiente.

La elaboración se puede llevar a cabo de dos maneras distintas dependiendo del producto. En todos los casos se llevará la disolución a sequedad; si se obtiene un aceite, como es el caso de los productos **1** y **2**, se añade un poco de Et₂O y se tritura con la espátula para romperlo y favorecer la aparición del sólido que posteriormente se llevará a la línea de vacío tras su filtración. Por otro lado, se llevará a cabo la recristalización (mismo método que el utilizado en el precursor) en caso de obtener un sólido en lugar de un aceite.

Hidrazida benzoica



	Masa (mg)	Pm (g/mol)	mmol	N°eq
Ru-<i>vdpp</i>	80	612.38	0.131	1
Ligando 1	35.54	136.15	0.261	2
Producto 1	-	967.40	0.131	1

Se obtuvo un sólido amarillo oscuro con un rendimiento del 33%

¹H-RMN (400 MHz, DMSO, δ ppm, J Hz): δ =9.98 (d, 1H, $^3J(\text{H}_{13}/\text{H}_{14})=4.4$ Hz, H₁₄), 7.66 (m, 20H_{Ph-fosfina}+ 5H_{Ph-adición}), 6.61, 6.45 (d, 4H, $^3J(\text{H}_3/\text{H}_4)=6.2$, H₃/H₇, H₄/H₆), 5.76 (m, 1H, H₁₃), 5.23 (m, 1H, H₁₁), 2.78 (m, 2H, H₁₂), 2.63 (m, 1H, H₈), 1.66 (s, 3H, H₁), 0.98 (d, 6H, $^3J(\text{H}_8/\text{H}_9)=6.8$ Hz, H₉, H₁₀).

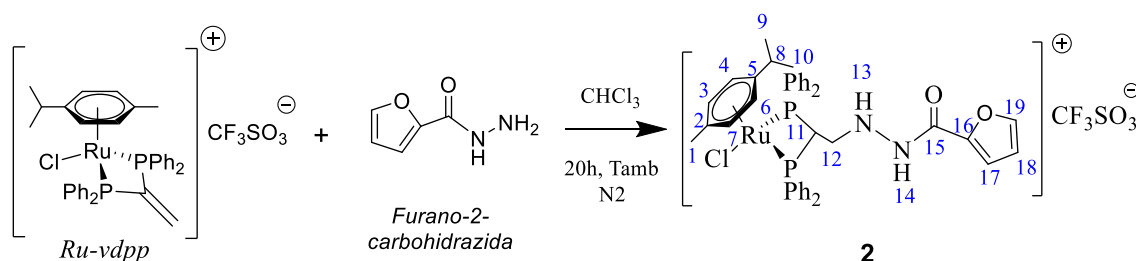
¹³C-RMN (500 MHz, DMSO, δ ppm, J Hz): δ = 167.77 (C₁₅), 134.95, 133.28 (tv, C_o), 132.64, 131.30 (s, C_p), 129.49, 128.58 (tv, C_m), 130.85, 127.70 (tv, C_{ipso}), 118.07, 104.87 (C₂,C₅), 94.25, 89.62 (C₃/C₇, C₄/C₆), 53.40 (C₁₁), 51.21 (C₁₂), 31.57 (C₈), 22.55 (C₉/C₁₀), 17.93 (C₁).

³¹P-RMN (400 MHz, DMSO, δ ppm) δ = 23.20 (s)

MS-(ESI-Q-q-TOF) (m/z): 803.16 [M]⁺

IR-ATR (cm⁻¹): $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_3)$ 1254f, $\nu_{\text{s}}(\text{CF}_3)$ 1223m, $\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$ 1151m y $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_3)$ 1028f.

Furano-2-carbohidrazida



	Masa (mg)	Pm (g/mol)	mmol	Nºeq
Ru-vdpp	80	612.38	0.131	1
Ligando 2	18.62	142.11	0.131	1
Producto 2	-	958.33	0.131	1

Se obtuvo un sólido amarillo oscuro con un rendimiento del 37%

^1H -RMN (400 MHz, DMSO, δ ppm, J Hz): δ = 9.88 (d, 1H, $^3J(\text{H}_{13}/\text{H}_{14})=4.1$ Hz, H_{14}), 7.62 (m, 20 $\text{H}_{\text{Ph-fosfina}}$ + $\text{H}_{19\text{furan}}$), 6.60, 6.44 (d, 4H, $^3J(\text{H}_3/\text{H}_4)=6.2$, H_3/H_7 , H_4/H_6 + $\text{H}_{17}, \text{H}_{18}$ furano), 5.70 (q, 1H, $^3J(\text{H}_{14}/\text{H}_{13}$, $\text{H}_{12}/\text{H}_{13})=5.0$ Hz, H_{13}), 5.18 (m, 1H, H_{11}), 2.74 (m, 2H, H_{12}), 2.61 (m, 1H, H_8), 1.64 (s, 3H, H_1), 0.97 (d, 6H, $^3J(\text{H}_8\text{H}_9)=6.8$ Hz, $\text{H}_9, \text{H}_{10}$).

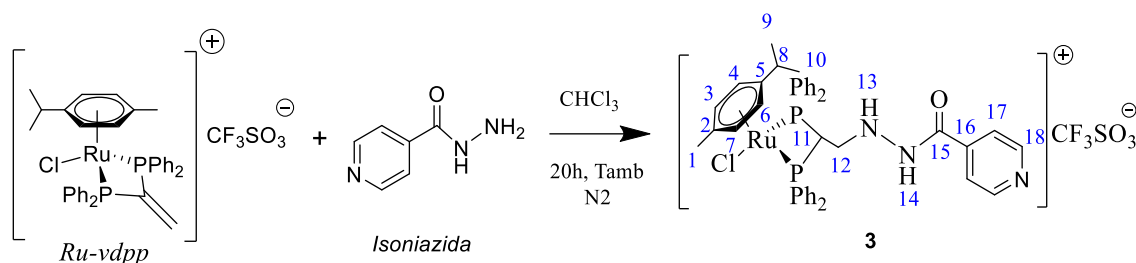
^{13}C -RMN (500 MHz, DMSO, δ ppm, J Hz): δ = 158.41 (C_{15}), 1467.09 (C_{16}), 145.88 (C_{19}), 134.94, 133.27 (tv, C_o), 132.63, 131.30 (s, C_p), 129.46, 128.55 (tv, C_m), 130.81, 127.70 (tv, C_{ipso}), 118.26, 104.76 (C_2, C_5), 114.47, 112.29 ($\text{C}_{17}, \text{C}_{18}$), 94.16, 89.67 ($\text{C}_3/\text{C}_7, \text{C}_4/\text{C}_6$), 53.12 (C_{11}), 51.25 (C_{12}), 31.35 (C_8), 22.58 ($\text{C}_9, \text{C}_{10}$), 17.84 (C_1).

^{31}P -RMN (400 MHz, DMSO, δ ppm) δ = 23.21 (s)

MS-(ESI-Q-q-TOF) (m/z): 793.14 [M] $^+$

IR-ATR (cm^{-1}): $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_3)$ 1255f, $\nu_{\text{s}}(\text{CF}_3)$ 1223m, $\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$ 1150m y $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_3)$ 1028f.

Isoniazida



	Masa (mg)	Pm (g/mol)	mmol	N°eq
Ru-vdpp	70	612.38	0.114	1
Ligando 3	15.63	137.14	0.114	1
Producto 3	-	968.39	0.131	1

Se obtuvo un sólido naranja-amarillento con un rendimiento del 41%

¹H-RMN (400 MHz, DMSO, δ ppm, J Hz): δ= 10.18 (d, 1H, ³J(H₁₃/H₁₄)=4.3 Hz, H₁₄), 8.70 (m, 2H, H₁₈), 7.62 (m, 20H_{Ph-fosfina}+ 2H_{piridina}), 6.59, 6.44 (d, 4H, ³J-(H₃/H₄)=6.3, H₃/H₇, H₄/H₆), 5.86 (q, 1H, ³J-(H₁₄/H₁₂)=5.3 Hz, H₁₃), 5.22 (m, 1H, H₁₁), 2.77 (m, 2H, H₁₂), 2.62 (m, 1H, H₈), 1.65 (s, 3H, H₁), 0.96 (d, 6H, ³J(H₈/H₉)=6.9 Hz, H₉, H₁₀).

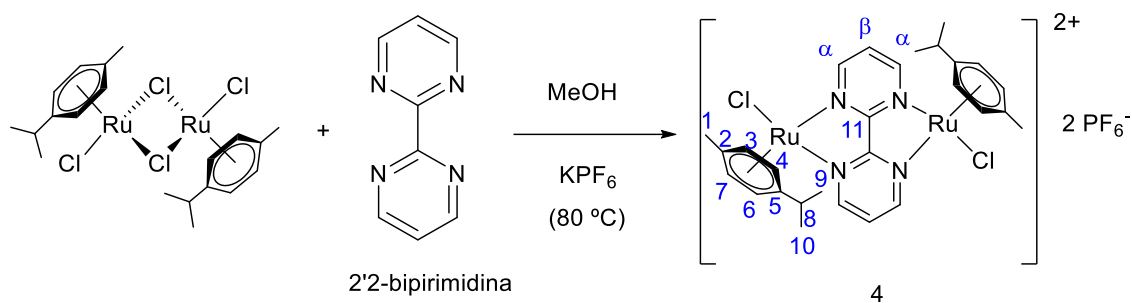
¹³C-RMN (500 MHz, DMSO, δ ppm, J Hz): δ= 165.15 (C₁₅), 150.80 (C₁₈), 140.34 (C₁₆), 134.97, 133.25 (tv, C_o), 132.69, 131.32 (s, C_p), 129.47, 128.59 (tv, C_m), 130.81, 127.65 (tv, C_{ipso}), 121.55 (C₁₇), 118.10, 104.93 (C₂, C₅), 94.28, 89.52 (C₃/C₇, C₄/C₆), 53.09 (C₁₁), 51.11 (C₁₂), 31.39 (C₈), 22.49 (C₉,C₁₀), 17.97 (C₁).

³¹P-RMN (400 MHz, DMSO, δ ppm) δ= 23.14 (s)

MS-(ESI-Q-q-TOF) (m/z): 804.16 [M]⁺

IR-ATR (cm⁻¹): ν_{as}(SO₃) 1252f, ν_s(CF₃) 1223m, ν_{as}(CF₃) 1152m y ν_s(SO₃) 1028f.

2.3 Síntesis del compuesto dinuclear de rutenio



	Masa (mg)	Pm (g/mol)	mmol	Nº eq
[RuCl ₂ (<i>p</i> -cimeno)] ₂	122.3	609.76	0.201	1
2,2'-bipirimidina	31.7	158.16	0.201	1
KPF ₆	77.7	184.07	0.422	2
Producto 4	-	989.58	0.201	1

Se pesan las cantidades adecuadas de $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$ y de la bupirimidina y se introducen en un balón de fondo redondo (100 ml) al que se añade metanol, alrededor de 15ml. Luego se coloca el balón en una placa calefactora a una temperatura de 80°C y se deja agitando hasta que se estabiliza la temperatura.

Tras unos minutos, se añade la cantidad necesaria de hexafluorofosfato potásico a la disolución y se mantiene la agitación y la temperatura hasta el día siguiente. El balón debe permanecer tapado.

Al día siguiente, se apaga la placa y se deja enfriar la disolución. Después se filtra el compuesto y se observa un filtrado de color marrón oscuro mientras que el sólido retenido en la placa tiene un color rojo intenso.

Si es necesario la purificación posterior, se realiza la recristalización del compuesto de la misma manera que la descrita en la síntesis del precursor.

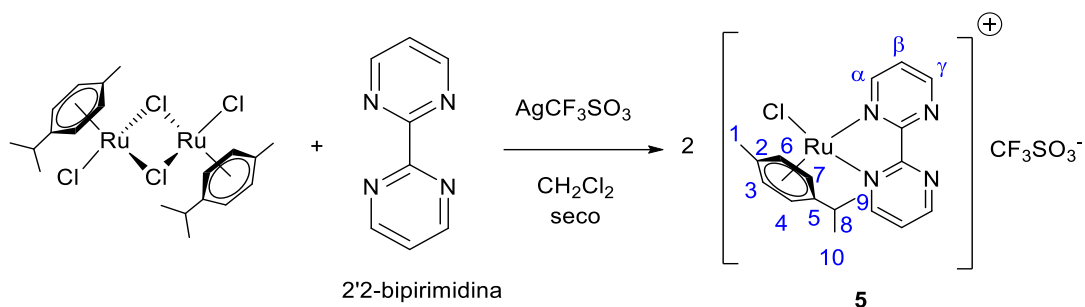
Se obtiene un rendimiento del 72%.

^1H -RMN (400 MHz, Acetona- d_6 , δ ppm, J Hz): 10.20 (d, 4H, $^3J(\text{H}_\alpha/\text{H}_\beta)=5.7$ Hz, H_α), 8.46 (t, 2H, H_β), 6.50, 6.27 (d, 8H, $^3J(\text{H}_3/\text{H}_4)=6.4$, H_3/H_7 , H_4/H_6), 2.88 (sep, 2H, $^3J(\text{H}_8/\text{H}_9)=6.9$ Hz, H_8), 2.35 (s, 6H, H_1), 1.14 (d, 12H, $\text{H}_9, \text{H}_{10}$).

^{13}C -RMN (500 MHz, Acetona- d_6 , δ ppm, J Hz): $\delta=$ 164.96 (C_α), 162.62 (C_{11}), 127.95 (C_β), 109.27, 106.06 (C_2, C_5), 86.61, 85.07 (C_3/C_7 , C_4/C_6), 31.94 (C_8), 22.42 ($\text{C}_9, \text{C}_{10}$), 19.02 (C_1).

^{31}P -RMN (400 MHz, Acetona- d_6 , δ ppm): $\delta=$ -144.82 (sep, PF_6^-)

2.4 Síntesis del compuesto mononuclear de rutenio



	m(mg)	Pm(g/mol)	mmol	Nº eq
$[\text{RuCl}_2(\textit{p}\text{-cimeno})]_2$	150.4	609.76	0.247	1
2,2-bipirimidina	77.8	158.16	0.494	2
AgCF_3SO_3	126.5	256.94	0.494	2
Producto 5	-	541.02	0.494	2

La síntesis del producto 5 es muy similar a la del precursor, ambas tienen lugar bajo atmósfera inerte.

En primer lugar, se pesa la cantidad necesaria de compuesto de partida y se introduce en un balón Schlenk (50 cm^3). A continuación añadimos alrededor de 10 ml de CH_2Cl_2 seco con ayuda de una jeringa y agitamos para que quede bien disuelto. Mientras se purga la disolución con N_2 se añade la cantidad correspondiente de triflato de plata y se cubre el balón con papel de aluminio. Se mantiene la purga unos minutos más y a continuación se deja agitando durante dos horas.

Se pesa la 2,2-bipirimidina y se introducen en otro balón Schlenk (50 cm^3). Luego se transfiere la disolución hasta el balón que contiene la bipirimidina mediante una cánula y con ayuda de presión positiva de nitrógeno y se mantiene agitando 3 días.

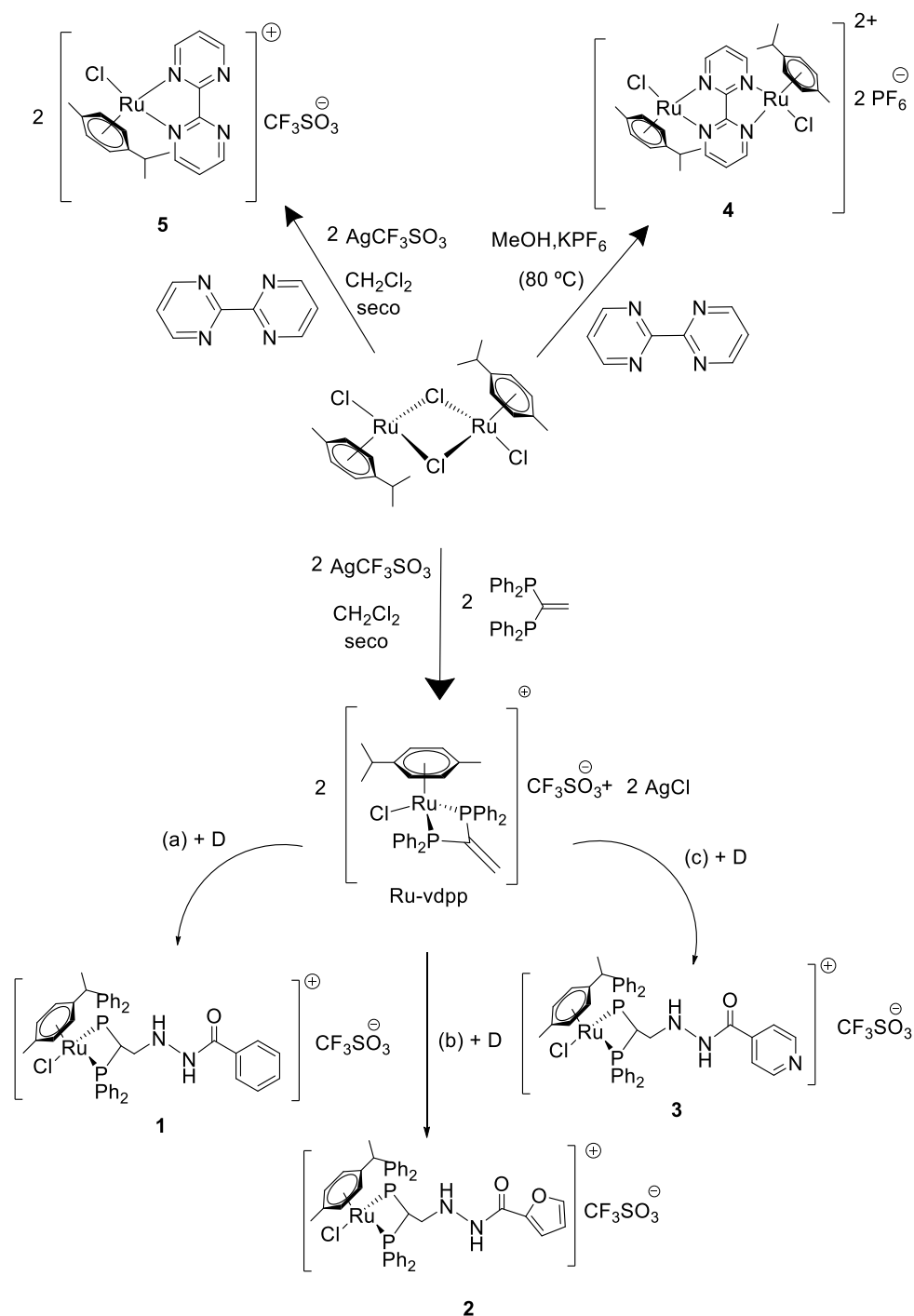
Al tercer día, se filtra la disolución y se observa un filtrado de color amarillo al que se le añade Et_2O . Como consecuencia se forma un aceite marrón en la disolución amarilla. Se elimina el disolvente en el rotavapor y posteriormente se mete en la línea de vacío para obtener nuestro sólido en forma de espuma amarilla.

Se obtiene un rendimiento del 75%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO, δ ppm, J Hz): δ= 9.87 (dd, 2H, ³J(H_α/H_β)=5.7 Hz, ⁴J(H_α/H_γ)= 2.0 Hz, H_α), 9.33 (dd, 2H, ³J(H_γ/H_β)=4.8 Hz, H_γ), 8.05 (dd, 2H, H_β), 6.32, 6.10 (d, 4H, ³J(H₃/H₄)=6.3, H₃/H₇, H₄/H₆), 2.75 (sep, 1H, ³J(H₈/H₉)=6.9 Hz, H₈), 2.15 (s, 3H, H₁), 1.08 (d, 6H, ³J(H₉/H₈)= 7.0 Hz, H₉,H₁₀).

MS-(ESI-Q-q-TOF) (m/z): 429.04 [M]⁺

2.5 Esquema de reacción



Esquema 5: (a): 2 eq Hidrazida benzoica, (b): 1 eq Furano-2-carbohidrazida, (c) 1 eq Isoniazida; **D:** CHCl₃ seco, 20h, Tamb

1. Diferentes técnicas empleadas para la caracterización.

1.1 Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

Para caracterizar los diferentes compuestos de este trabajo nos centraremos principalmente en la espectroscopía de resonancia magnética nuclear, dentro de la cual podemos destacar las técnicas de RMN- ^1H , $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ y $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$.

El **RMN- ^1H** nos permite deducir la estructura del esqueleto carbonado observando los entornos magnéticos de los núcleos de hidrógeno. En este caso, nos permite determinar la presencia de los diferentes ligandos en el complejo así como saber si la adición nucleófila se ha producido.

La técnica de **RMN- $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$** complementa a la de ^1H y se diferencia en la determinación del entorno magnético de los núcleos de carbono. Esta técnica es menos sensible que la de ^1H . Sin embargo, será muy útil para confirmar la adición de los diferentes ligandos ya que observaremos el desplazamiento de la señal del carbono cuaternario perteneciente al doble enlace del precursor.

Por otro lado, utilizaremos el **RMN- $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$** la cual es menos sensible que la de ^1H pero más sensible que la de ^{13}C . En nuestro caso podremos observar si ambos átomos de fósforo son equivalente y si se encuentran coordinados al átomo de rutenio y así confirmar que la vdpp actúa como ligando bidentado quelato.

1.2 Espectroscopía de masas-ESI

Esta técnica se basa en la obtención de iones a partir de moléculas orgánicas en fase gaseosa; una vez obtenidos estos iones se separan de acuerdo con su masa y su carga, y finalmente se detectan por medio de un dispositivo adecuado.

En concreto utilizaremos la técnica de ionización por electrospray. Mediante la observación, principalmente del ión molecular $[\text{M}]^+$ podemos confirmar la estructura del compuesto. Asimismo el estudio del patrón isotópico de los diferentes picos permite determinar la presencia del átomo metálico ya que suele dar lugar a un patrón muy definido.

1.3 Espectrometría infrarroja-ATR

Esta técnica se basa en el hecho de que los enlaces químicos de las sustancias tienen frecuencias de vibración específicas, que corresponden a los niveles de energía de la molécula.

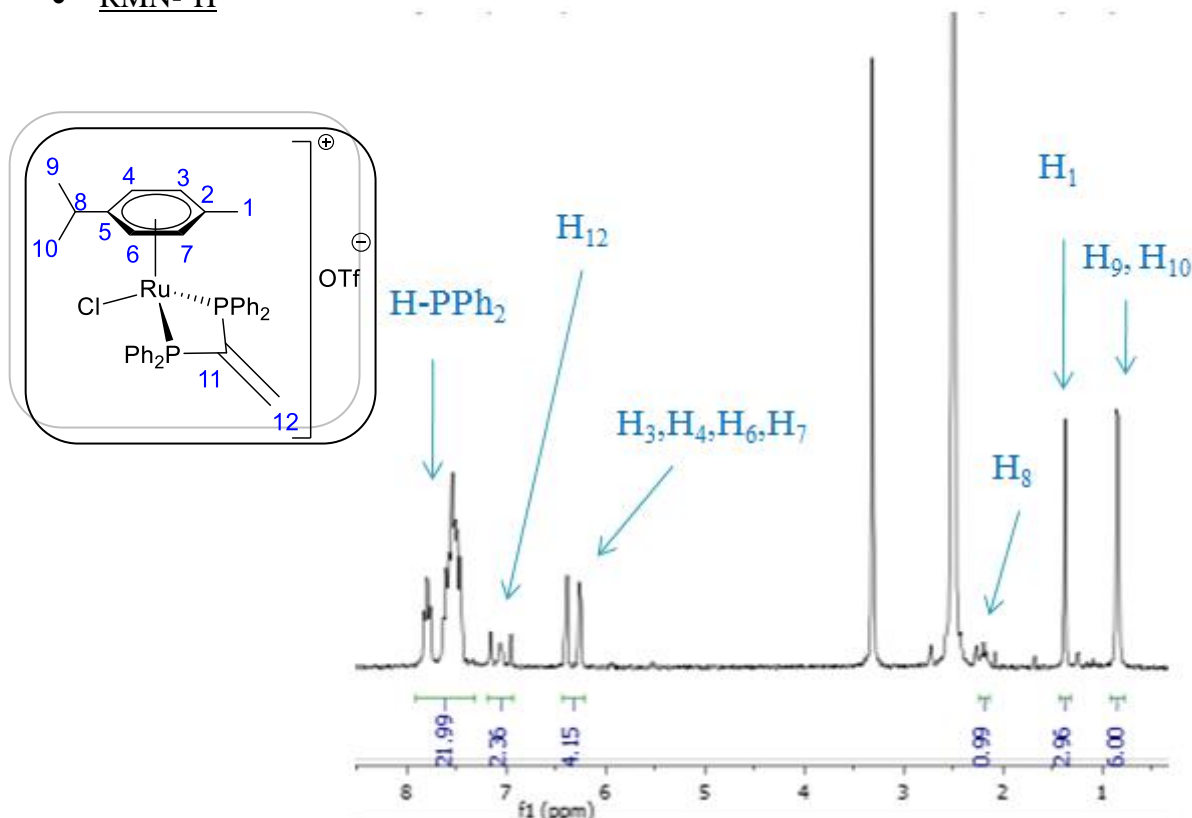
En este trabajo usaremos esta técnica para localizar las bandas referentes a los contraiones.

2. Estudio de los diferentes productos

2.1 Compuesto precursor (Ru-*vdpp*)

El espectro de RMN-¹H del compuesto de partida muestra un grupo de señales solapadas centradas a 7.60 ppm que integran por 20 hidrógenos correspondiente a los hidrógenos de los grupos fenilo unidos a los átomos de fósforo. A continuación tenemos una señal multiplete a 7.04 ppm que integra por dos hidrógenos y corresponde a los H₁₂ que se acoplan con los dos núcleos de ³¹P del ligando *vdpp*. Para el grupo *p*-cimeno observamos varias señales: alrededor de 6 ppm tenemos dos dobletes que integran por 4 hidrógenos y corresponde a H₃,H₄,H₆,H₇, que al acoplarse entre ellos dan un doblete cada par de hidrógenos (H₄ y H₆ un doblete y H₃ y H₇ el otro); a 1.38 ppm encontramos una señal singlete que integra por 3 hidrógenos que corresponden a los hidrógenos del grupo metilo en posición 1 y a 0.85 ppm tenemos una señal doblete que integra por 6 hidrógenos asignada a los metilos equivalente en posición 9 y 10 que se acoplan con el hidrógeno adyacente; a 2.20 ppm encontramos una señal multiplete que integra por 1 hidrógeno que se acopla con los 6 hidrógenos anteriores (H₈).

• RMN-¹H



Espectro RMN-¹H del precursor (Ru-vdpp)

En el espectro de RMN de ¹³C-¹H} del compuesto Ru-vdpp se pueden observar varias señales entre las que cabe destacar las señales del C₁₁ (151.66 ppm) y C₁₂ (139.02 ppm) que corresponden a los carbonos del doble enlace de la vdpp y que aparecen como tripletes a campo bajo, debido al efecto de los fósforos adyacentes.

En cuanto a los grupos fenilo de la fosfina podemos distinguir entre el carbono meta (C_m), para (C_p), orto (C_o) e ipso (C_{ipso}). Estos carbonos aparecen entre 125 y 133 ppm. Los C_m, C_o y C_{ipso} aparecen como tripletes virtuales debido al acoplamiento con los dos átomos de fósforo del ligando vdpp, sin embargo los C_p aparecen como singletes debido a que están demasiado alejados de los átomos de fósforo por lo que no se acoplan con estos.

La señal de todos estos carbonos aparecen dobladas, es decir, en el espectro aparecen señales de dos C_m , dos C_o , dos C_p y dos C_{ipso} . Esto se debe a que los fenilos de la vdpp son equivalentes dos a dos debido a un plano de simetría que atraviesa el centro del anillo *p*-cimeno, el átomo de Ru y el ligando Cl. Sin embargo, los dos fenilos más próximos a *p*-cimeno no son equivalentes a los más alejados.

En la imagen se muestra la estructura cristalina del catión de Ru-vdpp, obtenida por otro miembro del grupo, a fin de ilustrar lo anteriormente indicado.

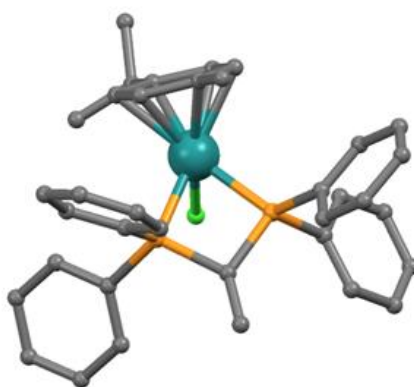


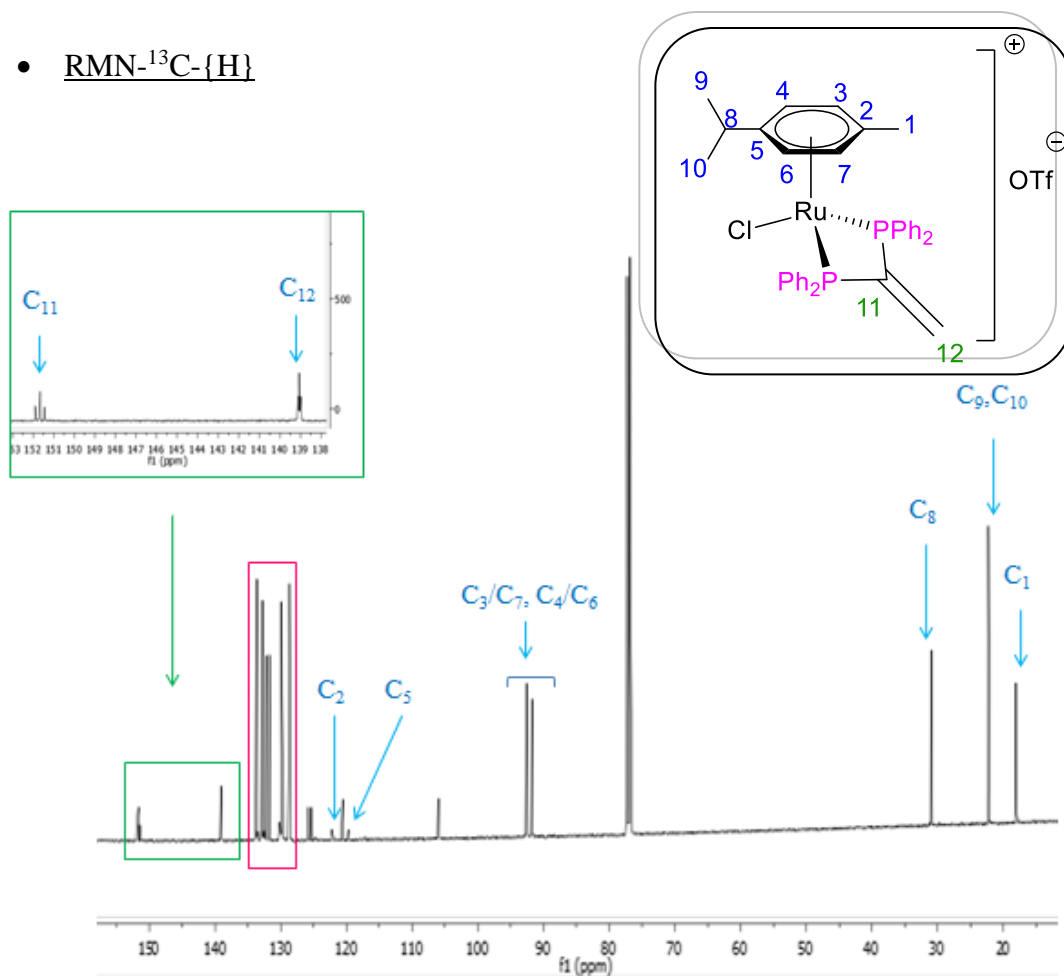
Fig 12: Estructura del catión de Ru-vdpp

También mencionar los carbonos cuaternarios C_2 y C_5 que aparecen a 122.27 y 119.72 ppm. A 92.56 y 91.74 ppm aparecen los C_3/C_7 y C_4/C_6 .

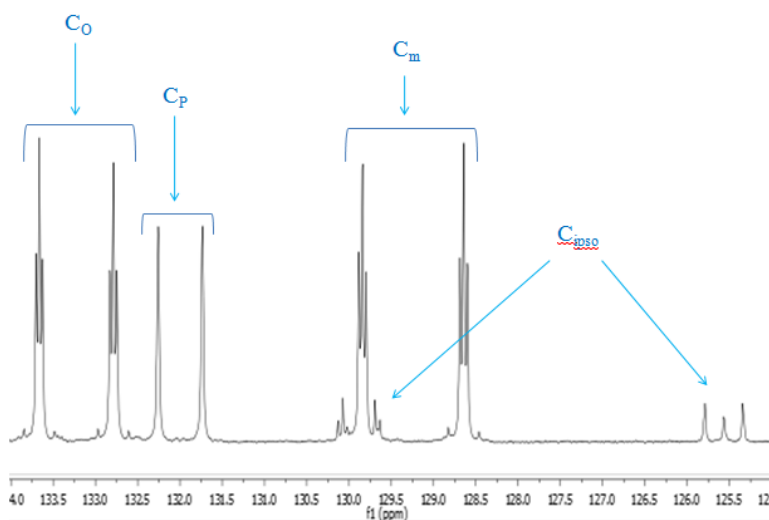
Las últimas señales del espectro corresponden a los grupos metilo, es decir, a los C_1 y C_9/C_{10} . Estas señales aparecen a 17.90 y 22.23 ppm, respectivamente.

Gracias a los espectros DEPT-135 se han podido identificar con mayor facilidad las señales de los carbonos ya que en estos espectros la señal de los carbonos cuaternarios desaparece y la de los carbonos secundarios cambia su orientación.

• $\text{RMN-}^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$



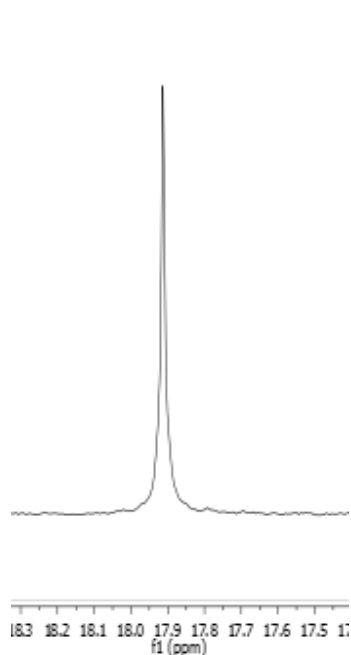
Espectro de $\text{RMN-}^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ del precursor



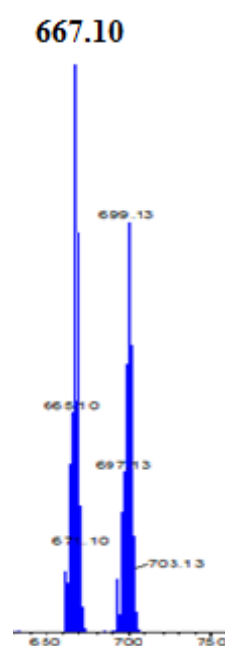
Espectro ampliado de $\text{RMN-}^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ de los fenilos de las fosfinas

En el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ podemos observar una única señal singlete que aparece a 17.92 ppm, lo que indica que los dos átomos de fósforo son equivalentes. Además, el desplazamiento químico indica que ambos fósforos se encuentran coordinados al átomo de rutenio y, por tanto, la fosfina actúa como ligando bidentado quelato.

Por otro lado en el espectro de masas podemos ver la señal del ión molecular a una relación m/z de 667.12, como era de esperar, tras la pérdida del contraión.

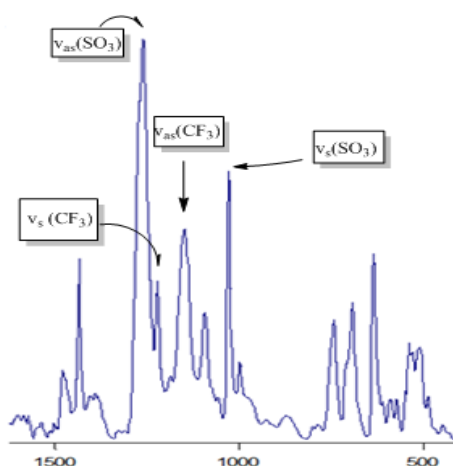


Espectro RMN- $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ del precursor



Espectro de masas del precursor

Gracias al espectro de IR del compuesto de partida podemos confirmar la presencia de triflato de plata como contraión debido a la existencia de las bandas características de dicha especie: $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_3)$ 1261, $\nu_{\text{s}}(\text{CF}_3)$ 1222, $\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$ 1149 y $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_3)$ 1029.



Espectro de IR del precursor

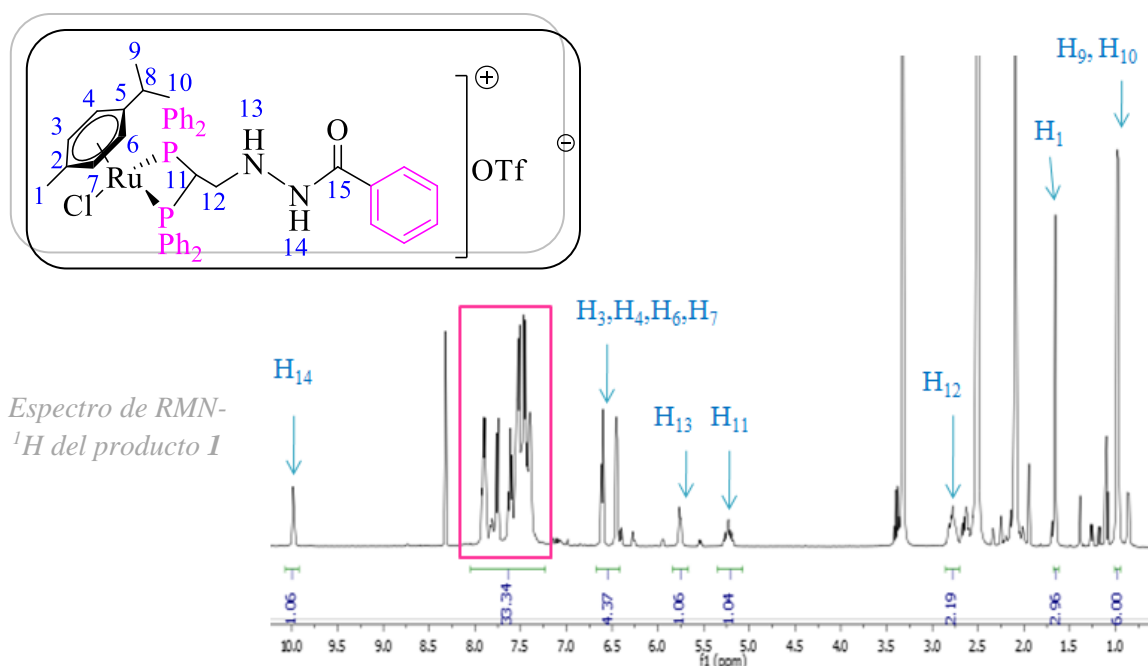
2.2 Adición de la hidrazida benzoica

En el espectro de RMN-¹H del producto de adición de la hidrazida benzoica podemos observar cómo la señal que aparecía a 7.04 ppm en el compuesto precursor y que correspondía a los protones del doble enlace de la vdpp, (H₁₂), desaparece. Dicha señal se ha desplazado a campo bajo, 2.78 ppm, debido a que, tras la adición de la hidrazida, los H₁₂ pasan a formar parte de un grupo saturado y a adoptar forma de multiplete debido al acoplamiento con los hidrógenos adyacentes y los átomos de fósforo. Además, es muy significativa la aparición de una señal a 5.23 ppm asignada a H₁₁ y que integra por un protón e indica que la adición se ha producido con éxito. Dicha señal aparece como un multiplete debido al acoplamiento que sufre con los dos átomos de fósforo y los H₁₂.

También podemos observar los hidrógenos unidos a los nitrógenos del grupo hidrazina, apareciendo a un desplazamiento de 9.98 ppm el que se encuentra más cercano al carbonilo (H₁₄) y a 5.76 ppm el que se encuentra más alejado (H₁₃).

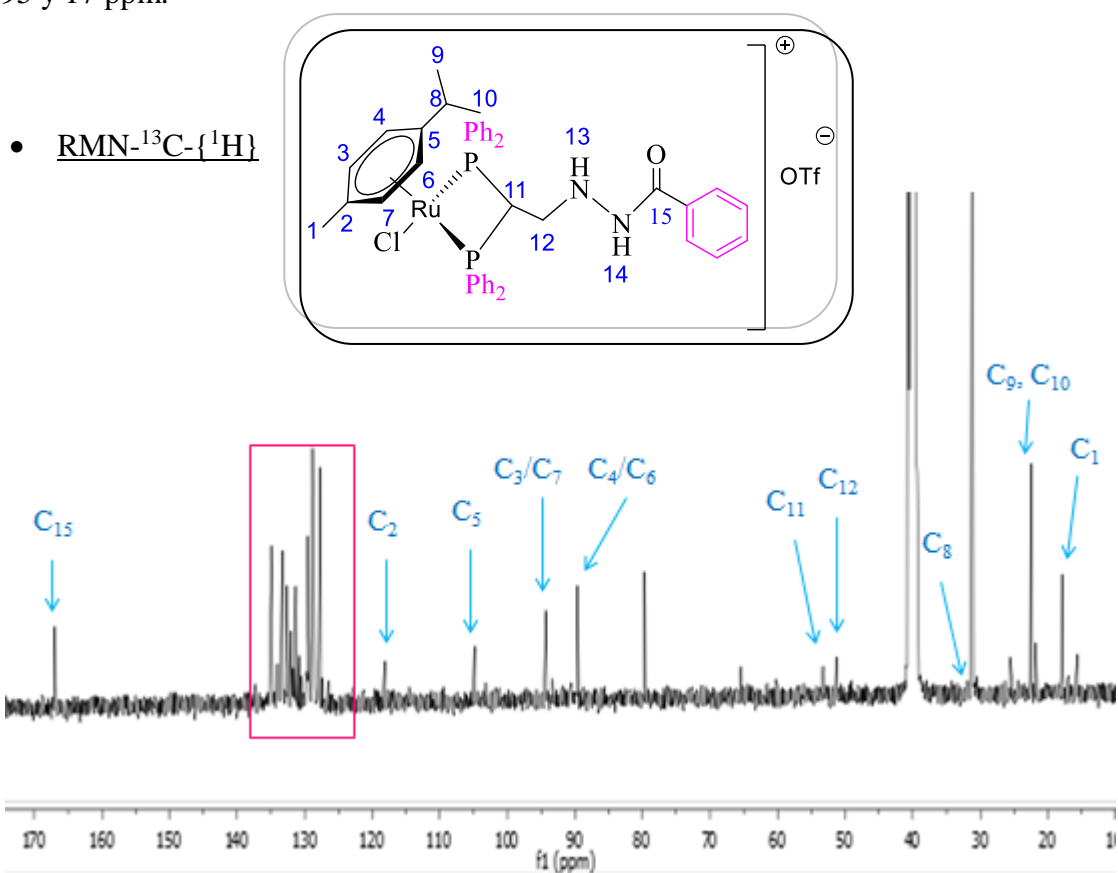
Las señales correspondientes a los protones del *p*-cimeno se encuentran a un desplazamiento similar al observado en el precursor. Lo mismo pasa con los hidrógenos de los fenilos de la fosfina, aunque en este caso podemos observar una mayor integración debido al grupo fenilo de la hidrazida.

- RMN-¹H



En cuanto al RMN- ^{13}C cabe destacar el desplazamiento que sufre el C_{11} con respecto al compuesto precursor, ya que ahora no se trata de un carbono de doble enlace por tanto aparecerá a un desplazamiento menor de 53.40 ppm. La señal del C_{12} aparece a 51.21 ppm igualmente desplazada a campo alto.

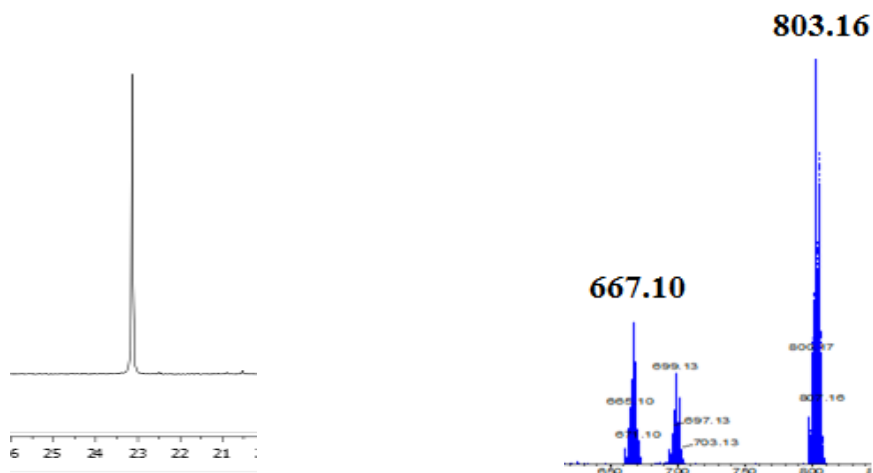
Los carbonos de las fosfinas (C_o , C_m , C_p y C_{ipso}) aparecerán a un desplazamiento similar al observado previamente en el precursor, en un rango entre 135 y 127 ppm. Tampoco se aprecia un gran cambio en las señales del *p*-cimeno, encontrándose entre 95 y 17 ppm.



También se utilizó el DEPT para asignar las distintas señales, ya que los carbonos cuaternarios desaparecen, los $-\text{CH}_2$ se invierten y los demás permanecen inalterados.

En el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ seguimos observando una única señal singlete que en este caso aparece a 23.20 ppm, ya que el desplazamiento químico de la señal de los fósforos se ve afectada por la presencia de la hidrazida. En cualquier caso, la multiplicidad y el desplazamiento químico indican que dicho ligando actúa como quelato.

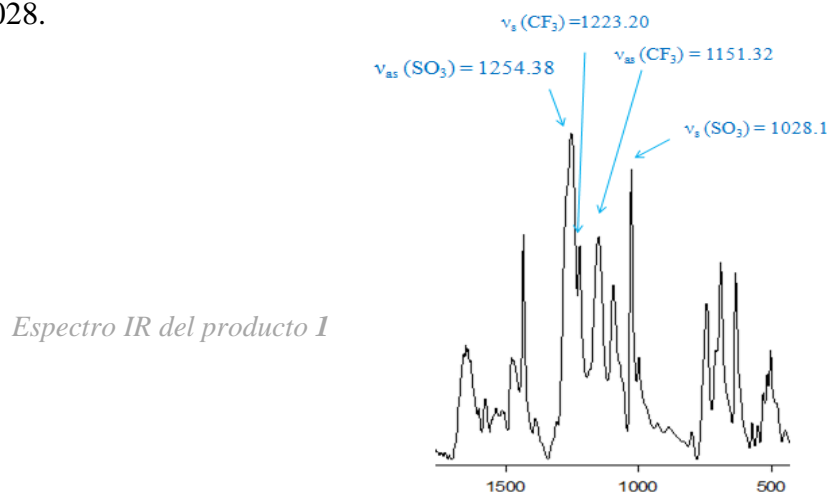
En el espectro de masas podemos ver la señal del ión molecular a una relación m/z de 803.16 una y con el patrón isotópico esperado. Además a 667.10 una aparece un pico correspondiente al precursor que no ha podido eliminarse por completo del producto final, aunque la espectroscopía de RMN muestra que está en pequeña cantidad.



Espectro RMN- $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ del producto 1

Espectro de masas del producto 1

Cómo ya dijimos previamente, el espectro de IR nos ayuda a confirmar la presencia del triflato como contraion: $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_3)$ 1254, $\nu_{\text{s}}(\text{CF}_3)$ 1223, $\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$ 1151 y $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_3)$ 1028.



Espectro IR del producto 1

2.3 Adición de la Furano-2-carbohidrazida

Ya que la mayoría de las señales en todos los productos de adición son muy similares, simplemente mencionaremos las más relevantes.

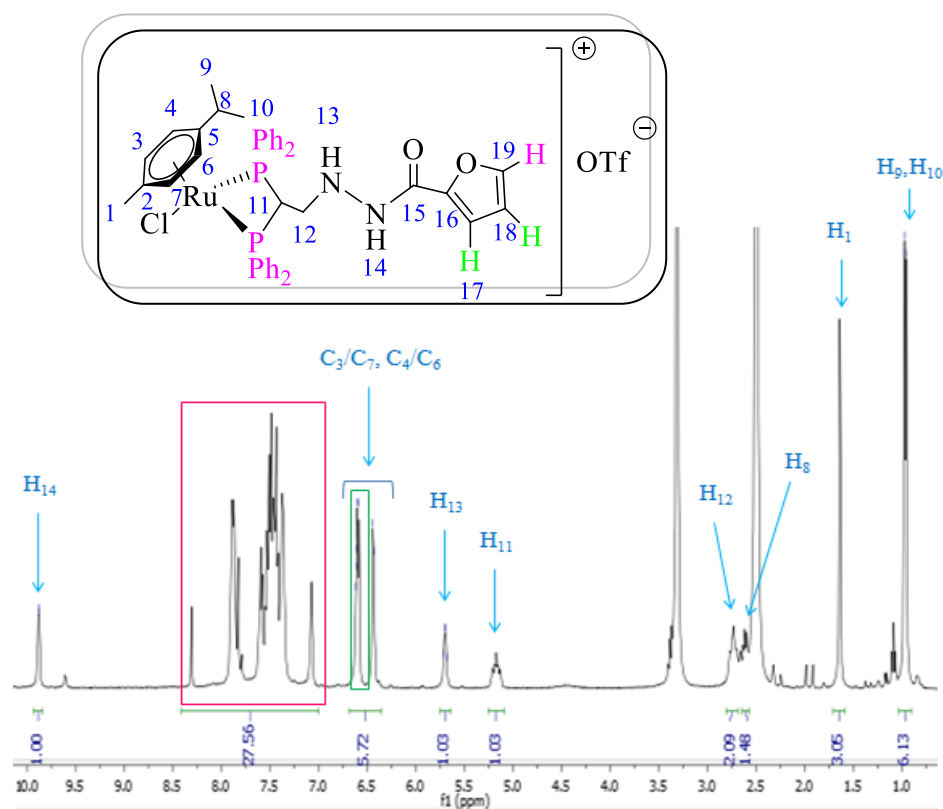
Mencionar que las señales de los hidrógenos hidracínicos aparecen a 9.88 (H₁₄) y a 5.70 ppm (H₁₃), ambas señales se acoplan entre sí y además H₁₃ se acopla también con los dos protones de H₁₂ dando lugar a un multiplete.

Las dos señales más significativas a la hora de comprobar que la adición ha tenido lugar, son las de los protones H₁₁ y H₁₂, que aparecen como multipletes a 5.18 y 2.74 ppm, respectivamente.

Decir que en la zona dónde se encuentran los fenilos de las fosfinas, a 7.62 ppm, también se pueden apreciar otras señales que pertenecen a los hidrógenos del anillo de furano. Alguna de estas señales se solapa con los hidrógenos del *p*-cimeno.

El resto de las señales se encuentran a un desplazamiento similar al visto en el espectro del producto de adición anterior.

- RMN-¹H



Espectro de RMN-¹H del producto 2

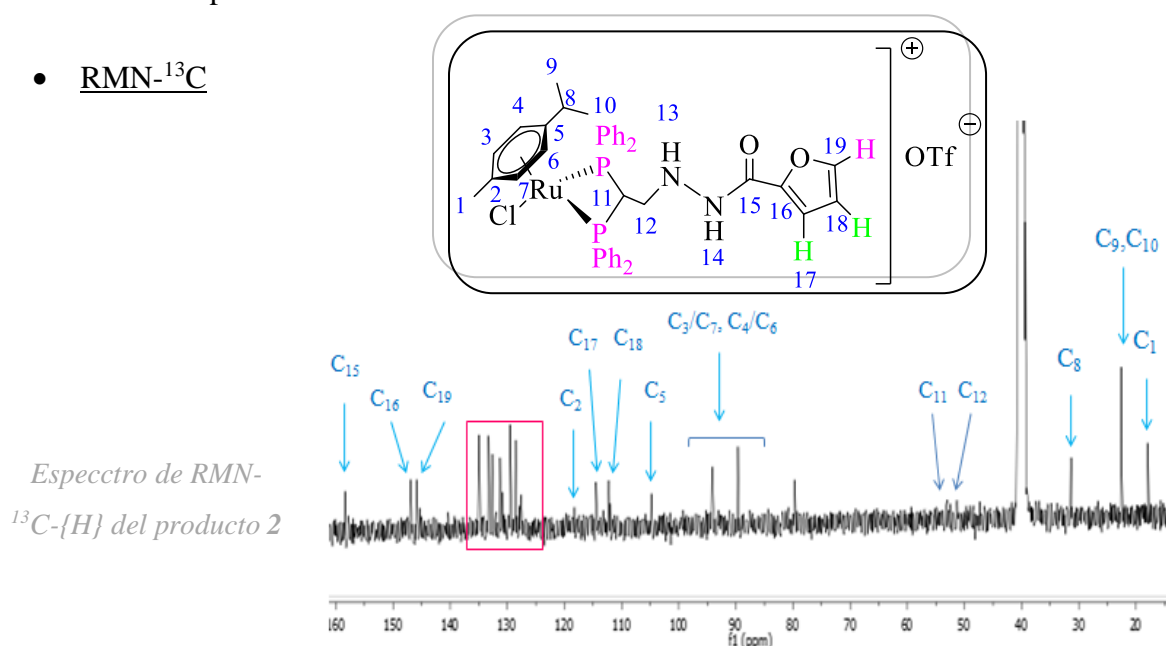
En cuanto al RMN-¹³C se empezó asignando los carbonos cuaternarios, ya que al disponer del DEPT podemos asignarlos fácilmente. Por tanto podemos decir que el C₁₅ aparece a un desplazamiento alto de 158.41 ppm, ya que se trata de un carbono carbonílico, y el C₁₆ aparece a 146.97 ppm que se trataría del carbono cuaternario procedente del furano. Por otro lado, podemos asignar a los C₂ y C₅ dos señales que aparecen a 118.07 y 104.67 ppm; debido a que en esta zona aparecen varias señales que pueden llevar a confusión, además de ayudarnos con el DEPT hemos comparado estas señales con las del producto de adición anterior, observando que aparecían a un desplazamiento similar.

El resto de los carbonos procedentes del furano se pueden asignar teniendo en cuenta su proximidad con el átomo de oxígeno. Las señales de los carbonos que se encuentren más cerca del oxígeno aparecerán a campo más bajo; de manera que podemos asignar al C₁₉ la señal a 145.88 ppm. Por otro lado las señales de C₁₇ y C₁₈ tienen un desplazamiento similar, por la razón indicada.

A pesar de que es bastante complicado ver las señales de los C₁₁ y C₁₂, se han podido identificar gracias a la comparación con otros espectros y sabiendo que los C₁₂, deben invertirse en el DEPT.

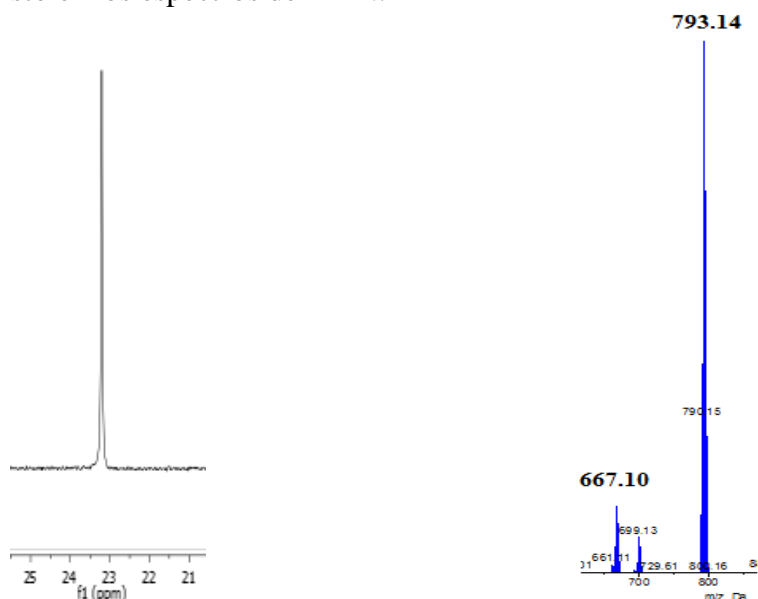
El desplazamiento de las señales restantes es muy similar al que ya vimos previamente. También es preciso indicar que hay algunas impurezas que se han achacado a la presencia de hidrazida sin reaccionar.

- RMN-¹³C



En el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ la señal singlete aparece a 23.21 ppm, un desplazamiento similar al observado para el producto de adición anteriormente descrito por lo que la fosfina debe actuar de la misma manera.

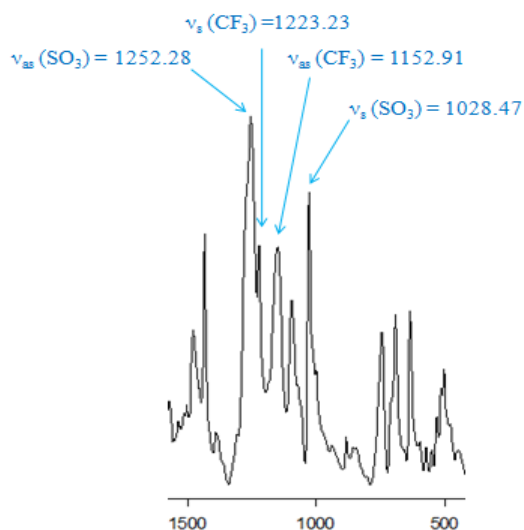
En el espectro de masas se puede identificar el fragmento del ion molecular a 793.14 $[\text{M}]^+$. Además, como pasaba en los productos de adición anteriores, también se puede observar el fragmento correspondiente al precursor, presente en muy pequeña cantidad a tenor de lo visto en los espectros de RMN.



Espectro de RMN- $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ del producto 2

Espectro de masas del producto 2

El IR muestra las bandas correspondientes anión triflato triflato: $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_3)$ 1255, $\nu_{\text{s}}(\text{CF}_3)$ 1223, $\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$ 1150 y $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_3)$ 1028.



Espectro de IR del producto 2

2.4 Adición de la Isoniazida

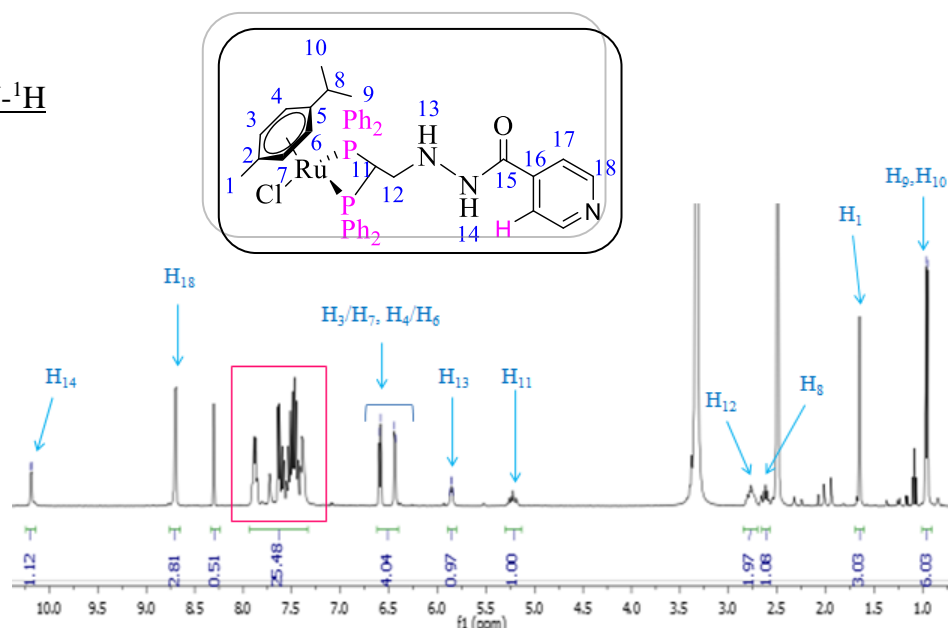
Las nuevas señales que cabe destacar en el espectro del compuesto de adición de la isoniazida y que muestran un cambio destacable con respecto a las descritas para los compuestos de adición anteriores, serían las correspondientes a los hidrógenos del grupo piridina, H₁₇ y H₁₈. Debemos tener en cuenta que el anillo de piridina tiene un plano de simetría que atraviesa el átomo de nitrógeno, por lo que sólo deberían aparecer dos señales correspondientes a dicho anillo.

En cuanto a los desplazamientos, igual que pasaba en el caso anterior con el furano, los hidrógenos más próximos al átomo de nitrógeno se encontraran notablemente desapantallados por el efecto de retirada de carga. Por ello, la señal correspondiente a los H₁₈ aparece a 8.70 ppm, dando un doblete, debido al acoplamiento con el hidrógeno adyacente en posición H₁₇. La señal de estos últimos se encuentra solapada con la de los hidrógenos de la fosfina, por lo que es difícil llevar a cabo su asignación.

Los hidrógenos de los nitrógenos se encuentran a un desplazamiento de 10.18 ppm (H₁₄) y 5.86 ppm (H₁₃).

El resto de las señales, tal como pasaba en el resto de las adiciones, tienen un desplazamiento similar al visto previamente.

- RMN-¹H



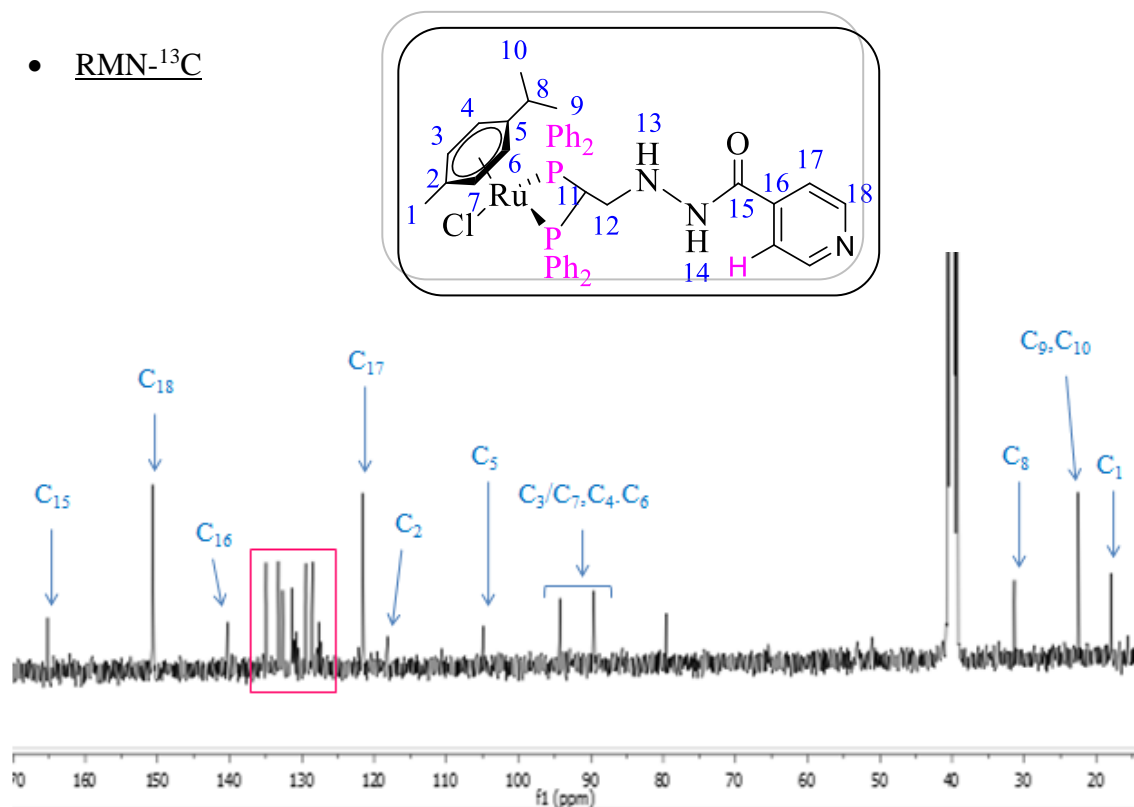
Espectro de RMN-¹H del producto 3

Cómo ya se mencionó en el estudio de RMN- ^1H , las señales que más cambian con respecto a las anteriores adiciones son las correspondientes al grupo piridina. Con ayuda del DEPT, se puede asignar fácilmente la señal del carbono cuaternario de dicho grupo (C_{16}) a un desplazamiento de 140.34 ppm. En cuanto a los carbonos restantes, el C_{18} y el C_{17} resuenan a un desplazamiento de 150.80 y 121.55 ppm respectivamente, teniendo en cuenta de nuevo su proximidad con el átomo de nitrógeno.

Igual que pasaba en la adición anterior, es difícil identificar a simple vista las señales de los C_{11} y C_{12} , por su baja intensidad, pero mediante comparación con otros espectros y utilizando el DEPT se han podido identificar a un desplazamiento de 53.09 y 51.11 ppm respectivamente.

Decir, que alguna de las señales que no se identifican pueden corresponderse a hidrazida libre. El resto de las señales de carbono no varían demasiado con respecto a las adiciones anteriores.

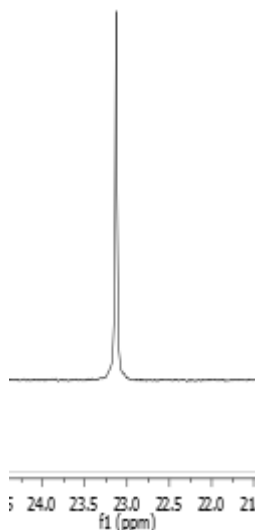
- RMN- ^{13}C



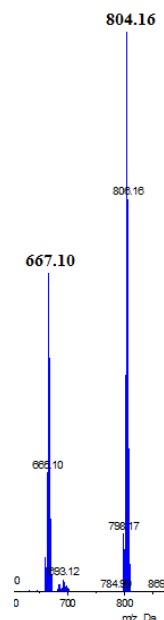
Espectro de RMN- ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ del producto 3

La señal singlete del RMN- $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ aparece a un desplazamiento de 23.14 ppm.

En cuanto al espectro de masas se puede observar tanto la señal del ión molecular, a 804.16 uma, como la del precursor a 667.10 uma.

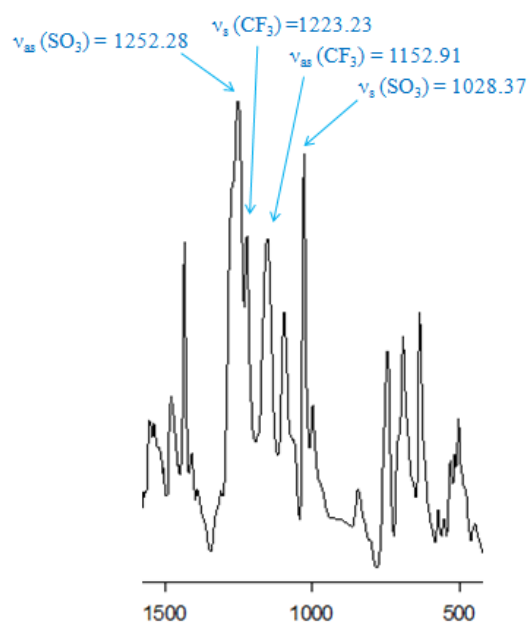


Espectro de RMN- $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ del producto 3



Espectro de masas del producto 3

Gracias al espectro IR podemos confirmar la presencia del triflato como contraion: $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_3)$ 1252, $\nu_{\text{s}}(\text{CF}_3)$ 1223, $\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$ 1152 y $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_3)$ 1028.



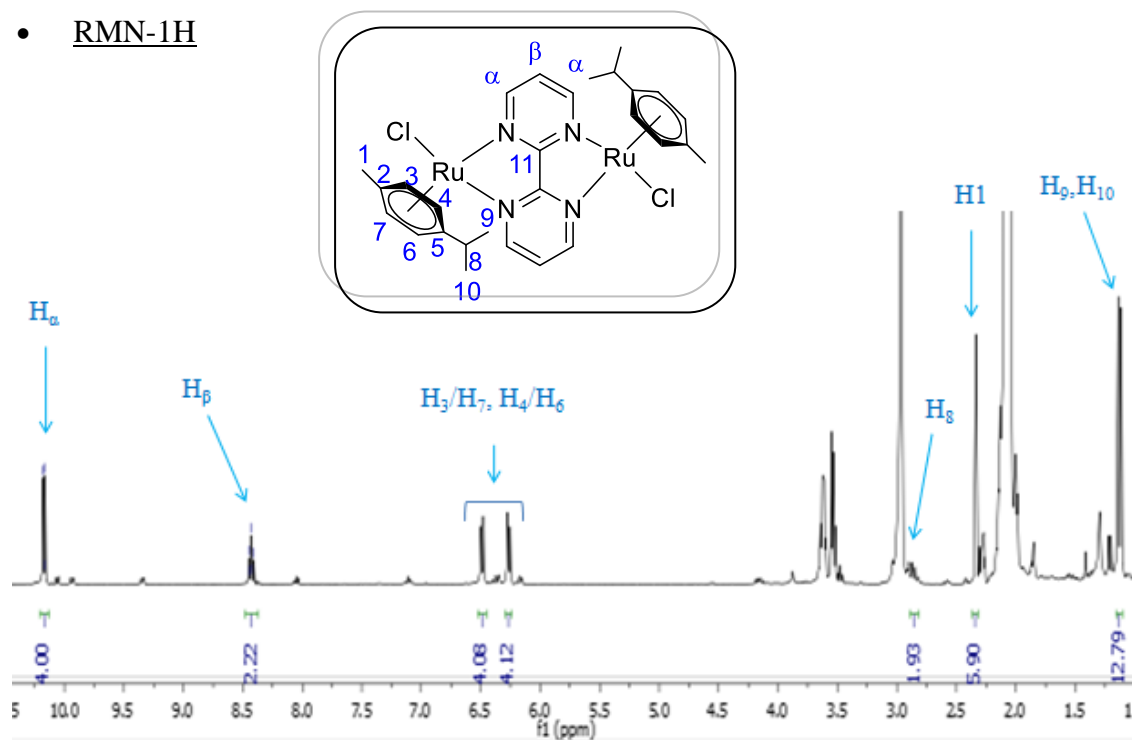
Espectro de IR del producto 3

2.5 Compuesto dinuclear de rutenio y bipyrimidina

En el RMN-¹H del compuesto dinuclear se encuentran señales diferentes con respecto a los productos anteriores, que corresponden a las señales de la 2,2-bipyrimidina. En primer lugar, los H_α, muestran señales que integran por 4H y aparecen a un desplazamiento de 10.20 ppm y se acoplan con el hidrógeno adyacente situado en la posición β dando un doblete. Por otro lado, los H_β, que sólo integran por 2H, se acoplan con los H_α dando un triplete que aparece a un desplazamiento de 8.46 ppm. Tiene sentido pensar que los H_α aparezcan a campo más bajo que los H_β, que ya los α están más próximos a los átomos de nitrógeno.

Los desplazamientos correspondientes al *p*-cimeno son similares a los observados en el precursor (Ru-*vdpp*); su integración indica la presencia de dos anillos de *p*-cimeno por cada bipyrimidina. El hecho de que se observe solo un juego de señales para ambos anillos es claro indicativo de la naturaleza simétrica del compuesto.

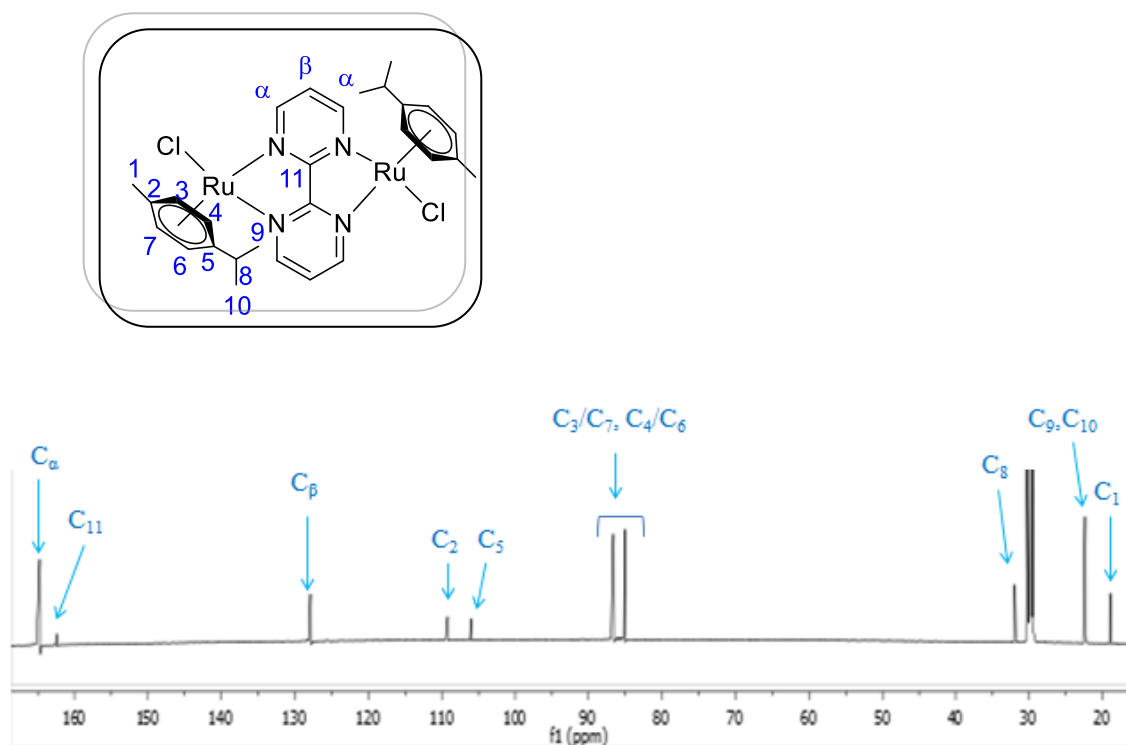
- RMN-1H



Espectro de RMN-¹H del producto 4

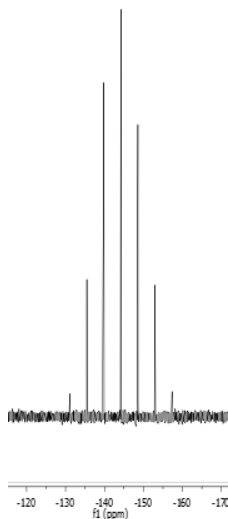
Para comentar el RMN- ^{13}C , se empezará hablando de la asignación de las señales de los carbonos procedentes del ligando 2,2-bipirimidina. La manera más fácil es empezar por los carbonos cuaternarios, en el caso de la bipirimidina sólo hay uno, el C_{11} , que aparece a un desplazamiento de 162.62 ppm. Continuaremos con los C_α , ya que son los que aparecen a un mayor desplazamiento, 164.96 ppm, debido a su proximidad con los átomos de nitrógeno. Para terminar con el ligando bipirimidina, se asignan los C_β a un desplazamiento de 127.95 ppm.

Los carbonos restantes son los que proceden del *p*-cimeno y mantienen un desplazamiento similar al de los anteriores productos. Podemos encontrar los hidrógenos del anillo de *p*-cimeno alrededor de 85 ppm y las señales de los C_8 , C_9 , C_{10} y C_1 situadas siempre a campo alto, entre 19-32 ppm. En dichos anillos, las señales de C_2 y C_5 son aquellas que aparecen con una intensidad reducida en comparación con el resto, debido a que se trata de carbonos cuaternarios. Además, como ya dijimos anteriormente, la señal de estos carbonos desaparece en el DEPT.



Espectro de RMN- ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ del producto 4

A diferencia de los productos anteriores, se utiliza el RMN- $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ para confirmar la presencia del PF_6 como contraion. Efectivamente se observa una señal septuplete, debido al acoplamiento del fósforo con los seis átomos de flúor, a -144.82 ppm.



Espectro de RMN- $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ del producto 4

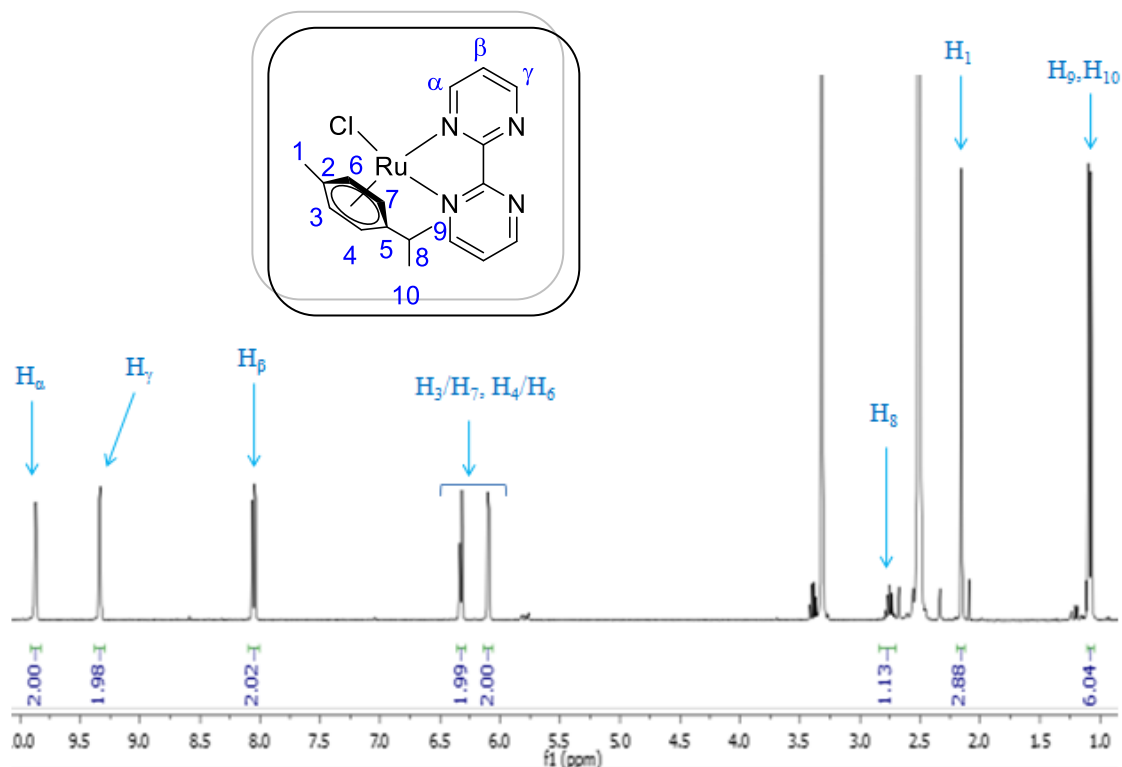
Las bandas correspondientes al PF_6 son bastante difíciles de ver en el espectro IR, y como el RMN- $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ ya nos confirma la presencia del contraion no se ha considerado necesario utilizar la información que nos aporta el infrarrojo.

2.6 Síntesis del compuesto mononuclear de rutenio

En cuanto al producto 5, comenzaremos asignando los protones procedentes del ligando bipyrimidina. Como ya mencionamos anteriormente, los hidrógenos cercanos a los átomos electronegativos, en este caso el nitrógeno, se encuentran a más ppm que aquellos que están más alejados. En este caso, los H_α y los H_γ aparecen a un desplazamiento de 9.87 y 9.33 ppm respectivamente, cada uno dando una señal de doblete debido al acoplamiento con el H_β . Dichos hidrógenos se encuentran a la misma distancia de los átomos de nitrógeno, por lo que son los que aparecen a menor campo; sin embargo los H_α también se ven afectados por el metal, y por ello aparecen a un desplazamiento mayor.

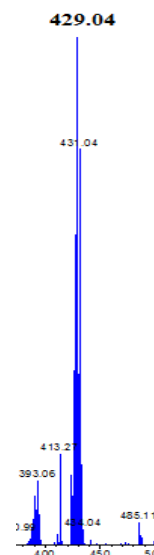
El hidrógeno restante H_β es el que aparece a un desplazamiento de 8.05 ppm, dando una señal de dd debido a su acoplamiento con el H_α y el H_γ .

Las señales del *p*-cimeno aparecen a un desplazamiento similar que el observado en el compuesto dinuclear.



Espectro de RMN- ^1H del producto 5

El espectro de masas muestra el fragmento del ion molecular a 429.04 [M^+].



Espectro de masas del producto 5

2.7 Metalo-rectángulo de Ru-areno

Uno de los objetivos de este trabajo era sintetizar un metalo-rectángulo de Ru-areno, en el que las esquinas de dicho rectángulo estuvieran formadas por fragmentos de Ru-*p*-cimeno unidos entre sí mediante espaciadores de 2,2'-bipirimidina y 4,4'-bipiridina.

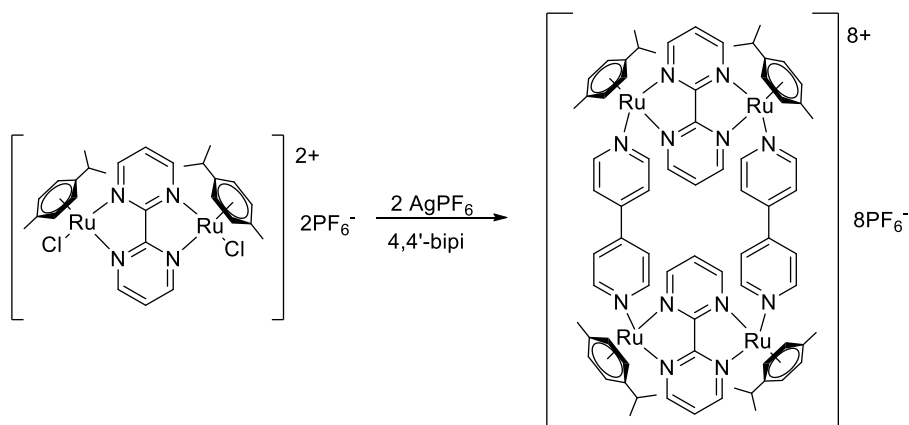


Fig 12: Síntesis propuesta para el metalo-rectángulo de Ru-areno

Para ello, se sintetizó el compuesto dinuclear de rutenio anteriormente descrito. A continuación se intentó la reacción de autoensamblaje con 4,4'-bipirimidina utilizando acetona como disolvente y una sal de plata (I) para retirar del medio los ligandos cloro y evitar la competencia con la bipyridina por la esfera de coordinación del rutenio.

La reacción se llevó a cabo a diferentes temperaturas y concentraciones de reactivos; desgraciadamente, y pese a observar la aparición del precipitado de cloruro de plata en el medio de reacción, fue imposible aislar el complejo deseado. Espectros de RMN llevados a cabo a diferentes concentraciones mostraron mezclas complejas, de las que no fue posible sacar conclusiones.

Se pensó que la reluctancia a formar el autoensamblado podría deberse, entre otros factores, a la reducida afinidad del rutenio (II) por donadores de nitrógeno por lo que se decidió funcionalizar la posición ocupada por el cloro, utilizando para ello ligandos fosfina. En concreto, se realizaron varias pruebas para extraer dicho cloro, usando tanto triflato como hexafluorofosfato de plata en acetona, metanol y diclorometano, para posteriormente introducir una fosfina en esa posición, concretamente la trifenilfosfina.

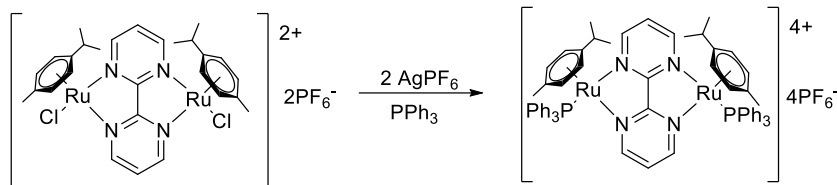


Fig 13: Compuesto dinuclear con PPh₃

A pesar de la afinidad del rutenio por los donadores de fósforo, fue imposible aislar los compuestos deseados. Los espectros de RMN de ¹H mostraron que en el producto estaba presente el ligando *p*-cimeno coordinado, así como los grupos fenílicos de la fosfina, por lo que se dedujo la entrada de dicho ligando en la esfera de coordinación del metal; sin embargo, la multiplicidad y solapamiento parcial de muchas señales indicaban la presencia de mezclas complejas. Asimismo, los espectro de ³¹P-¹H indicaban la ausencia de ligando fosfina sin coordinar y la presencia de lo que parecía ser complejos con fosforo coordinado a rutenio, pero, de nuevo, varios productos estaban presentes y los intentos por purificar las mezclas fueron infructuosos.

Una de las posibles respuestas a esta falta de resultados era que la PPh₃ podía ser un ligando demasiado voluminoso, debido a la presencia de los tres grupos fenilos, lo que hacía que el impedimento estérico con el resto de los ligandos impidiera su coordinación al centro metálico.

Por esa razón, se repitieron las pruebas con una fosfina menos voluminosa, la 1,1-bis(difenilfosfino)butano (dppb), ya que posee dos grupos fenilo en lugar de tres, además de la posibilidad de funcionar como puente entre los dos metales. En función de la relación estequiométrica complejo/fosfina empleada, dos formulaciones eran posibles para el compuesto final.

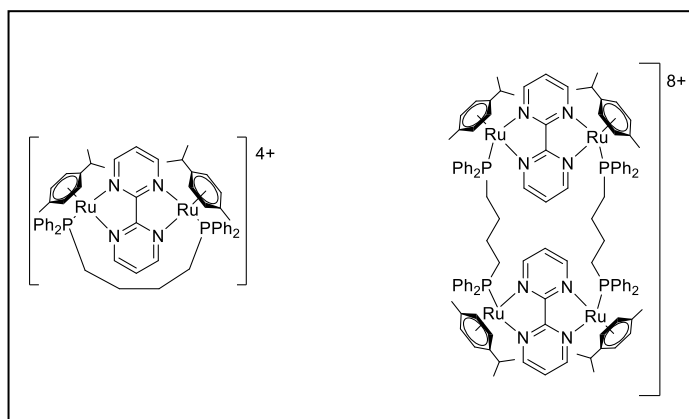


Fig 14: Ejemplos de posibles compuestos con distinta relación estequiométrica complejo/fosfina

Por desgracia las pruebas con esta fosfina tampoco dieron buenos resultados. De nuevo los espectros de RMN- ^1H y $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ mostraron la presencia de anillos fenílicos en la zona aromática, de *p*-cimeno coordinado y de átomos de fósforo a un desplazamiento compatible con fosfinas coordinadas, pero ninguno de los resultados aportaba información suficiente como para confirmar que el intercambio de ligandos había tenido lugar.

Llegados a este punto se decidió probar con un sistema más sencillo que eliminara, o al menos redujera, el factor de congestión estérica. Para ello decidimos utilizar el compuesto mononuclear de Ru-bipiridina, anteriormente descrito.

De nuevo y a pesar de probar varias combinaciones con diferentes cantidades de compuesto mononuclear, defecto de fosfina, varios disolventes etc... tampoco conseguimos obtener el producto deseado.

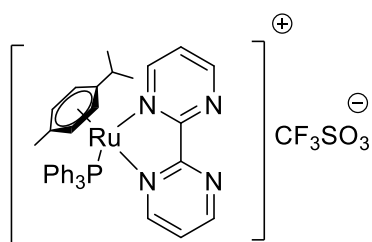


Fig 15: Compuesto mononuclear con PPh3

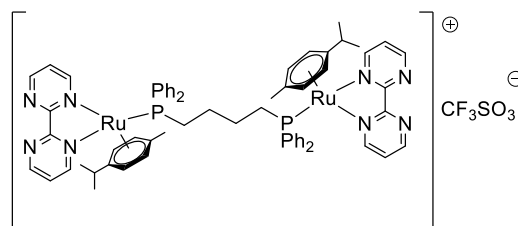


Fig 16: Compuesto con dppf

Llegados a este punto decidimos abandonar los intentos de funcionalizar el complejo a través de la posición de coordinación ocupada por el cloro. Sin embargo, la presencia de dos átomos donadores libres capaces de formar un quelato con un segundo centro metálico abría la puerta a preparar nuevos metalociclos por otra vía.

En primer lugar, preparar complejos dinucleares mediante la coordinación de un segundo metal, en este caso platino y paladio. En una segunda etapa serían las posiciones de coordinación que se pudieran generar en ese segundo centro metálico las que nos permitieran construir autoensamblados del tipo Fujita.

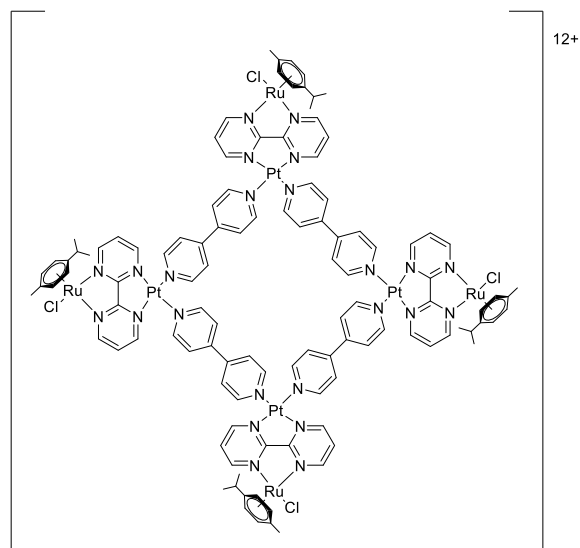


Fig 17: Estructura propuesta para el autoensamblado de Ru-Pt

Para introducir dichos metales se utilizaron los compuestos $\text{PtCl}_2(\text{COD})$ y $(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2$, ambas reacciones se realizaron bajo atmósfera inerte y se probaron dos disolventes distintos, diclorometano y cloroformo seco.

Aunque no se esperaba observar grandes cambios en las señales de $\text{RMN-}^1\text{H}$, el espectro no mostraba ninguna señal que indicara que la coordinación del otro metal a la bipyrimidina hubiera tenido lugar. Los espectros de masas mostraron la presencia de señales adicionales, ausentes en el espectro del precursor, cuyo patrón isotópico apuntaba a una especie bimetalica, pero que no consiguieron ser asignados a ningún fragmento coherente.

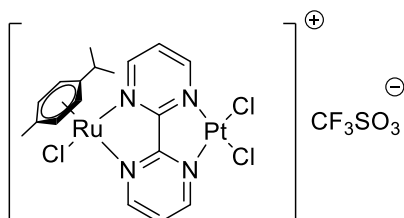


Fig 18: Compuesto mononuclear con Pt

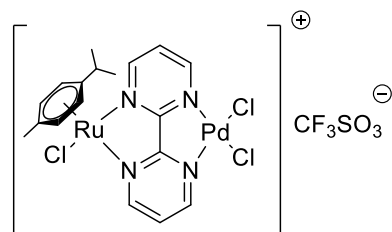


Fig 19: Compuesto mononuclear con Pd

- ❖ Al hacer reaccionar el tetraclorobis(*p*-cimeno)dirutenio (II) con el ligando 1,1-bis(difenilfosfino)eteno (vdpp) obtenemos el compuesto Ru-vdpp. Este compuesto tipo semi-sándwich tiene una estructura de "banqueta de piano" en la que el rutenio está enlazado al ligando areno, a la fosfina vdpp y a un ligando cloro.
- ❖ La fosfina libre tiene reactividad limitada pero la coordinación a un centro metálico activa el doble enlace permitiendo la adición de diferentes nucleófilos: hidrazida benzoica, furano-2-carbohidrazida e isoniazida.
- ❖ Gracias a las diferentes técnicas de caracterización hemos podido demostrar que la adición al doble enlace ha tenido lugar. Se ha utilizado principalmente la técnica de RMN-¹H para identificar los compuestos resultantes, aunque también se ha utilizado RMN-¹³C-¹H} como apoyo. Utilizando RMN-³¹P-¹H} se confirma que la vdpp actúa como ligando bidentado quelato. La espectroscopía de IR nos indica la presencia del triflato como contraión y la espectrometría de masas complementa la identificación de los productos.
- ❖ Se sintetizaron compuestos mono y dinucleares de rutenio *para*-cimeno con bupirimidina y se llevaron a cabo diversos intentos por intercambiar los ligandos cloro de la esfera de coordinación del metal por ligandos mono y difosfina. Los diversos análisis llevados a cabo a las mezclas de reacción no permiten indicar que se ha producido dicho intercambio.
- ❖ Se intentó llevar a cabo el autoensamblaje de esquinas de [(Ru-*p*-cimeno)₂bupirimidina] con espaciadores de 4,4'-bupiridina utilizando diversas condiciones de reacción, pero los distintos análisis llevados a cabo de las mezclas de reacción obtenidas no permitieron inferir la formación de los autoensamblados.
- ❖ Se intentó llevar a cabo la coordinación de un segundo centro metálico al los átomos donadores libres del anillo de bupirimidina del complejo mononuclear por reacción del mismo con PtCl₂(COD) y (PhCN)₂PdCl₂. Desafortunadamente, ninguna de las señales procedentes del RMN-¹H o algún fragmento del espectro de masas indicaba que la coordinación a un segundo metal hubiera tenido lugar

- ❖ The reaction between tetrachlorobis(*p*-cymene)diruthenium (II) and the 1,1-bis(diphenylphosphine)ethene (vdpp) ligand, gave the precursor Ru-vdpp. This complex shows a "piano stool" structure with the Ru atom coordinated to the *p*-cymene, the vdpp and the chloride ligands.
- ❖ The free phosphine has a limited reactivity but when it is coordinated to a metallic centre the double bond is activated, allowing the nucleophilic addition of different hydrazides: benzoic hydrazide, furan-2-carbohydrazide and isoniazid.
- ❖ Thanks to the different characterization techniques, the addition to the double bond could be demonstrated. Fundamentally, the NMR-¹H technique was used to identify the final products, although the NMR-¹³C-¹H technique was also used as support. The NMR-³¹P-¹H indicates that the vdpp behaves as a bidentate chelate ligand. The IR spectroscopy confirms the presence of triflate as counterion and the mass spectrometry complements the identification of the products.
- ❖ Attempts to exchange the chloride ligand, in mono and dinuclear *p*-cymene bipyrimidine ruthenium compounds, by tertiary mono and diphosphine ligands were carried out. However, according to the different analytical techniques used, the exchange could not be proved.
- ❖ Attempts to self-assemble [(Ru-*p*-cymene)₂bipyrimidine] corners and 4,4'-bipyridine spacers were carried out using several reaction conditions; unfortunately, the different analysis carried out on the reaction mixtures did not establish that assembly had taken place.
- ❖ The coordination of a second metallic centre to the free donor atoms of bipyrimidine ring in the mononuclear complex by reaction with PtCl₂(COD) and (PhCN)₂PdCl₂ was studied. Unfortunately, none of the signals from the NMR-¹H or fragment from mass spectra indicated that the coordination had taken place.