



Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del
Instituto Politécnico Nacional

Unidad Saltillo

**Síntesis y estudio teórico de compuestos organometálicos rutenio-
areno con ligantes aminofosfinas y difosfinas**

Tesis que presenta:

Marisol López Hernández

Para obtener el grado de:

Maestra en Ciencias

en

Sustentabilidad de los Recursos

Naturales y Energía

Directores de tesis:

Dra. María Esther Sánchez Castro

Dr. Mario Sánchez Vázquez

Este Proyecto de Investigación se desarrolló en el laboratorio de Química Organometálica y Recursos Minerales del Cinvestav-Saltillo a cargo de la Dra. María Esther Sánchez Castro, el trabajo computacional se realizó de manera remota en las computadoras del laboratorio de Química Cuántica Computacional a cargo del Dr. Mario Sánchez Vázquez del Cimav-Monterrey. La beca nacional otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) corresponde al apoyo con número 755842.

Parte de los resultados de este trabajo se presentaron en la modalidad cartel, en un congreso virtual en donde se reunieron diversas personalidades a nivel internacional. Los detalles de la participación se indican a continuación:

1. **López-Hernández, Marisol**; Sánchez, Mario; Torres-Lubián, José Román; Sánchez-Castro, María Esther. Trabajo presentado: “Compuestos organometálicos rutenio-areno con ligantes difosfina y aminofosfina, un estudio teórico”. Encuentro Virtual de Química Inorgánica 2021, los días 4 y 5 de octubre del 2021.

Cabe mencionar que el cartel se premió con el segundo lugar.

Dedicatoria

A mis padres Rubén López Domínguez y Nora Hilda Hernández Villegas, quienes han contribuido a que logre una meta más. Ustedes son un ejemplo de lo que se puede lograr con esfuerzo, amor y dedicación y, por lo tanto, son mi mayor fuente de inspiración.

Gracias papitos por creer en mí, por enseñarme a esforzarme un poco más y a no desmotivarme ante las dificultades, por apoyarme en cada una de mis decisiones y por tanto cariño.

A mis hermanas Hilda Aurora, Margarita y Nora Celeste, ustedes son mi mayor regalo, me siento tan afortunada de tener a las mejores compañeras de vida, gracias por tenerme paciencia y quererme tanto.

A mis amigos más cercanos que han estado en las buenas y en las malas. Sus mensajes, llamadas y atenciones han alegrado mis días en los momentos de angustia.

A mis queridos compañeros de la maestría del Programa SRNyE Generación 2019, su trabajo duro y dedicación ha sido una motivación más para mí.

Agradecimiento

Agradezco profundamente a la Dra. María Esther Sánchez Castro y al Dr. Mario Sánchez Vázquez por ser pilares fundamentales en el desarrollo del presente. Sus enseñanzas, asesoría, confianza y paciencia hicieron posible el disfrute y conclusión de esta etapa.

Gracias a cada uno de ustedes por darme la oportunidad de pertenecer a su grupo de investigación, por saberme guiar en el camino de la ciencia e investigación y compartir sus valiosos conocimientos.

También, quiero agradecer al Dr. Román Torres Lubián, encargado del Departamento de Síntesis de Polímeros en CIQA, quien hizo posible la caracterización por RMN de mis muestras. Gracias por la confianza brindada, asesoría y compromiso con el trabajo de investigación.

Finalmente, expreso un sincero agradecimiento al Cinvestav Unidad Saltillo y a su personal administrativo por brindarme las facilidades para llevar a cabo este trabajo. Así como al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el apoyo económico brindado para el desarrollo de este trabajo.

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	10
2	ANTECEDENTES	12
2.1	Química computacional	12
2.1.1	Teoría y uso de métodos	12
2.2	Química organometálica	15
2.2.1	Compuestos de rutenio con ligantes areno	17
2.2.2	Compuestos con ligantes fosfinas	19
2.2.3	Compuestos con ligantes diaminas	21
2.2.4	Compuestos con ligantes difosfinas	22
2.2.5	Compuestos con ligantes aminofosfinas	24
2.3	Estudio de compuestos organometálicos empleando química computacional	25
3	JUSTIFICACIÓN	26
4	OBJETIVOS	27
4.1	Objetivo general	27
4.2	Objetivos particulares	27
5	METODOLOGÍA	28
5.1	Sección experimental	28
5.1.1	Materiales y reactivos	28
5.1.2	Procedimiento general	28
5.1.3	Síntesis de compuestos organometálicos	29
5.1.4	Cálculo de rendimientos de reacción	31
5.1.5	Equipo instrumental	32
5.2	Sección teórica	32
5.2.1	Detalles computacionales	32
5.2.2	Criterio para establecer la configuración (R) del compuesto 4	36
6	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	36
6.1	Síntesis y caracterización de $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{RuCl}_2]_2$ (2)	36
6.1.2	Síntesis y caracterización del compuesto $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{Ru}(\text{dfpfea})\text{Cl}]^+\text{PF}_6^-$ (4)	39
6.2	Estudio teórico	41
6.2.1	Optimización de los dímeros de rutenio 1 y 2	42
6.2.2	Optimización de los ligantes aminofosfina y difosfina	43
6.2.3	Optimización de estructuras tipo medio-sándwich	45
6.2.4	Optimización de estructuras binucleares	47
6.2.5	Optimización de cationes y sales	49
6.2.6	Optimización del TMS	49
6.2.7	Estudio de reactividad química y estabilidad	50

6.2.8	Cálculo de parámetros estructurales	54
6.2.1	Espectros de RMN simulados para el compuesto 4	62
7	CONCLUSIONES	65
8	REFERENCIAS	66

GLOSARIO DE TÉRMINOS

1,3-PDA	(1,3-pentanodiamina, [CH ₃ CH ₂ CH(NH ₂)CH ₂ CH ₂ NH ₂])
APT	Attached Proton Test*
Cp	Ciclopentadienilo, C ₅ H ₅
Cy	Ciclohexilo, C ₆ H ₅
dcype	(1,2- <i>bis</i> (dicrolohexil-fosfino)etano, Cy ₂ PCH ₂ CH ₂ PCy ₂)
def2-SVP	Deffault2-Split Valance Polarization*
dfpea	2-(difenilfosfino)-etilamina, Ph ₂ PCH ₂ CH ₂ NH ₂
dfpf	1,1- <i>bis</i> (difenilfosfino)-ferroceno, Ph ₂ PFcPPh ₂
dfpfea	(R)-1-[(S _P)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etilamina, [1-Ph ₂ P-2-(CHCH ₃ NH ₂)C ₅ H ₃ FeCp]
DFT	Density Functional Theory*
diiprpea	2-(diisopropilfosfino)-etilamina, ⁱ Pr ₂ PCH ₂ CH ₂ NH ₂
DMSO	Dimetil Sulfoxido
DRX	Difracción de Rayos X
EtOAc	Acetato de etilo
Fc	Ferrocenilo, C ₁₀ H ₈ Fe
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital*
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation*
ⁱ Pr	isopropilo, -CH-Me ₂
LP	Lone Pair*
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital*
Me	Metilo, CH ₃
MO	Molecular Orbitals*
NBO	Natural Bond Orbitals*
Ph	Fenilo, C ₁₂ H ₁₀
QC	Quadratically convergent*
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SCF	Self Consistent Field*
STO	Slater-type orbitals*
TEEDA	(tetraetiletilendiamina, Et ₂ NCH ₂ CH ₂ NEt ₂)

THF	Tetrahidrofurano
TMEDA	(tetrametiletildiamina, $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$)
TMS	Tetrametilsilano

*Por sus siglas en inglés

CONCEPTOS GENERALES

Química teórica. Disciplina científica que estudia propiedades estructurales, dinámica de moléculas y materiales moleculares, a partir de la resolución de ecuaciones matemáticas basadas en la química cuántica.

Química computacional. Rama de la química que utiliza la computación para resolver problemas y crear simulaciones que requieren cantidades masivas de datos. Los principios de una simulación, optimización u otro cálculo deben ser comprendidos para establecer las condiciones y parámetros del estudio que garanticen resultados significativos y la correcta interpretación.

Carbono asimétrico. Átomo de carbono enlazado con 4 sustituyentes diferentes, también es llamado centro estereogénico.

Orbital natural de enlace NBO. Enlace formado a partir de orbitales naturales híbridos (NHO). Corresponden a enlaces localizados, es decir a aquellos centrados en los átomos o en los pares de átomos enlazados, y a los pares libres, considerados como unidades básicas de la estructura molecular. De este modo se interpretan convenientemente las funciones de onda *ab-initio* en términos de los conceptos clásicos de la estructura de Lewis, transformando dichas funciones de onda en NBOs.

Mecánica molecular. También denominada campos de fuerzas empíricos, es una técnica de simulación que utiliza la mecánica clásica para emular estructuras y energías moleculares. A diferencia de la mecánica clásica que considera al átomo como una esfera dura, desarrolla modelos que representan al átomo como una esfera suave vibrante que ejerce fuerzas de atracción débiles entre sí a distancias más largas, que se vuelven repulsivas a distancias más cortas, considera efectos estéricos.

Mecánica cuántica. Describe a las moléculas en términos de interacciones entre núcleos y electrones y la geometría molecular en términos de disposiciones de energía mínima de los núcleos.

Establece que las propiedades moleculares quedan descritas en su totalidad por la ecuación de Schrödinger para cada estructura molecular considerada.

Teoría *ab initio*. Término proveniente del latín que significa “desde el principio”. Este nombre es asignado a los cálculos mecánicos cuánticos aproximados que se derivan directamente de principios teóricos sin la inclusión de datos experimentales.

Función de onda. Función matemática usada para calcular la distribución electrónica y en teoría conocer propiedades físicas y químicas de la molécula, por ejemplo: polaridad, reactividad química (identificación de los sitios probables que pueden ser atacados por nucleófilos o electrófilos), entre otras.

Métodos computacionales. Estos se diseñan continuamente para estudiar una amplia gama de sistemas químicos y a la vez mejorar la precisión en el modelado de los fenómenos de estudio.

Método semi-empírico. Método que se basa en la teoría cuántica y en lo empírico. Ocupa una posición intermedia entre la mecánica molecular y la teoría *ab initio*. Usa aproximaciones y parámetros determinados empíricamente para evitar pasos computacionales intensivos, lo que permite obtener el mejor ajuste de los resultados predichos al considerar el conjunto de datos de referencia.

PM7. Método semi-empírico que utiliza una corrección de tipo "D2" para los elementos: H, He, B, C, N, O, F, Ne, P, S, Cl, Ar, Br y Kr. Para los otros elementos, se utilizan términos gaussianos de núcleo a núcleo para imitar la dispersión. Este método predice simultáneamente interacciones intermoleculares, calores de formación y geometrías con buena precisión.

B97-3c. Método que ofrece cálculos similares a los funcionales híbridos evaluados en una expansión de conjuntos de bases más precisa, pero de manera rápida.

DFT. (Density-functional theory, por sus siglas en inglés). La teoría del funcional de la densidad es un método computacional utilizado para estudiar la estructura electrónica de compuestos. Con esta teoría las propiedades de un sistema multielectrónico se pueden determinar con un costo de tiempo menor y preciso, calculando moléculas relativamente grandes de alto peso molecular que incorporan metales.

PBE0. Funcional híbrido HF/DFT actual y preciso que se combina con un conjunto de bases.

Conjunto de bases. Datos de entrada para los modelos computacionales que utilizan métodos de mecánica cuántica computacional. El tipo más simple de conjunto de bases es un conjunto de bases mínimo en el que se utiliza una función para representar cada uno de los orbitales de la teoría de valencia elemental. Un conjunto de bases completo consta de orbitales STO con todos los valores cuánticos integrales permitidos de n , l , m y todos los valores positivos de los exponentes orbitales, z (zeta). En la práctica, solo se utiliza una pequeña cantidad de todas las funciones posibles.

def2-SVP. Conjunto de base que usa una función para los orbitales que no están en la capa de valencia y dos para los situados en la capa de valencia, condición que favorece la precisión de la función total.

def2-TZVP. Conjunto de base que incluyen sólo $(1p)$ para H, $(1f)$ para d elementos y conjuntos parcialmente reducidos para s elementos.

Función de polarización p . Función que mejora la descripción de geometrías y energías relativas moleculares, tomando en cuenta la distorsión de los orbitales moleculares s ó p en la formación de los enlaces óptimos. La inclusión de funciones de base de tipo p puede modelar razonablemente bien la distorsión de un orbital $1s$, y las funciones de tipo d se utilizan para describir la distorsión de los orbitales p .

Optimización molecular. Procedimiento iterativo que consiste en encontrar la configuración espacial de los núcleos que corresponda a la de mínima energía.

Mínimo global. Representa al arreglo de átomos más estable que carece de frecuencias imaginarias. Un estado de transición posee una frecuencia imaginaria y las estructuras inestables de mayor energía potencial poseen más de una frecuencia negativa.

Mínimo local. Representa el arreglo de átomos menos estable si se compara con el mínimo global.

Grupo puntual. Describe todas las operaciones de simetría que se pueden realizar en una molécula y que dan como resultado una conformación indistinguible de la original.

Sistema Cahn Ingold Prelog (CIP). Propuesto por Robert Cahn, Chris Ingold y Vladimir Prelog para correlacionar la disposición de los sustituyentes alrededor de un centro estereogénico y la dirección en la que gira la luz polarizada ese compuesto. Así, se pueden distinguir y nombrar diferentes isómeros con varios carbonos asimétricos. Según esta convención, las dos

configuraciones posibles de cada carbono asimétrico se designan con las letras R y S (nomenclatura R-S).

Configuración (R). Nomenclatura proveniente del latín de la palabra *Rectus*, utilizada para describir la dirección hacia la derecha (en sentido horario) de acuerdo con el orden de prioridad (1-2-3) de los sustituyentes del carbono asimétrico.

Configuración (S). Nomenclatura proveniente del latín de la palabra *Sinister*, utilizada para describir la dirección hacia la izquierda (sentido antihorario) de acuerdo con el orden de prioridad desde los sustituyentes (1-2-3) del carbono asimétrico.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Geometría pseudooctaédrica de derivados organometálicos areno-Ru, basada en [9].	10
Figura 2. Procedimientos de iniciación e iteración para un cálculo HF-SCF, adaptada de [13].	13
Figura 3. Geometrías de los complejos organometálicos (M = metal de transición, L = ligantes orgánicos y el Cp (C ₅ H ₅) [34].	16
Figura 4. Reacción propuesta por Zelonka y Baird, basada en [37].	17
Figura 5. Ruta de síntesis de compuestos de Ru por intercambio de areno, basada en [38].	17
Figura 6. Compuestos tipo medio sándwich a partir de compuestos binucleares de Ru, basada en [39].	18
Figura 7. Síntesis del compuesto [(η^6 -MeC ₆ H ₄ ⁱ Pr)RuCl ₂] ₂ (1), basada en [40].	18
Figura 8. Síntesis de compuestos diméricos con arenos funcionalizados, adaptada de [41].	19
Figura 9. Modelo de enlace M-P [23].	19
Figura 10. Representación del ángulo de Tolman para fosfinas terciarias variando el tipo de sustituyentes en el átomo de fósforo a) PR ₃ y b) P(NR ₂) ₃ [44].	20
Figura 11. Compuestos tipo medio sándwich de Ru con el ligante areno funcionalizado, basada en [53].	21
Figura 12. Compuestos tipo medio sándwich de Ru con el ligante areno funcionalizado y diaminas, basada en [56].	22
Figura 13. Síntesis de complejos tipo medio sándwich de Ru con el ligante p-cimeno y difosfinas, adaptada de [61].	23
Figura 14. Complejos tipo medio sándwich de Ru con ligantes difosfinas, basada en [63].	23
Figura 15. Síntesis de un complejo de rutenio η^6 -mesitileno con ligante dfppe, basada en [65].	24
Figura 16. Ligantes aminofosfinas estudiados por Broomfield et al. [69].	25
Figura 17. Compuestos tipo medio sándwich con ligantes aminofosfinas [69].	25
Figura 18. Línea Schlenk de alto vacío con tubo Schlenk [56].	29
Figura 19. Matraz Schlenk.	29
Figura 20. Reacción general propuesta para la síntesis de los compuestos organometálicos estudiados teóricamente.	33
Figura 21. Procedimiento CIP para determinar la configuración del centro quiral en (4).	36
Figura 22. Espectro RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) del compuesto 2 .	37
Figura 23. Estructura química de los subproductos de reacción en la síntesis del compuesto 2 .	38

Figura 24. Espectro RMN de ^{13}C (127.5 MHz, DMSO- d_6) del compuesto 2	38
Figura 25. Espectro RMN de HSQC (DMSO- d_6) del compuesto 2	39
Figura 26. Espectro RMN de ^1H (500 MHz), $\text{CH}_3(\text{CO})\text{CH}_3$, del compuesto 4	40
Figura 27. Espectro RMN de HSQC del compuesto 4	40
Figura 28. Espectro RMN de ^{31}P del compuesto 4	41
Figura 29. Isómeros conformacionales de 1 y 2 calculados con el método B97-3c.....	43
Figura 30. Estructuras finales para 1 y 2 calculadas con el método PBE0/def2-SVP.....	43
Figura 31. Estructuras de los ligantes optimizados y calculados con el método PBE0/def2-SVP.....	44
Figura 32. Fragmento ferroceno con el ciclopentadienilo alternados en L1 y L4.....	44
Figura 33. Estructuras mononucleares con el ligante a) p-cimeno (3 , 5 , 7 , 9 y 11) y b) con el fragmento hidroxietoxilo (4 , 6 , 8 , 10 y 12), optimizadas con el método PBE0/def2-SVP.....	45
Figura 34. Estructuras binucleares conformadas por el ligante p-cimeno (13 , 15 , 17 , 19 y 21) y el ligante hidroxietoxilo (14 , 16 , 18 , 20 , y 22), optimizadas con el método PBE0/def2-SVP.....	48
Figura 35. Estructuras de: a) NH_4PF_6 , b) PF_6^- y c) NH_4Cl , optimizados con el método PBE0/def2-SVP.....	49
Figura 36. Estructura de TMS optimizada con el método PBE0/def2-SVP.....	50
Figura 37. Representación estructural de los dímeros de rutenio 1 y 2 optimizados con el método PBE0/def2-SVP.....	54
Figura 38. Representación estructural del ligante L1 , del compuesto 3 y 4 optimizados con el método PBE0/def2-SVP.....	55
Figura 39. Representación estructural de 5 y 7 , complejos mononucleares con ligantes aminofosfinas, optimizados con el método PBE0/def2-SVP.....	57
Figura 40. Representación estructural de 9 y 11 , complejos mononucleares con ligantes difosfinas, optimizados con el método PBE0/def2-SVP.....	59
Figura 41. Representación del flujo de electrones en el ligante areno del complejo 4 , utilizando la teoría de NBO.....	60
Figura 42. Orbitales HOMO y LUMO para 4 calculados con el método PBE0/def2-TZVP.....	61
Figura 43. Espectro teórico RMN de ^1H (PBE0/def2-TZVP) del compuesto 4	63
Figura 44. Espectro teórico RMN de ^{13}C (PBE0/def2-TZVP, TMS) del compuesto 4	64

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Estructuras mono- y binucleares formuladas a partir del dímero 1 y de los ligantes L1-L5 , optimizadas con el método PBE0/def2-SVP.....	51
Esquema 2. Estructuras mono- y binucleares formuladas a partir del dímero 2 y de los ligantes L1-L5 , optimizadas con el método PBE0/def2-SVP.....	52

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Datos relevantes para el cálculo de rendimientos.....	31
Tabla 2. Ligantes aminosfosfinas y difosfinas propuestos para el estudio teórico de compuestos tipo medio sándwich, a partir de compuestos diméricos de rutenio 1 y 2	33
Tabla 3. Distancias de enlace de las interacciones débiles más estables de las estructuras mononucleares finales.....	46

Tabla 4. Distancia de enlace de las interacciones débiles más estables de las estructuras binucleares finales.	48
Tabla 5. Energía libre de Gibbs y entalpías calculadas para los compuestos mononucleares de rutenio a T = 25 °C y P = 1 atm.	53
Tabla 6. Energía libre de Gibbs y entalpías calculadas para los compuestos binucleares de rutenio a T = 25 °C y P = 1 atm.	53
Tabla 7. Comparación de longitudes de enlaces (Å) y ángulos (°) seleccionados, reportados experimental [41] [97] vs. calculados para el dímero de rutenio 1 y 2	55
Tabla 8. Comparación de longitudes de enlaces (Å) y ángulos (°) teóricos seleccionados para el ligante L1 y los complejos mononucleares.	56
Tabla 9. Comparación de longitudes de enlaces (Å) y ángulos (°) teóricos seleccionados para los compuestos 5-8	58
Tabla 10. Comparación de longitudes de enlaces (Å) y ángulos (°) teóricos seleccionados para 9 y 11	59
Tabla 11. Desplazamientos químicos de ¹ H teóricos vs. experimentales para el compuesto 4	63
Tabla 12. Desplazamientos químicos de ¹³ C teóricos vs. experimentales para el compuesto 4	65

RESUMEN

Se analizaron las estructuras químicas más estables de los dos compuestos precursores de rutenio con el fragmento $(\eta^6\text{-areno})\text{-Ru}$, los dímeros $[(\eta^6\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{iPr})\text{RuCl}_2]_2$ (**1**) y $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{RuCl}_2]_2$ (**2**). Un estudio comparativo de la reactividad química de estos dímeros frente a ligantes quelato Y-Z (donde X-Y = ligantes aminofosfinas o difosfinas) se realizó a fin de predecir teóricamente los productos termodinámicamente más estables del tipo $[(\eta^6\text{-areno})\text{Ru}(\eta^2\text{-X-Y})\text{Cl}]\text{PF}_6$ y $[(\eta^6\text{-areno})\text{RuCl}_2]_2(\mu\text{-X-Y})$ (donde areno = $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{iPr}$ ó $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$). Previo a esto se llevó a cabo el análisis estructural de los ligantes bidentados aminofosfinas: 1- Ph_2P -2-(CHCH_3NH_2) $\text{C}_5\text{H}_3\text{FeCp}$ (**dfpfea**), $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ (**dfpea**) y $\text{iPr}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ (**diiprpea**); y difosfinas: $\text{Ph}_2\text{PFcPPh}_2$ (**dfpf**) y $\text{Cy}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PCy}_2$ (**dcype**).

El análisis estructural de los productos de reacción de **1** y **2** con los correspondientes ligantes, es decir, las especies monometálicas $[(\eta^6\text{-areno})\text{Ru}(\eta^2\text{-X-Y})\text{Cl}]\text{PF}_6$ y los derivados dimetálicos puenteados con los ligantes quelato $[(\eta^6\text{-areno})\text{RuCl}_2]_2(\mu\text{-X-Y})$ se realizó con el cálculo de parámetros estructurales (ángulos y distancias de enlaces) e interacciones intramoleculares por puentes de hidrógeno, mediante el método DFT basado en el funcional PBE0/def2-SVP usando la plataforma de Gaussian 09.

Los complejos del tipo $[(\eta^6\text{-areno})\text{RuCl}_2]_2(\mu\text{-X-Y})$ correspondieron a las estructuras electrónicamente más estables, ya que los valores de energía fueron menores, en comparación con los correspondientes $[(\eta^6\text{-areno})\text{Ru}(\eta^2\text{-X-Y})\text{Cl}]\text{PF}_6$. Se determinó que las tensiones angulares en los heterociclos contribuyen al aumento de la energía potencial, mientras que las interacciones por puentes de hidrógeno estabilizan a los complejos organometálicos. El análisis de los Orbitales Moleculares (HOMO-LUMO) y de los Orbitales Naturales de Enlace (NBO), permitieron relacionar parámetros estructurales con comportamientos electrónicos.

De manera complementaria, se llevó a cabo la reacción del compuesto **2** y el ligante **dfpfea** ((R)-1-[(SP)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]-etilamina) a temperatura ambiente, el análisis espectroscópico por RMN en una dimensión: ^1H , ^{13}C y ^{31}P y en dos dimensiones: HSQC (^1H - ^{13}C) indicó que el ligante aminofosfina se coordinó al rutenio formando el compuesto $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{Ru}(\text{dfpfea})\text{Cl}]^+ \text{PF}_6^-$ (**4**) y se observó similitud con los desplazamientos químicos calculados.

ABSTRACT

The most stable chemical structures of the two ruthenium precursor compounds with the (η^6 -arene)-Ru fragment, the dimers $[(\eta^6\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{iPr})\text{RuCl}_2]_2$ (**1**) and $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{RuCl}_2]_2$ (**2**), were analyzed. A comparative study of the chemical reactivity of these dimers versus chelate ligands X-Y (X-Y = diphosphine or aminophosphine ligands) was carried out in order to theoretically predict the thermodynamically most stable products of type $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\eta^2\text{-X-Y})\text{Cl}]\text{PF}_6$ and $[(\eta^6\text{-arene})\text{RuCl}_2]_2(\mu\text{-X-Y})$ (arene = $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{iPr}$ or $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$). Previously, the structural analysis of bidentate aminophosphine ligands: 1-Ph₂P-2-(CHCH₃NH₂)C₅H₃FeCp (**dfpfea**), Ph₂PCH₂CH₂NH₂ (**dfpea**), ⁱPr₂PCH₂CH₂NH₂ (**diiprpea**) and the diphosphine: Ph₂PFcPPh₂ (**dfpf**), Cy₂PCH₂CH₂PCy₂ (**dcype**) was carried out.

The structural analysis of the reaction products of **1** and **2** with the corresponding ligands, i.e. the monometallic species $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\eta^2\text{-X-Y})\text{Cl}]\text{PF}_6$ and the dimetallic derivatives bridged with the chelated ligands $[(\eta^6\text{-arene})\text{RuCl}_2]_2(\mu\text{-X-Y})$ was performed by calculating structural parameters (bond angles and distances) and intramolecular interactions, such as hydrogen bonds, with DFT method based in PBE0/def2-SVP functional implemented in Gaussian 09.

The $[(\eta^6\text{-arene})\text{RuCl}_2]_2(\mu\text{-X-Y})$ type complexes correspond to the most electronically stable structures, since the computed energy values were lower, compared to the corresponding $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\eta^2\text{-X-Y})\text{Cl}]\text{PF}_6$ complexes. It has also been determined that the angular tension in heterocycles contributes to the increase in potential energy, while hydrogen bond interactions provide stabilization to organometallic complexes. In addition, the Molecular Orbitals (HOMO-LUMO) and Natural Bond Orbitals (NBO) analysis, is in accordance with the structural and electronic behavior.

In a complementary manner, the reaction of compound **2** and the **dfpfea** ligand ((R)-1-[(SP)-2-(diphenylphosphine)ferrocenyl]-ethylamine) was carried out at room temperature. NMR spectroscopic analysis in one dimension: ¹H, ¹³C and ³¹P and in two dimensions: HSQC (¹H-¹³C) indicated that the aminophosphine ligand was coordinated to ruthenium atom forming $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{Ru}(\text{dfpfea})\text{Cl}]^+\text{PF}_6^-$ compound **4**. The theoretical ¹H and ¹³C NMR spectra, showed similar chemical shifts with those obtained experimentally.

1 INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la química organometálica inicia a partir de la década de los años cincuenta del siglo pasado. Esta disciplina científica relativamente joven, estudia compuestos que en su estructura tienen al menos un enlace metal-carbono, el átomo de carbono proviene de moléculas orgánicas denominados ligantes que se coordinan de manera σ o π al metal. Los compuestos organometálicos más estudiados son aquellos que incluyen a los metales de transición [1].

La importancia de estos compuestos radica en la reactividad química que presentan, razón por la que desempeñan un papel crucial en la industria química moderna, tanto en los procesos a gran escala (producción de alcoholes, ácido acético, polietileno, polipropileno, entre otros) como en la química fina para síntesis de sustancias de alto valor añadido (fármacos, por ejemplo) [2,3]. El rutenio (Ru) resulta especialmente adecuado para el diseño de moléculas bioactivas y de catalizadores por su afinidad con una diversidad de ligantes monodentados y/o polidentados.

Los compuestos organometálicos de Ru con ligantes cíclicos como el clásico C_5H_5 , (ciclopentadienilo, Cp) o C_6H_6 (areno) y sus derivados, son los más estudiados debido a sus aplicaciones en diversas áreas. En particular, este trabajo se enfocará al estudio de compuestos de Ru con el ligante areno, es decir, al fragmento (η^6 -areno-rutenio), con ligantes bidentados como las difosfinas (P-P) o aminofosfinas (N-P). Las estructuras químicas estudiadas adoptan una geometría pseudooctaédrica, donde el areno ocupa tres de los sitios de coordinación y los otros ligantes las tres posiciones restantes.

Los complejos con esta geometría son conocidos como *piano-stool* o banco de piano, Figura 1, presentan sitios de reactividad que dan origen a una variedad de diseños químicos estructurales en el que el sustituyente R, los ligantes monodentados X, Y y Z (Figura 1a) o el ligante bidentado XY (Figura 1b) dan oportunidad de modular las propiedades químicas. Debido a esta versatilidad, se les emplea en catálisis [4], química supramolecular [5], como posibles agentes bioactivos [6], celdas solares [7] y entre otros [8].

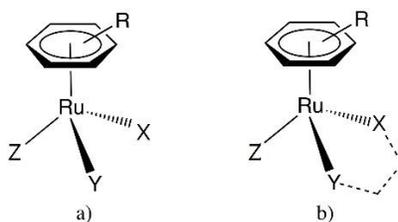


Figura 1. Geometría pseudooctaédrica de derivados organometálicos areno-Ru, basada en [9].

La función que desempeña el ligante areno es la de estabilizar la carga del metal a Ru(II), modular la hidrofobicidad al ser funcionalizado e influir en la labilidad del ligante monodentado X al variar el grado de donación π . El ligante Z, regularmente un halógeno, modula la velocidad de coordinación del Ru hacia biomoléculas reactivas como el ADN y las proteínas. En cuanto a los ligantes X, Y como las aminas o las fosfinas, interactúan directamente con los objetivos biológicos o catalíticos, influyendo en la actividad y el modo de acción de los complejos [9].

Por otro lado, la química computacional facilita la determinación de propiedades moleculares en comparación con las técnicas experimentales. Permite una mejor comprensión de la estructura más estable de una molécula, los comportamientos químicos, entre otras propiedades, ya que se pueden estudiar estados de transición o intermediarios de reacción que no son posibles de caracterizar de manera experimental.

Una de las ventajas que ofrece la química computacional, es que no se necesita la adquisición de reactivos y por ende se anula la generación de desechos que pueden ser tóxicos; siendo el único requisito disponer de un sistema de cómputo con procesador actual y buena capacidad de almacenamiento para poder llevar a cabo los cálculos en el menor tiempo.

Con base en lo anterior, en este proyecto se hizo un estudio teórico comparativo de la reactividad química y comportamiento estructural de los complejos $[(\eta^6\text{-MeC}_6\text{H}_4^i\text{Pr})\text{RuCl}_2]_2$ (**1**) y el correspondiente análogo funcionalizado con el grupo hidroxietoxilo $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{RuCl}_2]_2$ (**2**), frente a los ligantes quelato del tipo aminofosfina: 1-Ph₂P-2-(CHCH₃NH₂)C₅H₃FeCp (**dfpfea**), Ph₂PCH₂CH₂NH₂ (**dfpea**) y ⁱPr₂PCH₂CH₂NH₂ (**diiprpea**) y del tipo difosfina: Ph₂PFcPPh₂ (**dfpf**) y Cy₂PCH₂CH₂PCy₂ (**dcype**), empleando los métodos PBE0/def2-SVP y PBE0/def2-TZVP. El estudio teórico de los compuestos organometálicos resultantes del tipo $[(\eta^6\text{-areno})\text{Ru}(\eta^2\text{-X-Y})\text{Cl}]\text{PF}_6$ y $[(\eta^6\text{-areno})\text{RuCl}_2]_2(\mu\text{-Y-Z})$ fue realizado con el fin de comprender geometrías y conformaciones que son determinantes en su actividad química y posible aplicación.

Un estudio teórico más profundo se contempla para la estructura $[(\eta^6\text{-areno-OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{RuCl}(\text{dfpfea})]^+ \text{PF}_6^-$ (**4**), donde **dfpfea** = 1-(Ph₂P)-2-(CHCH₃NH₂)C₅H₃FeCp. El análisis de los Orbitales Moleculares (HOMO-LUMO), de los Orbitales Naturales de Enlace (NBO) y de los espectros de RMN de ¹H y ¹³C, permitió identificar los sitios donde el átomo de rutenio recibe más transferencia de carga, determinar energías de estabilización y la influencia en

la geometría molecular y correlacionar los parámetros estructurales con las propiedades espectroscópicas, respectivamente.

Además, se describe la síntesis del nuevo complejo tipo medio-sándwich $[(\eta^6\text{-areno-OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{RuCl}(\mathbf{dfpfea})]^+ \text{PF}_6^-$ (**4**). La importancia del ligante 1-(Ph₂P)-2-(CHCH₃NH₂)C₅H₃FeCp (**dfpfea**) radica en que se trata de una molécula asimétrica, es decir, tiene en su estructura un centro estereogénico, por lo que el compuesto resultante **4** puede ser un potencial catalizador en reacciones de síntesis asimétrica. Se incluye la caracterización por RMN de ¹H y ¹³C de este compuesto, así como de su precursor **2**, los cuales, se comparan con los calculados a fin de evaluar la precisión del método utilizado. El desarrollo de catalizadores quirales novedosos representa un área de oportunidad para aumentar la selectividad en síntesis industriales y disminuir en consecuencia la generación y tratamiento de productos secundarios.

2 ANTECEDENTES

2.1 Química computacional

La química computacional se originó entre las décadas de los años 50 y 60 del siglo pasado con el desarrollo de métodos y programas para calcular la estructura electrónica molecular. Esta disciplina científica se divide en cálculos de mecánica cuántica *ab initio* y de mecánica clásica [10].

Los métodos computacionales combinan modelos matemáticos fundamentados en la mecánica cuántica o clásica para la predicción de propiedades químicas y físicas de compuestos que se resuelven numéricamente empleando computadoras [11]. Según Cramer [12], (i) los químicos teóricos desarrollan nuevas teorías y modelos para mejorar aquellos ya existentes, (ii) los investigadores de modelos moleculares se centran en sistemas químicos de relevancia, aprovechando en su totalidad los recursos computacionales disponibles en favor de obtener resultados de manera eficiente y (iii) los químicos teóricos atienden la parte relacionada con el desarrollo de algoritmos, codificación y visualización de datos.

2.1.1 Teoría y uso de métodos

La química teórica surge con el desarrollo de cálculos *ab initio* que resuelven la ecuación de Schrödinger (Ec. 1), para un conjunto fijo de ubicaciones R de los núcleos, utilizando como entrada valores de constantes fundamentales y los números atómicos de los núcleos. El Hamiltoniano (H)

se asocia con la energía cinética y potencial del sistema, la función de onda electrónica (Ψ) depende de las coordenadas electrónicas r y paramétricamente de R , y el término $E(R)$ se refiere a la energía electrónica del sistema [13].

$$H\Psi(r; R) = E(R)\Psi(r; R) \quad \text{Ecuación 1}$$

El punto de partida de los métodos *ab initio* es un cálculo Hartree Fock (HF) que ocupa el método de campo autoconsistente SCF (*self-consistent field*, por sus siglas en inglés) relativamente sencillo de implementar para átomos, pero la solución numérica para los orbitales moleculares es tan compleja que en 1951 C. J. Roothaan y G.G. Hall realizaron una modificación de la técnica para expresarlos como una combinación lineal de orbitales atómicos resueltos mediante manipulaciones matriciales Fock (F) y de solapamiento (S) hasta que se satisface el criterio de convergencia para los valores de las energías ϵ_m y de los coeficientes c_{om} , tal como se indica en la Figura 2. Además, se considera el uso finito de un conjunto de bases dependientes del tiempo y la perturbación [14].

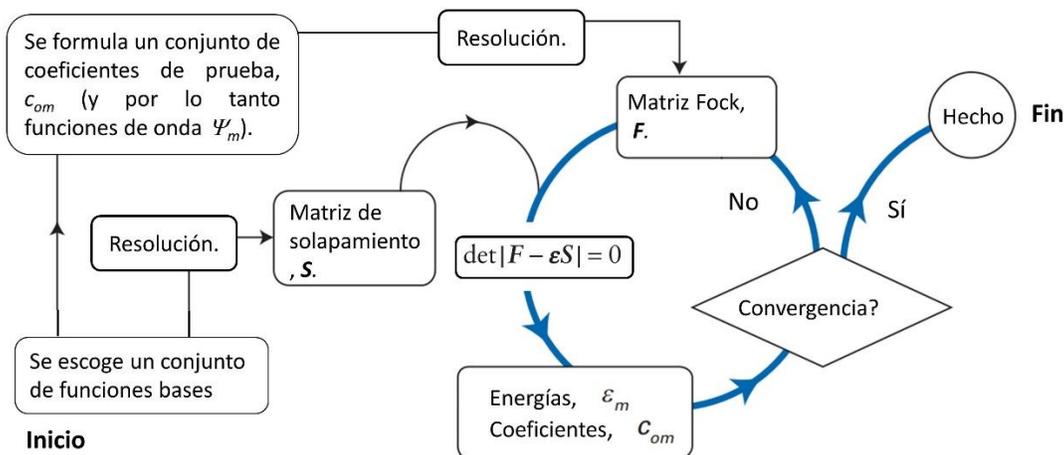


Figura 2. Procedimientos de iniciación e iteración para un cálculo HF-SCF, adaptada de [13].

Las funciones de los conjuntos de bases se desarrollan con el fin de mejorar la precisión del cálculo, debido a que, en el procedimiento HF-SCF no se calcula la energía más cercana a la del estado fundamental de la molécula. Lo anterior es porque se ignoran los efectos de la correlación electrónica, interacciones coulómbicas instantáneas y efectos sobre las distribuciones de electrones.

Los conjuntos de bases son variados, los más utilizados son: i) de doble zeta (DZ), ii) triple zeta (TZ), iii) cuádruple zeta (QZ), iv) de valencia dividida (SV) y las polarizadas [15]. En el primero,

cada función del conjunto de bases mínimo se reemplaza por dos funciones, por ejemplo, un conjunto de bases mínimo para la molécula del agua H₂O consta de siete funciones: dos funciones de base para representar los dos orbitales 1s del hidrógeno, y una para cada uno de los orbitales 1s, 2s, 2px, 2py y 2pz del oxígeno. Así, un conjunto de bases DZ, TZ y QZ ocuparía catorce, veintiún y veintiocho funciones respectivamente para la molécula de H₂O.

Por otro lado, el conjunto de bases SV surge como un compromiso entre la insuficiencia de un conjunto de bases mínimo y las demandas computacionales de los conjuntos de bases DZ y TZ. Cada orbital atómico de valencia se representa por dos funciones de base y mientras que cada orbital atómico de capa interna por una función de base única.

Los conjuntos de bases más actuales son pertenecientes a la familia def2 que ofrecen mayor precisión para todos los elementos de la tabla periódica, en especial para los sistemas que tienen a los metales de transición. Las opciones def2 disponibles son: def2-SV, def2-TZV y def2-QZV [16]. Si bien, con estos conjuntos de bases se obtienen mejoras en el cálculo, una desventaja es que ignoran las posibles contribuciones de las funciones que representan a los orbitales con el valor del número cuántico azimutal l mayor que el valor máximo considerado en la teoría de valencia elemental, como la inclusión de orbitales d en compuestos de carbono. Por consiguiente, se desarrollan funciones de bases aumentadas con funciones difusas o polarizadas p , capaces de modelar la distorsión de los orbitales atómicos y proporcionar así resultados más cercanos a los experimentales [17]. La adición de funciones de polarización a un conjunto de bases def2-SV resulta en una función polarizada def2-SVP.

Por otro lado, los métodos semi-empíricos (SE) de la mecánica clásica, que también se basan en resolver la ecuación de Schrödinger, consisten en la parametrización de ecuaciones simples, por lo que son lo suficientemente rápidos comparados con los cálculos precisos *ab initio* que implican mayor esfuerzo computacional como para aplicarse de manera rutinaria a sistemas más grandes. Por lo tanto, los cálculos SE de las estructuras electrónicas se resuelven para una gama más amplia de moléculas con el menor esfuerzo computacional [18,19]. Para tener una idea de la rapidez de estos métodos SE, en la literatura [20] se reporta que son de 100-1000 veces más rápidos que los métodos DFT y HF con conjuntos de bases de tamaño razonable.

Un cálculo *ab initio* relativamente nuevo que se remonta a la década de los años 80, corresponde al funcional de la densidad, denominado teoría del funcional de la densidad DFT, basado en

soluciones aproximadas de la ecuación de Schrödinger sin pasar por la función de onda; es decir, es un funcional que se deriva directamente de la distribución de electrones [21].

El método computacional DFT se basa en el teorema de Hohenberg-Kohn, el cual establece que la energía del estado fundamental de una molécula es una función única de la densidad electrónica [22–24]. En general, los métodos híbridos que combinan funciones de otros métodos con el cálculo HF, o los corregidos por gradiente proporcionan los resultados más precisos. Sin embargo, el modelo híbrido HF/DFT, Perdew, Burke Ernzerhof denominado PBE0, es probablemente el mejor funcional disponible actualmente, ya que ofrece una buena precisión de las estructuras y propiedades moleculares a lo largo de toda la tabla periódica [25,26].

De lo anterior, se hace notar los esfuerzos que se realizan en el campo de la química teórica por mejorar métodos que reflejan con mayor precisión el comportamiento de los átomos y moléculas en el mundo real. De manera complementaria, el avance tecnológico de las computadoras con procesadores rápidos y alta capacidad de almacenamiento de datos, así como el desarrollo de programas de fácil acceso con diferentes alcances en los métodos computacionales y herramientas disponibles para el análisis de los resultados, ha permitido que la química computacional tenga auge. Los programas disponibles para realizar cálculos de moléculas son variados, algunos de ellos son: Gaussian, GAMESS-US, GAMESS-UK, MOLPRO, TURBOMOLE, JAGUAR, Q-CHEM, ORCA, MOPAC y entre otros, cuya elección está en función de la disponibilidad, costo y del problema en particular que se desea estudiar [27].

Es por lo anterior que los químicos organometálicos han considerado el uso de modelado y simulación de nuevos sistemas y reacciones para la planificación de experimentos posteriores. En la última década, se ha observado un crecimiento del uso de la química computacional en complejos organometálicos. Los temas descritos están relacionados con conceptos fundamentales de enlace, estructura y reactividad. En este contexto, la química computacional representa otra herramienta más para estudiar y comprender la reactividad química de esta familia de compuestos con metales de transición.

2.2 Química organometálica

La química es relevante para alcanzar las metas del desarrollo sostenible que está directamente relacionada con la declaración de Río de 1992 sobre el Medio Ambiente y el Desarrollo, la cual proclama que los seres humanos tienen derecho a una vida saludable y productiva en armonía con

la naturaleza [28]. Bajo la denominación de química verde, originalmente definida por Anastas y Warner en 1988 se establecen una serie de procedimientos y protocolos que afectan la actividad de la industria química, impulsando la investigación sobre procesos más eficientes y limpios que contribuyan con el ahorro energético y el cuidado del medio ambiente [29].

En este contexto, la relación química verde-química organometálica es estrecha, ya que varios trabajos han destacado los avances de esta última en síntesis mejoradas, catálisis, disolventes alternativos, fuentes de energía alternativas, recursos renovables o nuevas tecnologías [30]. Se destacan dos aspectos principales de la química organometálica: i) la síntesis de compuestos organometálicos y ii) la aplicación de estos compuestos como catalizadores homogéneos.

A partir de los trabajos realizados a mediados del siglo pasado que dieron origen a la química organometálica moderna como la reacción de Wittig [31], el proceso Ziegler-Natta [32] y la obtención de complejos π -alilo-paladio [33], se han logrado sintetizar un gran número de complejos π con diferentes ligantes y diferentes metales de transición, obteniendo por consiguiente variaciones en las geometrías de los complejos como se muestra en la Figura 3.

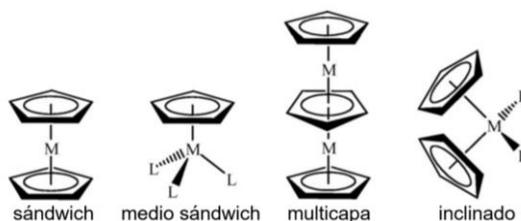


Figura 3. Geometrías de los complejos organometálicos (M = metal de transición, L = ligantes orgánicos y el Cp (C₅H₅) [34].

La química de los compuestos organometálicos con metales de transición está dominada más por el tipo de ligante que por el grupo al que pertenece el metal, su clasificación se basa en su hapticidad (del griego “*haptien*”, que significa fijar), término propuesto por Cotton [35] para designar el número de átomos del ligante unidos a un metal. Por lo tanto, la hapticidad de un ligante se indica con la letra griega η y el superíndice n es el número de átomos del ligante que está unido al metal. Por ejemplo, en el rutenoceno de fórmula $(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2\text{Ru}$ nombrado bis(η^5 -ciclopentadienil) rutenio (II), η^5 se lee *eta* cinco o pentahapto.

2.2.1 Compuestos de rutenio con ligantes areno

Los complejos organometálicos de rutenio (II) con fórmula general $[(\eta^6\text{-areno})_2\text{Ru}]^{2+}$, rutenocenos, se publicaron por primera vez en 1957, pero el estudio sistemático de estos compuestos inició a finales de la década de los sesenta por Winkhaus y Singer [36]. Posteriormente, Zelonka y Baird sintetizaron los compuestos dinucleares del tipo $[(\eta^6\text{-areno})\text{Ru}(\text{Cl})\text{Cl}]_2$ con el $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (tricloruro de rutenio hidratado) y 1,3-ciclohexadieno en etanol seco con calentamiento suave (35 °C, 5 h), Figura 4. El análisis elemental de este material sugirió primero la composición oligomérica del compuesto $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{RuCl}_2]_n$ pero posteriormente se comprobó la estructura binuclear $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{RuCl}_2]_2$ ó $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Ru}(\mu_2\text{-Cl})\text{Cl}_2]$.

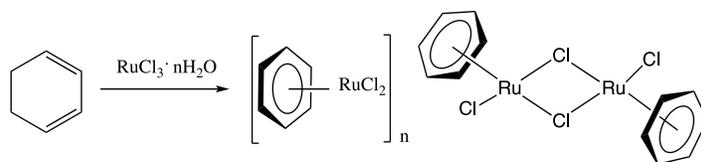


Figura 4. Reacción propuesta por Zelonka y Baird, basada en [37].

El método anterior es el más utilizado para la síntesis de compuestos binucleares de rutenio con diferentes ciclohexadienos en etanol. Otro de los métodos de obtención es el empleado por Muetterties que implica el intercambio del ligante π a temperaturas elevadas como se muestra en la Figura 5. El intercambio puede ocurrir de forma concertada o en diferentes pasos. Los arenos que tienen grupos electroattractores son fáciles de reemplazar mientras que los derivados ricos en electrones como el hexametilbenceno-rutenio son estables.

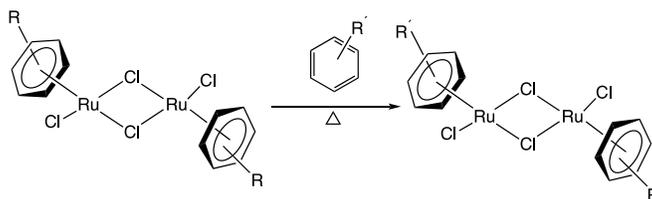


Figura 5. Ruta de síntesis de compuestos de Ru por intercambio de areno, basada en [38].

Los compuestos $[(\text{areno})\text{RuCl}_2]_2$ son precursores de complejos tipo banco de piano o medio sándwich con ligantes mono- y bidentados, como se ilustra en la Figura 6, reconocidos por exhibir propiedades antitumorales y catalíticas.

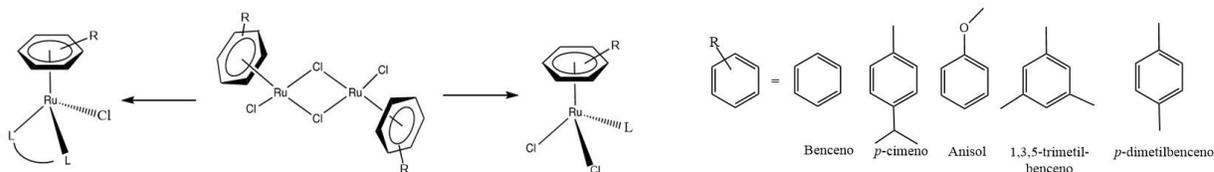


Figura 6. Compuestos tipo medio sándwich a partir de compuestos binucleares de Ru, basada en [39].

Uno de los ligantes cíclicos de seis miembros comúnmente utilizado es el *p*-cimeno ($\text{MeC}_6\text{H}_4^i\text{Pr}$) que se compone de un anillo de benceno sustituido en posición *para* con un grupo metilo y un grupo isopropilo. Este ligante se forma a partir del α -terpineno (4-metil-1-(1-metil-etil)-1,3-ciclohexadieno) y el $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ en etanol dando lugar a la formación del compuesto $[(\eta^6\text{-MeC}_6\text{H}_4^i\text{Pr})\text{RuCl}_2]_2$ (**1**), Figura 7.

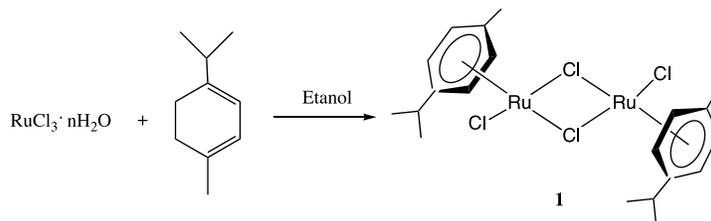


Figura 7. Síntesis del compuesto $[(\eta^6\text{-MeC}_6\text{H}_4^i\text{Pr})\text{RuCl}_2]_2$ (**1**), basada en [40].

La mayoría de los precursores de especies organometálicas catalíticas son insolubles en agua, por lo tanto, el desarrollo de procedimientos sintéticos que utilizan reacciones en medio acuoso como alternativa a los disolventes orgánicos, representa una vía de acción menos contaminante, peligrosa y costosa. Los ligantes capaces de generar interacciones fuertes por puentes de hidrógeno con el agua a través de grupos polares como -OH, -COOH, -NH₂, entre otros, favorecen las propiedades de hidrosolubilidad de los complejos.

Con base en lo anterior, los compuestos con el fragmento areno funcionalizado-metal de transición, (donde la funcionalización del areno es con moléculas polares: -OH, -COOH, -COOR, -NH₂) representan una nueva clase de bloques organometálicos que pueden utilizarse en procesos más verdes como la catálisis y disolventes alternativos. Estos compuestos además de presentar grupos donadores de electrones sustituidos en el areno, [34] tienen otros sitios de reactividad en su estructura: cloros que dan lugar a reacciones de metátesis, y ligantes donadores de electrones como las fosfinas terciarias mono y bidentadas las cuales pueden ser también funcionalizadas

estratégicamente por grupos polares. Aunado a lo anterior, se puede combinar el poder donante e impedimento estérico de los sustituyentes del fósforo.

Los compuestos diméricos $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{OR})\text{RuCl}_2]_2$ (donde $\text{R} = \text{Me}, \text{Et}, \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) fueron sintetizados por Soleimannejad y White [41] a partir del dieno 1-metoxi-1,4-ciclohexadieno y $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ empleando diferentes alcoholes, Figura 8. Cuando la reacción se lleva a cabo en etanol o 1,2-etanodiol se observa el intercambio del grupo alcoxilo, formando compuestos de areno rutenio con la funcionalización del grupo $-\text{OR}$. Cuando R es igual al grupo hidroxietilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) se obtiene el compuesto $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{RuCl}_2]_2$ (**2**), el cual es base para la síntesis de compuestos con el areno funcionalizado.

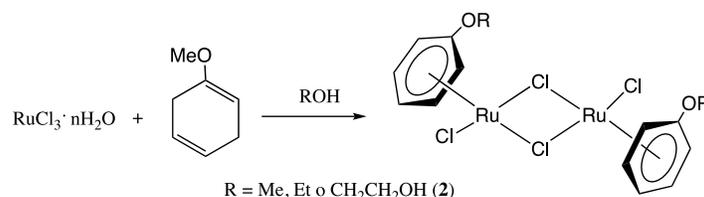


Figura 8. Síntesis de compuestos diméricos con arenos funcionalizados, adaptada de [41].

2.2.2 Compuestos con ligantes fosfinas

Las fosfinas terciarias (PR_3) juegan un papel importante en la química organometálica, dado que son buenos agentes coordinantes de iones metálicos en diferentes estados de oxidación. Se pueden coordinar de manera monodentada, bidentada o polidentada, siendo la forma bidentada la más común, como en las difosfinas ($\text{R}_2\text{P-PR}_2$). La naturaleza de los grupos R determina la capacidad σ donadora ó π aceptora del ligante (Figura 9). A medida que los grupos R unidos al átomo de fósforo se vuelven más electronegativos, éstos retiran carga y como consecuencia el fósforo se vuelve electropositivo, por lo que tiende a aceptar densidad electrónica del metal a través de su orbital d vacío para formar enlaces del tipo π .

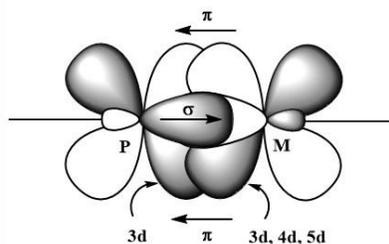


Figura 9. Modelo de enlace M-P [23].

Dos aspectos relacionados con el estudio de las fosfinas son los efectos electrónicos y estéricos. El concepto de ángulo de cono y el efecto electrónico asociados fueron introducidos por Tolman en 1970 [42]. Estos efectos hacen referencia a los cambios en las propiedades moleculares debido a los enlaces químicos y a la acción de fuerzas no enlazantes entre distintas partes de la molécula [43].

Cuando las fosfinas se coordinan al metal forman un cono imaginario que no es perfecto debido a los efectos estéricos de los grupos R que influyen considerablemente, como se describe en la Figura 10.

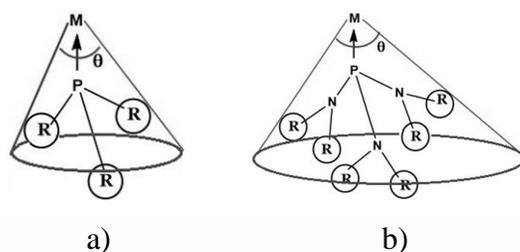


Figura 10. Representación del ángulo de Tolman para fosfinas terciarias variando el tipo de sustituyentes en el átomo de fósforo a) PR_3 y b) $P(NR_2)_3$ [44].

Cuando el tamaño de los sustituyentes R de la fosfina aumenta, se origina una apertura del ángulo θ alrededor del átomo de fósforo, se incrementa la basicidad y la longitud del enlace M-P. También causa una reducción del carácter s del par libre de electrones del átomo de fósforo y una disminución de la constante de acoplamiento entre el fósforo y el metal (J_{PM}) reflejando desplazamientos químicos a campo bajo en la RMN de ^{31}P [45]. Estos factores repercuten en las características del compuesto formado, afectando propiedades espectroscópicas y estructurales.

Si bien, el concepto de ángulo de Tolman es aceptado para ligantes monodentados, la extensión de este concepto hacia ligantes bidentados es denominado *bite angle* (ángulo de mordida, traducido del inglés), parámetro útil para la explicación de velocidades de reacción en procesos catalíticos, selectividades y también en el diseño de nuevos ligantes [46].

Catalizadores formados por compuestos de Ru con ligantes fosfinas se emplean en reacciones orgánicas como la de adición de ácidos carboxílicos a alquinos [47], la hidrogenación de sustratos como cetonas [48], arenos [49] y la isomerización de dobles enlaces [50]. Recientemente se han descrito complejos de rutenio con ligantes fosfinas sintetizados a partir del dímero $[(\eta^6\text{-MeC}_6\text{H}_4^i\text{Pr})\text{RuCl}_2]_2$ (**1**): $[(\eta^6\text{-p-cymeno})\text{RuCl}_2\text{PFu}_3]$, $[(\eta^6\text{-p-cymeno})\text{RuCl}(\text{PFu}_3)(\text{PTA})]\text{BF}_4$ y $[(\eta^6\text{-$

p-cymeno)RuCl(PFu₃)₂]BF₄ [PFu₃= P(C₄H₃O)₃, PTA= fosfaadamantano] [51], identificados como catalizadores homogéneos potenciales para la hidratación selectiva de nitrilos y su conversión en amidas, transformación orgánica que se utiliza para generar productos farmacéuticos, poliméricos y en aplicaciones industriales. Conviene mencionar que las reacciones catalíticas se llevan a cabo bajo una atmósfera de aire y haciendo uso de agua como disolvente.

De manera análoga pero en menor medida, se han sintetizado derivados areno-rutenio (II) coordinados con grupos fosfinas a partir del dímero [(η⁶-C₆H₅OCH₂CH₂OH)RuCl₂]₂ (**2**): [(η⁶-C₆H₅OCH₂CH₂OH)RuCl₂L]₂ (donde L = P(OMe)₃, P(OEt)₃, P(OⁱPr)₃, P(OPh)₃, PPh₃), y han mostrado tener mayor solubilidad en agua que su congénere con el ligante *p*-cimeno, además de ser catalizadores activos para la isomerización de sustratos aromáticos en medio acuoso [52].

También se han sintetizado compuestos organometálicos tipo medio sándwich de rutenio con el ligante areno sustituido con el grupo hidroxietoxilo (-OCH₂CH₂OH) y ligantes donadores, bajo condiciones suaves de reacción, Figura 11, a partir de la reacción del compuesto binuclear [(η⁶-C₆H₅OCH₂CH₂OH)RuCl₂]₂ (**2**) con fosfinas terciarias [53].

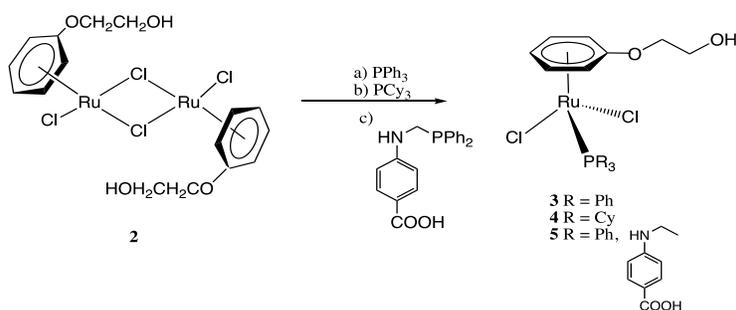


Figura 11. Compuestos tipo medio sándwich de Ru con el ligante areno funcionalizado, basada en [53].

2.2.3 Compuestos con ligantes diaminas

Complejos organometálicos de rutenio (II) del tipo [(η⁶-areno)RuCl(X)(Y)] (donde X, Y son ligantes monodentados o quelato), se encuentran también descritos en la literatura. Los estudios muestran que los compuestos son citotóxicos para las células cancerosas cuando X,Y corresponde a una diamina quelato, la 1,2-etilendiamina (en) [54] como en el compuesto [(η⁶-C₆H₅Ph)Ru(en)Cl]⁺PF₆⁻ [55] u otros derivados que contienen grupos fosfinas [6].

En la Figura 12 se ilustra la síntesis de los compuestos **7**, **8** y **9** que se han sintetizado a partir de **2** y ligantes diaminas: TMEDA, TEEDA y 1,3-PDA en etanol a temperatura ambiente [56].

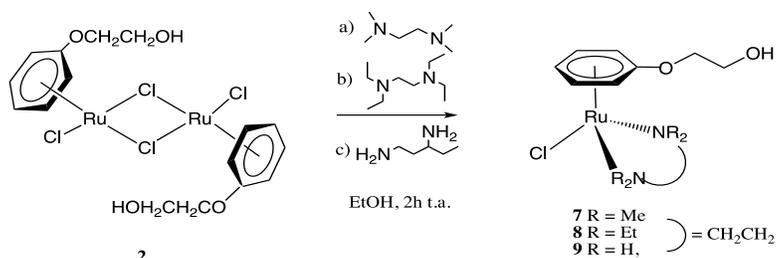


Figura 12. Compuestos tipo medio sándwich de Ru con el ligante areno funcionalizado y diaminas, basada en [56].

De los ejemplos descritos anteriormente, se observa que los dímeros puenteados con cloro son materiales de partida para la obtención de compuestos con el fragmento Ru-areno. Estos dímeros son compuestos estables al aire y reaccionan con una variedad de ligantes, como las fosfinas o las aminas por medio de la ruptura del enlace Cl-Ru, dando lugar a complejos mononucleares tipo medio sándwich con rendimientos del 90-98 % [57].

2.2.4 Compuestos con ligantes difosfinas

Las difosfinas en comparación con las monofosfinas ofrecen un mayor control sobre la regio- y estereoselectividad en reacciones catalíticas, razón por la que estos ligantes desempeñan un papel clave en catalizadores comerciales como el de Wilkinson, el complejo de Vaska, fosfina de Kagan y entre otros compuestos organometálicos [58,59]. Además, se ha demostrado que complejos η^6 -areno con ligantes de fosfina quiral que se enlazan a un centro metálico por quelación, son útiles en reacciones de hidrogenación asimétricas [60].

La síntesis de compuestos del tipo $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Ru}(\text{P-P})\text{Cl}]^+$ a partir del compuesto precursor $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Ru}(\text{NCCH}_3)_2\text{Cl}]^+\text{PF}_6^-$ ($\text{NCCH}_3 =$ acetonitrilo) y ligantes difosfinas, se reporta por Jensen *et al.* [61] conforme el procedimiento de síntesis descrito por Fogg *et al.*, [62] tal como se indica en la Figura 13.

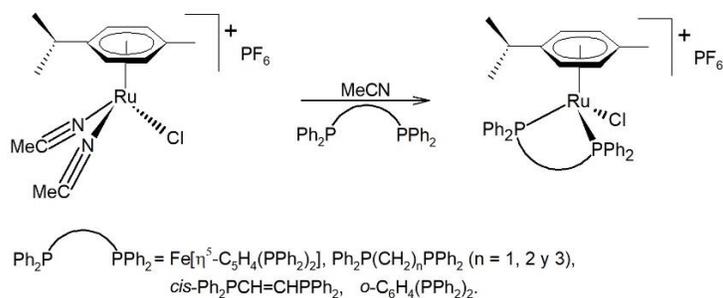


Figura 13. Síntesis de complejos tipo medio sándwich de Ru con el ligante *p*-cimeno y difosfinas, adaptada de [61].

Otro ejemplo de compuestos tipo medio sándwich con ligantes difosfinas son los reportados por Dyson *et al.* [63] quienes obtuvieron una serie de compuestos catiónicos y neutros (mostrados en la Figura 14), los cuales fueron sintetizados a partir de **1** con los ligantes *bis*(difenilfosfina)metano (dppm) y 1,2-*bis*(difenilfosfina)etano (dppe) de acuerdo con procedimientos descritos por Faraone *et al.* [64]. Resultados del estudio indicaron que los compuestos son activos en la reducción de benceno y en la hidrogenación de estireno en catálisis bifásica acuosa.

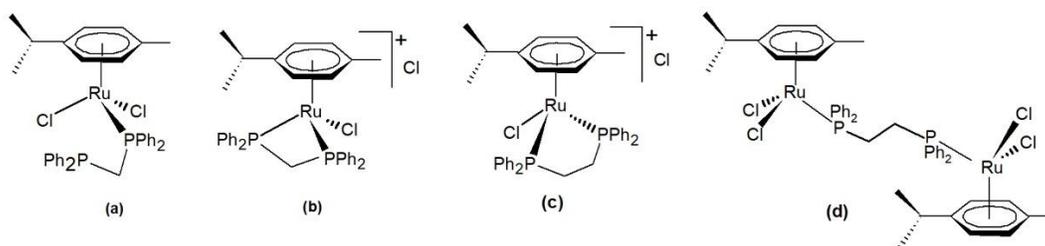


Figura 14. Complejos tipo medio sándwich de Ru con ligantes difosfinas, basada en [63].

Los complejos **(a)**, **(b)**, **(c)** y **(d)** de la Figura 14 se sintetizaron bajo las mismas condiciones de reacción, pero en dos medios distintos. El benceno se usó para sintetizar **(a)** y **(d)**, y etanol para **(b)** y **(c)**. Además, el complejo **(d)** se preparó con un exceso de ligante dppe. De aquí se hace notar que el disolvente polar juega un papel importante en el proceso de cierre del anillo.

Otro compuesto con la estructura tipo medio sándwich es el complejo de rutenio catiónico con un ligante difosfina sustituido con fenilos fluorados, $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_3\text{Me}_3\text{-1,3,5})\text{RuCl}(\text{dfppe})]^+\text{BF}_4^-$, el cual se sintetiza por la reacción de la difosfina $(\text{C}_6\text{F}_5)_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ (dfppe) y el compuesto dimérico con el ligante areno mesitileno $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_3\text{Me}_3\text{-1,3,5})\text{RuCl}_2]_2$ en presencia de un exceso de tetrafluoroborato de sodio (NaBF_4), como se representa en la Figura 15.

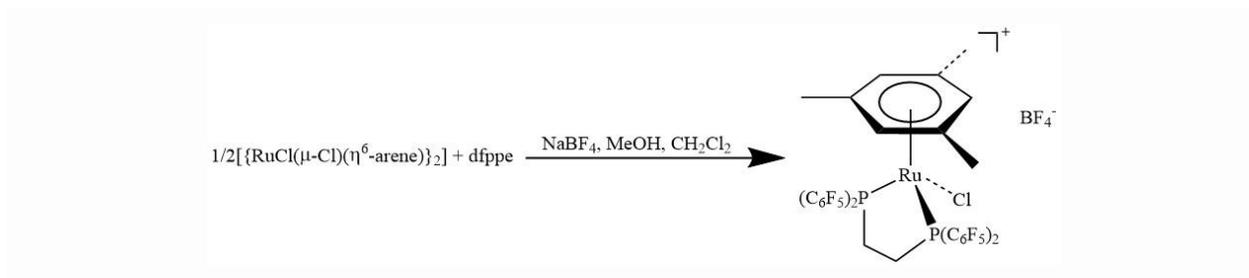


Figura 15. Síntesis de un complejo de rutenio η^6 -mesitileno con ligante dfppe, basada en [65].

2.2.5 Compuestos con ligantes aminofosfinas

Compuestos con al menos un enlace aminofosfina (P–N, P–C–N o P–C–C–N,) adoptan una estructura química variada, que pueden ser redes cíclicas, en forma de jaula y poliméricas [66]. Estos grupos son fuertes donadores de electrones por la presencia de los átomos de fósforo y nitrógeno, propiedad que puede variar por los sustituyentes, así como el comportamiento estérico alrededor del átomo metálico.

Al igual que las difosfinas, los ligantes aminofosfina forman compuestos con metales de transición útiles en catálisis homogénea para reacciones de síntesis asimétrica. Cuando se induce quiralidad en los sustituyentes del P ó N se pueden emplear en reacciones de alilación, adiciones de conjugación, sustituciones alílicas enantioselectivas, hidroaminaciones, hidroboraciones, hidroformilaciones, hidrogenaciones, hidrosilaciones, hidrovilaciones, isomerizaciones de olefina, reacciones de acoplamiento C–C como Suzuki–Miyaura y reacciones Sonogashira [67,68].

En la búsqueda de nuevos complejos de rutenio con actividad quimioterapéutica y catalítica se han utilizado ligantes aminofosfina, por ejemplo, partiendo del compuesto **1**. En un trabajo reportado por Broomfield *et al.* [69], sintetizaron complejos de rutenio mono y bi-nucleares, derivados neutros y catiónicos utilizando los ligantes aminofosfina que se indican en la Figura 16, resultando en compuestos con la configuración banco de piano, descritos en la Figura 17.

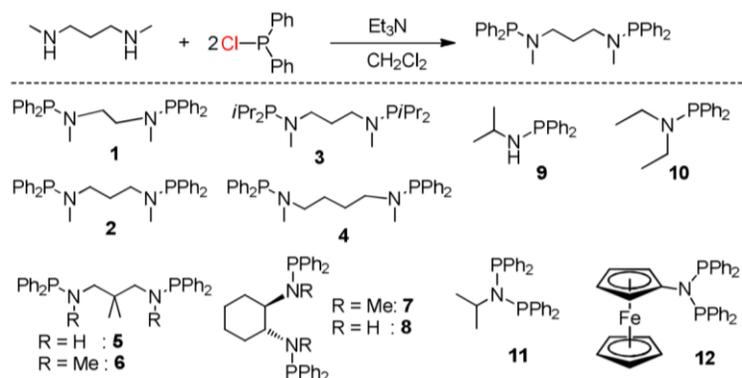


Figura 16. Ligantes aminofosfinas estudiados por Broomfield *et al.* [69].

Los resultados de estos estudios indicaron que varios de los complejos sintetizados presentaron citotoxicidad selectiva y superior a los derivados del cisplatino.

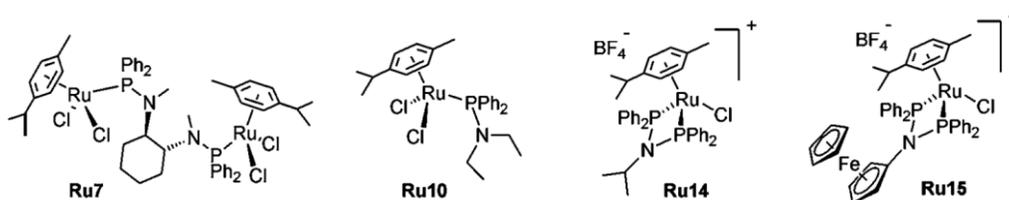


Figura 17. Compuestos tipo medio sándwich con ligantes aminofosfinas [69].

2.3 Estudio de compuestos organometálicos empleando química computacional

Los estudios reportados sobre el uso del nivel de teoría DFT para compuestos tipo medio sándwich de Ru son extensos [70,71,80,72–79]. En resumen, se pueden determinar parámetros estructurales como lo son ángulos y distancias de enlaces, propiedades termodinámicas y cinéticas como energías de activación (ΔE_a), energías de reacción (ΔE_r) y constantes de velocidad (k), propiedades electrónicas y magnéticas de moléculas individuales, orbitales moleculares, espectros de absorción, entre otras propiedades.

Recientemente, se ha descrito un estudio teórico-experimental por Czerwinska *et al.* [81], quienes utilizaron técnicas de espectrometría de masas de movilidad iónica y cálculos de DFT combinados con un modelo basado en la teoría cinética de los gases. El objetivo fue investigar la influencia de las ligantes fosfinas PCy_3 , PPh_3 y PTA (1,3,5-triaza-7-fosfaadamantano) en las propiedades fisicoquímicas de los compuestos $[(p\text{-cimeno})\text{RuCl}_2(\text{PCy}_3)]$, $[(p\text{-cimeno})\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)]$ y $[(p\text{-cimeno})\text{RuCl}_2(\text{PTA})]$ en fase gaseosa.

Los cálculos de DFT proporcionaron predicciones confiables con los valores encontrados experimentalmente, lo que permitió explicar diferencias observadas entre las formas protonadas de los complejos y su contraparte oxidada. Estos estudios de oxidación reversible de Ru(II)/Ru(III) permiten explicar la toxicidad reducida de los pro-fármacos de rutenio (III), que permanecerían inocuos en los tejidos sanos y se convertirían en especies activas de rutenio (II) dentro del microambiente hipóxico de un tumor.

Otro estudio teórico es el reportado por Adeniyi *et al.* [72], quienes mediante cálculos DFT determinaron propiedades inter e intramoleculares de complejos de rutenio tipo medio sándwich, reconocidos por su actividad anticancerígena, $[(\eta^6\text{-benceno})\text{RuCl}_2(\text{PTA})]$, $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{RuCl}_2(\text{PTA})]$ y sus respectivas formas hidratadas, $[(\eta^6\text{-benceno})\text{RuCl}(\text{H}_2\text{O})(\text{PTA})]$ y $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{RuCl}(\text{H}_2\text{O})(\text{PTA})]$, para comprender la estabilidad química y los efectos de las interacciones no covalentes. Los resultados mostraron que estas propiedades, así como la actividad anticancerígena y la activación de los complejos por hidratación dependen en gran medida de la red de enlaces de hidrógeno, de la transferencia de carga, la polarización y las energías electrostáticas, favoreciendo al compuesto con el areno *p*-cimeno por exhibir las interacciones de enlaces de hidrógeno más dominantes.

De los antecedentes mencionados anteriormente, hay una variedad de compuestos organometálicos que se pueden sintetizar con el fragmento $(\eta^6\text{-C}_6\text{R}_6)\text{-Ru}$ como sintón, es decir, como unidad estructural. El estudio de compuestos con el ligante areno funcionalizado con sustituyentes polares como el grupo $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, entre otros, así como el uso de fosfinas sustituidas estratégicamente con grupos polares, puede dar lugar a la obtención de compuestos solubles en disolventes polares como alcoholes y agua. De aquí la importancia del estudio teórico-experimental de las interacciones por puentes de hidrógeno, así como de las propiedades donadoras/aceptoras y estéricas de las difosfinas y aminofosfinas para la aplicación de estos materiales en catálisis o como agentes con actividad citotóxica.

3 JUSTIFICACIÓN

Los dímeros $[(\eta^6\text{-MeC}_6\text{H}_4^i\text{Pr})\text{RuCl}_2]_2$ (**1**) y $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{RuCl}_2]_2$ (**2**) se sintetizan de manera relativamente fácil mediante un procedimiento de un solo paso a partir de reactivos comerciales. Pese al fácil acceso de **2**, su química de coordinación y aplicación en catálisis permanecen poco exploradas, en comparación con el dímero **1**, incluso al considerar que los

sustituyentes polares en el areno son atractivos desde el punto de vista de la química verde. La presencia de estos grupos puede inducir la solubilidad de estos compuestos en disolventes polares como el agua, además de conferir a los complejos resultantes estabilidad térmica e inmovilización sobre un soporte sólido, propiedades relevantes para el uso en catálisis.

Es debido a lo anterior que se apuesta por la síntesis de un nuevo compuesto mononuclear con el areno sustituido por el grupo hidroxietoxilo, $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{Ru}(\text{dfpfea})\text{Cl}]^+\text{PF}_6^-$ (**4**), donde el ligante quelato es una aminofosfina quiral que en conjunto podría desempeñarse como un catalizador asimétrico. Resulta conveniente mencionar que la síntesis de compuestos similares con ligantes variados se reportan bajo condiciones suaves de reacción: i) temperatura ambiente, ii) presión atmosférica y iii) tiempos cortos de reacción; además, en ocasiones mediante un procedimiento de un solo paso [52].

El estudio tanto de forma experimental como teórica de los efectos estéricos y electrónicos que aportan los ligantes aminofosfinas y difosfinas al centro metálico en la estabilidad de los compuestos resultantes, representa una ventana de oportunidad para contribuir a la química de complejos organometálicos con potencial uso en catálisis, química supramolecular y química medicinal. La predicción de la reactividad química y descripción de los complejos a través del uso de métodos computacionales fundamentados en la teoría DFT es esencial para los químicos experimentales ya que permite analizar si los compuestos serán adecuados para el uso previsto y lo más importante, tener un mejor entendimiento sobre el comportamiento del sistema molecular.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Sintetizar, caracterizar y estudiar mediante métodos computacionales el comportamiento electrónico y estructural de los complejos de rutenio tipo medio sándwich formados a partir de los dímeros $[(\eta^6\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{Pr}^i)\text{RuCl}_2]_2$ (**1**) y $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{RuCl}_2]_2$ (**2**) con ligantes difosfinas y aminofosfinas.

4.2 Objetivos particulares

- Sintetizar y caracterizar el compuesto dimérico **2** y estudiar su reactividad química frente al ligante quiral 1-(Ph₂P)-2-(CHCH₃NH₂)C₅H₃FeCp (**dfpfea**).

- Optimizar y caracterizar las geometrías de los compuestos diméricos **1** y **2**, mediante métodos computacionales.
- Determinar teóricamente los parámetros energéticos y estructurales: energía electrónica, ángulos y distancias de enlaces, de OM, NBO y de espectros RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos formados.

5 METODOLOGÍA

Esta sección consta de dos partes: experimental y teórica. La primera sección 5.1 especifica los materiales y reactivos utilizados, el procedimiento general; la síntesis de los compuestos organometálicos, el dímero **2** y el mononuclear $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{Ru}(\text{dfpfea})\text{Cl}]^+ \text{PF}_6^-$ (**4**), y el equipo instrumental utilizado para la caracterización. Por otro lado, en la sección 5.2 se describen los detalles computacionales del estudio teórico.

5.1 Sección experimental

5.1.1 Materiales y reactivos

Los disolventes acetona (CH_3COCH_3), hexano ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), tetrahidrofurano (THF), y etanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) grado reactivo de la marca Aldrich o Baker, se secaron por destilación y se manejaron bajo atmósfera de argón mediante técnicas conocidas [82]. También se utilizaron los siguientes reactivos: cloruro de rutenio (III) hidratado, 1-metoxi-1,4-ciclohexadieno, (*R*)-1-[(*Sp*)-2-(Difenilfosfino)ferrocenil]etilamina (dfpfea), hexafluorofosfato de amonio (NH_4PF_6) y 1,2-etanodiol (etilenglicol), todos de la marca Sigma Aldrich. Los compuestos sintetizados se conservaron en un tubo Schlenk de llave de vidrio bajo atmósfera inerte.

5.1.2 Procedimiento general

Las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera de argón de alta pureza, utilizando la técnica Schlenk que consiste en el uso de una línea de vacío (Figura 18) y matraces denominados de Schlenk (Figura 19) para la manipulación de los productos sólidos y disoluciones evitando el aire y la humedad. El material de vidrio, así como agujas y filtros de cánula de acero inoxidable se secaron a $90\text{ }^\circ\text{C}$ por al menos 24 horas antes de ser utilizados.

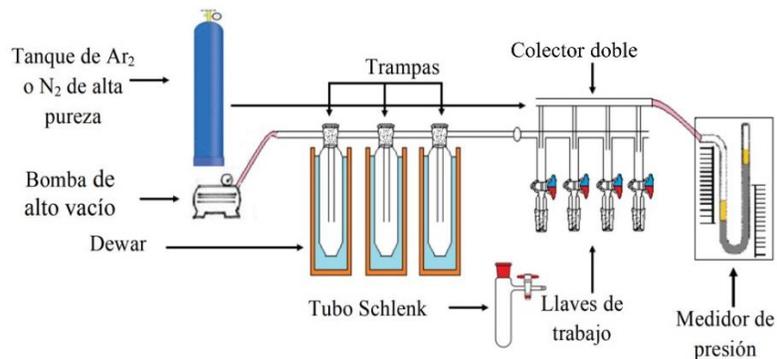


Figura 18. Línea Schlenk de alto vacío con tubo Schlenk [56].

En la Figura 18, se muestra un esquema representativo de una línea de alto vacío compuesta por distintos accesorios, siendo el colector doble (los dos tubos de vidrio paralelos, uno conectado al suministro de gas inerte y el otro al vacío) el componente clave para que a través de las llaves de trabajo se defina la atmósfera inerte o de vacío en los matraces Schlenk (Figura 19). Las trampas se sumergen en *Dewars* que contienen nitrógeno líquido para el condensado de los disolventes.



Figura 19. Matraz Schlenk.

Para el traspaso de disolventes se utilizaron cánulas de doble punta; en el caso del filtrado de mezclas heterogéneas se utilizaron cánulas con filtro, las cuales fueron inmediatamente lavadas con acetona después de su uso.

5.1.3 Síntesis de compuestos organometálicos

Inicialmente la síntesis de **2** se realizó de acuerdo con lo reportado por Martínez [83] con la única variante de tiempo (disminuyendo 5 min el tiempo de reacción), sin embargo, el rendimiento obtenido fue muy bajo, por lo que se decidió repetir la experimentación, pero ahora considerando el procedimiento reportado por Soleimmanejad *et al.* [41] con algunas variantes de tiempo y temperatura. Los procedimientos de síntesis se definen a continuación.

5.1.3.1 Dímero de rutenio $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{RuCl}_2]_2$ (**2**)

En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto con barra magnética se adicionó la sal de rutenio $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1.0 g, 3.82 mmol). El matraz se adaptó a un condensador de reflujo y se purgó con atmósfera inerte de argón durante 20 min. Posteriormente, se adicionó vía jeringa hipodérmica el 1,2-etanodiol (15 mL) como disolvente y bajo agitación lenta, seguido se adicionó gota a gota vía jeringa hipodérmica el 1-metoxi-1,4-ciclohexadieno (4.5 mL, 38.2 mmol) y se visualizó una disolución café oscura.

La disolución se agitó y se reflujo a 120 °C. En cuanto se observó la ebullición, la temperatura se ajustó a 60 °C y el color de la disolución cambió a verde oscuro, posteriormente la disolución adoptó una coloración café-rojiza. Una vez concluido el tiempo de reacción (40 min), la mezcla de reacción se trasvasó a un tubo Schlenk vía cánula, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se mantuvo en reposo a -20 °C durante 12 h. Se observó un precipitado color anaranjado el cual se filtró; las aguas madres fueron recuperadas para luego añadir acetona en relación volumen 1:2 y seguir propiciando la precipitación del compuesto.

Finalmente, el precipitado naranja se lavó con etanol, tetrahidrofurano y hexano (3 x 10 mL) para eliminar los residuos del disolvente de reacción y el producto sólido se secó durante 7 h en vacío. El compuesto **2** es soluble en disolventes polares como el DMSO y parcialmente soluble en etanol, metanol, agua y THF.

5.1.3.2 Compuesto tipo medio sándwich $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{Ru}(\text{dfpfea})\text{Cl}] + \text{PF}_6^-$ (**4**)

Se partió de 70 mg (0.112 mmol) del dímero de rutenio **2** y 5 mL de etanol previamente desgasificado por tres ciclos de congelamiento-descongelamiento con nitrógeno líquido-vacío. Una vez alcanzada la temperatura ambiente de la mezcla heterogénea se adicionó 92.57 mg (0.224 mmol) del ligante 1-(Ph₂P)-2-(CHCH₃NH₂)C₅H₃FeCp (**dfpfea**). Se agitó a temperatura ambiente hasta observar homogeneidad en la coloración del soluto, color marrón. Posteriormente se añadió vía cánula el reactivo NH_4PF_6 previamente disuelto en 1 mL de etanol seco, sin observar cambio aparente ni completa disolución, se dejó la mezcla de reacción bajo agitación constante a temperatura ambiente por 16 h. Una vez concluido el tiempo de reacción se dejó reposar 30 min, la disolución se llevó a sequedad con vacío por 7 h. Finalmente el sólido color amarillo se lavó con etanol, tetrahidrofurano y hexano (3 x 10 mL) para llevar nuevamente a sequedad con vacío.

En la cristalización del producto se agregaron 2 mL de acetona y hexano en una relación 1:2 y se refrigeró a -20 °C durante toda la noche, lo observado fue una pasta café oscura con consistencia aceitosa, por lo que se procedió a filtrar vía cánula y secar con vacío, reservando las aguas madres a otro matraz Schlenk. Después de 1 h de secado, la pasta se expandió y al triturar con una espátula se observaron los cristales color ámbar. El compuesto **4** es soluble en cloroformo.

5.1.4 Cálculo de rendimientos de reacción

La fórmula que se usó para determinar el porcentaje de rendimiento es la siguiente:

$$\% \text{ de rendimiento} = \frac{\text{rendimiento real}}{\text{rendimiento teórico}} \times 100 \quad \text{Ecuación 2}$$

El rendimiento real corresponde a la cantidad de producto ya sea expresado en gramos o moles que se obtiene durante la experimentación, generalmente es menor al rendimiento teórico; este último es el que se espera obtener de acuerdo con la estequiometría de la reacción. En la Tabla 1 se especifican las cantidades de reactivo utilizadas en gramos (g) y sus equivalentes en moles (n), así como el peso molecular (PM), parámetros importantes para el cálculo.

Tabla 1. Datos relevantes para el cálculo de rendimientos.

Compuestos	m (g)	PM (g/mol)	n (mmol)
RuCl ₃ ·3H ₂ O	1	261.47	3.82
[(η ⁶ -C ₆ H ₅ OCH ₂ CH ₂ OH)RuCl ₂] ₂ (2)	0.070	620.26	0.11
[(η ⁶ -C ₆ H ₅ OCH ₂ CH ₂ OH)Ru(dfpea)Cl] ⁺ PF ₆ ⁻ (4)	-	687.96	0.22

El rendimiento teórico se resuelve de acuerdo con la estequiometría de la reacción, esto es, para obtener un mol de **2**, se necesitarán dos moles de la sal de rutenio RuCl₃·3H₂O, por lo que el cálculo se establece de la siguiente manera:

$$0.003825 \text{ mol de RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O} \times \frac{1 \text{ mol de } \mathbf{2}}{2 \text{ mol de RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}} \times \frac{620.26 \text{ g}}{1 \text{ mol de } \mathbf{2}} = 1.18 \text{ g de } \mathbf{2}$$

Al hacer reaccionar un mol del dímero de rutenio **2** con dos moles del ligante **dfpea**, se obtendrán dos moles de producto, por lo que el cálculo queda definido de la siguiente manera:

$$0.070 \text{ g de } \mathbf{2} \times \frac{1 \text{ mol de } \mathbf{2}}{620.26 \text{ g de } \mathbf{2}} \times \frac{2 \text{ mol de } \mathbf{4}}{1 \text{ mol de } \mathbf{2}} \times \frac{687.96 \text{ g}}{1 \text{ mol de } \mathbf{4}} = 0.15 \text{ g de } \mathbf{4}$$

El % de rendimiento de **2** y **4** se obtiene al sustituir el valor del rendimiento real (gramos que se obtienen de la experimentación) y el valor del rendimiento teórico correspondiente en la ecuación 2.

5.1.5 Equipo instrumental

La caracterización de los compuestos se llevó a cabo a través de la técnica de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) en una dimensión de ^1H , ^{31}P y en dos dimensiones de HSQC (^1H - ^{13}C). Los espectros se obtuvieron en un equipo marca Bruker Avance 400 MHz, para los espectros de RMN de ^1H se usó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y para ^{31}P se usó el ácido fosfórico (H_3PO_4) al 85% como referencia externa. Los desplazamientos químicos (δ) fueron medidos en partes por millón (ppm).

5.2 Sección teórica

5.2.1 Detalles computacionales

Se utilizaron tres programas científicos: MOPAC2016 [84], Orca4.2.1.[85] y Gaussian 09 [86]. El primero incluye métodos basados en la química cuántica y en datos experimentales (empíricos) y los dos últimos, incluyen diferentes métodos como DFT, *ab initio* y semi-empíricos.

Las estructuras químicas que se estudiaron, de acuerdo con la reacción general propuesta en la Figura 20, se indican en las dos últimas columnas de la Tabla 2. Esas estructuras fueron optimizadas en una primera etapa empleando el método semi-empírico PM7 implementado en MOPAC2016 con la finalidad de establecer la primera geometría de partida, posteriormente se formularon isómeros conformacionales y se optimizó nuevamente con el mismo método hasta que se identificó a la estructura de menor energía electrónica.

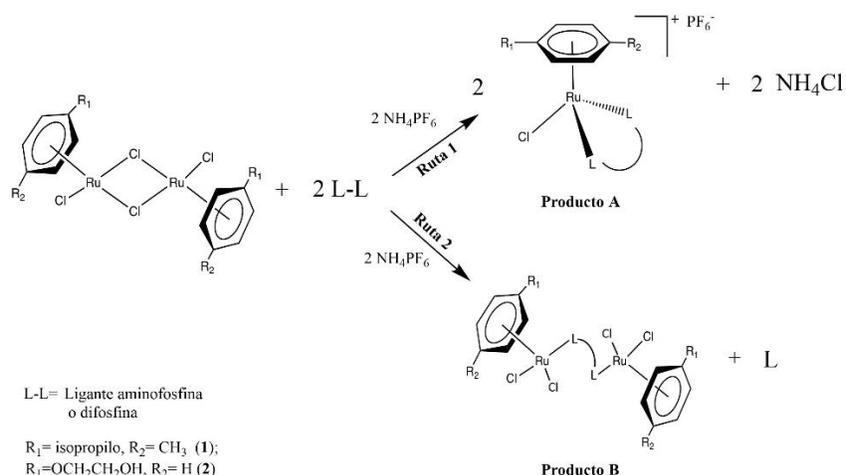
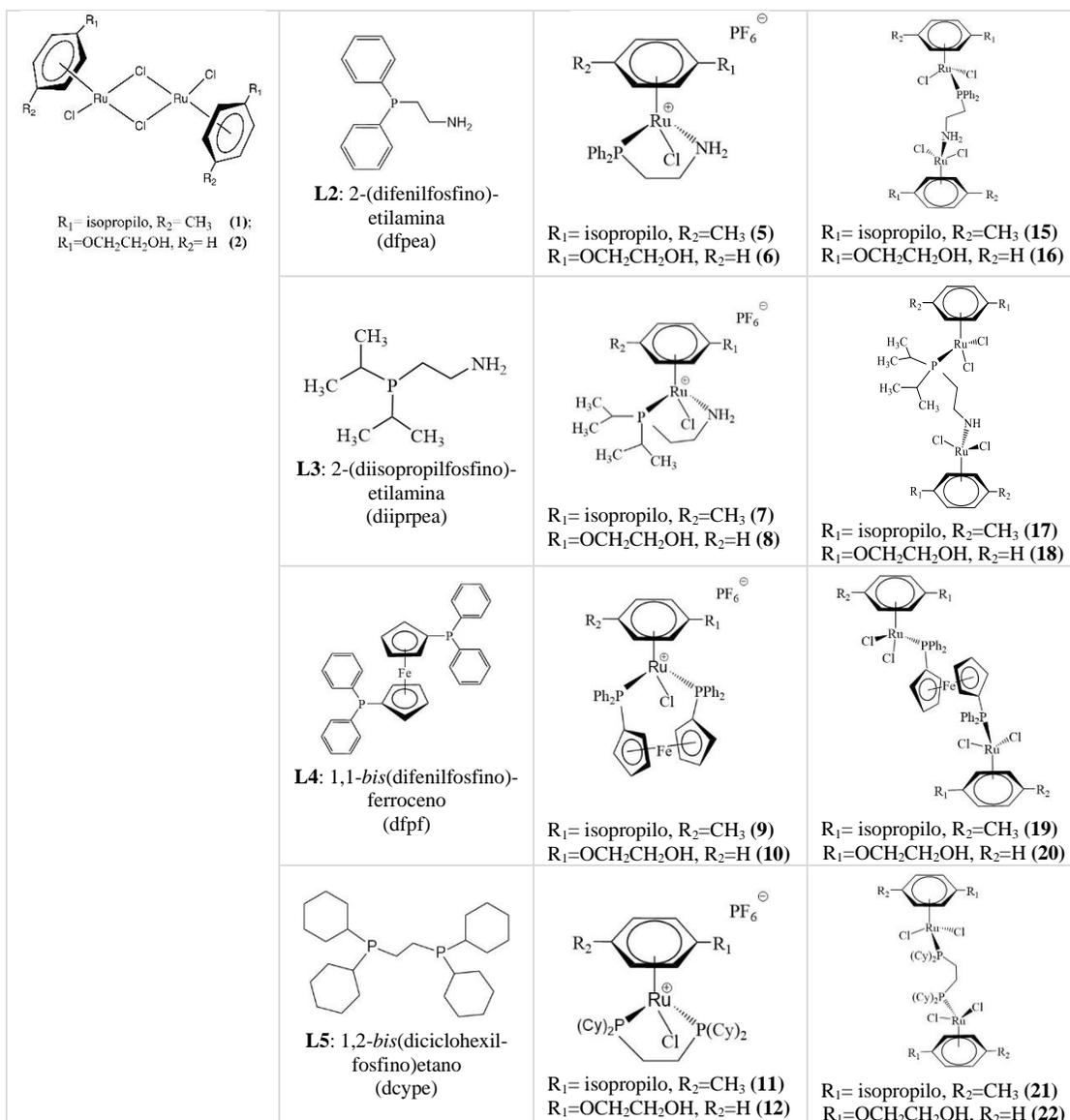


Figura 20. Reacción general propuesta para la síntesis de los compuestos organometálicos estudiados teóricamente.

En la Figura 20 se representa la reacción general de los dímeros de rutenio **1** y **2** con los ligantes difosfinas y aminofosfinas, representados como L-L, para formar los posibles nuevos compuestos organometálicos, del tipo A (mononucleares) o B (binucleares). Para los complejos resultantes se usó denominación numérica impar para referirse a los compuestos con el ligante *p*-cimeno y la denominación par para los compuestos con el grupo hidroxietoxilo, como se observa en la Tabla 2.

Tabla 2. Ligantes aminosfosfinas y difosfinas propuestos para el estudio teórico de compuestos tipo medio sándwich, a partir de compuestos diméricos de rutenio **1** y **2**.

Compuestos diméricos de Ru	Ligantes	Compuestos mononucleares propuestos	Compuestos binucleares propuestos
	<p>L1: (<i>R</i>)-1-[(<i>S</i>)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etilamina (dfpfca)</p>	<p>R₁= isopropilo, R₂=CH₃ (3) R₁=OCH₂CH₂OH, R₂=H (4)</p>	<p>R₁= isopropilo, R₂=CH₃ (13) R₁=OCH₂CH₂OH, R₂=H (14)</p>



La superficie de energía potencial es un concepto importante al optimizar moléculas, esta se refiere a la relación matemática o gráfica entre la energía de una molécula y su geometría, cuyo fundamento se origina de la mecánica molecular con la aproximación de Born-Oppenheimer, la cual establece que los núcleos de una molécula son esencialmente estacionarios en comparación con los electrones [18]. De ahí, el incremento de la energía potencial puede comprenderse fácilmente al considerar un modelo macroscópico de bolas y resortes para una molécula diatómica, en donde la distorsión de la geometría de equilibrio a través del estiramiento o compresión de los resortes o "enlaces" provocaría un aumento de la energía potencial. Este modelo tiene más sentido cuando se considera que los átomos se enlazan a otros formando enlaces con magnitudes definidas,

cualquier alteración de la posición dada del estado de equilibrio, causaría un aumento de la energía electrónica o total de la molécula.

Por energía total de una molécula se refiere a los potenciales interatómicos que describen el paisaje energético de un sistema de átomos, representada por la siguiente ecuación [87]:

$$E_{total} = E_{unión} + E_{no\ unión}$$

Donde los componentes de las contribuciones covalentes (interacciones entre átomos enlazados) y no covalentes (interacciones de no enlace) se expresan de la siguiente manera:

$$E_{unión} = E_{enlace} + E_{ángulo} + E_{diédrica}$$

$$E_{no\ unión} = E_{electrostática} + E_{Van\ der\ Waals}$$

Una vez identificadas las estructuras de menor energía, estas se re-optimizaron para obtener geometrías y energías más exactas, utilizando el método PBE0/def2-SVP implementado en el programa Gaussian 09. Estas energías se expresan en términos de energía relativa, de este modo, la estructura de menor energía refleja un valor de cero. Las longitudes de enlace se reportan en Angstroms (Å) y las energías en kcal/mol. El programa Chemcraft v1.8. se utilizó para visualizar los cálculos teóricos.

El cálculo de los orbitales naturales de enlace NBO, de los orbitales moleculares (OM) y de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se realizaron empleando el conjunto de bases (def2-TZVP) junto con el funcional PBE0.

Un estudio termodinámico es efectuado para calcular el cambio en la energía libre de Gibbs (ΔE_G) y verificar la espontaneidad de cada una de las reacciones químicas, es decir, si cada reacción favorecerá o no a la formación del producto mononuclear a $T = 25^\circ\text{C}$ y $P = 1\text{ atm}$. También, se incluye el cálculo del cambio en la entalpía (ΔE_H) para saber si durante el transcurso de la reacción el sistema absorberá o cederá calor desde o hacia el entorno, es decir, si se trata de una reacción endotérmica o exotérmica. Los cálculos se realizaron empleando el conjunto de bases (def2-SVP) junto con el funcional PBE0.

5.2.2 Criterio para establecer la configuración (R) del compuesto 4

Puesto que el ligante **L1** es una molécula quiral, es decir, tiene un centro estereogénico, de configuración tipo (R) de acuerdo con las reglas de secuencia para especificar configuraciones [88] denominadas también como protocolo o sistema CIP [89], se tuvo especial cuidado al optimizar este complejo y no su contrario (S). El procedimiento seguido para verificar la configuración (R) de **L1** en el compuesto **4**, inició con la determinación del número atómico (Z) de cada sustituyente (Figura 21a). Posteriormente, se priorizaron los cuatro grupos alrededor del carbono asimétrico según el número atómico; se asignó prioridad 1 al átomo de N por tener número atómico más alto y prioridad 4 al H por tener el número atómico más bajo. El centro quiral se orientó de modo que el sustituyente de prioridad 4 apuntara en dirección opuesta al espectador (Figura 21b). La técnica del sistema de puntos se utilizó para determinar qué carbono tiene prioridad sobre otro, si el carbono del grupo Cp o del grupo metilo (-CH₃), otorgando prioridad 2 y 3, respectivamente, debido a que el primero está enlazado a átomos de carbono y el segundo a hidrógenos (Figura 21c). Finalmente, se trazó el camino de las prioridades 1, 2 y 3 (ignorando al sustituyente de prioridad 4) y se comprobó la dirección en el sentido del reloj (Figura 21d).

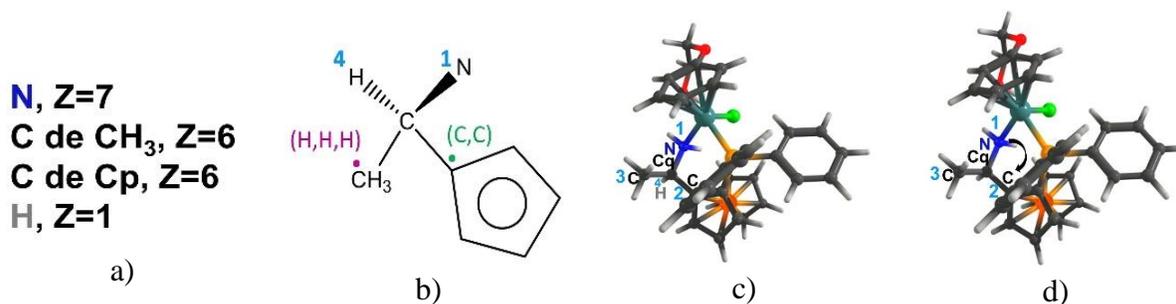


Figura 21. Procedimiento CIP para determinar la configuración del centro quiral en (**4**).

6 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

6.1 Síntesis y caracterización de $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{RuCl}_2]_2$ (**2**)

El compuesto **2** se sintetizó bajo las condiciones reportadas por Soleimanejad *et al.*[41], con algunas variantes. Se usó la misma relación molar sal de rutenio:ciclohexadieno de 1:10 pero se usaron dos temperaturas (120 y 60 °C) esta última temperatura se ajustó una vez que se observó la ebullición. Se obtuvo un rendimiento del 51 % (0.60 g, 0.97 mmol), el cual fue menor al reportado que es del 79 % a temperatura de 80 °C y 3 hrs. Conviene mencionar que al intentar llevar a cabo

la síntesis con una relación molar sal de rutenio:ciclohexadieno de 1:5 a 120 °C por 40 min [83] el rendimiento de la reacción disminuyó considerablemente a 18.34 % (0.22 g, 0.35 mmol), posiblemente por la formación de subproductos no identificados.

El compuesto **2** es un polvo color anaranjado y se caracterizó por RMN de ^1H y ^{13}C . En la Figura 22 se muestra el espectro de ^1H en donde se observan dos señales triples en 6.15 y 5.37 ppm correspondiente a los H3, H5, y H4 (*meta* y *para* respectivamente) del areno coordinado y un doblete en 5.55 ppm para los hidrógenos *orto* (H2, H6) del areno. El hecho de que los desplazamientos químicos se encuentren a frecuencias más bajas con respecto a los protones aromáticos da evidencia de la coordinación del anillo aromático con el centro metálico, como ejemplo, la resonancia del benceno aparece en 7.33 ppm [90], mientras que la coordinada a un centro metálico como en el caso del compuesto **2'** aparece en 5.97 ppm [41]. También, se observaron dos tripletes en 4.21 (H7) y 3.72 (H8) ppm asignados a los grupos metileno del fragmento hidroxietoxilo.

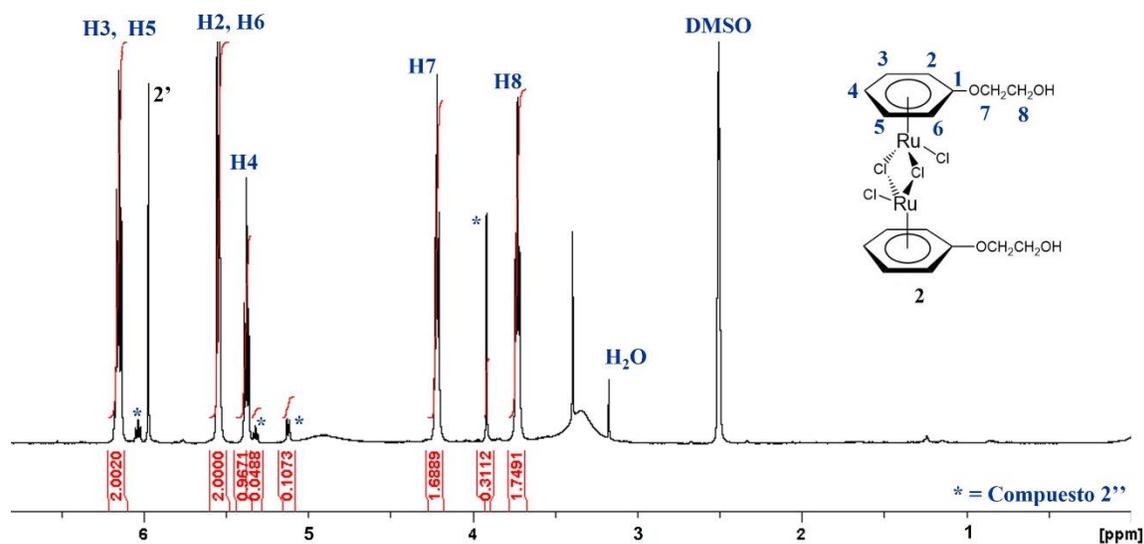


Figura 22. Espectro RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) del compuesto **2**.

Además del conjunto de señales esperadas para **2**, se observaron dos conjuntos de señales más, coincidiendo con lo reportado en la literatura [41] donde se ha descrito que además del compuesto **2** se forman las especies $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5)\text{RuCl}_2]_2$ (**2'**) y $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{OCH}_3)\text{RuCl}_2]_2$ (**2''**) (Figura 23).

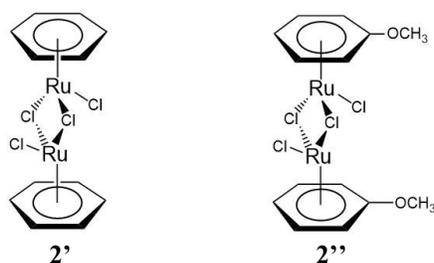


Figura 23. Estructura química de los subproductos de reacción en la síntesis del compuesto **2**.

En el espectro de RMN de ¹³C (Figura 24) se observaron desplazamientos químicos en 66.0 (C2), 74.8 (C4) y 94.5 (C3) ppm para los C-H aromáticos, mientras que el carbono cuaternario aparece en 140.5 (C1) ppm y no en 163.5 ppm como se reporta en la literatura [41]. Los átomos de carbono correspondientes al fragmento hidroxietoxilo se muestran en 59.4 (C8) y 71.9 ppm (C7).

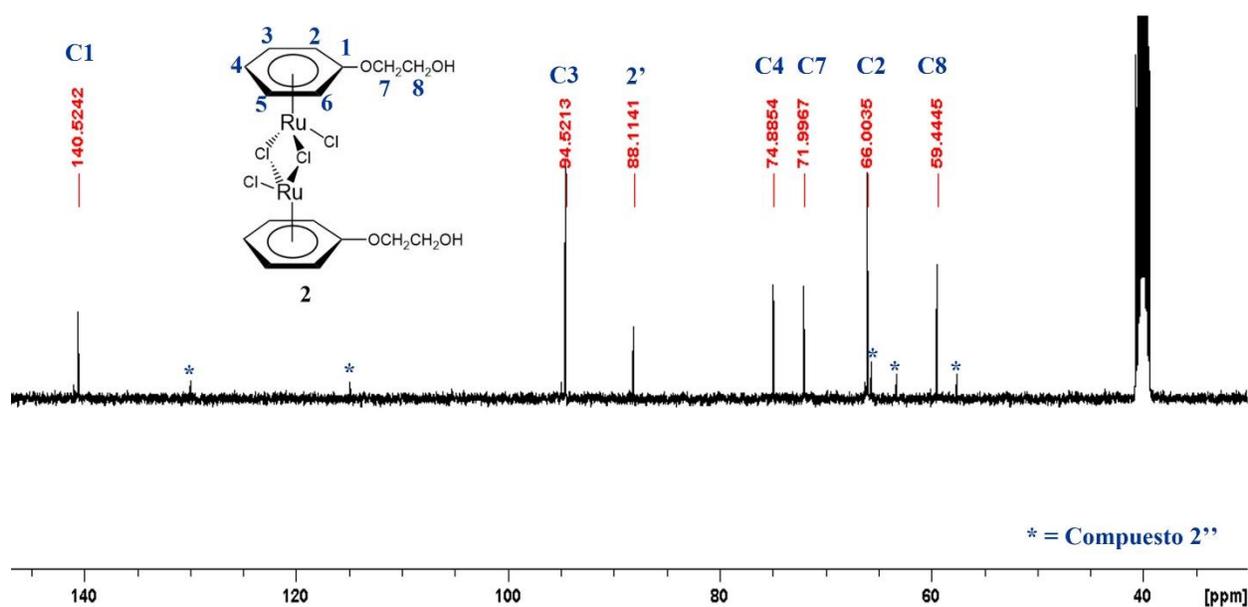


Figura 24. Espectro RMN de ¹³C (127.5 MHz, DMSO-d₆) del compuesto **2**.

La asignación del compuesto **2** se complementó con el espectro de RMN en dos dimensiones HSQC, el cual correlaciona los núcleos de H y C enlazados, obteniéndose un pico por par de átomos acoplados. El espectro HSQC para **2** se describe en la Figura 25, donde se correlacionan los enlaces C-H presentes en la molécula.

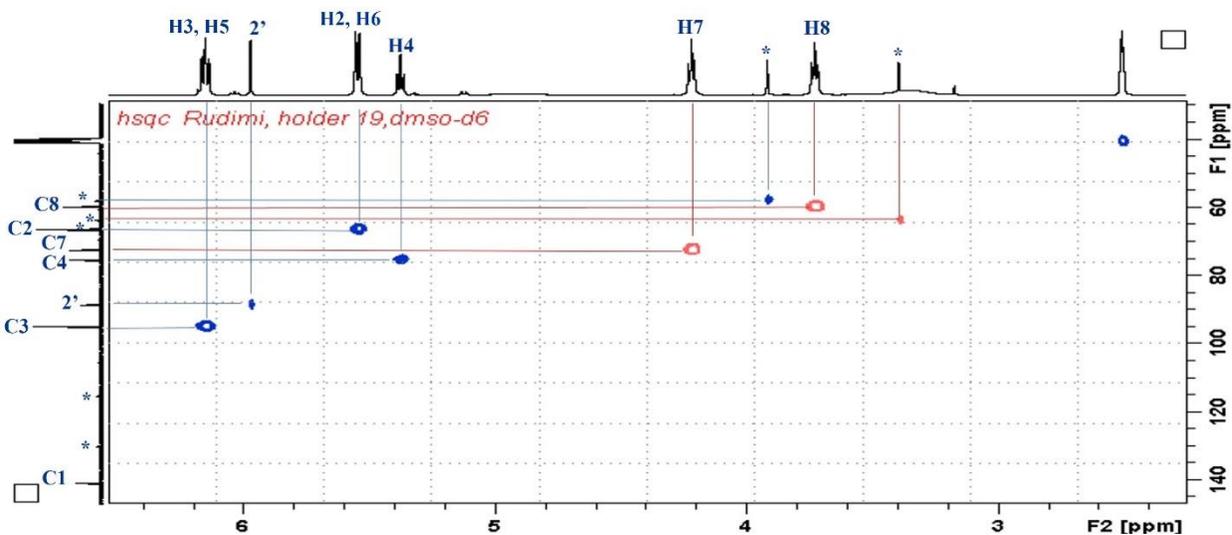


Figura 25. Espectro RMN de HSQC (DMSO- d_6) del compuesto **2**.

6.1.2 Síntesis y caracterización del compuesto $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{Ru}(\text{dfpfea})\text{Cl}]^+\text{PF}_6^-$ (**4**)

El compuesto **4** se obtuvo con un rendimiento del 75 % (115.7 mg, 0.17 mmol) como un sólido amarillo. Su síntesis es relativamente sencilla, sin embargo, al intentar purificarlo se obtiene como un polvo color amarillo oscuro, el cual se caracterizó por RMN de ^1H , ^{13}C y ^{31}P , dando la evidencia de que se encuentra en mezcla con otras especies que están en menor proporción.

Del análisis de los desplazamientos químicos observados en los espectros de RMN, en una y dos dimensiones, se tiene la evidencia de la coordinación del ligante aminofosfina al átomo de rutenio, formando el compuestos tipo medio-sándwich $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{Ru}(\text{dfpfea})\text{Cl}]^+[\text{PF}_6]^-$ (**4**).

En el espectro RMN de ^1H (Figura 26) se observa una señal doble en 1.56 ppm correspondiente al grupo metilo de la aminofosfina coordinada. Los tripletes en 4.45 y 3.57 ppm se asignan a los hidrógenos H7 y H8 de los grupos metileno del fragmento hidroxietoxilo respectivamente. Se observa un singulete en 3.98 ppm que corresponde a los hidrógenos del ciclopentadienilo libre (H16). Hay dos señales simples traslapadas asignados a los hidrógenos del ciclopentadienilo coordinado H14 y H15, mientras que la señal del hidrógeno restante (H13) exhibe una señal triplete en 4.54 ppm. En la región comprendida entre 5.65–5.93 ppm aparecen los hidrógenos aromáticos del areno, mientras que los hidrógenos aromáticos unidos al átomo de fósforo aparecen en la región de 7.17 a 8.42 ppm. Al comparar las señales con las reportadas por Roque [56] quien sintetizó el compuesto análogo con el ligante *p*-cimeno (**3**), cuyo espectro RMN de ^1H se muestra en el Anexo C1, se observa concordancia con los desplazamientos químicos.

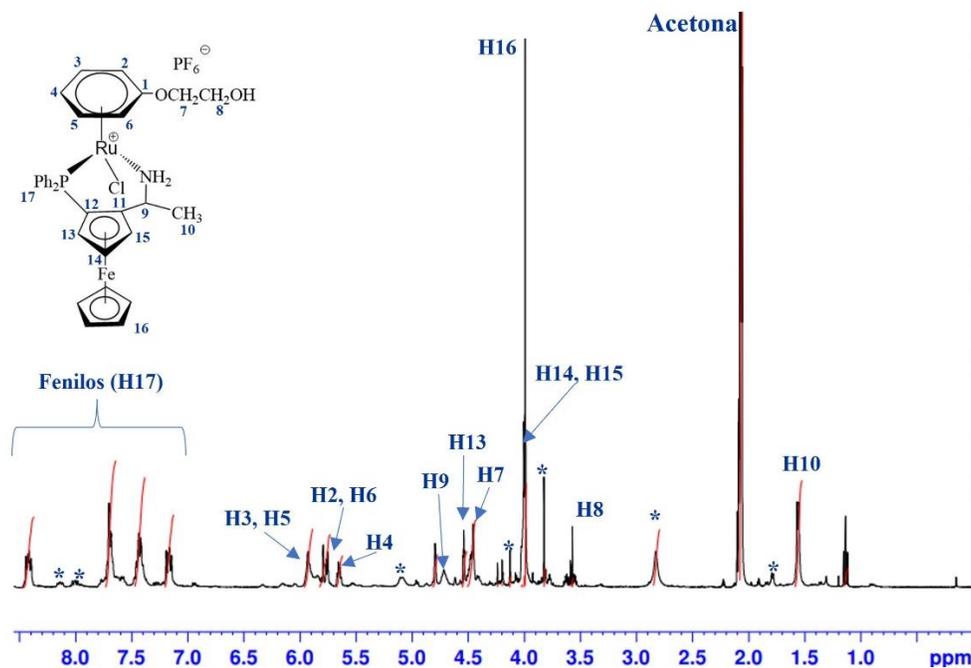


Figura 26. Espectro RMN de ^1H (500 MHz), $\text{CH}_3(\text{CO})\text{CH}_3$, del compuesto **4**.

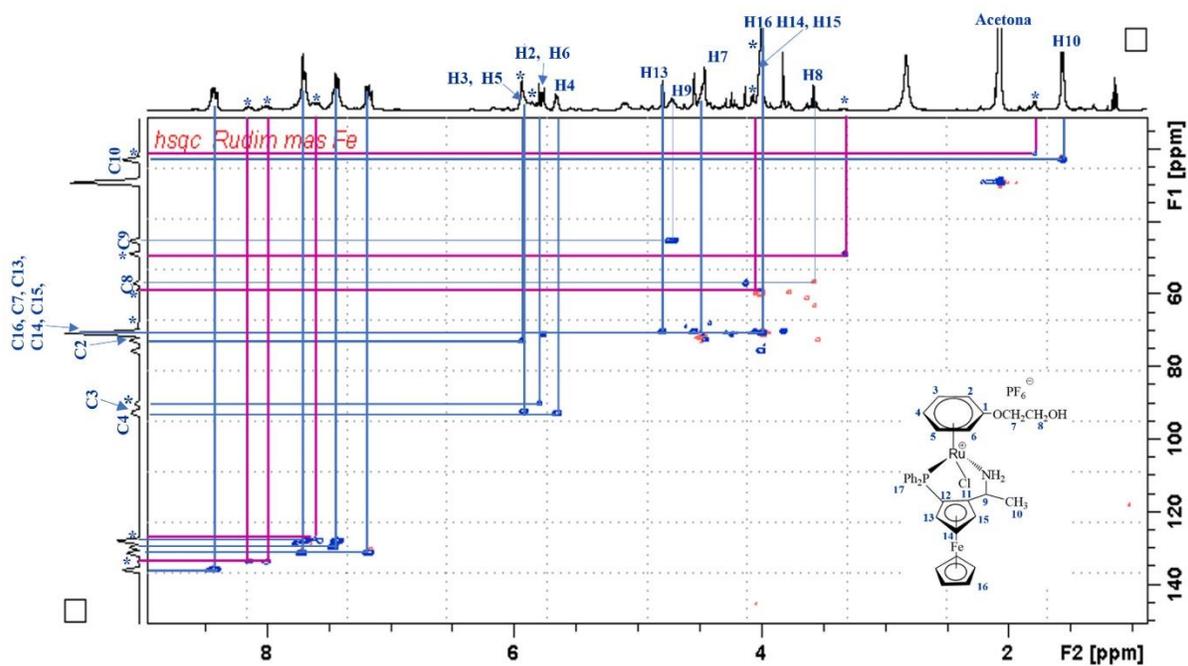


Figura 27. Espectro RMN de HSQC del compuesto **4**.

La asignación de los átomos de carbono se realizó con el apoyo del espectro de dos dimensiones, HSQC (Figura 27), en donde se observan los acoplamientos C-H correspondientes a los ligantes

areno, ferroceno y a los anillos aromáticos de la fosfina, así como el desplazamiento químico del carbono asimétrico (C9) en 49.0 ppm que correlaciona con una señal doble en 4.72 ppm debido al acoplamiento con el hidrógeno H9 que está enlazado con el átomo de fósforo a tres enlaces.

Continuando con el análisis espectroscópico del compuesto **4**, en RMN de ^{31}P , en la Figura 28 se observan dos señales, un singlete en 25.8 ppm correspondientes al fósforo del ligante dfpfea. Este desplazamiento químico es típico para compuestos con enlaces P-Ru, evidenciado la coordinación de la aminofosfina [56], [91]. También se observa un heptuplete en -144.6 ppm que corresponde al fósforo del contra ion PF_6^- .

Dos señales singletes adicionales, en 23.7 y 34.0 ppm, indican la formación de otras especies no identificadas con el fósforo coordinado al átomo de rutenio, como se observó en el espectro de ^1H (Figura 22).

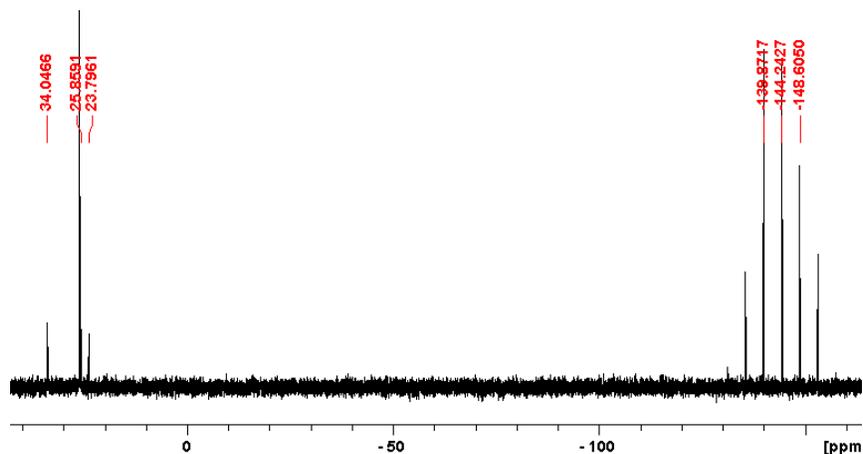


Figura 28. Espectro RMN de ^{31}P del compuesto **4**.

6.2 Estudio teórico

De acuerdo con la Figura 20, existen 2 posibles productos de reacción, en los del tipo A el fragmento L-L se coordina al metal de manera quelante y en los del tipo B, el fragmento L-L se coordina de manera puente a otro centro metálico. La coordinación del ligante de manera quelante o puente depende en gran medida del tamaño de los sustituyentes situados entre los átomos dadores del ligante además de la relación estequiométrica y de las condiciones a las que se llevan a cabo las reacciones químicas, es decir, del tipo de disolvente y de los tiempos de reacción.

De manera particular, es preferible la obtención de los compuestos mononucleares por su actividad sobresaliente en catálisis, sin embargo, estudios demuestran que compuestos binucleares de rutenio

representan una clase prometedora de compuestos activos contra el cáncer con mayor actividad antiviral, aunque estudiados en menor medida [92].

Una prueba de lo anterior es el trabajo realizado por Haribabu *et al.* quienes sintetizaron el complejo organometálico binuclear soluble en agua $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\eta^2\text{-L})_2]$ a partir de **1** y un ligante tiosemicarbazona (TSC) basado en indol, siendo el ligante $\text{L} = (\text{E})\text{-}2\text{-}((1\text{H-indol-}3\text{-ilo)metilen})\text{-N-fenilhidrazina-}1\text{-carbotioamida}$. Los resultados experimentales y teóricos demostraron que el compuesto binuclear exhibe una actividad superior que el cisplatino contra algunas células cancerosas y además, posee propiedades antivirales por su potencial unión con la proteasa principal del virus SARS-CoV-2 que causa la enfermedad del coronavirus (COVID-19) [93].

Afortunadamente, haciendo uso de la química teórica se puede predecir energéticamente el tipo de producto A ó B que se favorece al hacer reaccionar el compuesto **1** y **2** con cada uno de los ligantes (L1-L5) a través del cálculo de la energía relativa (E_{rel}) de cada ruta especificada en la Figura 20, sin llevar a cabo trabajo experimental en un laboratorio. Esta operación implica a su vez la exploración de la superficie de energía potencial para cada especie química, es decir, para los 10 productos mononucleares (**3-12**), 10 productos dinucleares (**13-22**), ligantes (**L1-L5**), (mostrados en la Tabla 2), del ion PF_6^- y de las sales de cloruro de amonio (NH_4Cl) y hexafluorofosfato de amonio (NH_4PF_6).

La ruta favorecida será aquella que refleje un valor de energía relativa más baja, de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$E_{rel} = \sum E_{\text{productos}} - \sum E_{\text{reactivos}} \quad \text{Ecuación 3}$$

Las estructuras moleculares de los compuestos diméricos **1** y **2**, compuestos mononucleares **3-12**, binucleares **13-22** y sales de NH_4Cl y NH_4PF_6 (mostrados en la Figura 20) fueron caracterizadas calculando sus modos vibracionales con el fin de conocer si pertenecen a un mínimo verdadero y posteriormente pre-optimizadas para encontrar el conformero más estable.

6.2.1 Optimización de los dímeros de rutenio **1** y **2**

Esta primera etapa consistió en explorar la superficie de energía potencial de los complejos diméricos **1** y **2** utilizando el funcional B97-3c implementado en Orca, con el que se obtuvieron resultados más rápidos con la finalidad de encontrar a la estructura más estable. Estos resultados

se pueden ver en la Figura 29, donde se muestra que las estructuras **D1I4** y **D2I4** pertenecen al mínimo global.

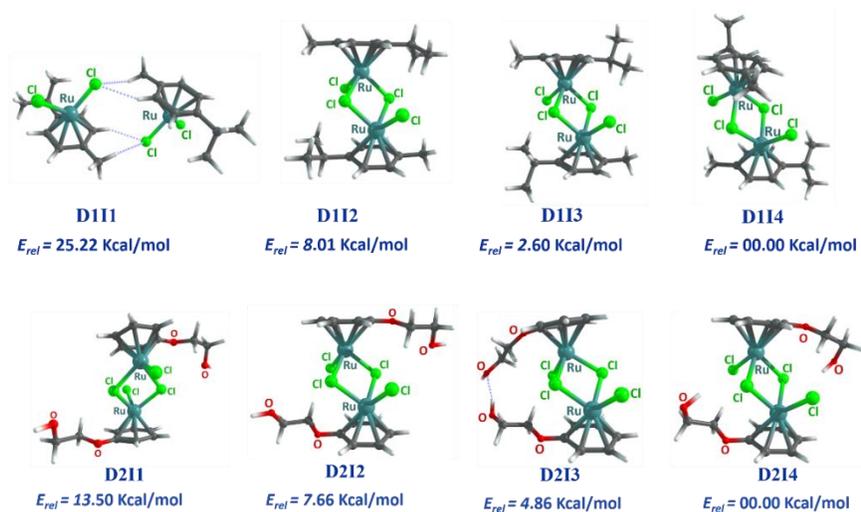


Figura 29. Isómeros conformacionales de **1** y **2** calculados con el método B97-3c.

Para ambos compuestos los ligantes areno de cada átomo de rutenio se encuentran alternados, siendo las coordenadas de estas estructuras las que se consideran para efectuar una última refinación al usar el nivel más preciso de teoría. Las estructuras finales se muestran en la Figura 30.

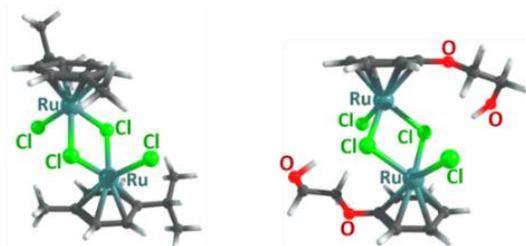


Figura 30. Estructuras finales para **1** y **2** calculadas con el método PBE0/def2-SVP.

6.2.2 Optimización de los ligantes aminofosfina y difosfina

Los isómeros conformacionales formulados para los ligantes aminofosfinas (L1: 1-Ph₂P-2-(CHCH₃NH₂)C₅H₃FeCp, L2: Ph₂PCH₂CH₂NH₂, y L3: ⁱPr₂PCH₂CH₂NH₂) y difosfinas (L4: Ph₂PFcPPh₂ y L5: Cy₂PCH₂CH₂PCy₂) se pre-optimizaron con el método PM7 para encontrar a las estructuras de menor energía y posteriormente re-optimizarlas con el método PBE0/def2-SVP. Las estructuras finales son las mostradas en la Figura 31.

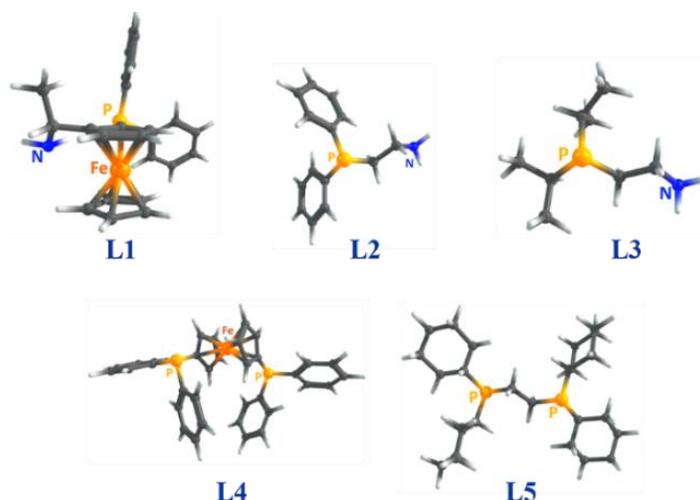


Figura 31. Estructuras de los ligandos optimizados y calculados con el método PBE0/def2-SVP.

Los ligandos L1, L2 y L3 tienen el grupo puntual C_1 , siendo la identidad el único elemento de simetría; el ligando L4 posee el grupo puntual C_2 , el elemento de simetría asociado es un eje C_2 debido a que la rotación a través del eje vertical que pasa sobre el átomo de hierro (Fe) resulta en la misma orientación dos veces. Por último, el ligando difosfina L5 tiene el grupo puntual C_i , el elemento de simetría asociado es la inversión (i) que tiene lugar entre el enlace C-C del etano. De la figura anterior, se observa que la estructura más estable del fragmento ferroceno en L1 y L4 es con los grupos ciclopentadienilo alternados, en la Figura 32 se muestra una mejor apreciación de esta conformación.

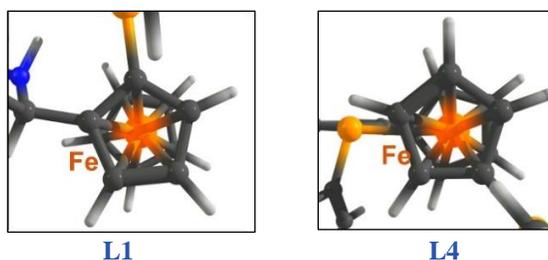


Figura 32. Fragmento ferroceno con el ciclopentadienilo alternados en L1 y L4.

La selección de los ligandos quelato del tipo aminofosfinas y difosfinas se basó en la facilidad que posee el átomo de fósforo y nitrógeno (átomos donadores de pares de electrones) para coordinarse a un centro metálico formando un enlace P-M y N-M (en el caso de los ligandos aminofosfinas) o dos enlaces P-M (para los ligandos difosfinas) los cuales dan lugar a la formación de compuestos más estables a través del cierre del anillo. Esta propiedad quelante característica de los ligandos seleccionados va acorde con la formación de complejos organometálicos de rutenio del tipo $[(\eta^6-$

areno)Ru(η^2 -X-Y)Z] $^+$, compuestos que son estudiados por demostrar potencial aplicación en procesos catalíticos y además exhibir citotoxicidad contra varias líneas de células cancerosas.

La coordinación bidentada del ligante con el centro metálico forma un anillo que por lo regular es de cinco o de seis miembros, el enlace formado entre los átomos donadores y el rutenio forma un ángulo conocido como ángulo de mordida, parámetro útil para predecir la potencial aplicación catalítica del complejo [46]. En este sentido, se seleccionaron ligantes variados constituidos por grupos aromáticos como el Fc y Ph, y no aromáticos como el Cy e i Pr para estudiar los efectos electrónicos y estéricos asociados que a la vez se relacionan con parámetros estructurales que influyen en la actividad de los complejos.

6.2.3 Optimización de estructuras tipo medio-sándwich

Se establecieron distintos conformeros para los productos mononucleares, conformados por los ligantes L1-L5 coordinados cada uno a los fragmentos rutenio-areno: $[(\eta^6\text{-MeC}_6\text{H}_4^i\text{Pr})\text{RuCl}]$ y $(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{RuCl}]$. Los ligantes L1-L5 ocuparon dos sitios de la esfera de coordinación del metal a través de la formación de los enlaces P-Ru y N-Ru para los ligantes aminofosfinas (L1-L3) y dos enlaces P-Ru para los ligantes difosfinas (L4-L5).

La estructura estable de más baja energía se encontró llevando a cabo una exploración de la superficie de energía potencial con el método semi-empírico PM7. Las estructuras que representaron al mínimo global del sistema se optimizaron con el método final y corresponden a las mostradas en la Figura 33.

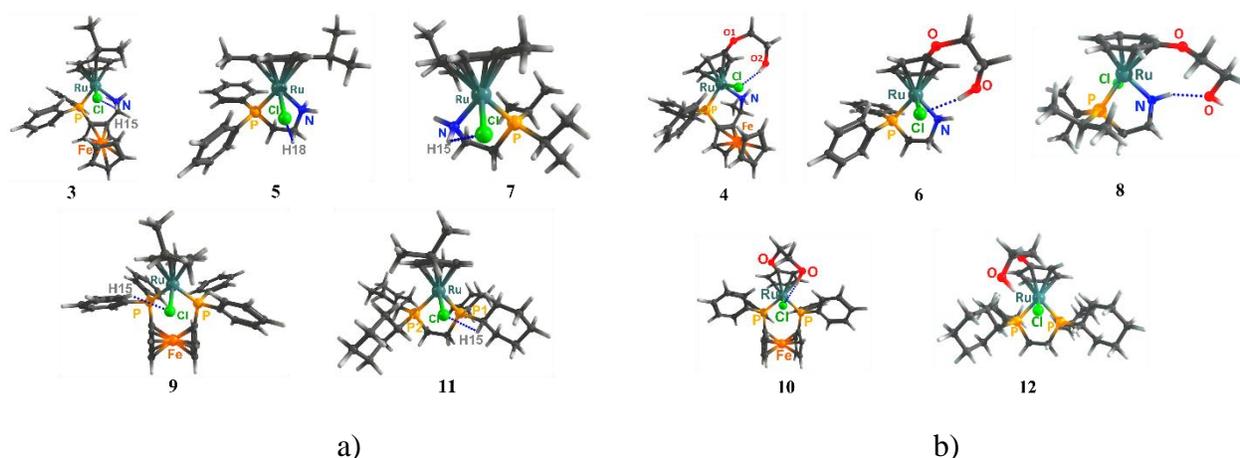


Figura 33. Estructuras mononucleares con el ligante a) *p*-cimeno (3, 5, 7, 9 y 11) y b) con el fragmento hidroxietoxilo (4, 6, 8, 10 y 12), optimizadas con el método PBE0/def2-SVP.

Cabe mencionar que se generaron en promedio 6 isómeros conformacionales para cada molécula mononuclear. Las estructuras finales que se describen en la Figura 33 tuvieron la característica de ser estabilizadas por enlaces tipo puente de hidrógeno, representados por líneas punteadas. Para los compuestos **3** y **7** (Figura 31a) se identificaron interacciones intermoleculares formadas por el átomo de hidrógeno del grupo amino con el átomo de cloro unido al metal (H15---Cl). Estas interacciones se confirmaron al comparar la distancia H15---Cl (valores mostrados en la Tabla 3) con la suma de los radios de Van Der Waals de los átomos individuales [$r_{vdW}(H) = 1.2 \text{ \AA}$, $r_{vdW}(Cl) = 1.8 \text{ \AA}$] y puesto que las distancias H15---Cl en los compuestos son mucho menores a 3.00 \AA se comprueba la existencia de las fuerzas intermoleculares.

Un puente de hidrógeno se forma entre un átomo electronegativo A y un átomo de hidrógeno unido a un segundo átomo electronegativo X, pudiendo ser X ó A = una combinación entre átomos de flúor, oxígeno, nitrógeno ó cloro, cuya fuerza de la interacción depende de la electronegatividad de los átomos [94]. Un enlace de hidrógeno se clasifica como muy fuerte, fuerte o débil si la interacción se sitúa entre los rangos (1.2-1.5), (1.5-2.2) y (2.0-3.0) \AA , respectivamente [95]. Al considerar a la molécula de cloruro de hidrógeno HCl con la distancia entre átomos de 1.27 \AA se sabe que la interacción H-Cl es muy fuerte y, por lo tanto, forma un enlace covalente. Ahora, de acuerdo con el valor de la distancia H15---Cl (mayores a 2.00 \AA) presente en los compuestos **3**, **7**, **9** y **11** representan interacciones débiles no covalentes.

En el compuesto **5** la interacción débil se da a través del hidrógeno del carbono unido al átomo de nitrógeno y el cloro (H18---Cl). En el compuesto **9** se encontraron interacciones del hidrógeno *orto* del fenilo de la difenilfosfina orientado hacia el carbono terciario del grupo isopropilo del *p*-cimeno con el átomo de cloro (H15---Cl). Otra interacción de este tipo se identificó en el hidrógeno del ciclohexilo con el átomo de cloro (H15---Cl) para la molécula **11**.

Tabla 3. Distancias de enlace de las interacciones débiles más estables de las estructuras mononucleares finales.

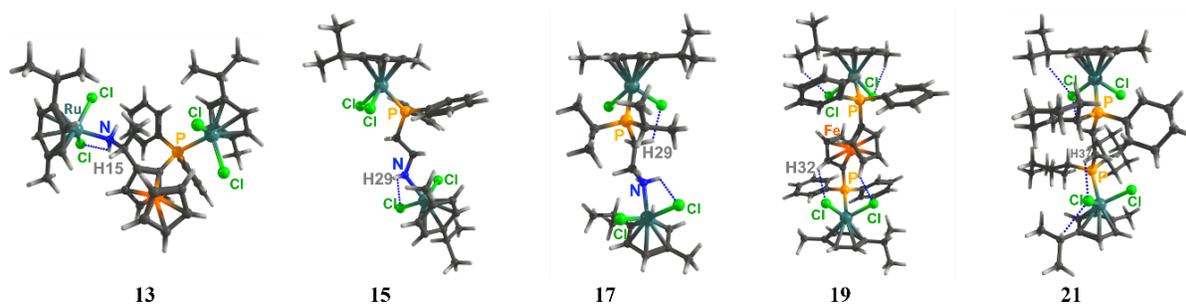
Complejo	Interacción	Distancia de enlace (\AA)
3	(H15---Cl)	2.308
4	(OH---Cl)	2.157
5	(H18---Cl)	2.607
6	(OH---Cl)	2.131
7	(H15---Cl)	2.369
8	(NH---OH)	1.987

	(NH---Cl)	2.366
9	(H15---Cl)	2.579
10	(OH---Cl)	2.177
11	(H15---Cl)	2.594
12	(OH---Cl)	2.423

Por otro lado, los complejos mononucleares de la Figura 31b se estabilizaron por enlaces tipo puente de hidrógeno entre el grupo hidroxilo (OH) del areno con los átomos de cloro e hidrógeno de la amina, formando las interacciones (OH---Cl) y (NH---OH). La primera interacción resultó ser la más estable para **4**, **6**, **10** y **12**, mientras que la segunda interacción resultó ser la más estable para el compuesto **8**, cuyos valores en Å demuestran que la interacción (NH---OH) es más fuerte que (OH---Cl). Al analizar las distancias entre esta última interacción, se identificó que únicamente la formada en el compuesto **12**, pertenece al de tipo débil. En la Tabla 3 se muestran las distancias en Å de mencionadas interacciones.

6.2.4 Optimización de estructuras binucleares

Dado que en la Figura 20 se describió que las reacciones de los dímero **1** y **2** pueden formar tanto los compuestos mononucleares (ruta A) como los binucleares (ruta B), en este trabajo también los compuestos binucleares fueron calculados. El procedimiento para llegar a las estructuras finales consistió en partir del complejo mononuclear correspondiente, se elimina el enlace entre uno de los heteroátomos del ligante coordinado al átomo de rutenio y posteriormente se rotan los enlaces del ligante para que coincida el fragmento (areno)RuCl₂ y se coordine al metal, para finalmente agregar un cloro terminal en el centro metálico opuesto. Las estructuras binucleares resultantes que corresponden al mínimo global se muestran en la Figura 34.



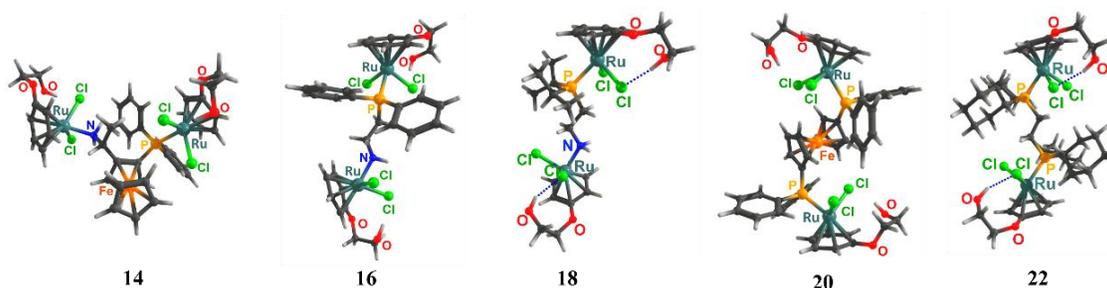


Figura 34. Estructuras binucleares conformadas por el ligante *p*-cimeno (**13**, **15**, **17**, **19** y **21**) y el ligante hidroxietoxilo (**14**, **16**, **18**, **20**, y **22**), optimizadas con el método PBE0/def2-SVP.

Las interacciones por puente de hidrógeno detectadas fueron las generadas entre un átomo de cloro con uno de los hidrógenos del grupo amina (NH---Cl) para el compuesto **13** cuyo valor no está tan alejado de 2.000 Å que se reporta para esa interacción [96], con los hidrógenos de la etilamina (CH---Cl) para **15** y **17**, con uno de los hidrógenos del Cp del ferroceno en **19** y con uno de los hidrógenos del etano para **21**. De manera similar, las estructuras binucleares con el areno sustituido por el grupo -hidroxietoxilo se estabilizaron por interacciones entre cada grupo hidroxilo con un átomo de cloro terminal, como se indica en la Figura 34 por las líneas punteadas. Las longitudes de estas interacciones para cada estructura binuclear se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Distancia de enlace de las interacciones débiles más estables de las estructuras binucleares finales.

Complejo	Interacción débil	Distancia entre átomos (Å)
13	(NH---Cl)	2.409
14	(OH---Cl)	2.200
15	(NH---Cl)	2.398
16	(OH---Cl)	2.207
17	(NH---Cl)	2.469
18	(OH---Cl)	2.185
19	(CH---Cl)	2.606
20	(OH---Cl)	2.243
21	(HCH---Cl)	2.458
22	(OH---Cl)	2.254

De acuerdo con la Tabla 4, se observa que las interacciones por puente de hidrógeno más débiles corresponden en primer lugar a las formadas entre un hidrógeno del Cp y un cloro, tal como se demuestra en **19** con una distancia de 2.606 Å, seguido a la formada entre el hidrógeno del grupo

amina y un cloro, en el compuesto **17**, con una distancia de 2.469 Å. Los puentes de hidrógeno (OH---Cl) en **14**, **16**, **18**, **20** y **22** exhiben una interacción más fuerte y aproximada entre sí.

6.2.5 Optimización de cationes y sales

También se optimizó el catión amonio (NH_4^+) y el ion PF_6^- , estructuras correspondientes a las sales NH_4PF_6 y cloruro de amonio (NH_4Cl). En la Figura 35 se muestran las estructuras que representan al mínimo global de las especies que tienen lugar en la formación de los compuestos mono- y binucleares.

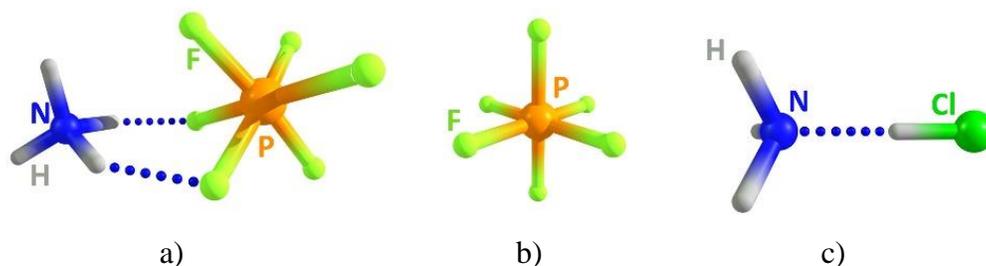


Figura 35. Estructuras de: a) NH_4PF_6 , b) PF_6^- y c) NH_4Cl , optimizados con el método PBE0/def2-SVP.

De la Figura 35 se observa la geometría tetraédrica del catión NH_4^+ por lo que su grupo puntual es un T_d ; y el del ion PF_6^- corresponde a un O_h , grupo puntual característico de las geometrías octaédricas. La formación de las sales (Figuras 35a y 35c) se evidencia con la presencia de puentes de hidrógenos, interacciones fuertes entre el átomo de hidrógeno y flúor (H---F) e hidrógeno y nitrógeno (H---N), con una distancia interatómica de 1.680 y 1.697 Å, respectivamente.

6.2.6 Optimización del TMS

El tetrametilsilano, SiMe_4 , (TMS) se utiliza experimentalmente como patrón interno de referencia para la calibración de los desplazamientos químicos en los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , por lo que en este trabajo también se optimizó utilizando el método PBE0/def2-SVP. Posteriormente se calcularon los desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C para el compuesto **4** con el método PBE0/def2-TZVP. Los valores isotrópicos de carbono e hidrógeno para el TMS fueron 186.63 y 31.46 ppm respectivamente; a estos valores se les restaron los valores isotrópicos de carbono e hidrógeno calculados para **4**. En la Figura 36 se muestra la estructura optimizada del TMS, geometría tetraédrica con grupo puntual T_d .



Figura 36. Estructura de TMS optimizada con el método PBE0/def2-SVP.

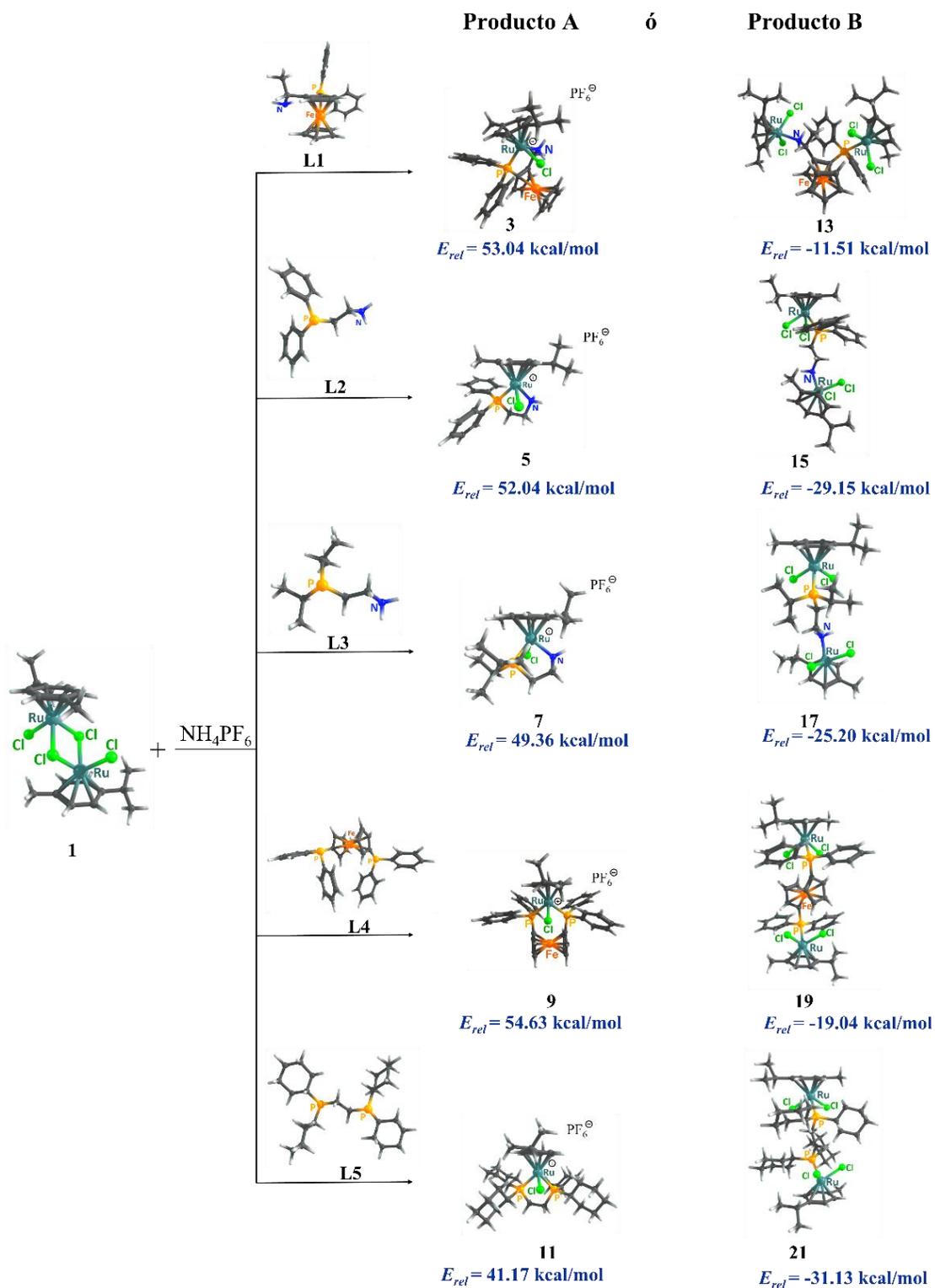
En el Anexo A1 se indica el código base definido en el programa Gaussian09 [86] que permite optimizar todas las moléculas de estudio con el método final de teoría (PBE0/def2-SVP), y en el Anexo A2 se indica el que permite calcular los valores isotrópicos de carbono e hidrógeno con el método PBE0/def2-TZVP. Por “código base” se refiere a una plantilla, donde los únicos valores cambiantes son las coordenadas xyz, carga y multiplicidad, de acuerdo con la molécula de estudio.

6.2.7 Estudio de reactividad química y estabilidad

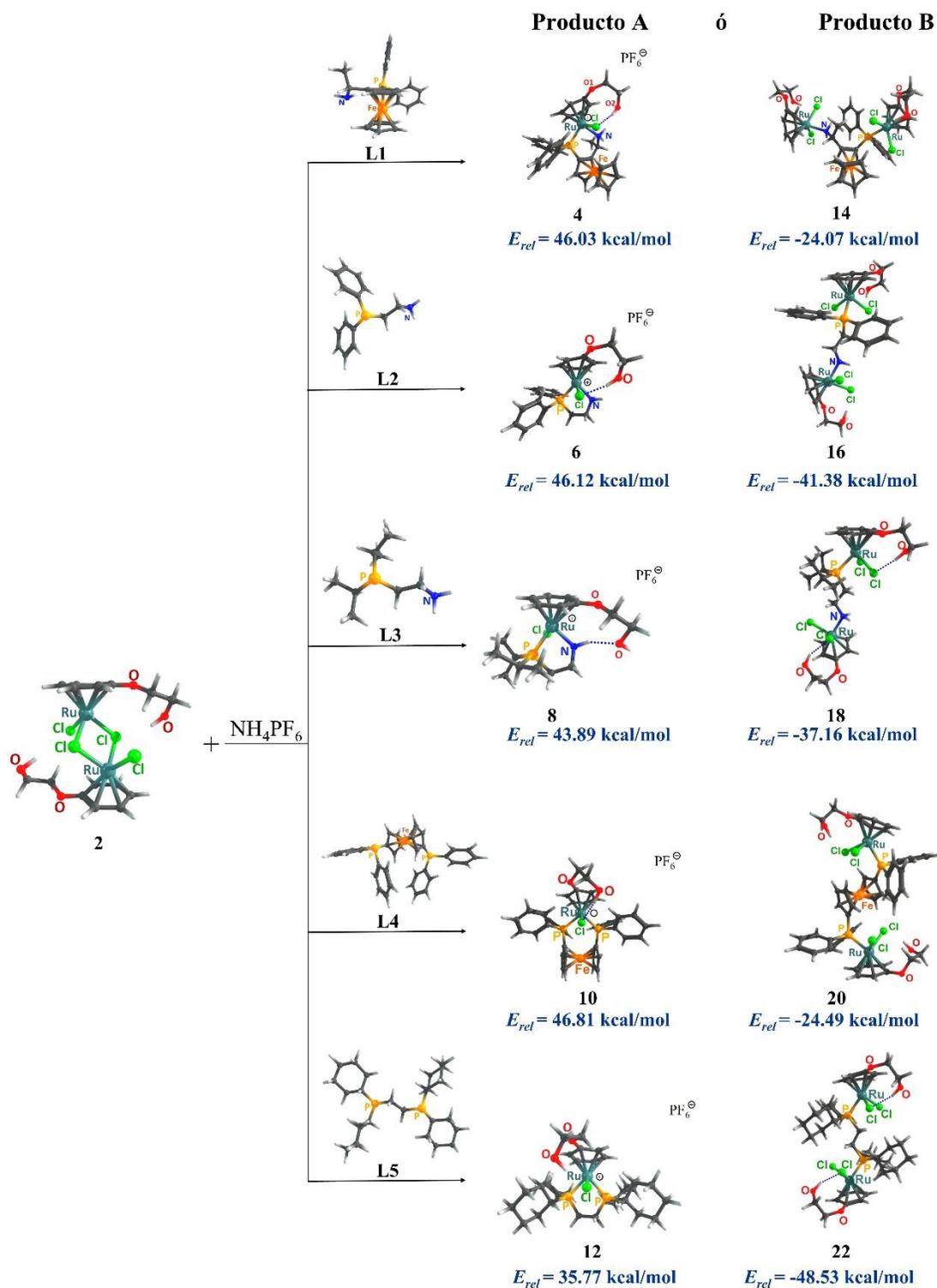
a) Energías relativas

La reacción del dímero de rutenio **1** y **2** con cada uno de los ligantes (**L1** – **L5**) puede dar lugar a la formación de un producto mono- o binuclear como se observó en la Figura 20. El cálculo de la energía total relativa (E_{rel}) de cada ruta especificada con anterioridad, fue llevado a cabo (tablas del cálculo se muestran en el Anexo B1 y B2) lo cual permitió identificar el compuesto favorecido.

En los Esquemas 1 y 2 se observa que las estructuras binucleares, productos B, corresponden a las moléculas más estables que exhiben la energía relativa más baja. Estos resultados sugieren que los productos B son más favorecidos energéticamente al tener valores negativos. Los valores de las energías son solo dependientes de las estructuras, y no dependen de otros factores como la temperatura o la presión. Para saber más en detalle acerca de la espontaneidad de su formación, se hizo una corrección a la energía total calculando los valores energéticos de Gibbs a las condiciones de temperatura ambiente (25 °C) y a 1 atm de presión. Adicionalmente, se calculó la entalpía de la reacción.



Esquema 1. Estructuras mono- y binucleares formuladas a partir del dímero **1** y de los ligantes **L1-L5**, optimizadas con el método PBE0/def2-SVP.



Esquema 2. Estructuras mono- y binucleares formuladas a partir del dímero **2** y de los ligandos **L1-L5**, optimizadas con el método PBE0/def2-SVP.

b) Estudio termodinámico

Al calcular, tanto las correcciones de las energías de Gibbs, así como las correcciones a la entalpía, los resultados indicaron que la formación de los compuestos mononucleares (considerando una temperatura de 25°C y a 1 atmósfera de presión) ocurre de manera no espontánea y es endotérmica, es decir, se requiere de energía adicional para que se favorezca la formación de estos compuestos y durante el proceso se absorbe energía del medio (Tabla 5). Por el contrario, la formación de los productos binucleares involucra un desprendimiento de energía, donde el cambio de la entalpía (ΔE_H) resulta negativo, indicando un proceso exotérmico. El valor negativo del cambio en la energía libre de Gibbs (ΔE_G) revela que la formación de los productos binucleares ocurre de manera espontánea, es decir, se favorece la formación de éstos sin la implicación de energía adicional, a excepción de **13** y **19**, cuyos valores en ΔE_G resultaron positivos (Tabla 6).

Tabla 5. Energía libre de Gibbs y entalpías calculadas para los compuestos mononucleares de rutenio a T = 25 °C y P = 1 atm.

	Mononucleares									
Producto:	3	5	7	9	11	4	6	8	10	12
ΔE_G (Kcal/mol)	51.33	49.93	47.71	56.21	41.80	44.51	43.60	41.82	47.65	35.72
ΔE_H (Kcal/mol)	51.56	50.45	47.93	53.00	40.86	44.94	44.57	42.72	45.09	35.37

Tabla 6. Energía libre de Gibbs y entalpías calculadas para los compuestos binucleares de rutenio a T = 25 °C y P = 1 atm.

	Binucleares									
Producto:	13	15	17	19	21	14	16	18	20	22
ΔE_G (Kcal/mol)	7.22	-12.72	-6.39	2.71	-11.63	-6.31	-24.00	-17.99	-4.71	-27.70
ΔE_H (Kcal/mol)	-8.30	-25.84	-21.31	-16.12	-26.76	-20.73	-37.94	-33.07	-21.55	-43.69

De las tablas anteriores (Tabla 5 y 6) se observa que los complejos con el fragmento areno sustituido por el grupo hidroxietoxilo (-OCH₂CH₂OH), en ambos casos, tanto para los mononucleares (**4-12**) como para los binucleares (**14-22**) tuvieron los valores de energía más bajos en comparación con los compuestos análogos mononucleares (**3-11**) y binucleares (**13-21**) que

tienen en su estructura al ligante *p*-cimeno, sugiriendo que es energéticamente más viable sintetizar aquellos con el areno sustituido por un grupo polar como lo es el grupo hidroxietoxilo.

La espontaneidad de los compuestos binucleares se explica debido a que, si bien la fuerza asociada a una interacción intermolecular es muy débil en comparación con la fuerza de un enlace covalente, la interacción de los diferentes sitios de enlace en la molécula permite que su asociación sea más estable y por tanto la molécula refleje un ΔE_G menor. En cambio, la no espontaneidad de las moléculas binucleares **13** y **19** probablemente se deba a la existencia de un menor número de interacciones intermoleculares y a un mayor número de efectos estereoelectrónicos, ya que los compuestos análogos **14** y **20** con el fragmento polar resultaron espontáneos.

La energía total (parámetro útil en la identificación del conformero más estable como se vio en la sección de optimización) que refleja cada compuesto tiene que ver con los elementos que constituyen a la molécula, con la geometría, el tamaño de los ligantes, el número de sitios de interacción intermolecular y otros parámetros estructurales donde cada una de estas características influye en la actividad química del compuesto. Es por esto por lo que en las secciones posteriores se discuten algunos parámetros estructurales y propiedades electrónicas para el compuesto sintetizado **4**.

6.2.8 Cálculo de parámetros estructurales

a) Ángulos y distancias de enlaces

En la Figura 37 se representa la estructura molecular optimizada de los dímeros de rutenio **1** y **2**. Cada átomo de Ru(II) forma una geometría octaédrica distorsionada compuesta por los anillos aromáticos, un átomo de cloro terminal y dos cloros puenteando a los centros metálicos.

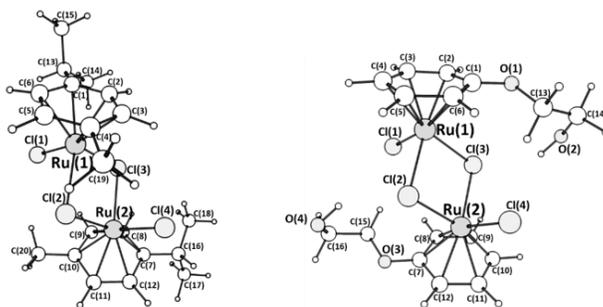


Figura 37. Representación estructural de los dímeros de rutenio **1** y **2** optimizados con el método PBE0/def2-SVP.

En la Tabla 7 se muestran distancias y ángulos de enlaces seleccionados para estos dímeros de rutenio, calculados con el método PBE0/def2-SVP y se comparan con los reportados en la literatura obtenidos de manera experimental. De los datos resumidos en la Tabla 7, se observa que los parámetros calculados son muy cercanos a los correspondientes obtenidos experimentalmente.

Tabla 7. Comparación de longitudes de enlaces (Å) y ángulos (°) seleccionados, reportados experimental [41] [97] vs. calculados para el dímero de rutenio **1** y **2**.

Distancia (Å)	1		2	
	Exp.	Calc. PBE0/def2svp	Exp.	Calc. PBE0/def2svp
Ru(1)–C(1)	2.157(7)	2.158	2.199(12)	2.246
Ru(1)–C(2)	2.159(7)	2.133	2.171(13)	2.154
Ru(1)–C(3)	2.157(6)	2.167	2.136(12)	2.130
Ru(1)–C(4)	2.153(7)	2.189	2.155(12)	2.141
Ru(1)–C(5)	2.151(7)	2.144	2.144(14)	2.117
Ru(1)–C(6)	2.153(6)	2.134	2.159(14)	2.201
Ru(1)–Cl(1)	2.416(3)	2.385	2.390(4)	2.373
Ru(1)–Cl(2)	2.464(3)	2.452	2.418(3)	2.454
Ru(1)–Cl(3)	2.451(3)	2.449	2.423(3)	2.459
Ángulo (°)				
Cl(1)–Ru(1)–Cl(2)	-	86.6	87.8	87.3
Cl(1)–Ru(1)–Cl(3)	-	86.4	86.7	86.4
Cl(2)–Ru(1)–Cl(3)	-	82.9	81.8	82.0
Ru(1)–Cl(2)–Ru(2)	-	97.1	98.2	98.0

También se calcularon parámetros estructurales del ligante aminofosfina dfpfea, **L1** libre y coordinado al rutenio. En la Tabla 8 se comparan longitudes y ángulos de enlaces seleccionados para el ligante **L1** y cuando se coordina al rutenio en los dímeros **1** y **2** para dar lugar a los compuestos **3** y **4** respectivamente indicados en la Figura 38. Cabe mencionar que el compuesto **3** ya ha sido sintetizado por Roque [56] y **4** es el que se reporta en este trabajo.

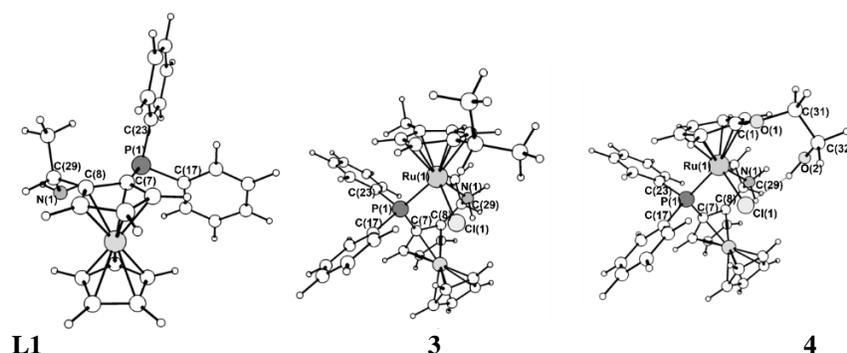


Figura 38. Representación estructural del ligante **L1**, del compuesto **3** y **4** optimizados con el método PBE0/def2-SVP.

Tabla 8. Comparación de longitudes de enlaces (Å) y ángulos (°) teóricos seleccionados para el ligante **L1** y los complejos mononucleares.

Distancia (Å)	L1	3	4
P(1)–C(7)	1.825	1.809	1.808
C(7)–C(8)	1.446	1.445	1.445
C(8)–C(29)	1.510	1.499	1.500
N(1)–C(29)	1.456	1.476	1.476
Cl(1)–Ru(1)	-	2.397	2.417
N(1)–Ru(1)	-	2.153	2.146
P(1)–Ru(1)	-	2.366	2.352
Ángulo (°)			
C(17)–P(1)–C(7)	102.8	107.7	107.8
C(8)–C(29)–N(1)	112.2	110.7	110.3
C(23)–P(1)–C(17)	100.9	100.6	101.6
Cl(1)–Ru(1)–N(1)	-	78.6	79
P(1)–Ru(1)–N(1)	-	88.2	88.6

La coordinación de **L1** con los dímeros **1** y **2** forma un anillo de seis miembros al quelatar al átomo de rutenio por medio de los átomos de nitrógeno y fósforo, cuyas longitudes de enlaces N(1)-Ru(1) y P(1)-Ru(1) son 2.153 y 2.366 Å para **3**, mientras que para **4** son 2.146 y 2.352 Å, respectivamente, semejantes con los experimentales reportados en la literatura de 2.060(1), 2.070(5), 2.109(2) Å para el enlace N(1)-Ru(1) [98] y de 2.369 [99], 2.339 [100] Å para P(1)-Ru(1). La conformación del heterociclo de seis miembros es para ambos casos una silla deformada pareciendo más un sobre, desproporción que se debe a la tensión existente en la parte del sustituyente ferrocenilo del ligante.

La distancia del enlace P(1)-C(7) correspondiente al fragmento lineal libre y cíclico del ligante dfpfea, disminuye de 1.825 a 1.809 Å cuando se encuentra coordinado debido al efecto sinérgico que hay en el enlace P-Ru. En cambio, el ángulo C(17)–P(1)–C(7) del ligante aumenta 5.0° cuando se coordina al rutenio en **3** y **4** a causa del impedimento estérico generado alrededor del metal.

Al comparar el ángulo C(8)–C(29)–N(1) del ligante libre con el formado en **3** y **4**, este disminuye en promedio 1.7° debido a la atracción existente en el enlace N(1)-Ru(1). Las distancias y ángulos de enlace restantes de **1** y **2**, indicados en la Tabla 8, no reflejan cambios significativos entre el ligante libre con el coordinado al rutenio.

Otra característica que se pudo identificar en **4** fue el acortamiento de la distancia del enlace O(1)–C(1) del ligante areno con un valor de 1.315 Å, esta reducción en la longitud de enlace se debe a la conjugación de los pares de electrones libres del átomo de oxígeno hacia el anillo aromático provocando una desviación del areno de un plano perfecto. Mientras que la distancia del enlace

oxígeno-carbono O(1)-C(31) del metileno del grupo hidroxietoxilo es de 1.432 Å. En cuanto a los grupos Cp del ferroceno, estos se conservaron semieclipsados en las tres estructuras, es decir, en el ligante libre y en los coordinados al centro metálico.

También se calcularon ángulos y distancias de enlaces para el resto de los complejos mononucleares. La coordinación de los ligantes aminofosfinas **L2** y **L3** con los dímeros **1** y **2** formaron un anillo de cinco miembros al quelatar al átomo de rutenio Ru(1) por medio de los átomos de nitrógeno N(1) y fósforo P(1), tal como se observa en la Figura 39.

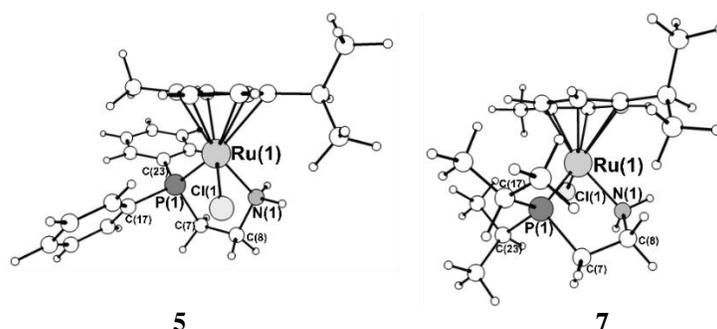


Figura 39. Representación estructural de **5** y **7**, complejos mononucleares con ligantes aminofosfinas, optimizados con el método PBE0/def2-SVP.

Las longitudes de los enlaces de coordinación N(1)–Ru(1) y P(1)–Ru(1) son de 2.152 y 2.340 Å para **5**, mientras que para **7** son de 2.143 y 2.366 Å, respectivamente. La conformación del heterociclo de cinco miembros es para ambos casos parecida a un sobre, en la que no existe eclipsamiento H–H y los enlaces C–H están alternados. Sin embargo, se observa que en **7** el heterociclo se encuentra ligeramente desviado, provocando un aspecto más parecido al de media silla. En la Tabla 9 se comparan ángulos y distancias de enlaces seleccionados para estas estructuras.

De acuerdo con los resultados obtenidos de los cálculos teóricos se describe la conformación del heterociclo en **7** de tipo media silla debido al acortamiento del enlace N(1)–Ru(1) de 0.01 Å y al alargamiento del enlace P(1)–Ru(1) de 0.03 Å con respecto a la estructura **5** que tiene la conformación tipo sobre. Estas variaciones en el anillo provocan un aumento en la tensión angular, incrementando el ángulo formado entre el fósforo y el etano en C(8)–C(7)–P(1) a 1.2°, efecto provocado por los sustituyentes isopropilos unidos al átomo de fósforo.

Otro aspecto para resaltar es que el átomo de fósforo P(1) forma un enlace más fuerte con el átomo de carbono C(17) del fenilo que, con el isopropilo, esto a través del acortamiento del enlace P(1)–

C(17), siendo de 1.820 y 1.867 Å para **5** y **7** respectivamente. La apertura formada entre el sustituyente fenilo con el heterociclo, el ángulo C(17)–P(1)–C(7) en **5**, tuvo en promedio una elevación de 2.1° mayor y una separación entre sustituyentes de 1.5° menor reflejada mediante el ángulo C(17)–P(1)–C(23), con respecto de **7**.

Las distancias y ángulos de enlaces para los compuestos con areno sustituido con el grupo hidroxietoxietilo **6** y **8** con respecto de sus análogos **5** y **7** no reflejan cambios significativos, excepto por el ángulo C(17)–P(1)–C(7) en **6**, cuyo ángulo de elevación es 3.6° mayor que en la estructura **5**.

Tabla 9. Comparación de longitudes de enlaces (Å) y ángulos (°) teóricos seleccionados para los compuestos **5-8**.

Distancia (Å)	5	6	7	8
P(1)–C(7)	1.856	1.855	1.853	1.855
P(1)–C(17)	1.820	1.821	1.867	1.867
C(7)–C(8)	1.513	1.515	1.516	1.517
N(1)–C(8)	1.479	1.480	1.475	1.471
P(1)–Ru(1)	2.340	2.321	2.366	2.357
N(1)–Ru(1)	2.152	2.150	2.143	2.133
Cl(1)–Ru(1)	2.386	2.398	2.394	2.389
C(1)–O(1)	-	1.314	-	1.328
Ángulo (°)				
C(17)–P(1)–C(7)	103.9	107.5	102.6	103.3
C(17)–P(1)–C(23)	104.4	104.0	105.9	106.3
C(8)–C(7)–P(1)	108.7	108.8	109.9	110.0
C(7)–C(8)–N(1)	109.8	110.1	109.9	110.4
P(1)–Ru(1)–N(1)	81.3	82.0	81.7	82.4
P(1)–Ru(1)–C(7)	102.8	102.9	101.3	101.0

Finalmente, la coordinación de **L4** y **L5** con los dímeros **1** y **2** forma un anillo de seis y cinco miembros al quelatar al átomo de rutenio Ru(1) por medio de los átomos de fósforo, P(1) y P(2), tal como se observa en la Figura 40. Las longitudes de los enlaces de coordinación P(1)–Ru(1) y P(2)–Ru(1) son 2.391 y 2.393 Å para **9**, mientras que para **11** son 2.387 y 2.375 Å respectivamente. La conformación del heterociclo de seis miembros es parecida a un bote, mientras que **11** se asemeja a un sobre. En la Tabla 10, se muestran distancias de enlaces y ángulos seleccionados para **9** y **11**. Se advierte que la síntesis del compuesto **9** se encuentra ya reportada [61] y los valores calculados se aproximan a los experimentales, dado que el ángulo de mordida se reporta con un

valor de $93.70(9)^\circ$ y la distancia C(7)-Fe(1) de $2.024(9)$ Å cuando los calculados son 96.3° y 2.026 Å, respectivamente.

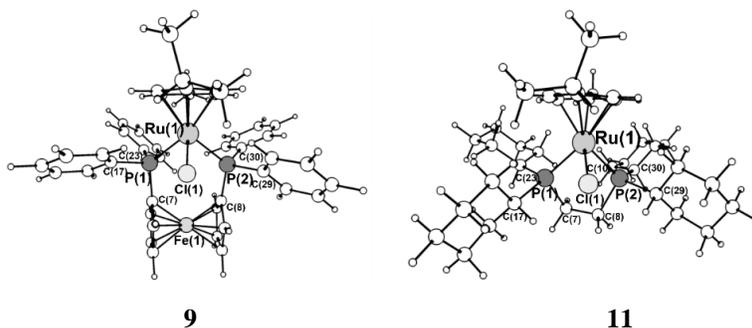


Figura 40. Representación estructural de **9** y **11**, complejos mononucleares con ligantes difosfinas, optimizados con el método PBE0/def2-SVP.

Tabla 10. Comparación de longitudes de enlaces (Å) y ángulos ($^\circ$) teóricos seleccionados para **9** y **11**.

Distancia (Å)	9	10	11	12
P(1)–C(7)	1.820	1.819	1.856	1.859
P(2)–C(8)	1.831	1.826	1.854	1.854
P(1)–C(17)	1.844	1.843	1.871	1.866
P(2)–C(29)	1.844	1.839	1.873	1.873
C(7)–Fe(1)	2.003	2.008	-	-
C(8)–Fe(1)	2.026	2.026	-	-
C(7)–C(8)	-	-	1.519	1.521
P(1)–Ru(1)	2.391	2.391	2.387	2.373
P(2)–Ru(1)	2.393	2.375	2.375	2.358
Cl(1)–Ru(1)	2.391	2.408	2.399	2.423
C(1)–O(1)	-	1.322	-	1.315
Ángulo ($^\circ$)				
C(17)–P(1)–C(7)	98.4	99.1	101.4	103.0
C(17)–P(1)–C(23)	103.6	102.9	104.8	105.3
C(7)–Fe(1)–C(8)	107.1	107.5		
C(8)–C(7)–P(1)	-	-	112.4	112.7
P(1)–Ru(1)–P(2)	96.260	97.5	84.565	85.2

Al comparar las distancias del enlace Ru–Cl en **3**, **5**, **7**, **9** y **11** con respecto al formado en los complejos análogos **4**, **6**, **8**, **10**, y **12**, se observa que la longitud del enlace en los últimos es ligeramente mayor con un promedio de 0.018 Å, sin embargo, se excluye a la estructura **8** de la **7**, ya que en este caso el enlace Ru–Cl fue menor en el compuesto **8**. Esta diferencia, se debe a que la interacción por puente de hidrógeno más estable no fue OH–Cl como en el resto de las moléculas,

sino que tuvo lugar otra interacción débil, NH-OH que se reflejó en una disminución de la longitud de este enlace.

El ángulo de los enlaces formados alrededor del Ru hacia los átomos de fósforo y nitrógeno en P(1)–Ru(1)–N(1) y P(1)–Ru(1)–P(2), son de mayor apertura cuando se tiene el areno funcionalizado. De acuerdo con lo anterior, se predice que el ligante dfpf (**L4**) tiene el mayor impedimento estérico, seguido el ligante dfpfea (**L1**), dcype (**L5**), diiprpea (**L3**), y por último dfpea (**L2**), aumentando 15.5° el ángulo de mordida en **10** al compararlo con **6**. Ángulos de mordida calculados ordenados de menor a mayor apertura: 81.3° (**5**), 81.7° (**7**), 82.0° (**6**), 82.4° (**8**), 84.6° (**11**), 85.2° (**12**), 88.2° (**3**), 88.6° (**4**), 96.3° (**9**), 97.5° (**10**).

b) Análisis de NBO y OM para $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{Ru}(\text{dfpfea})\text{Cl}]^+$ (**4**)

En química cuántica, un orbital de enlace natural NBO (por sus siglas en inglés) es un orbital que es calculado con la densidad electrónica máxima de la molécula, esta técnica permite caracterizar a los enlaces de las estructuras optimizadas y seguir el movimiento de los electrones.

El análisis NBO se aplicó para investigar las interacciones donadoras-aceptoras en el complejo $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{Ru}(\text{dfpfea})\text{Cl}]^+$ (**4**). En el enlace O1-C1 se puede decir que los electrones libres del oxígeno pueden seguir dos rutas hacia el ligante cíclico, una en el sentido de las manecillas del reloj y la segunda en el sentido opuesto. Para saber la dirección en la que se mueven los electrones se utilizó el análisis del NBO, el cual sugiere que la interacción más fuerte es para $\text{LP}_{\text{O1}} \rightarrow \pi^*_{\text{C1-C2}}$ con una energía de estabilización $E(2) = 48.28$ kcal/mol, por lo tanto los electrones se mueven en el sentido de las manecillas del reloj, tal como se muestra en la Figura 41. No obstante, los electrones pueden moverse hacia el otro sentido pero la contribución en la interacción $\text{LP}_{\text{O1}} \rightarrow \pi^*_{\text{C1-C6}}$ es muy baja, con apenas una energía de estabilización $E(2) = 1.53$ kcal/mol.

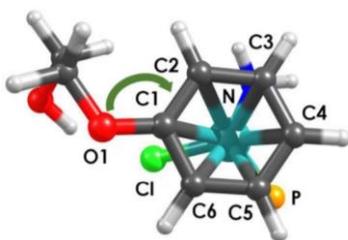


Figura 41. Representación del flujo de electrones en el ligante areno del complejo **4**, utilizando la teoría de NBO.

El análisis NBO en **4** refleja una energía de estabilización $E(2)$ con los valores más altos para las interacciones $LP_N \rightarrow Ru$, $LP_{C6} \rightarrow Ru$, $\pi_{C1-C2} \rightarrow Ru$ y $LP_{C5} \rightarrow Ru$ con 80.75, 61.63, 31.70 y 29.14 kcal/mol, respectivamente. Con este análisis se puede observar que el átomo de nitrógeno del ligante es quien aporta más carga al átomo de rutenio, seguido el areno, el cual es el mejor donador de carga debido a la suma de los seis átomos de carbono que están interaccionando, dentro de los cuales el C6 es el mejor donador.

Por otra parte, el *band gap*, que es la distancia en energía entre los orbitales HOMO y LUMO que de acuerdo con la teoría de bandas representan a la banda de valencia y de conducción respectivamente, fue calculado para el complejo **4**. La diferencia energética entre los orbitales es muy alta, de 4.05 eV, magnitud muy cercana a los 5.00 eV que manifiestan los materiales aislantes y muy lejana a ≤ 1 eV que presentan los materiales semiconductores [101], por lo que la excitación energética de electrones a través de la brecha de energía es nula a temperatura ambiente. Los orbitales HOMO y LUMO de **4** se aprecian en la Figura 42.

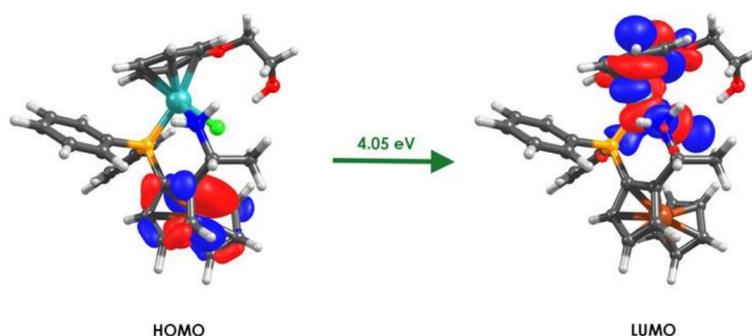


Figura 42. Orbitales HOMO y LUMO para **4** calculados con el método PBE0/def2-TZVP.

De la Figura 42 se observa que la densidad electrónica en el estado basal del compuesto **4** se concentra en el grupo ferrocenilo, mientras que los orbitales deficientes de electrones, de más baja energía, se localizan en el átomo de rutenio y en los elementos vecinos a él como el cloro, nitrógeno y grupo areno. Este análisis da una idea sobre los grupos que son más activos al interactuar con distintos objetivos, ya sean catalíticos o biológicos, en donde la reactividad se espera mayor cuanto menor sea el valor de la brecha energética de la pareja de orbitales implicados [102].

6.2.1 Espectros de RMN simulados para el compuesto 4

Esta última sección está dedicada a evaluar los cambios químicos de la RMN de ^1H y ^{13}C en el complejo $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{Ru}(\text{dfpfea})\text{Cl}]^+$ (**4**), así como comparar con sus correspondientes espectros obtenidos experimentalmente.

a) Espectro RMN de ^1H

De manera general, los espectros de RMN de ^1H teóricos muestran señales individuales para cada uno de los átomos de hidrógeno presentes en la molécula. Por ejemplo, el compuesto organometálico ferroceno $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2]$ posee diez átomos de hidrógeno en su estructura, por lo que un espectro teórico mostraría diez señales individuales, algunas traslapadas y otras ligeramente alejadas entre sí. Pero la comparación del calculado con el respectivo espectro experimental solo se observa una señal intensa en 4.15 ppm debido a la presencia de hidrógenos con el mismo ambiente químico. Por lo anterior, en el espectro de RMN de ^1H calculado para la molécula **4** se consideran señales que son producto de promediar los desplazamientos químicos de los hidrógenos equivalentes, esto permite una mejor visualización del espectro.

En el espectro de RMN de ^1H calculado para el compuesto **4** (Figura 43), se promedian los dos desplazamientos químicos de los hidrógenos unidos al grupo metileno del anillo aromático para dar una señal, sitios señalados como 8 y 7 en la molécula y se observan en el espectro como H8 y H7, en aproximadamente 4.05 y 4.07 ppm respectivamente. Los desplazamientos químicos de los tres hidrógenos del grupo metilo de la aminofosfina se promedian y se grafican en una señal H10 en 1.24 ppm, desplazado a campo alto con respecto al experimental, el cual aparece en 1.54 ppm. Los cinco desplazamientos químicos de los hidrógenos del Cp se promedian para dar una señal en H16 (3.75 ppm), mientras que las señales correspondientes al Cp coordinado (H13, H14 y H15) se muestran en 4.18, 4.38 y 4.25 ppm, respectivamente. De la misma manera, los desplazamientos químicos de los hidrógenos equivalentes que comprenden al fragmento areno se promedian para dar una señal en H3, H5, H2, H6 y H4 (5.05 – 5.73 ppm). Finalmente, los H de los anillos aromáticos unidos a los átomos de fósforo aparecen en la región de 7.73-8.41 ppm similares a los obtenidos de manera experimental, como se muestra en la Tabla 11.

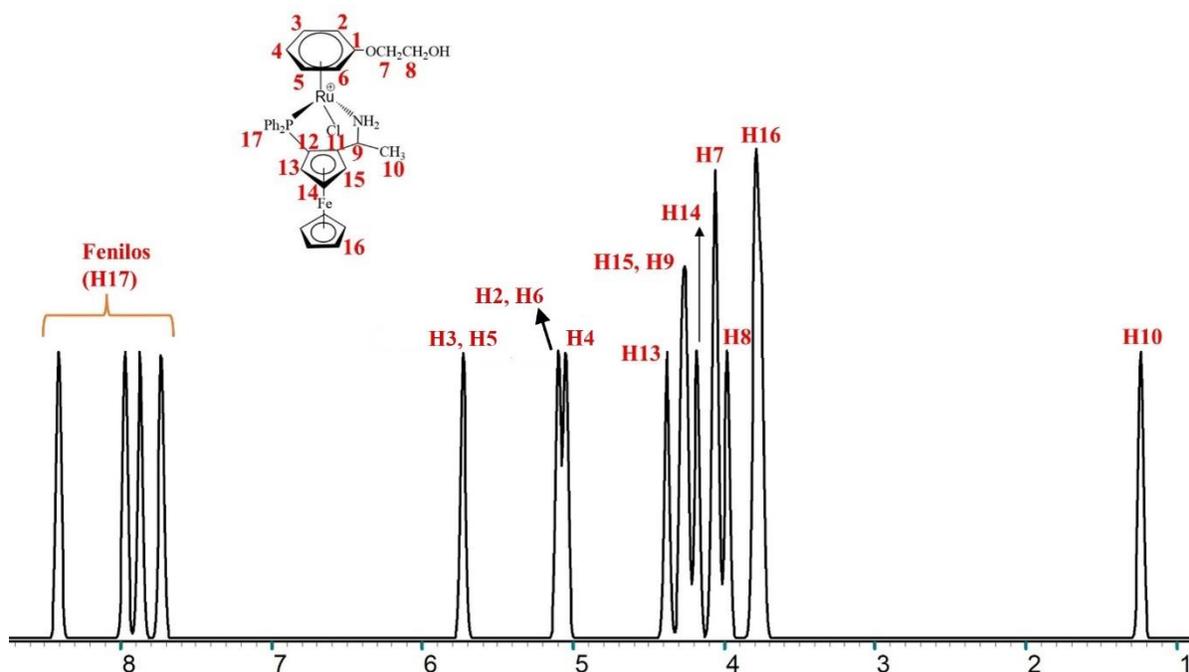


Figura 43. Espectro teórico RMN de ^1H (PBE0/def2-TZVP) del compuesto **4**.

El H del carbono estereogénico H9, que aparece traslapado con una señal correspondiente a un H del Cp (H15), tiene un desplazamiento químico ligeramente desplazado a frecuencia baja (4.28 ppm) que el obtenido experimentalmente (4.72 ppm). Los desplazamientos calculados se comparan con los obtenidos de manera experimental (Tabla 11) y se observa proximidad de los datos.

Tabla 11. Desplazamientos químicos de ^1H teóricos vs. experimentales para el compuesto **4**.

Desplazamientos químicos (ppm)	H3, H5	H2, H6	H4	H7	H8	H9	H10	H13	H14	H15	H16	H17
Teóricos	5.73	5.10	5.05	4.05	4.07	4.28	1.24	4.18	4.38	4.25	3.75	7.73, 7.87, 7.97, 8.41
Experimentales	5.93	5.77	5.65	4.45	3.57	4.72	1.56	4.54	4.00	4.00	3.98	7.17, 7.44, 7.70, 8.42

b) Espectro RMN de ^{13}C

El espectro de RMN de ^{13}C para **4** también fue calculado como se ilustra en la Figura 44. Las señales de los carbonos correspondientes a los grupos metileno del fragmento hidroxietoxilo (C7 y C8) aparecen en 74.1 y 64.9 ppm respectivamente, traslapándose la primera con la señal de los hidrógenos del Cp libre (C16) en 72.9 ppm, esta última desplazada a campo bajo con respecto al experimental que aparece en 70.2 ppm. La señal en 26.9 ppm corresponde al carbono del grupo metilo (C10) de la aminofosfina coordinada. Las señales del Cp coordinado (C13, C14 y C15) aparecen en 74.0, 75.6 y 75.7 ppm, respectivamente, mientras que C12 y C11 se muestran en 68.5 y 98.8 ppm; en la región comprendida entre 77.3 – 92.9 ppm las señales correspondientes a los carbonos aromáticos del areno. Finalmente, en la región 134.3 – 142.6 ppm aparecen las señales de los carbonos aromáticos unidos al átomo de fósforo, cuyos desplazamientos químicos también aparecen a campos bajos con respecto a los experimentales. Los desplazamientos calculados se comparan con los obtenidos de manera experimental (Tabla 12) y se observa que están ligeramente desviados de los experimentales.

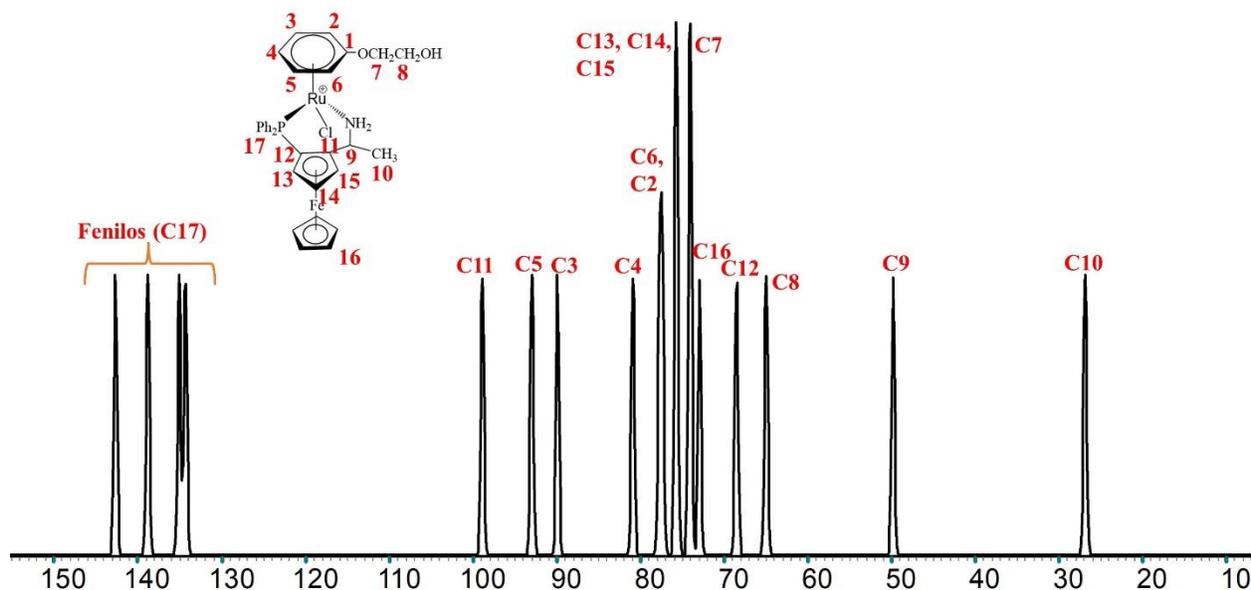


Figura 44. Espectro teórico RMN de ^{13}C (PBE0/def2-TZVP, TMS) del compuesto **4**.

Tabla 12. Desplazamientos químicos de ^{13}C teóricos vs. experimentales para el compuesto **4**.

Desplazamientos químicos (ppm)	C1	C3	C4	C5	C6	C8	C9	C10	C11	C12	C2, C7, C13, C14, C15, C16	C17
Teóricos	150.5	89.8	80.9	92.9	77.3	64.9	49.8	26.9	98.8	68.5	77.3, 74.1, 74.0, 75.6, 75.7, 72.9	142.6, 138.8, 135.0, 134.3
Experimentales	n.o.	92.4	93.0	92.4	73.1	59.7	45.4	23.0	92.9	70.1	73.1, 72.1, 71.3, 70.7, 70.5, 70.2	136.1, 131.5, 130.0, 128.2

***(n.o. = no observado)*

7 CONCLUSIONES

La reactividad de los dímeros de rutenio $[(\eta^6\text{-MeC}_6\text{H}_4^i\text{Pr})\text{RuCl}_2]_2$ (**1**) y $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{RuCl}_2]_2$ (**2**), frente a los ligantes quelato del tipo aminofosfina (**dfpfea**, **dfpea**, **diiprpea**) y difosfina (**dfpf**, **dcype**) fue estudiada teóricamente mediante el método DFT. A través del cálculo de las energías relativas (E_{rel}) se predijo el favorecimiento de los complejos binucleares para todas las reacciones, mismo que se comprobó teóricamente al calcular el ΔE_G de cada reacción y reflejar la espontaneidad para estos complejos. Sin embargo, experimentalmente se obtuvo el compuesto mononuclear **4** con un rendimiento del 75 %. **4** se favoreció con respecto al complejo dinuclear **14** debido a que la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y etanol como disolvente a concentraciones altas, mientras que los estudios computacionales se ejecutaron en fase gaseosa, los cuales demuestran el favorecimiento energético del complejo dinuclear.

Por otro lado, los parámetros estructurales como ángulos y distancias de enlace, así como de la distribución de los electrones en la molécula a través de los orbitales HOMO-LUMO y la aportación de carga de los ligantes hacia el centro metálico, son aspectos relevantes para predecir la actividad y estabilidad de complejos organometálicos de Ru.

De acuerdo con los resultados obtenidos y al evaluar la apertura del ángulo de mordida, (P-Ru-P) y (P-Ru-N), se puede definir el proceso catalítico que mejor desempeñarían los complejos mononucleares. Así, los complejos **3, 4, 9, 10, 11 y 12** podrían considerarse en la hidrogenación de olefinas por comprender el rango de 85-95° característico de los catalizadores selectivos para mencionado proceso, mientras que **5, 6, 7 y 8** podrían considerarse para otro proceso catalítico por comprender un rango menor de 81-83°.

Al evaluar las distancias de enlace se identificaron las interacciones más fuertes y estables entre átomos, pero también las interacciones débiles del tipo puente de hidrógeno que fueron predominantes en los complejos binucleares, propiedad que podría aumentar la selectividad en reacciones catalíticas por mantener y orientar un sustrato más cerca del sitio activo.

Por lo anterior, se concluye también, que el estudio teórico de los compuestos Ru-areno con los ligantes propuestos contribuye a la generación de conocimiento y a la comprensión del comportamiento químico de estos sistemas, lo cual es importante para el diseño de compuestos tipo medio sándwich con potencial uso en catálisis y en química medicinal.

8 REFERENCIAS

- [1] R. H. Crabtree. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 4^a. ed., John Wiley & Sons, Connecticut, 2005.
- [2] D. Astruc. *Organometallic Chemistry and Catalysis*, 1^a. ed., Springer, Berlin, 2007.
- [3] S.Y. Mudi, T.M. Usman, U.M. Tukur. Clinical and Industrial Application of Organometallic Compounds and Complexes: A Review. *A. J. Chem. Appl.* 2 (2015) 151–158.
- [4] G. Albertin, S. Antoniutti, J. Castro, S. Paganelli. Preparation and reactivity of p-cymene complexes of ruthenium and osmium incorporating 1,3-triazene ligands. *J. Organomet. Chem.* 695 (2010) 2142–2152.
- [5] B. Therrien. Arene Ruthenium Complexes in Supramolecular Chemistry. *Adv. Inorg. Chem.* 71 (2018) 379–402.
- [6] O. Novakova, H. Chen, O. Vrana, A. Rodger, P.J. Sadler, V. Brabec. DNA Interactions of Monofunctional Organometallic Ruthenium (II) Antitumor Complexes in Cell-free Media. *Biochem.* 42 (2003) 11544–11554.
- [7] F.F. Salomón, N.C. Vega, J.P. Jurado, F.E. Morán Vieyra, M. Tirado, D. Comedi, M. Campoy-Quiles, M. Cattaneo, N.E. Katz. Heteroleptic Ruthenium(II) Complexes with 2,2'-Bipyridines Having Carbonitriles as Anchoring Groups for ZnO Surfaces: Syntheses, Physicochemical

- Properties, and Applications in Organic Solar Cells. *Inorg. Chem.* 60 (2021) 5660–5672.
- [8] I. Dragutan, V. Dragutan, A. Demonceau. Editorial of Special Issue Ruthenium Complex: The Expanding Chemistry of the Ruthenium Complexes. *Molecules*. 20 (2015) 17244-17274.
- [9] M.J. Chow, W.H. Ang. *Organoruthenium (II)-Arene Complexes: Structural Building Blocks for Anticancer Drug Discovery*, Elsevier Inc., Singapore, 2017, pp. 119-146..
- [10] D.C. Young. *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems*, John Wiley & Sons, 1^a. ed., New York, 2001.
- [11] I. Ramachandran, G. Deepa, K. Nambori. *Computational Chemistry and Molecular Modeling*, 1^a. ed., Springer, Coimbatore, 2008.
- [12] Christopher J. Cramer. *Essentials of Computational Chemistry*, 2^a. ed., Chichester, 2014.
- [13] P. Atkins, R. Friedman. *Molecular Quantum Mechanics*, 5^a. ed., Oxford, 2011.
- [14] R. Bast, U. Ekström, B. Gao, T. Helgaker, K. Ruud, A.J. Thorvaldsen. The ab initio calculation of molecular electric, magnetic and geometric properties. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 13 (2011) 2627–2651.
- [15] F. Weigend, R. Ahlrichs. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *Phys. Chem.* 7 (2005) 3297–3305.
- [16] J.G. Hill. Gaussian basis sets for molecular applications. *Int. J. Quantum Chem.* 113 (2013) 21–34.
- [17] F. Jensen. Polarization consistent basis sets. III. The importance of diffuse functions. *J. Chem. Phys.* 117 (2002) 9234–9240.
- [18] E.G. Lewars. *An Outline of What Computational Chemistry is All About*, Springer, Peterborough, 2003, pp. 1–7.
- [19] A.S. Christensen, T. Kubař, Q. Cui, M. Elstner. Semiempirical Quantum Mechanical Methods for Noncovalent Interactions for Chemical and Biochemical Applications. *Chem. Rev.* 116 (2016) 5301–5337.
- [20] J.G. Brandenburg, M. Hochheim, T. Bredow, S. Grimme. Low-cost quantum chemical methods for noncovalent interactions. *J. Phys. Chem. Lett.* 5 (2014) 4275–4284.
- [21] A. Vela. Logros y perspectivas de la Química Teórica. *Educ. Química*. 27 (2016) 278–285.
- [22] A. Görling. Density-functional theory beyond the Hohenberg-Kohn theorem. *Phys. Rev. A - At. Mol. Opt. Phys.* 59 (1999) 3359–3374.
- [23] J.R. Moreno, G. Carleo, A. Georges. Deep Learning the Hohenberg-Kohn Maps of Density Functional Theory. *Phys. Rev. Lett.* 125 (2020) 76402.
- [24] N. Argaman, G. Makov. Density functional theory: An introduction. *Am. J. Phys.* 68 (2000) 69–79.
- [25] V. Vetere, C. Adamo, P. Maldivi. Performance of the “parameter free” PBE0 functional for the modeling of molecular properties of heavy metals. *Chem. Phys. Lett.* 325 (2000) 99–105.
- [26] C. Adamo, V. Barone. Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model. *J. Chem. Phys.* 6158 (1999) 6158–6169.

- [27] D. Danovich, S. Shaik, H. Chen. Theoretical Toolkits for Inorganic and Bioinorganic Complexes: Their Applications and Insights, in: *Compr. Inorg. Chem. II*, Elsevier, Sason Shaik and Elsevier Inc., Jerusalem, 2013, pp. 1–57.
- [28] M. del C. Doria Serrano. Química verde: un nuevo enfoque para el cuidado del medio ambiente. *Educ. Química*. 20 (2009) 412–420.
- [29] P. Anastas, J.C. Warner. *Green Chemistry: Principles and Practice*, Oxford Uni, New York, 1998.
- [30] E.G. Hope, A.P. Abbott, D.L. Davies, G.A. Solan, A.M. Stuart. *Green Organometallic Chemistry*, in: *Compr. Organomet. Chem. III*, Elsevier, Leicester, 2007, pp. 837–864.
- [31] V.G. Wittig, G. Geissler. Zur Reaktionsweise des Pentaphenyl-phosphors und einiger Derivate. *Annalen*. 580 (1953) 44–57.
- [32] K. Ziegler, E. Holzkamp, H. Breil, H. Martin. The Mülheim normal pressure polyethylene process. *Angew. Chem*. 67 (1955) 541.
- [33] S.D. Robinson, B.L. Shaw. Transition Metal-Carbon Bonds. Part I π -Allylic Palladium Complexes from Butadiene and its Methyl Derivatives. *J. Chem. Soc.* (1963) 4806–4814.
- [34] B. Therrien. Functionalised η^6 -arene ruthenium complexes. *Coord. Chem. Rev.* 253 (2009) 493–519.
- [35] F.A. Cotton. Proposed Nomenclature for Olefin-Metal and Other Organometallic Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 6230–6232.
- [36] G. Winkhaus, H. Singer. Ruthen(II)-komplexe mit zweizähligem cycloheptatrien und benzol. *J. Organomet. Chem.* 7 (1967) 487–491.
- [37] R.A. Zelonka, M.C. Baird. Reactions of π -benzeneruthenium(II) complexes with alkylating reagents. *J. Organomet. Chem.* 44 (1972) 383–389.
- [38] E.L. Muetterties, R. Bleeke, C. Sievert. Arene Transition Metal Chemistry III. *J. Organomet. Chem.* 178 (1979) 197–216.
- [39] M.A. Bennett, A.K. Smith. Arene Ruthenium (II) Complexes Formed by Dehydrogenation of Cyclohexadienes with Ruthenium (III) Trichloride. *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* (1974) 233–241.
- [40] E. Hodson, S.J. Simpson. Synthesis and Characterisation of $[(\eta^6\text{-cymene})\text{Ru}(\text{L})\text{X}_2]$ Compounds: Single Crystal X-ray Structure of $[(\eta^6\text{-cymene})\text{Ru}(\text{P}\{\text{OPh}\}_3)\text{Cl}_2]$ at 203 K. *Polyhedron*. 23 (2004) 2695–2707.
- [41] J. Soleimannejad, C. White. A Convenient One-Pot Synthesis of a Functionalized-Arene Ruthenium Half-Sandwich Compound $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2]$. *Organometallics*. 24 (2005) 2538–2541.
- [42] C.A. Tolman. Steric Effects of Phosphorus Ligands in Organometallic Chemistry and Homogeneous Catalysis. *Chem. Rev.* 77 (1976) 313–348.
- [43] M. del R. Núñez (1996). Síntesis y caracterización de monofosfinas que incorporan la unidad 7,8-dicarbano-undecaborato (1-) y de sus complejos. (Tesis de doctorado). Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona.

- [44] J. Gopalakrishnan. Aminophosphines: Their chemistry and role as ligands and synthons. *Appl. Organomet. Chem.* 23 (2009) 291–318.
- [45] R. Puddephatt, M. Bancroft, T. Chan. Photoelectron Spectra and Basicity of Tertiary Phosphines PMenPh_{3-n}. *Inorg. Chim. Acta.* 73 (1983) 83–89.
- [46] P. Dierkes, P.W.N.M. Van Leeuwen. The bite angle makes the difference: a practical ligand parameter for diphosphine ligands. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1999) 1519–1529.
- [47] A. Dorcier, P.J. Dyson, C. Gossens, U. Rothlisberger. Binding of Organometallic Ruthenium (II) and Osmium (II) Complexes to an Oligonucleotide: A Combined Mass Spectrometric and Theoretical Study. *Organometallics.* 24 (2005) 2114–2123.
- [48] G. Ma, R. McDonald, M. Ferguson, R.G. Cavell, B.O. Patrick, B.R. James, T.Q. Hu. Ruthenium (II) Diphosphine/Diamine/Diimine Complexes and Catalyzed Hydrogen-Transfer to Ketones. (2007) 846–854.
- [49] D.J. Morris, A.M. Hayes, M. Wills, R. V June. The “Reverse-Tethered” Ruthenium (II) Catalyst for Asymmetric Transfer Hydrogenation: Further Applications. *J. Organomet. Chem.* 71 (2006) 7035–7044.
- [50] A. Habtemariam, M. Melchart, R. Fernández, S. Parsons, I. Oswald, A. Parkin, F. Fabbiani, J. Davidson, A. Dawson, R. Aird, D. Jodrell, P. Sadler. Structure-Activity Relationships for Cytotoxic Ruthenium(II) Arene Complexes Containing N,N-, N,O-, and O,O-Chelating Ligands. *J. Med. Chem.* 49 (2006) 6858–6868.
- [51] K.M. Vyas, P. Mandal, R. Singh, S.M. Mobin, S. Mukhopadhyay. Arene-Ruthenium (II)-Phosphine Complexes: Green Catalysts for Hydration of Nitriles Under Mild Conditions. *Inorg. Chem. Commun.* (2019) 107698.
- [52] B. Lastra-barreira, D. Josefina, P. Crochet. Highly water-soluble arene-ruthenium (II) complexes: application to catalytic isomerization of allylic alcohols in aqueous medium. *Green Chem.* 11 (2009) 1681–1686.
- [53] M.G. Vásquez (2010). *Compuestos organometálicos de rutenio con fosfinas terciarias y areno sustituido con el grupo -OCH₂CH₂OH.* (Tesis de licenciatura). Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa, Tabasco.
- [54] D. Zuccaccia, A. Macchioni. An Accurate Methodology to Identify the Level of Aggregation in Solution by PGSE NMR Measurements: An Accurate Methodology to Identify the Level of Aggregation in Solution by PGSE NMR Measurements: The Case of Half-Sandwich Diamino Ruthenium (II) Salts. *Organometallics.* 24 (2005) 3476–3486.
- [55] H. Chen, J.A. Parkinson, R.E. Morris, P.J. Sadler. Highly Selective Binding of Organometallic Ruthenium Ethylenediamine Complexes to Nucleic Acids: Novel Recognition Mechanisms. *J. Am. Chem. Soc.* 125 (2003) 173–186.
- [56] D.B. Roque Rangel (2017). *Síntesis y Caracterización de Compuestos Organometálicos de Ru(II) con ligantes areno y diaminas.* (Tesis de maestría). Cinvestav, Ramos Arizpe, Coahuila.
- [57] P. Kumar, R.K. Gupta, D.S. Pandey. Half-sandwich arene ruthenium complexes: synthetic strategies and relevance in catalysis. *Chem. Soc. Rev.* 43 (2014) 707–733.

- [58] G. Pacchioni, P.S. Bagus, C. Inorgánica, C. Cnr, U. Milano. Metal-Phosphine Bonding Revisited. - Basicity, -Acidity, and the Role of Phosphorus d Orbitals in Zerovalent Metal-Phosphine Complexes. *Inorg. Chem.* 31 (1992) 4391-4398.
- [59] F.A. Cotton, G. Wilkinson, C. Murillo, M.Y. Bochman. *Advanced Inorganic Chemistry*, John Wiley, New York, 1999.
- [60] K. Mashima, K.-H. Kusano, N. Sato, Y.-I. Matsumura, K. Nozaki, H. Kumobayashi, Y. Hori, T. Ishizaki, S. Akutagawa, H. Takaya. Cationic BINAP-Ru(II) Halide Complexes: Highly Efficient Catalysts for Stereoselective Asymmetric Hydrogenation of. *J. Org. Chem.* 59 (1994) 3064–3076.
- [61] S.B. Jensen, S.J. Rodger, M.D. Spicer. Facile preparation of η⁶-p-cymene ruthenium diphosphine complexes. Crystal structure of [(η⁶-p-cymene)Ru(dppf)Cl]PF₆. *J. Organomet. Chem.* 556 (1998) 151–158.
- [62] D.E. Fogg, B.R. James. Chiral phosphine complexes of ruthenium(II) arenes. *J. Organomet. Chem.* 462 (1993) 21–23.
- [63] C. Daguene, R. Scopelliti, P.J. Dyson. Mechanistic investigations on the hydrogenation of alkenes using ruthenium(II)-arene diphosphine complexes. *Organometallics.* 23 (2004) 4849–4857.
- [64] D. Drommi, F. Nicolò, C.G. Arena, G. Bruno, F. Faraone, R. Gobetto. Synthesis and structural characterization of a new series of ruthenium(II) complexes containing the short bite Ph₂PPy ligand. Cooperative effect between the anionic rhodium and cationic ruthenium species in the catalytic hydroformylation of styrene by [Ru. *Inorganica Chim. Acta.* 221 (1994) 109–116.
- [65] B. Lastra-Barreira, J. Diez, P. Crochet, I. Fernández. Functionalized arene–ruthenium (II) complexes: dangling vs. tethering side chain. *Dalt. Trans.* 42 (2013) 5412–5420.
- [66] J. Gopalakrishnan. Aminophosphines: their chemistry and role as ligands and synthons. *Appl. Organomet. Chem.* 23 (2009) 291–318.
- [67] J.P. Collman, W.R. Roper. *Oxidative-Addition Reactions of d⁸ Complexes*, Academic P, California, 1969.
- [68] N. Arslan. Catalytic activity of two Ru (II) complexes in transfer hydrogenation reaction of simple ketones. *DUFED.* 9 (2020) 9–16.
- [69] L.M. Broomfield, C. Alonso-Moreno, E. Martin, A. Shafir, I. Posadas, V. Ceña, J.A. Castro-Osma. Aminophosphine Ligands as a Privileged Platform for Development of Antitumoral Ruthenium (II) Arene Complexes. *J. Chem. Soc.* (2017) 1–14.
- [70] L.C. Matsinha, P. Malatji, A.T. Hutton, G.A. Venter, S.F. Mapolie, G.S. Smith. Water-soluble half-sandwich Ru(II)-arene complexes: Synthesis, structure, electrochemistry, dft studies, and aqueous phase hydroformylation of 1-octene. *Eur. J. Inorg. Chem.* (2013) 4318–4328.
- [71] F. A Beckford, A. Stott, P.C. Mbarushimana, M. A. LeBlanc, K. Hall, S. Smith, J. L Bullock, D. J Houghton, A. A Holder, N. Gerasimchuk, G. Sarrías, N. P Seeram. Anticancer, biophysical and computational investigations of half-sandwich ruthenium(II) thiosemicarbazone complexes: The effect of arene versus thiacyclopentadiene face-cap. *Interdiscip. J. Chem.* 1 (2016) 1–15.
- [72] S. De, R. S. Kumar, A. Gauthaman, S.K. Ashok, P. Paira, A. Moorthy, S. Banerjee. Luminescent ruthenium(II)-para-cymene complexes of aryl substituted imidazo-1,10-phenanthroline as anticancer

- agents and the effect of remote substituents on cytotoxic activities. *Inorganica Chim. Acta.* 515 (2021) 2–14.
- [73] A.A. Adeniyi, P.A. Ajibade. Insights into the intramolecular properties of η 6-arene-ru-based anticancer complexes using quantum calculations. *J. Chem.* 2013 (2013) 1–6.
- [74] R. Pettinari, F. Marchetti, C. Di Nicola, C. Pettinari, A. Galindo, R. Petrelli, L. Cappellacci, M. Cuccioloni, L. Bonfili, A.M. Eleuteri, M.F.C. Guedes Da Silva, A.J.L. Pombeiro. Ligand Design for N, O- or N, N-Pyrazolone-Based Hydrazones Ruthenium(II)-Arene Complexes and Investigation of Their Anticancer Activity. *Inorg. Chem.* 57 (2018) 14123–14133.
- [75] J.P. Cerón-Carrasco, J. Ruiz, C. Vicente, C. De Haro, D. Bautista, J. Zúniga, A. Requena. DFT Simulation of Structural and Optical Properties of 9-Aminoacridine Half-Sandwich Ru(II), Rh(III), and Ir(III) Antitumoral Complexes and Their Interaction with DNA. *J. Chem. Theory Comput.* 13 (2017) 3898–3910.
- [76] M. Pernar, Z. Kokan, J. Kralj, Z. Glasovac, L.M. Tumir, I. Piantanida, D. Eljuga, I. Turel, A. Brozovic, S.I. Kirin. Organometallic ruthenium(II)-arene complexes with triphenylphosphine amino acid bioconjugates: Synthesis, characterization and biological properties. *Bioorg. Chem.* 87 (2019) 432–446.
- [77] T.A. Khan, K. Bhar, R. Thirumoorthi, T.K. Roy, A.K. Sharma. Design, synthesis, characterization and evaluation of the anticancer activity of water-soluble half-sandwich ruthenium(ii) arene halido complexes. *New J. Chem.* 44 (2020) 239–257.
- [78] M. Muddassir, A. Alarifi, M. Afzal. A new piano-stool ruthenium(II) p-cymene-based complex: Crystallographic, hirshfeld surface, DFT, and luminescent studies. *Crystals.* 11 (2021) 1–13.
- [79] R. Pettinari, F. Marchetti, A. Tombesi, C. Di Nicola, C. Pettinari, C. Guo, Z. Zhang, A. Galindo, F. Fadaei-Tirani, M. Hadiji, P.J. Dyson. Arene-ruthenium(II) complexes with pyrazole-based ligands bearing a pyridine moiety: Synthesis, structure, DFT calculations, and cytotoxicity. *Inorganica Chim. Acta.* 528 (2021) 120610.
- [80] S.T. Mutter, J.A. Platts. Density functional theory studies of interactions of ruthenium-arene complexes with base pair steps. *J. Phys. Chem. A.* 115 (2011) 11293–11302.
- [81] I. Czerwinska, J. Far, C. Kune, C. Larriba-Andaluz, L. Delaude, E. De Pauw. Structural analysis of monometallic ruthenium-arene complexes using ion mobility mass spectrometry, collision-induced dissociation, and density functional theory. *Dalt. Trans.* 45 (2016) 6361–6370.
- [82] D.D. Perrin. *Purification of laboratory chemicals*, Pergamon, Oxford, 1996.
- [83] J. Martínez (2018). *Funcionalización de nanoestructuras de carbono con moléculas organometálicas de Ru y su uso como soportes de electrocatalizadores de Pt.* (Tesis de licenciatura). Universidad Tecnológica de Coahuila, Ramos Arizpe, Coahuila.
- [84] MOPAC2016, J. J. P. Stewart, Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, <http://OpenMOPAC.net>, 2016.
- [85] ORCA2.1., F. Neese. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* 8(1) (2017) 1-6.
- [86] GAUSSIAN 09, Revision D.01. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel *et al.* Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.

- [87] F. Jensen. *Introduction to Computational Chemistry*, 2^a. ed., John Wiley & Sons, Odense, 2007.
- [88] J. McMurry. *Fundamentals of Organic Chemistry*, 7^a. ed., Mary Finch, Belmont, 2011.
- [89] P. Mata, A.M. Lobo. The Cahn, Ingold and Prelog System: Eliminating ambiguity in the comparison of diastereomorphic and enantiomorphic ligands. *Tetrahedron Asymmetry*. 16 (2005) 2215–2223.
- [90] D. An, C. Guo, Y. Chen. Analysis of polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) mixtures using diffusion-ordered nmr spectroscopy and adsorption by powdered activated carbon and biochar. *Materials*. 11 (2018) 2–8.
- [91] G. Penner, E. Wasylshen. Phosphorus-31 NMR studies of several phosphines in the solid state. *Can. J. Chem.* 67 (1989) 1909–19913.
- [92] H.T. Chifotides, K.R. Dunbar. Interactions of metal - Metal-bonded antitumor active complexes with DNA fragments and DNA. *Acc. Chem. Res.* 38 (2005) 146–156.
- [93] J. Haribabu, N. Balakrishnan, S. Swaminathan. Synthesis, cytotoxicity and docking studies (with SARS-CoV-2) of water-soluble binuclear Ru-p-cymene complex holding indole thiosemicarbazone ligand. *Inorg. Chem. Commun.* 134 (2021) 1–10.
- [94] K. Szalewicz. Hydrogen Bond. *Encycl. Phys. Sci. Technol.* (2003) 505–538.
- [95] D. L. Andrews, G. D. Scholes, G. P. Wiederrecht, in: J.M. McLeod, F. Rosei (Eds.), *Directed Assembly of Nanostructures*, Elsevier B.V. Canada, 2011, pp. 13–68.
- [96] S. Richter, S. Singh, D. Draca, A. Kate, A. Kumbhar, A.S. Kumbhar, D. Maksimovic-Ivanic, S. Mijatovic, P. Lönnecke, E. Hey-Hawkins. Antiproliferative activity of ruthenium(II) arene complexes with mono- and bidentate pyridine-based ligands. *Dalt. Trans.* 45 (2016) 13114–13125.
- [97] C.S. Allardyce, P.J. Dyson, J. Ellis, P.A. Salter. Synthesis and characterisation of some water soluble ruthenium (II)-arene complexes and an investigation of their antibiotic and antiviral properties. *J. Organomet. Chem.* 668 (2003) 35–42.
- [98] Y.W. Tsai, Y.F. Chen, Y.J. Li, K.H. Chen, C.H. Lin, J.H. Huang. Structural determination of ruthenium complexes containing bi-dentate pyrrole-ketone ligands. *Molecules*. 23 (2018).
- [99] S. Pachisia, R. Kishan, S. Yadav, R. Gupta. Half-Sandwich Ruthenium Complexes of Amide-Phosphine Based Ligands: H-Bonding Cavity Assisted Binding and Reduction of Nitro-substrates. *Inorg. Chem.* 60 (2021) 2009–2022.
- [100] R. Bhalla, C.J. Boxwell, S.B. Duckett, P.J. Dyson, D.G. Humphrey, J.W. Steed, P. Suman. Chemical, electrochemical, and structural aspects of the ruthenium complexes Ru(η -arene)Cl₂(P) (where arene = benzene, [2.2]paracyclophane and P = triphenylphosphine, rac-[2.2]paracyclophanylphosphine). *Organometallics*. 21 (2002) 924–928.
- [101] H. Fredriksson, U. Åkerlind. *Physics of Functional*, John Wiley, England, 2008.
- [102] T. Hosseinnejad, F. Ebrahimpour-Malmir, B. Fattahi. Computational investigations of click-derived 1,2,3-triazoles as keystone ligands for complexation with transition metals: A review. *RSC Adv.* 8 (2018) 12232–12259.

ANEXOS

Anexo A.- Código para la realización de cálculos teóricos en el programa Gaussian 09.

Annotations for the screenshot:

- Número de núcleos en paralelo. → `%nprocshare=10`
- Memoria en GB asignada a cada núcleo. → `%mem=48GB`
- Funcional. → `PBE1PBE`
- Conjunto de bases. → `def2svp`
- Entrada de función Gaussiana que permite que el conjunto de bases se imprima de forma que pueda ser usada como entrada de conjunto de bases generales. → `ginput`
- Adiciona un paso SCF=QC en caso de que el SCF de primer orden no haya convergido. → `scf=xqc`
- Instrucción de optimización y cálculo de frecuencias. → `opt freq`
- Imprime cargas atómicas totales y energías de orbitales. → `pop=full`
- Carga y multiplicidad. → `Charge, Multipl. 1 1`
- Coordenadas de núcleos atómicos. → Molecule Specification table
- Coordenadas *xyz. → Molecule Specification table

Molecule Specification			
44	0.119900000	0.231976000	-0.529493000
6	-0.435752000	-1.224672000	-2.413280000
6	-1.360178000	-0.161456000	-2.579874000
6	-0.879299000	1.148946000	-2.776145000
6	0.947771000	-0.979493000	-2.438266000
6	1.426757000	0.350635000	-2.677133000
6	0.536418000	1.412606000	-2.778269000

Anexo A1. Código general para la optimización de las moléculas de estudio.

Annotations for the screenshot:

- Número de núcleos en paralelo. → `%nprocshare=10`
- Memoria en GB asignada a cada núcleo. → `%mem=48GB`
- Funcional. → `PBE1PBE`
- Conjunto de bases. → `def2tzvp`
- Controla la impresión del análisis de población natural (NPA) de NBO. → `npa`
- Instrucción clave que solicita un cálculo single point de RMN. → `sp nmr`
- Carga y multiplicidad. → `Charge, Multipl. 1 1`
- Coordenadas de núcleos atómicos. → Molecule Specification table
- Coordenadas *xyz. → Molecule Specification table

Molecule Specification			
15	-0.653089000	0.959785000	0.164690000
6	-1.002541000	2.621468000	-0.554081000
6	-1.491103000	2.748090000	-1.861027000
6	-1.688168000	4.009209000	-2.423481000
6	-1.406452000	5.158722000	-1.687427000
6	-0.941785000	5.042933000	-0.377347000
6	-0.744490000	3.784260000	0.187731000

Anexo A2. Código general para calcular espectros RMN.

Anexo B.- Descripción del cálculo de la energía relativa (E_{rel}).

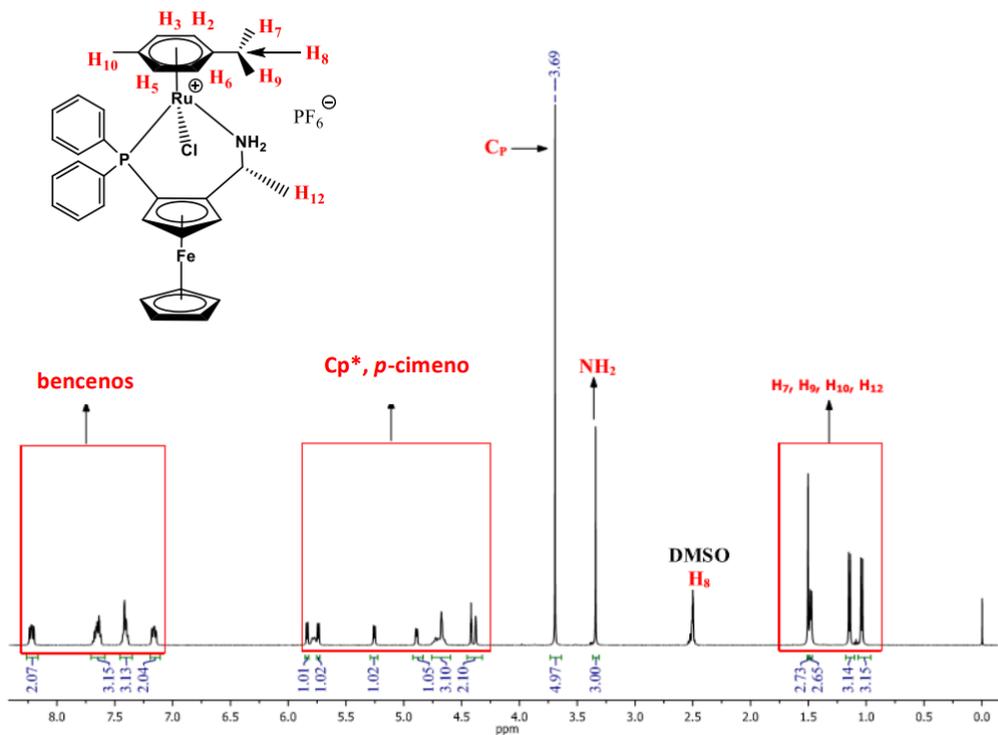
Anexo B1. Descripción del cálculo de la E_{rel} para los productos mononucleares.

	Reactivos			Componentes de Ruta 1			E_{rel} (kcal/mol)
	(1/2) Dímero	Ligante	NH ₄ PF ₆	Producto	PF ₆ ⁻	NH ₄ Cl	$\sum E_{productos}$ - $\sum E_{reactivos}$
1 + L1 = 3	-1403.59	-2586.38	-996.38	-3529.89	-939.41	-516.96	53.04
1 + L2 = 5	-1403.59	-937.85	-996.38	-1881.36	-939.41	-516.96	52.04
1 + L3 = 7	-1403.59	-712.04	-996.38	-1655.55	-939.41	-516.96	49.36
1 + L4 = 9	-1403.59	-3255.60	-996.38	-4199.11	-939.41	-516.96	54.63
1 + L5 = 11	-1403.59	-1700.02	-996.38	-2643.55	-939.41	-516.96	41.17
2 + L1 = 4	-1475.26	-2586.38	-996.38	-3601.57	-939.41	-516.96	46.03
2 + L2 = 6	-1475.26	-937.85	-996.38	-1953.05	-939.41	-516.96	46.12
2 + L3 = 8	-1475.26	-712.04	-996.38	-1727.24	-939.41	-516.96	43.89
2 + L4 = 10	-1475.26	-3255.60	-996.38	-4270.80	-939.41	-516.96	46.81
2 + L5 = 12	-1475.26	-1700.02	-996.38	-2715.23	-939.41	-516.96	35.77

Anexo B2. Descripción del cálculo de la E_{rel} para los productos binucleares.

	Reactivos		Componente de Ruta 2	E_{rel} (kcal/mol)
	Dímero	Ligante	Producto	$\sum E_{productos}$ - $\sum E_{reactivos}$
1 + L1	-2807.17	-2586.38	-5393.57	-11.51
1 + L2	-2807.17	-937.85	-3745.07	-29.15
1 + L3	-2807.17	-712.04	-3519.25	-25.20
1 + L4	-2807.17	-3255.60	-6062.81	-19.04
1 + L5	-2807.17	-1700.02	-4507.24	-31.13
2 + L1	-2950.53	-2586.38	-5536.95	-24.07
2 + L2	-2950.53	-937.85	-3888.45	-41.38
2 + L3	-2950.53	-712.04	-3662.63	-37.16
2 + L4	-2950.53	-3255.60	-6206.17	-24.49
2 + L5	-2950.53	-1700.02	-4650.63	-48.53

Anexo C.- Espectro RMN.



Anexo C1. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d₆) del compuesto **3**. [56].