

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL PERÚ

FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA



SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS SEMI-SÁNDWICH DE RUTENIO (II) CON UN LIGANDO DERIVADO DE QUINOXALINA PARA SU POTENCIAL APLICACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

Tesis para obtener el título profesional de Licenciada en Química

AUTORA:

Celeste Kaori Guillen Chucho

ASESORA:

Dra. Paloma Friedda Salas Fernández


Lima, junio, 2025

Declaración jurada de autenticidad

Yo,**PALOMA FRIEDDA SALAS FERNÁNDEZ**....., docente de la Facultad deCiencias e Ingeniería..... de la Pontificia Universidad Católica del Perú, asesor(a) de la tesis/el trabajo de investigación titulado **SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS SEMI-SÁNDWICH DE RUTENIO (II) CON UN LIGANDO DERIVADO DE QUINOXALINA PARA SU POTENCIAL APLICACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS**, del/de la autor(a)/ de los(as) autores(as) **Celeste Kaori Guillén Chucho**.....,dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 15 %. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software *Turnitin* el 16/06/2025.
- He revisado con detalle dicho reporte y confirmo que cada una de las coincidencias detectadas no constituyen plagio alguno.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las pautas académicas.

Lugar y fecha:Lima, 16 de junio de 2025.....

Apellidos y nombres del asesor / de la asesora: <u>Salas Fernández, Paloma Friedda</u>	
DNI: 41656539	Firma 
ORCID: 0000-0002-3410-5885	

RESUMEN

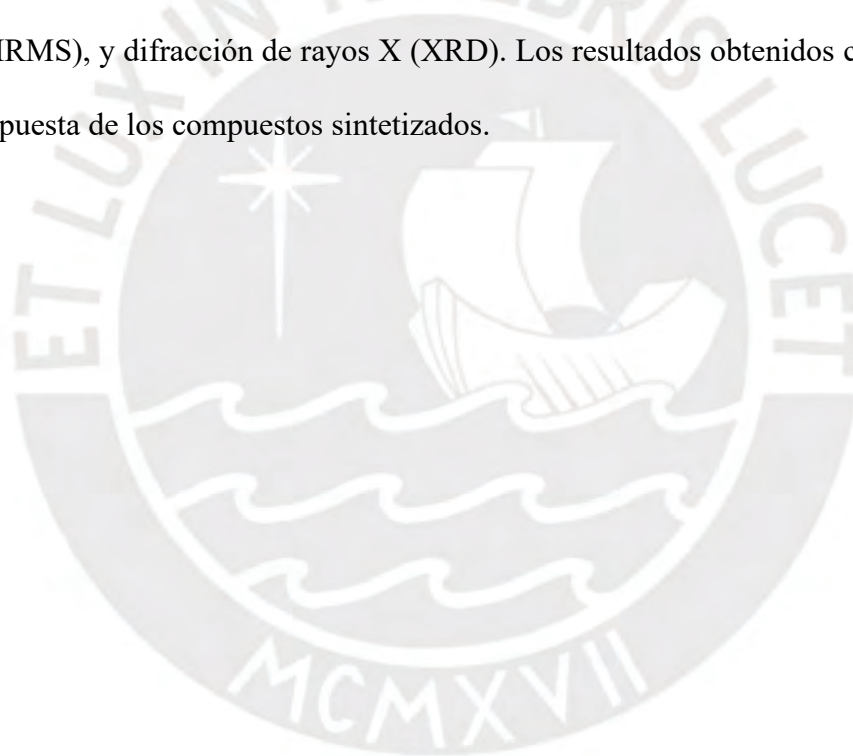
La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa de origen bacteriano que constituye una de las principales causa de muerte en el mundo y que afecta predominantemente a las poblaciones más vulnerables de la sociedad. La problemática se agrava por el aumento y el surgimiento de nuevas cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a los medicamentos utilizados para su tratamiento. En ese escenario, surge una necesidad apremiante de desarrollar nuevos compuestos anti-TB eficaces frente a estas cepas multirresistentes, con el fin de mitigar el impacto de la enfermedad en los próximos años.

Entre los enfoques explorados para enfrentar la resistencia, los potenciales fármacos que incorporan metales o fragmentos organometálicos en compuestos bioactivos han demostrado gran potencial. Los metales pueden actuar como andamios capaces de coordinar ligandos de forma única, generando compuestos con complementariedad estereoelectrónica con objetivos farmacológicos definidos. Entre los sistemas reportados resaltan los complejos de tipo semi-sándwich, que combinan fragmentos organometálicos con moléculas orgánicas, y que han mostrado actividad catalítica y antibacteriana prometedora. Los compuestos con centro metálico de rutenio resultan especialmente atractivos por la diversidad de estados de oxidación que pueden adoptar en medios fisiológicos y por su capacidad para imitar al hierro en interacción con biomoléculas.

En ese sentido, en este trabajo se sintetizaron y caracterizaron tres complejos semi-sándwich de rutenio (II) que incorporan como ligando bidentado una molécula derivada de la quinoxalina, cuyos análogos y bioisómeros forman parte del armazón de diversos fármacos anti-TB, con el objetivo de potenciar la actividad antimicrobiana.

Estos compuestos se sintetizaron en tres etapas sintéticas. La obtención del ligando se realizó mediante la funcionalización de la 2-(4-bromofenil)quinoxalina a través de una reacción de dimetoximetilación mediada por $K_2S_2O_8$, seguida de una desprotección ácida y una reacción de oxidación. Los complejos de Ru(II) se obtuvieron mediante una reacción de sustitución nucleofílica entre distintos dímeros de Ru(II) y el ligando sintetizado.

El ligando derivado de quinoxalina y los complejos organometálicos de rutenio (II) fueron caracterizados mediante espectroscopía infrarroja (FTIR), espectroscopía ultravioleta-visible (UV-Vis), resonancia magnética nuclear (RMN), espectrometría de masas de alta resolución (HRMS), y difracción de rayos X (XRD). Los resultados obtenidos confirmaron la identidad propuesta de los compuestos sintetizados.





A mis padres, hermanos y Matteito.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a Dios por haberme concedido la sabiduría y la fortaleza necesaria para poder concluir este trabajo de investigación, y a la Virgen María por ser mi guía y protectora en todo momento.

En segundo lugar, deseo manifestar mi más sincero agradecimiento a mis padres, Melesio y Celina, por su apoyo incondicional a lo largo de esta aventura académica. Les estoy profundamente agradecida por haberme brindado la oportunidad de continuar mis estudios universitarios lejos de casa, a pesar de todos los sacrificios y dificultades que ello implicó. Un agradecimiento muy especial a mi querida madre por ser mi mejor amiga, mi pilar y mi soporte en todo momento de mi vida.

También quiero expresar mi gratitud a mis hermanos, por su compañía y apoyo moral ante cada desafío enfrentado durante esta etapa, hicieron esta hazaña menos compleja.

Deseo agradecer de manera especial a mi asesora, la Dra. Paloma Salas, por haber confiado en mí, por sus enseñanzas, por las palabras de aliento que me motivaron a continuar este trabajo ante las dificultades presentadas, y por enseñarme a reconocer cuándo detenerme y aceptar que, a veces, la Química no sigue exactamente el camino que uno espera.

Agradezco a mis profesores de pregrado por todas las enseñanzas compartidas a lo largo de mi formación. Asimismo, extiendo mi agradecimiento al personal administrativo de la Sección Química por el apoyo constante y su disposición durante este proceso.

Agradezco a CONCYTEC-PROCIENCIA por el financiamiento otorgado a este proyecto en el marco del Concurso E073-2023-0” [CONTRATO N°: PE501085005-2023].

Agradezco también a mis compañeros de laboratorio: David, Tatiana, Yesenia, Josemar Silvia y Erick, por las conversaciones, el compañerismo y los momentos compartidos durante el desarrollo de mi tesis.

Agradezco a mis compañeros de promoción (26/7), con quienes compartí tanto los buenos momentos como los difíciles de la vida universitaria, las largas sesiones de laboratorio, las clases por zoom y las entrañables anécdotas que recordaré con cariño.

Agradezco a Ermerlan Pernia, del Centro de Espectroscopía de Resonancia Magnética de la PUCP, por su apoyo en la obtención de los espectros de RMN, y a Hedy Vásquez por su colaboración en la obtención de algunos espectros de masas.

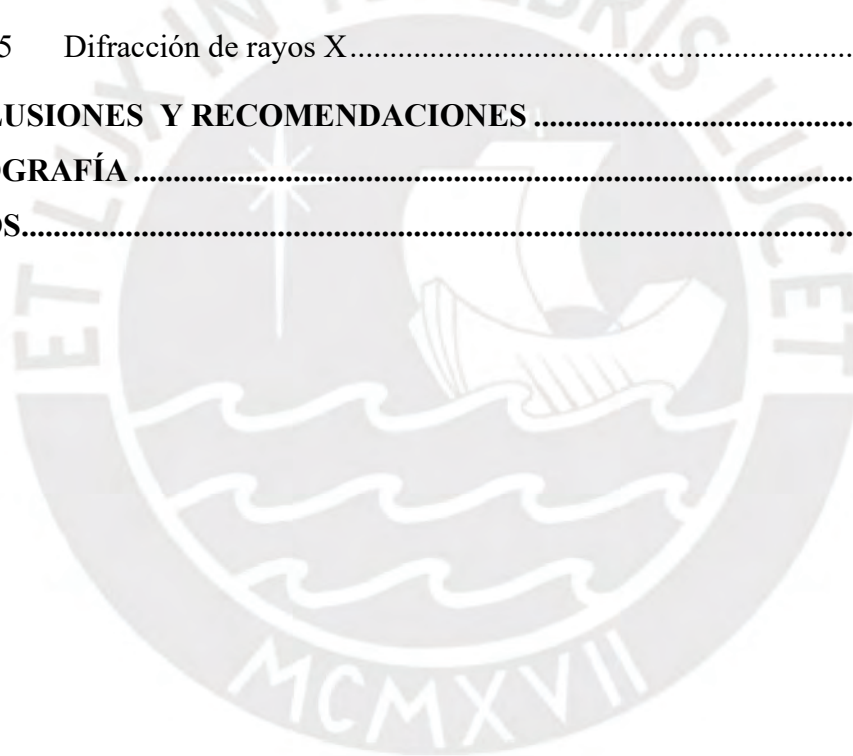
Agradezco al Dr. Eric Price, al Dr. Bhumireddy Sudarshana y a Morshed Chowdhury, del Departamento de Química de la Universidad de Saskatchewan, por su asistencia en la obtención de espectros HR-MS. Asimismo, al Dr. Jianfeng Zhu y al Dr. Venkata Khrishna Garapati, del Centro de Ciencias Estructurales de la misma universidad, por el análisis de difracción de rayos X (XRD).

TABLA DE CONTENIDO

1. MARCO TEÓRICO	1
1.1 Tuberculosis.....	1
1.1.1 Fisiopatología de la tuberculosis.....	2
1.1.2 Diagnóstico	4
1.2 Tratamiento	5
1.2.1 Quimioterapia	5
1.2.1.1 Resistencia a los fármacos.....	6
1.2.2 Desafíos del tratamiento de la TB.....	9
1.3 Desarrollo de nuevos fármacos anti-TB	10
1.3.1 Compuestos anti-TB derivados de quinoxalina	11
1.3.2 Compuestos anti-TB basados en metales.....	12
1.3.2.1 Compuestos organometálicos semi-sándwich.....	13
2. JUSTIFICACIÓN	15
3. OBJETIVOS	19
3.1 Objetivo general.....	19
3.2 Objetivos específicos	19
4. DISEÑO DE SÍNTESIS DE LOS COMPLEJOS DE RUTENIO (II)	20
5. PARTE EXPERIMENTAL	23
5.1 Equipos y reactivos	23
5.1.1 Equipos	23
5.1.2 Reactivos y solventes.....	24
5.2 Metodología	25
5.2.1 Síntesis del intermediario 1 (I₁).....	25
5.2.2 Síntesis del intermediario 2 (I₂).....	26
5.2.3 Síntesis del ligando L₁	27
5.2.4 Síntesis del ligando L₂	28

5.2.5	Síntesis del complejo RuL₁-I	29
5.2.6	Síntesis del complejo RuL₁-II	30
5.2.7	Síntesis del complejo RuL₁-III	30
6.	RESULTADOS Y DISCUSIONES	32
6.1	Síntesis y caracterización de I₁	32
6.1.1	Síntesis	32
6.1.2	Caracterización	37
6.1.2.1	Espectroscopía infrarroja.....	37
6.1.2.2	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear.....	39
6.1.2.3	Espectrometría de masas de alta resolución	44
6.2	Síntesis y caracterización de I₂	45
6.2.1	Síntesis	45
6.2.2	Caracterización	47
6.2.2.1	Espectroscopía infrarroja.....	47
6.2.2.2	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear.....	49
6.2.2.3	Espectrometría de masas de alta resolución	53
6.3	Síntesis y caracterización de L₁	54
6.3.1	Síntesis	54
6.3.2	Caracterización	55
6.3.2.1	Espectroscopía infrarroja.....	55
6.3.2.2	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear.....	56
6.4	Síntesis y caracterización de L₂	61
6.4.1	Síntesis	61
6.4.2	Caracterización	62
6.4.2.1	Espectroscopía infrarroja.....	62
6.4.2.2	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear.....	64
6.4.2.3	Espectrometría de masas de alta resolución	68

6.5	Síntesis y caracterización de los complejos de rutenio.....	69
6.5.1	Síntesis.....	69
6.5.1.1	Síntesis de los complejos RuL₁-I , RuL₁-II y RuL₁-III	69
6.5.1.2	Síntesis de los complejos RuL₂-I , RuL₂-II y RuL₂-III	72
6.5.2	Caracterización.....	77
6.5.2.1	Espectroscopía infrarroja.....	77
6.5.2.2	Espectroscopía UV-Visible.....	80
6.5.2.3	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear.....	83
6.5.2.4	Espectrometría de masas de alta resolución.....	95
6.5.2.5	Difracción de rayos X.....	100
7.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	107
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	109
9.	ANEXOS.....	118



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. La fisiopatología de la infección de <i>M. tuberculosis</i>	2
Figura 2. Fármacos de primera línea contra la <i>M. tuberculosis</i>	5
Figura 3. Fármacos de segunda línea contra la <i>M. tuberculosis</i>	8
Figura 4. Quinoxalina y sus derivados antimicobacterianos.	12
Figura 5. Compuestos semi-sándwich con propiedades antimicobacterianas.	14
Figura 6. Estructura de los complejos de rutenio (II) semisándwich nombrados como RuL ₁ -I, RuL ₁ -II y RuL ₁ -III.	15
Figura 7. Estructuras propuestas de los complejos de rutenio (II) semisándwich con el ligando L ₂ nombrados como RuL ₂ -I, RuL ₂ -II y RuL ₂ -III.	17
Figura 8. Ruta de síntesis de los complejos semi-sándwich de rutenio (II) propuestos en este trabajo.	22
Figura 9. Síntesis de I ₁ en la primera etapa de la ruta sintética.	32
Figura 10. Propuesta de mecanismo de reacción de la dimetoximetilación mediada por K ₂ S ₂ O ₈	33
Figura 11. Mecanismo general para la reacción de Minisci.	34
Figura 12. Espectro absorción FT-IR de I ₁	38
Figura 13. Numeración de átomos de hidrógeno y carbono utilizada para la asignación de las señales en los espectros de RMN para I ₁	39
Figura 14. Espectro ¹ H-RMN a 500 MHz de I ₁ en CDCl ₃	41
Figura 15. Espectro bidimensional ¹ H- ¹ H COSY RMN de la región aromática del espectro de I ₁ en CDCl ₃	41
Figura 16. Espectro ¹³ C-RMN a 125 MHz de I ₁ en CDCl ₃	43

Figura 17. Espectro bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC RMN de la región saturada de I_1 en CDCl_3	43
Figura 18. Espectro bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC RMN de la región aromática de I_1 en CDCl_3	44
Figura 19. Espectro de HRMS en modo positivo de I_1	45
Figura 20. Síntesis de I_2 en la primera etapa de la ruta sintética.	45
Figura 21. Propuesta de mecanismo de síntesis de I_2	46
Figura 22. Espectro de absorción FT-IR de I_2	48
Figura 23. Numeración de átomos de hidrógeno y carbono utilizada para la asignación de las señales en los espectros de RMN para I_2	49
Figura 24. Espectro ^1H -RMN a 500 MHz de I_2 en CDCl_3	50
Figura 25. Espectro bidimensional ^1H - ^1H COSY RMN de la región aromática del espectro de I_2 en CDCl_3	51
Figura 26. Espectro ^{13}C -RMN a 125 MHz de I_2 en CDCl_3	52
Figura 27. Espectro bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC RMN de la región aromática de I_2 en CDCl_3	52
Figura 28. Espectro de HRMS en modo positivo de I_2	53
Figura 29. Síntesis del ligando L_1	54
Figura 30. Espectro de absorción FT-IR de L_1	56
Figura 31. Numeración de átomos de hidrógeno y carbono utilizada para la asignación de las señales en los espectros de RMN para L_1	56
Figura 32. Espectro ^1H -RMN a 500 MHz de L_1 en DMSO-d_6	57
Figura 33. Espectro bidimensional ^1H - ^1H COSY RMN de la región aromática del espectro de L_1 en DMSO-d_6	59
Figura 34. Espectro ^{13}C -RMN a 125 MHz de L_1 en DMSO-d_6	59

Figura 35. Espectro bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC RMN de L_1 en DMSO-d_6	60
Figura 36. Síntesis del ligando L_2	61
Figura 37. Espectro de absorción FT-IR de L_2	63
Figura 38. Numeración de átomos de hidrógeno y carbono utilizada para la asignación de las señales en los espectros de RMN para L_2	64
Figura 39. Espectro ^1H -RMN a 500 MHz de L_2 en CDCl_3	65
Figura 40. Espectro bidimensional ^1H - ^1H COSY RMN de la región aromática del espectro de L_2 en CDCl_3	66
Figura 41. Espectro ^{13}C -RMN a 125 MHz de L_2 en CDCl_3	67
Figura 42. Espectro bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC RMN de L_2 en CDCl_3	67
Figura 43. Espectro de HRMS en modo positivo de L_2	68
Figura 44. Síntesis de los complejos RuL_1 -I, RuL_1 -II y RuL_1 -III a partir de L_1	69
Figura 45. Propuesta para la síntesis de los complejos RuL_2 -I, RuL_2 -II y RuL_2 -III a partir de L_2 . Estos compuestos no fueron aislados experimentalmente.	72
Figura 46. Propuesta para la síntesis del complejo RuL_2 -I.	73
Figura 47. Síntesis de los complejos RuL_1 -I y RuL_1 -II a partir de L_2	75
Figura 48. Posibles interacciones agósticas involucradas en la síntesis de los complejos RuL_1 -I y RuL_1 -II.	76
Figura 49. Espectro de absorción FT-IR de RuL_1 -I.	78
Figura 50. Espectro de absorción FT-IR de RuL_1 -II.	78
Figura 51. Espectro de absorción FT-IR de RuL_1 -III.	79
Figura 52. Espectros UV-Vis de L_1 y RuL_1 -I en metanol.	81
Figura 53. Espectros UV-Vis de L_1 y RuL_1 -II en metanol.	81
Figura 54. Espectros UV-Vis de L_1 y RuL_1 -III en metanol.	82

Figura 55. Numeración de átomos de hidrógeno y carbono utilizada para la asignación de las señales en los espectros de RMN para los complejos RuL ₁ -I, RuL ₁ -II y RuL ₁ -III.	83
Figura 56. Espectro ¹ H-RMN a 500 MHz de RuL ₁ -I en DMSO-d ₆	84
Figura 57. Espectro ¹ H-RMN a 500 MHz de RuL ₁ -II en DMSO-d ₆	85
Figura 58. Espectro ¹ H-RMN a 500 MHz de RuL ₁ -III en DMSO-d ₆	86
Figura 59. Espectro ¹³ C-RMN a 125 MHz de RuL ₁ -I en DMSO-d ₆	90
Figura 60. Espectro ¹³ C-RMN a 125 MHz de RuL ₁ -II en DMSO-d ₆	91
Figura 61. Espectro ¹³ C-RMN a 125 MHz de RuL ₁ -III en DMSO-d ₆	92
Figura 62. Espectro de HRMS en modo positivo de RuL ₁ -I.	97
Figura 63. Espectro de HRMS en modo positivo de RuL ₁ -II.	98
Figura 64. Espectro de HRMS en modo positivo de RuL ₁ -II ampliación entre el rango 610 – 630 m/z.....	99
Figura 65. Representación ORTEP del complejo RuL ₁ -I.....	101
Figura 66. Representación ORTEP del complejo RuL ₁ -II.....	101
Figura 67. Visualización de la geometría del complejo RuL ₁ -I: disposición tipo <i>piano stool</i> y geometría <i>pseudo-octaédrica</i>	102
Figura 68. Fragmentos de la estructura cristalina de RuL ₁ -I mostrando las interacciones supramoleculares.....	105
Figura 69. Fragmento de la estructura cristalina de RuL ₁ -II mostrando las interacciones supramoleculares.....	106

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de medicamentos recomendados para usar en regímenes largos para tratar MDR-TB.....	9
Tabla 2. Listado de reactivos y solventes empleados en la síntesis.....	24
Tabla 3. Asignaciones de las bandas de absorción FT-IR observadas para el ligando y los complejos RuL ₁ -(I-III).....	80
Tabla 4. Desplazamientos de las señales de los protones de L ₁ , RuL ₁ -I, RuL ₁ -II y RuL ₁ -III.....	87
Tabla 5. Desplazamientos de las señales de los carbonos de L ₁ , RuL ₁ -I, RuL ₁ -II y RuL ₁ -III.....	93
Tabla 6. Resumen de los datos cristalográficos para los complejos RuL ₁ -I y RuL ₁ -II.	100
Tabla 7. Principales longitudes y ángulos de enlace en los complejos RuL ₁ -I y RuL ₁ -II.	103

LISTA DE ABREVIATURAS

BDQ	Bedaquilina
CFZ	Clofazimina
COSY	Espectroscopía de correlación homonuclear
CMI	Concentración mínima inhibitoria
CS	Cicloserina
DLM	Delamanid
DMSO	Dimetilsulfóxido
ESI-MS	Espectrometría de masas acoplado a ionización por electrospray
ETH	Etionamida
FT-IR	Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
HSQC	Correlación heteronuclear de coherencia cuántica simple
INF- γ	Interferón gamma
INH	Isoniacida
IPM-CLM	Imipenem-Cilastatina
LFX	Levofloxacina
LZD	Linezolida
MERCURY	<i>Molecular Environment Representation for Crystallographic Understanding and Visualization</i>
MPM	Meropenem
MDR-TB	Tuberculosis resistente a múltiples fármacos
MXF	Moxifloxacino

OMS	Organización Mundial de la Salud
ORTEP	Gráfico de elipsoides térmicos rotados de Oak Ridge
PAS	Ácido p-aminosalicílico
PTO	Protionamida
PZA	Pirazinamida
RIF	Rifampicina
RMN	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear
ROS	Especies reactivas de oxígeno
STM	Estreptomina
STR	Amikacina
TB	Tuberculosis
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
TLC	Cromatografía en capa fina
TRD	Terizidona
UV-Vis	Espectroscopía de absorción ultravioleta-visible
XRD	Difracción de rayos X
XDR-TB	Tuberculosis extremadamente resistente a los fármacos

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Tuberculosis

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades más antiguas y extendidas por el mundo, y es causada por la infección por *Mycobacterium tuberculosis* o bacilo de Koch que se transmite por vía aérea.¹ Se estima que la cuarta parte de la población global ha sido infectada por *M. tuberculosis*, pero solo entre el 5-10% de los individuos infectados desarrolla la enfermedad.¹ Esto se debe al control inmunológico del huésped, el cual puede suprimir la replicación de los bacilos mediante la formación de granulomas en respuesta a los estímulos de los antígenos del patógeno.² Este estado se conoce como TB latente y los infectados no presentan manifestaciones clínicas y no contagian, pero pueden desarrollar la enfermedad en algún punto de su vida.³ En contraste, cuando los bacilos escapan a la respuesta inmune, estos pueden replicarse hasta desarrollar la enfermedad de TB o TB activa, y el infectado presenta manifestaciones clínicas de forma progresiva y puede transmitir la infección a otras personas.² Entre los síntomas más comunes se listan los siguientes: tos crónica, fiebre, sudoraciones nocturnas y pérdida de peso.⁴ Esta enfermedad afecta principalmente a los pulmones, órganos objetivos primarios de bacterias aerogénicas como *M. tuberculosis*, pero también puede afectar a otros órganos, en particular los riñones, el bazo, los huesos, y los que conforman el sistema nervioso central y el sistema linfático.^{1,4}

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), la TB provocó la muerte de aproximadamente 1.25 millones de personas en 2023.¹ De hecho, hasta antes de la emergencia sanitaria por el COVID-19, la TB fue la causa líder de las altas tasas de morbilidad y mortalidad en los países con recursos limitados.^{1,3} La alta incidencia está asociada con factores determinantes como la pobreza, la desnutrición, la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el tabaquismo y la diabetes, que incrementan el riesgo de desarrollar la enfermedad.¹

1.1.1 Fisiopatología de la tuberculosis

La TB es transmitida por vía aerogénica a través de la inhalación de gotas que contienen los bacilos expulsados por un individuo que padece la enfermedad de TB cuando este tose o estornuda (Figura 1a).^{2,5} En primera instancia, las gotas absorbidas recorren el tracto respiratorio, donde la mayoría de bacilos son retenidos por la mucosa secretada por las células calciformes que revisten los órganos del sistema respiratorio.² Los bacilos que logran evadir este primer sistema de defensa alcanzan los alvéolos pulmonares, donde el surfactante tensoactivo que evita que estos últimos colapsen puede destruir la pared celular lipofílica de las micobacterias, lo cual permite que estas sean destruidas por los macrófagos alveolares (MA) cuando son fagocitadas.⁵ Esto ocurre mediante la liberación de enzimas proteolíticas y citoquinas como el interferón gamma ($\text{INF-}\gamma$) y el factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF-}\alpha$).²

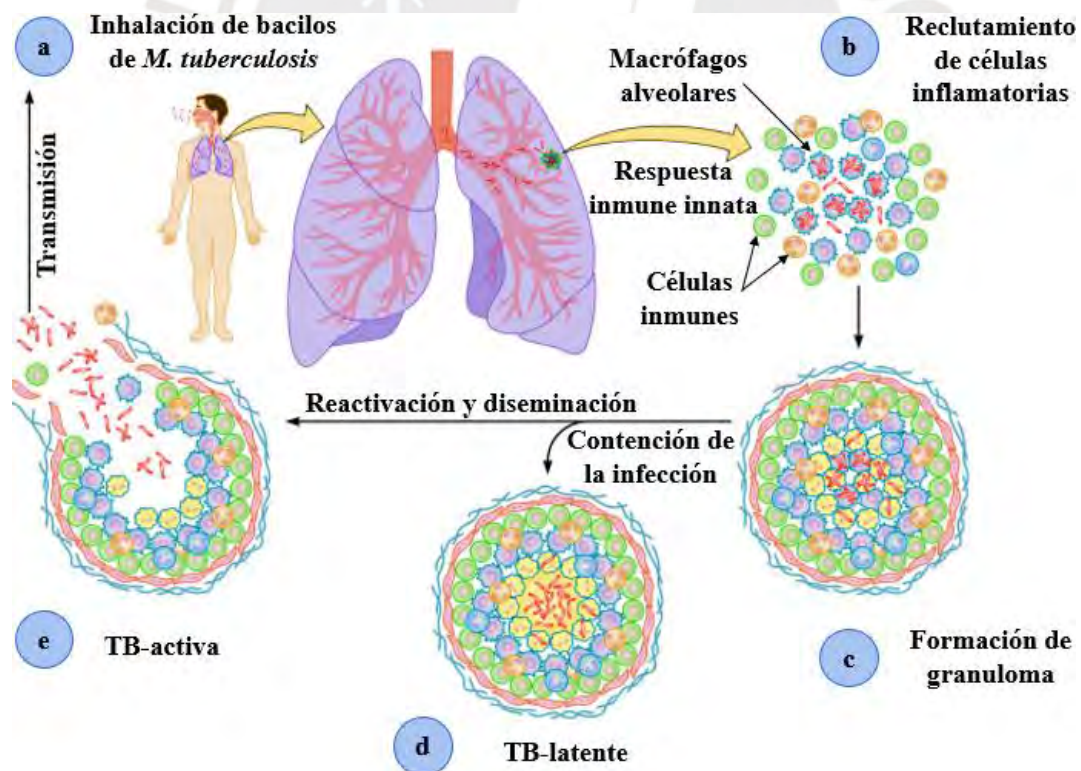


Figura 1. La fisiopatología de la infección de *M. tuberculosis* (Usado con el permiso de American Society for Microbiology - Journals, de The Echo of Pulmonary Tuberculosis: Mechanisms of Clinical Symptoms and Other Disease-Induced Systemic Complications, Luies L. y du Preez I., 33, 4, 2020, permiso transmitido a través de Copyright Clearance Center, Inc.).

Por otro lado, cuando el bacilo logra evadir al surfactante y es fagocitado por los MA, se inicia el mecanismo de virulencia mediante la secreción del antígeno diana secretado tempranamente de 6 kDa (ESAT-6) por la micobacteria, lo cual evita la fusión fagosoma-lisosoma, la cual degradaría los bacilos fagocitados, y la apoptosis de los MA. Esto permite el ingreso de la micobacteria al citoplasma, donde se multiplica mediante 5 o 6 ciclos de división hasta alcanzar una concentración de entre 32 y 64 bacilos por los MA.⁵ Este proceso provoca la necrosis de los MA, los bacilos son liberados y vuelven a ser fagocitados por los MA; esta secuencia se repite hasta que los MA produzcan suficientes quimiocinas que generen una respuesta inflamatoria.⁵ Esta respuesta inmunitaria innata induce el reclutamiento de células inmunes (más macrófagos, monocitos, neutrófilos, linfocitos y células dendríticas, entre otros) en los pulmones (Figura 1b).^{2,6} Esto a su vez conduce a la formación de granulomas (Figura 1c), masas amorfas de células inmunes rodeadas por fibrinógeno y colágeno, las cuales tienen como objetivo evitar el esparcimiento de los bacilos.² En esta etapa, se dice que el individuo presenta TB latente (Figura 1d), es asintomático y no contagia. Sin embargo, el patógeno no es eliminado, solo se suprime la progresión a la enfermedad activa, de modo que los bacilos pueden sobrevivir por décadas en el huésped hasta que estos sean reactivados mediante la diseminación de los bacilos cuando los granulomas se rompen debido a la caseificación de los mismos, ya sea por factores ambientales (VIH, diabetes, desnutrición, etc.) o genéticos.^{2,5} En este caso, la bacteria tiene la posibilidad de esparcirse por el organismo del huésped, formar más lesiones y desarrollar la TB activa (Figura 1e), la cual presenta síntomas y es contagiosa.²

Entonces, para que ocurra la infección por los bacilos, estos deben ser absorbidos por los alvéolos pulmonares para poder infectar a los macrófagos alveolares. Por ello, la infección por *M. tuberculosis* depende de la capacidad que tiene la bacteria para sobrevivir en el huésped, así como de la respuesta del sistema inmune de este último y del tiempo al que está expuesto al

patógeno. En efecto, se estima que el 90% de los individuos infectados padece de TB-latente, de los cuales alrededor del 10% desarrollará la enfermedad en alguna etapa de su vida.⁶

1.1.2 Diagnóstico

La TB se puede diagnosticar mediante varios métodos dependiendo del tipo de TB y los síntomas que presenta el paciente, sin embargo, se requiere de una evaluación médica para confirmar cualquier condición. Para detectar la TB activa pulmonar se dispone de las pruebas moleculares rápidas recomendadas por la OMS para un diagnóstico inicial¹ y, además, de la visualización de alguna evidencia de la infección en imágenes radiológicas de los pulmones del paciente.⁷ También se puede corroborar el diagnóstico de la infección por microscopía o mediante el cultivo de muestras clínicas, generalmente esputo.⁴ En caso de que la infección sea extrapulmonar se debe realizar una biopsia para aislar los bacilos de los tejidos infectados para confirmar el diagnóstico.^{8,9}

Por otro lado, el diagnóstico de TB latente se realiza generalmente mediante la prueba cutánea de tuberculina o ensayos de liberación de INF- γ .¹⁰ Estos métodos de diagnóstico son indirectos, ya que detectan la respuesta del sistema inmunitario del huésped contra los antígenos segregados por *M. tuberculosis*.¹⁰

Aunque los métodos mencionados son bastante usados, suelen presentar limitaciones, por lo que con el desarrollo tecnológico se ha implementado el diagnóstico por secuenciación genómica, herramienta importante para lidiar con la problemática asociada a la TB, la cual se desarrollará más adelante.¹ De esta forma, se busca promover un correcto diagnóstico que permita establecer un tratamiento adecuado para controlar la transmisión del patógeno.

1.2 Tratamiento

1.2.1 Quimioterapia

Desde el descubrimiento de la estreptomina y otros fármacos anti-TB, la TB ha podido ser tratada mediante regímenes farmacológicos que consisten en combinaciones de múltiples fármacos. Para cepas susceptibles, los regímenes estándares implementados globalmente y recomendados por las OMS se basan en la combinación de cuatro fármacos denominados fármacos de primera línea: isoniazida (INH), rifampicina (RIF), pirazinamida (PZA) y etambutol (EMB), mostrados en la Figura 2.¹ Esta farmacoterapia consiste en administrar los cuatro fármacos por dos meses para controlar la infección y en los siguientes cuatro meses solo INH y RIF para esterilizar los tejidos infectados del huésped y así evitar una futura recaída.¹ Los reportes anuales indican que cerca del 85% de los pacientes tratados se recuperan exitosamente.¹

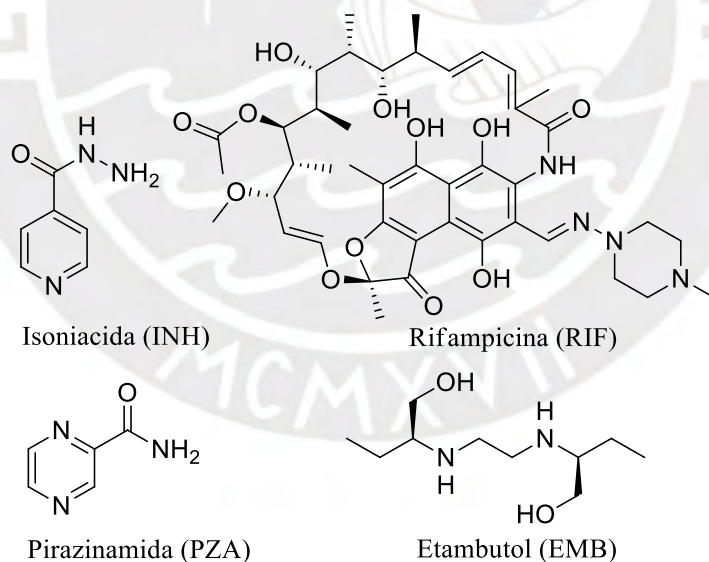


Figura 2. Fármacos de primera línea contra la *M. tuberculosis*.

No obstante, recientemente, en base a los resultados obtenidos en los ensayos clínicos para el tratamiento de TB, la Sociedad Torácica Americana (ATS), la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos (IDSA), el Centro para el Control y

Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) y la Sociedad Respiratoria Europea (ERS) actualizaron la guía de práctica clínica para el tratamiento de la TB susceptible, en el cual recomiendan un régimen más corto que ha demostrado ser igual de seguro y eficiente que el régimen estándar de seis meses.¹¹ El nuevo régimen farmacológico recomendado consta de dos meses de tratamiento con INH, rifapentine (antibiótico derivado de la RIF), PZA y moxifloxacino (MFX), seguido de dos meses de INH, RIF y MFX.¹¹

1.2.1.1 Resistencia a los fármacos

A pesar de los tratamientos anti-TB existentes, la enfermedad de TB no ha podido ser erradicada y se mantiene endémica en muchos países en desarrollo causando la muerte de dos millones de personas por año. Esto está asociado principalmente a la resistencia a los fármacos que ha desarrollado la *M. tuberculosis* como consecuencia de los tratamientos incompletos frecuentemente asociados a los altos costos de los medicamentos y a los largos periodos de tratamiento.¹² Se pueden distinguir dos grupos predominantes de TB resistente: TB resistente a múltiples fármacos (MDR-TB) causada por cepas resistentes a RIF e INH, y TB extremadamente resistente a los fármacos (XDR-TB) causada por cepas resistentes a INH, RIF, alguna fluoroquinolona y, al menos a uno de los medicamentos bedaquilina (BDQ) o linezolidina (LZD).¹ La resistencia desarrollada por las cepas de *M. tuberculosis* está asociada, generalmente, a múltiples mutaciones en los genes que codifican los objetivos farmacológicos de los medicamentos anti-TB.¹³

En los años 90, estas cepas resistentes a múltiples fármacos y la dispersión de VIH generaron un incremento en el número de nuevos casos de TB, por lo que la OMS declaró a la TB como una emergencia sanitaria mundial en 1993. Desde entonces, se ha impulsado el desarrollo de nuevos fármacos y terapias más potentes, pero que muchas veces son más tóxicas y más costosas.³ Estos fármacos anti-TB de segunda y tercera generación se denominan fármacos de segunda línea (Figura 3) y, generalmente, se emplean en regímenes más

prolongados que los de primera línea y bajo supervisión médica.¹⁴ Para tratar la MDR-TB la OMS recomienda regímenes de 9-12 meses de BDQ con algún otro medicamento de segunda línea según el perfil clínico del paciente.¹² Por ello, la OMS clasificó a los medicamentos disponibles según su eficacia y toxicidad en tres grupos (Tabla 1). En regímenes más prolongados (18 meses o más) se recomienda iniciar el tratamiento con tres fármacos del grupo A, agentes terapéuticos prioritarios por su alta eficacia y con mejor perfil de seguridad, y uno del grupo B, los cuales presentan buena eficacia, aunque inferior a la del grupo A. Solo en caso de no tener disponibilidad de dichos fármacos se puede remplazar los del grupo A por los del grupo B o completar con los del grupo C, que se consideran menos eficaces y presentan un mayor perfil tóxico.¹² Por otro lado, para tratar la XDR-TB los pacientes son sometidos a regímenes más individualizados con medicamentos de segunda línea siguiendo las directrices de la OMS.¹² Además, cabe señalar que la probabilidad de curarse exitosamente con los regímenes farmacológicos actuales es menor para un paciente con TB resistente que un paciente con TB susceptible.¹⁵ Esto ha impulsado el desarrollo de pruebas clínicas para implementar nuevos regímenes anti-TB más cortos y eficaces que los actualmente establecidos. En consecuencia, la reciente actualización de la guía de práctica clínica de la ATS, la IDSA, los CDC y la ERS, también, incluye la recomendación de un nuevo régimen farmacológico para la MDR-TB y la TB resistente a la RIF; el cual consiste en administrar los fármacos BDQ, PTO y LZD y MFX (si no presenta resistencia las fluoroquinolonas) por un periodo de 6 meses en lugar de los regímenes estándares.¹¹

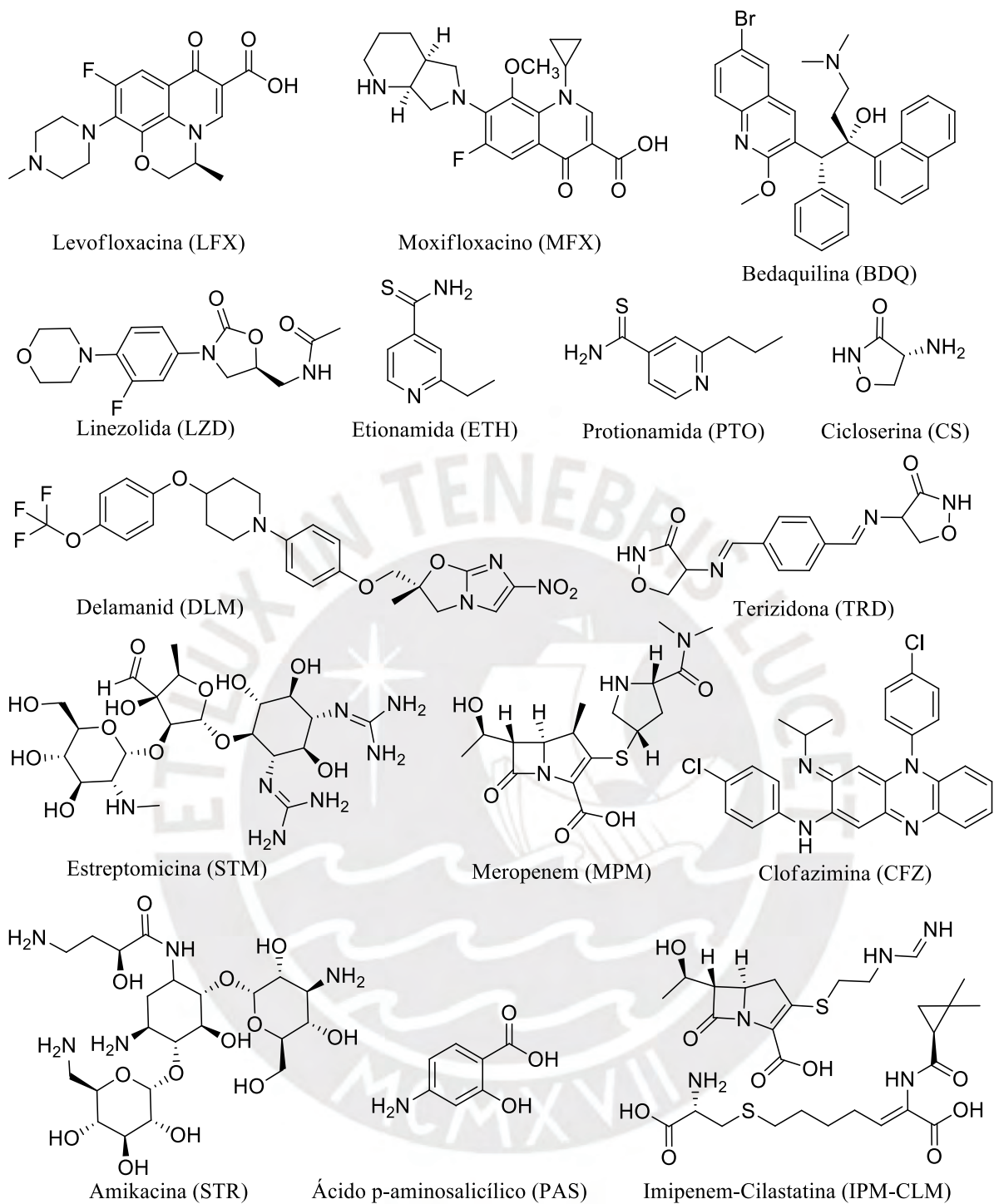


Figura 3. Fármacos de segunda línea contra la *M. tuberculosis*.

Tabla 1. Clasificación de medicamentos recomendados para usar en regímenes largos para tratar MDR-TB (Adaptado de la referencia 11)

Grupo	Medicamento	Mecanismo de acción	
A	levofloxacina o moxifloxacino	LFX MFX	Interrumpe la replicación del ADN bacterial inhibiendo la enzima AND girasa. ¹⁶
	bedaquilina	BDQ	Interfiere en la producción de energía inhibiendo la bomba de protones de la adenina trifosfato sintasa. ¹⁷
	linezolid	LZD	Bloquea la síntesis de proteínas uniéndose al complejo 70S de los ribosomas bacterianos. ¹⁸
B	clofazimina	CFZ	Inhibe el crecimiento de bacteriano uniéndose al ADN bacteriano. ¹⁹
	cicloserina o terizidona	CS TRD	Interrumpen la síntesis de la pared celular inhibiendo las enzimas L-alanina racemasa y D-alanina ligasa. ^{14,20}
C	etambutol	ETB	Interrumpe la síntesis de la pared celular induciendo la acumulación de D-arabinofuranosil-P-decaprenol. ¹⁴
	delamanid	DLM	Desestabiliza la pared celular inhibiendo la síntesis del ácido metoximicólico y el ácido cetomicólico. ²¹
	pirazinamida	PZA	Desestabiliza la membrana plasmática y el metabolismo energético. ^{14,22}
	imipenem- cilastatina o meropenem	IPM-CLM MPM	Inhiben la síntesis de componentes vitales de la pared celular de las bacterias. ²⁰
	amikacina o estreptomina	STR STM	STR bloquea la síntesis de proteína y STM inhibe la síntesis de proteínas uniéndose a ARNr 16S. ¹⁴
	etionamida o protionamida	ETH PTO	Inhiben la biosíntesis de ácido micólico. ^{13,14}
	ácido p- aminosalicílico	PAS	Interrumpe la biosíntesis de timina inhibiendo a la enzima micobacteriana timidilato sintasa A. ¹⁴

1.2.2 Desafíos del tratamiento de la TB

Aunque en las últimas décadas se han desarrollado medicamentos que han permitido acortar los tratamientos de la MDR-TB, no se han podido reducir las altas tasas de incidencia.¹ Uno de los principales limitantes de la quimioterapia anti-TB es la larga duración de los ciclos de tratamiento, no inferior a seis meses. Como se describió antes, el tratamiento de la TB requiere de un prolongado régimen de múltiples antibióticos, mientras que otras infecciones respiratorias bacterianas solo requieren tratamientos de algunos días con, usualmente, un solo fármaco. Por lo tanto, cuanto más largo sea el periodo de la farmacoterapia la adherencia a esta

se reduce, lo cual disminuye su eficacia y promueve la aparición y la propagación de nuevas cepas resistentes a los medicamentos empleados actualmente.²³

Por ello, lo que realmente se espera para el futuro de la quimioterapia es el desarrollo de medicamentos y regímenes que actúen más rápido, que sean menos tóxicos, sean accesibles y que permitan lograr curas permanentes independientemente del tipo de resistencia a los medicamentos existentes.²³ Desafortunadamente, el desarrollo de dichos fármacos se ve obstaculizado por la comprensión incompleta de la patogénesis de la TB y por la aparición de cepas de MDR-TB. Por ejemplo, el mecanismo de la reactivación de la TB-latente no ha podido ser comprendido claramente, lo cual representa un enorme reservorio para el desarrollo de TB-activa que no puede ser tratada adecuadamente.²⁴

1.3 Desarrollo de nuevos fármacos anti-TB

Con el objetivo de poner fin a la epidemia global de TB, una de las prioridades de la OMS es potenciar eficazmente los tratamientos anti-TB actuales mediante el desarrollo de nuevos medicamentos, los cuales se espera que sean más selectivos, biocompatibles y actúen mediante nuevos mecanismos de acción.²⁴ De esta manera, se podrían desarrollar nuevos tratamientos o terapias combinadas dirigidas a las cepas resistentes. Idealmente, los nuevos medicamentos anti-TB deben ser universales, capaces de curar la TB resistente y reemplazar a los medicamentos de primera línea. De ahí que una de las estrategias empleadas sea la derivatización de fármacos en uso o fragmentos de estos, en la que se han considerado modificaciones estructurales en compuestos heterocíclicos, fosfinas, bases de Schiff, semicarbazonas, y aminas alifáticas, entre otros.²⁵⁻²⁷

Hasta el 2022 la OMS reportó que 26 compuestos nuevos o reformulados se encuentran en fases I, II y III de pruebas clínicas.¹ Dentro del grupo de heterociclos con nitrógeno estudiados se distinguen las quinoxalinas por la potente actividad anti-TB que han mostrado,

la cual se ve reflejada en los bajos valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) reportados para la inhibición de cepas de *M.tuberculosis*.^{27,28}

1.3.1 Compuestos anti-TB derivados de quinoxalina

Las quinoxalinas presentan un amplio espectro de propiedades biológicas, una de las cuales es su actividad antimicobacteriana.²⁹ La quinoxalina (**1**, Figura 4) es un bicyclo aromático con dos átomos de nitrógeno en la posición 1 y 4. Por su estructura, es considerado un bioisómero de quinolina u otro anillo que incluya a la pirazina o piridina, andamios de fármacos anti-TB como las fluoroquinolonas, INH, PZA, CFZ y BDQ.²⁶ Por ello, se han evaluado las propiedades anti-TB de sus derivados, algunos de los cuales se muestran en la Figura 4. El compuesto **2**, un derivado del ácido 2-quinoxalinocarboxílico, mostró una alta actividad contra la cepa H37Ra de *M. tuberculosis* (CMI 0.5 µg/mL) comparable a los fármacos de primera línea, la cual estaría asociada con el parecido estructural a la PZA. De hecho, **2** fue preparado con el objetivo de eludir el mecanismo de resistencia hacia PZA manteniendo sus propiedades anti-TB.³⁰

Por otro lado, también se reportó que la oxidación de los nitrógenos del anillo quinoxalina tiene un efecto marcado en la actividad micobacteriana.²⁶ El compuesto **3**, un derivado 1,4-di-N-óxido de quinoxalina, mostró una actividad potente contra la cepa susceptible H37Rv (CMI 1.5 µg/mL) y cepas resistentes a INH y RIF (CMI 0.2 µg/mL) de *M. tuberculosis*.²⁸ Esta actividad estaría asociada a procesos de bio-reducción en condiciones hipóxicas, situación relacionada a ciertos mecanismos de resistencia de la micobacteria, que promoverían la muerte bacteriana.²⁸

El compuesto **4** también mostró una actividad destacada frente a la cepa H37Rv, con una CMI de 0.125 µg/mL. Además, presentó actividad antitubercular en modelos de macrófagos infectados, atribuida al incremento en los niveles celulares de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que induce un proceso de autofagia en los macrófagos infectados, inhibiendo así la

replicación de la bacteria.³¹ Este tipo de características ha promovido un alto interés en los derivados de quinoxalina en el desarrollo de futuros agentes anti-TB.^{29,32}

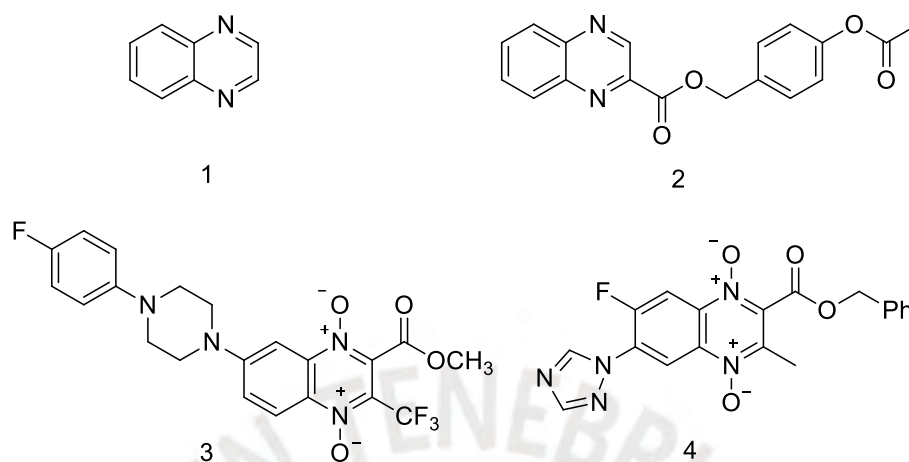


Figura 4. Quinoxalina y sus derivados antimicobacterianos.

1.3.2 Compuestos anti-TB basados en metales

Una de las estrategias que ha mostrado ser prometedora es la adición de iones metálicos a moléculas con actividad antimicobacteriana para potenciar sus propiedades y/o eludir los mecanismos de resistencia mediante modos de acción diferentes.³³ La ventaja de incluir metales es que estos pueden actuar como andamios capaces de unir un conjunto de ligandos apropiados, de modo que el compuesto resultante posea una complementariedad estereoelectrónica con objetivos farmacológicos definidos, lo cual permite enfocar su interacción con estos.²⁵ Además, los centros metálicos presentan variados estados de oxidación y potenciales de reducción que confieren a las moléculas ciertas propiedades redox, como la capacidad de inducir reacciones redox que generen especies reactivas de oxígeno que conducen a la muerte bacteriana.³⁴

Por todo esto, en las últimas décadas se ha mostrado interés en el desarrollo de complejos metálicos como potenciales fármacos, especialmente los complejos organometálicos, los cuales han mostrado actividades biológicas importantes contra tumores y microorganismos como bacterias y parásitos.^{35,36} Un ejemplo relevante es la ferroquina, un derivado de

cloroquina que incorpora un metalloceno, usado en el tratamiento de la malaria.³⁷ Asimismo, el Auranofin, aprobado por la FDA para el tratamiento de la artritis ha demostrado una buena actividad contra *Mycobacterium tuberculosis*, tanto en su estado replicante como no replicante.³⁸

1.3.2.1 Compuestos organometálicos semi-sándwich

Dentro de los compuestos organometálicos habitualmente estudiados se encuentran los metallocenos y los complejos semi-sándwich, ya que han mostrado propiedades catalíticas y medicinales interesantes.³⁹ En particular, para este trabajo son de interés los compuestos semi-sándwich (**5**, Figura 5), cuya estructura consiste en un átomo metálico coordinado por ligandos en un arreglo tetraédrico, en el que uno de los ligandos es un anillo aromático como un ciclopentadienil (Cp), un areno o derivados. Estos complejos organometálicos han sido integrados en una variedad de moléculas con propiedades catalíticas y biológicas.³⁹

Por ejemplo, se han reportado muchos compuestos en los que la actividad antimalárica y antitumoral de moléculas orgánicas se ve incrementada con la adición de fragmentos de compuestos semi-sándwich de cromo, renio, rutenio, rodio, e iridio.^{35,36,40,41} Sin embargo, los compuestos antimicobacterianos reportados con este tipo de estructura son limitados y la mayoría de estos tienen al Rh e Ir como centro metálico.^{42,43} Algunos de los compuestos semi-sándwich que han mostrado actividad antimicobacteriana se muestran en la Figura 5. Los complejos **6** y **7** presentaron actividades anti-TB (CMI 20 μM) 16 veces mayor que la observada para los ligandos libres (CMI 320 μM) contra la cepa H37Rv de *M. tuberculosis*, lo que sugiere que la incorporación de fracciones semi-sándwich en compuestos bioactivos ofrece un potencial beneficio.⁴²

Por otro lado, los complejos **8** y **9** con ligandos quinolilimino derivatizados con el fármaco sulfadoxina mostraron actividades notablemente buenas (CMI 3.13 μM) y considerablemente más potentes que la observada para sulfadoxina (CMI 25-50 μM), lo cual

sugiere que la conjugación con fragmentos organometálicos activó la actividad antimicrobiana de la sulfadoxina.⁴³ Esto estaría asociado al incremento de la lipofilidad del complejo, debido al ciclopentadienilo y el quinolilimino, que mejoraría el transporte a través de las membranas lipídicas de la micobacteria.⁴³

De forma similar, se han reportado los complejos de rutenio (II) **10** y **11**, con ligandos derivados de 2-(1-fenilhidrazinil)piridina, los cuales mostraron una notable actividad antituberculosa frente a la cepa *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra, con valores de CMI de $4.87 \pm 1.32 \mu\text{M}$ y $5.78 \pm 0.54 \mu\text{M}$, respectivamente.⁴⁴ Por otra parte, el complejo **12**, también de tipo semi-sándwich de rutenio (II), pero con un ligando amina bis(difenilfosfino), presentó una muy buena actividad (CIM $3.6 \mu\text{g mL}^{-1}$), mientras que tanto el ligando libre como su precursor metálico resultaron inactivos.⁴⁵

Así pues, la actividad antimicrobiana mostrada por los compuestos semi-sándwich abre la posibilidad de enfocarse en la utilización de compuestos organometálicos como agentes antimicrobianos.

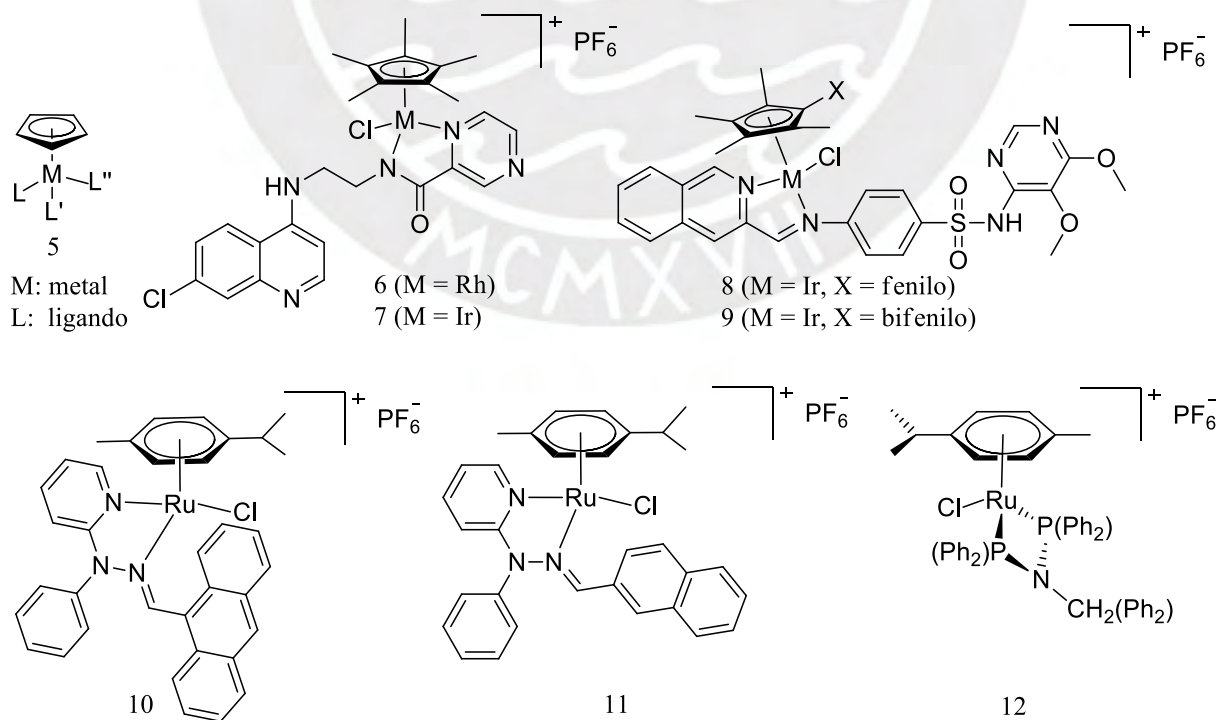


Figura 5. Compuestos semi-sándwich con propiedades antimicrobianas.

2. JUSTIFICACIÓN

Considerando la buena actividad antimicrobacteriana exhibida por las quinoxalinas y los compuestos organometálicos descritos en la sección anterior frente a *M. tuberculosis*, este trabajo de investigación propone la síntesis y caracterización de nuevos complejos organometálicos de Ru(II) con estructura tipo semi-sándwich **RuL₁-I**, **RuL₁-II** y **RuL₁-III** (Figura 6). Estos están conformados por un ligando *p*-cimeno o benceno, un ligando halógeno (cloruro o yoduro) y un nuevo ligando orgánico bidentado derivado de quinoxalina.

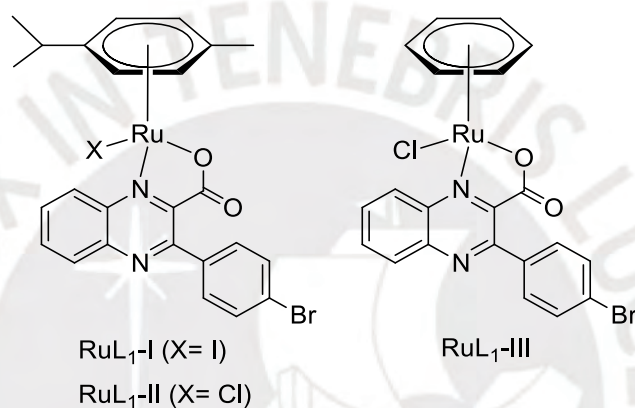


Figura 6. Estructura de los complejos de rutenio (II) semisándwich nombrados como **RuL₁-I**, **RuL₁-II** y **RuL₁-III**.

Este diseño plantea seguir la estrategia de incorporar iones metálicos a compuestos derivados de moléculas que hayan mostrado actividad anti-TB. Esto es con la finalidad de que el complejo resultante contenga un fragmento que sea afín a las biomoléculas que son objetivos farmacológicos del ligando, de modo que puedan inducir efectos anti-TB potenciados por su unión con el metal.

Existe un gran número de moléculas que han mostrado ser fragmentos relevantes para tratar la tuberculosis, entre los cuales destacan los derivados de quinoxalinas, ya que este compuesto heterocíclico o sus isómeros conforman el armazón de algunos fármacos anti-TB y antibióticos de amplio espectro, y compuestos que se encuentran pruebas clínicas como potencial agente antituberculoso.^{27,46} Por ello, en este trabajo, se decidió diseñar moléculas

orgánicas con la capacidad de actuar como ligandos quelantes, cuyas estructuras contenga a la quinoxalina, ya que se espera que sus análogos mantengan una actividad antituberculosa potente, una alta selectividad y una baja citotoxicidad.

El ligando (**L₁**) de estos compuestos posee un parecido estructural con los fármacos BDQ y CFZ, particularmente en las fracciones hidrofóbicas planas de los anillos de quinoxalina y en la presencia de grupos aceptores o donantes de enlaces de hidrógeno. Por ejemplo, el grupo carboxilo podría desempeñar una función similar al del grupo hidroxilo en BDQ, el cual cumple un rol importante en la unión con la enzima F₁/F₀- ATP sintasa de la micobacteria para la inhibición de la misma, debido a su carácter polar.^{47,48} Además, se espera que el grupo carboxílico del ligando favorezca una coordinación N,O para formar un anillo quelante de cinco miembros que proporcione estabilidad termodinámica al complejo metálico. Asimismo, dada la naturaleza plana de la quinoxalina, es razonable anticipar que podría generarse interacciones de apilamiento π - π , que podrían contribuir a la afinidad del complejo por su molécula objetivo.

Asimismo, se propuso la síntesis de los complejos **RuL₂-I**, **RuL₂-II** y **RuL₂-III** (Figura 7), que presentan un ligando similar, pero con un grupo hidroxilo como grupo coordinante. Esto se planteó con el fin de comparar la forma de coordinación al centro metálico de estos grupos funcionales, así como la estabilidad de los complejos resultantes. Ambos ligandos presentan grupos funcionales con diferentes capacidades para donar densidad electrónica, así como propiedades de coordinación distintas, lo que posibilita modular las propiedades de los complejos. Además, la incorporación del grupo hidroxilo confiere al ligando **L₂** una mayor similitud a la BDQ, la cual, como se mencionó previamente, presenta un grupo hidroxilo capaz de unirse a la enzima objetivo F₁/F₀- ATP sintasa de *Mycobacterium* a través de enlaces de hidrógeno, desempeñando así un papel clave en su inhibición.^{47,48}

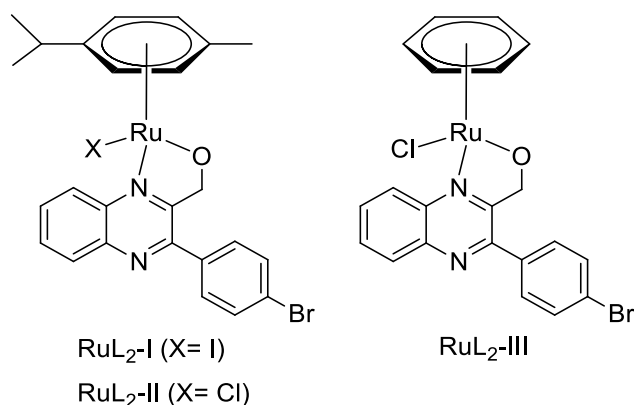


Figura 7. Estructuras propuestas de los complejos de rutenio (II) semisándwich con el ligando L_2 nombrados como **$\text{RuL}_2\text{-I}$, $\text{RuL}_2\text{-II}$ y $\text{RuL}_2\text{-III}$.**

Se han reportado varios compuestos semi-sándwich con distintas propiedades biológicas.^{35,36,40,41} Sin embargo, muchos de estos compuestos han sido estudiados principalmente como agentes antimaláricos y anticancerígenos, y solo se han evaluado las propiedades antimicrobianas de algunos compuestos de Ru, Rh e Ir, los cuales mostraron actividades moderadas en comparación a fármacos de primera línea.^{36,42} Considerando las propiedades biológicas mostradas por este tipo de compuestos, así como la posible potenciación de las mismas debido a la adición metálica, se considera pertinente ampliar la investigación hacia compuestos análogos estructurales.

Por ello, en este trabajo se plantea el diseño de compuestos organometálicos de tipo semi-sándwich basados en rutenio, un metal de transición que destaca por su accesibilidad y biocompatibilidad.⁴⁹ Este metal presenta la capacidad de imitar al hierro bajo condiciones fisiológicas, un elemento esencial para el organismo debido a su participación en numerosas proteínas importantes.⁴⁹ La mayoría de los patógenos, como *Mycobacterium tuberculosis*, requiere hierro para su crecimiento, el cual obtiene mediante sideróforos específicos (micobacterinas y carboximicobacterinas) que capturan el hierro disponible en el entorno, incluyendo el que proviene de proteínas como la transferrina y la ferritina.⁵⁰ Entonces, dado que el rutenio puede mimetizar al hierro en su interacción con moléculas biológicas, se plantea

que estos complejos podrían ser internalizados por las bacterias a través de sus sistemas de captación, permitiéndoles actuar como agente anti-TB. Esta posibilidad se sustenta en el hecho de que el rutenio se caracteriza por presentar una cinética lenta de intercambio de ligandos formando compuestos estables.^{49,51}

Se espera que la adición de los fragmentos $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{X}]^+$ o $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{X}]^+$ incremente la lipofilidad de los ligandos, propiedad fundamental que deben presentar los fármacos anti-TB, ya que deben atravesar la pared celular micobacteriana, altamente lipofílica que hace a la micobacteria resistente a muchos desinfectantes y agentes antibacteriales como los fármacos.⁴⁷ También se plantea la posibilidad de que los ligandos arenos mejoren la estabilidad y el perfil toxicológico del complejo, favoreciendo su capacidad para inhibir enzimas antimicobacterianas.

Asimismo, las propiedades redox del ion de rutenio y su capacidad para mantenerse estable en varios estados de oxidación, interconvertibles en entornos biológicos,⁴⁹ podría favorecer la generación de ROS, contribuyendo al daño bacteriano.

Por otra parte, la rigidez estructural de los ligandos podría favorecer una mayor afinidad por proteínas objetivo, ya que las limitaciones en la rotación estructural reducen la pérdida de entropía al unirse mediante interacciones hidrofóbicas o enlaces de hidrógeno.⁵²

A partir de lo expuesto, en este trabajo, se propone la síntesis y caracterización de nuevos complejos semi-sándwich de rutenio (II) con ligandos derivados de quinoxalina como posibles agentes de tratamiento de la TB, ya que los modos de acción de los metales en este tipo de compuestos brindan una alternativa para lidiar con el desarrollo de resistencia a los antibióticos. En ese sentido, se espera que el diseño y estudio de este tipo de compuestos permita ampliar la variedad de posibles compuestos antimicobacterianos con mejor biodisponibilidad, biocompatibilidad y con mecanismos de acción diferentes.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Diseñar, sintetizar y caracterizar complejos organometálicos semi-sándwich de rutenio (II) que contienen ligandos quelatos derivados de la quinoxalina, fragmentos de compuestos con actividad biológica contra la *M. tuberculosis*, como posibles agentes de tratamiento para la TB.

3.2 Objetivos específicos

- Sintetizar moléculas orgánicas derivadas de la quinoxalina capaces de actuar como ligandos quelantes.
- Caracterizar los ligandos mediante técnicas de espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón (^1H -RMN) y carbono 13 (^{13}C -RMN), espectrometría de masas de alta resolución (HRMS), y espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR).
- Sintetizar y caracterizar los compuestos organometálicos de rutenio (II) semisándwich a partir de los ligandos obtenidos previamente mediante ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, HRMS, FT-IR, espectroscopía UV-Visible y difracción de rayos X (XRD).

4. DISEÑO DE SÍNTESIS DE LOS COMPLEJOS DE RUTENIO (II)

Los complejos propuestos no han sido sintetizados antes, por lo que en este trabajo de investigación se propone una ruta sintética para su obtención. Esta consiste en tres etapas: la síntesis del compuesto precursor derivado de la quinoxalina, la síntesis de los ligandos bidentados, y la síntesis de los complejos semi-sándwich de rutenio (II). La ruta sintética completa seguida se muestra en la Figura 8. Esta ruta consiste en seis reacciones, de las cuales solo la primera ha sido reportada en la literatura, las demás están inspiradas en reacciones con compuestos análogos.

En la primera etapa se sintetizará la molécula precursora de los ligandos derivados de la quinoxalina mediante un método adaptado de Liu y colaboradores.⁵³ Primero, el intermediario 1 (**I**₁), un acetal dimetilo de quinoxalina, será sintetizado a partir de 2-(4-bromofenil)quinoxalina mediante una reacción de dimetoximetilación mediada por el agente oxidante K₂S₂O₈ a través de un acoplamiento cruzado del enlace C-H del heterocíclico con el metanol en un proceso radicalario.⁵³ Este método permite funcionalizar anillos aromáticos en ausencia de catalizadores metálicos y en un solvente accesible, económico y sostenible como el metanol, el cual también actúa como reactivo. Los acetales obtenidos en esta etapa son precursores útiles para la conversión en aldehído mediante una reacción de desprotección ácida (Figura 8).⁵⁴ El intermediario 2 (**I**₂), un derivado formilado de quinoxalina, es más activo que la quinoxalina de partida, lo que lo convierte en un mejor precursor para la conversión en otros grupos funcionales, como alcoholes o ácidos carboxílicos.

En la segunda etapa se buscará sintetizar los ligandos bidentados **L**₁ y **L**₂ a partir de **I**₂. La síntesis de **L**₁ consta de una reacción de oxidación del grupo aldehído de **I**₂ con nitrato de plata en medio básico para obtener el ácido carboxílico derivado, esto mediante una reacción basada en el método reportado por Yu y colaboradores (Figura 8).⁵⁵ En esta reacción se busca la formación de un grupo carboxílico en posición *orto* al nitrógeno del heterociclo de la

quinoxalina para que, en la siguiente etapa, el ligando **L**₁ pueda formar un anillo de cinco miembros con el metal, lo cual se espera contribuya en la estabilidad de los complejos metálicos obtenidos a partir de este.

Por otro lado, la síntesis de **L**₂ se basa en una reacción de reducción del grupo aldehído del **I**₂ a alcohol con borohidruro de sodio (NaBH₄) siguiendo un método adaptado de reacciones con sustratos similares, reportadas por Tran y colaboradores (Figura 8).⁵⁶ El grupo alcohol del compuesto **L**₂ también permitiría la formación de un anillo quelante de cinco miembros con centro metálico, lo que contribuirá a la estabilidad del complejo.

Por último, en la tercera etapa se sintetizarán los complejos semi-sándwich de rutenio (II). Los complejos **RuL**₁-I, **RuL**₁-II y **RuL**₁-III se obtendrán mediante una reacción entre el ligando **L**₁ con los dímeros [Ru(η⁶-*p*-cimeno)(μ-I)I]₂, [Ru(η⁶-*p*-cimeno)(μ-Cl)Cl]₂ y [Ru(benceno)(μ-Cl)Cl]₂, respectivamente (Figura 8). Basado en la revisión bibliográfica de reacciones análogas, se ha adaptado un método inspirado en el reportado por Tian y colaboradores.⁵⁷ De forma similar, se plantea la síntesis de los complejos **RuL**₂-I, **RuL**₂-II y **RuL**₂-III a partir de una reacción entre el ligando **L**₂ con los mismos dímeros de rutenio, mediante una adaptación del método descrito por Ekengard y colaboradores.³⁶ La síntesis de los complejos de tipo semi-sándwich ocurre mediante una reacción de sustitución nucleofílica entre el dímero correspondiente y el ligando quelante (**L**₁ o **L**₂), lo cual genera compuestos de fórmula [Ru(areno)(L)X], donde L es un ligando quelante de tipo N,O.

La metodología planteada para cada una de estas etapas se describe en el siguiente capítulo.

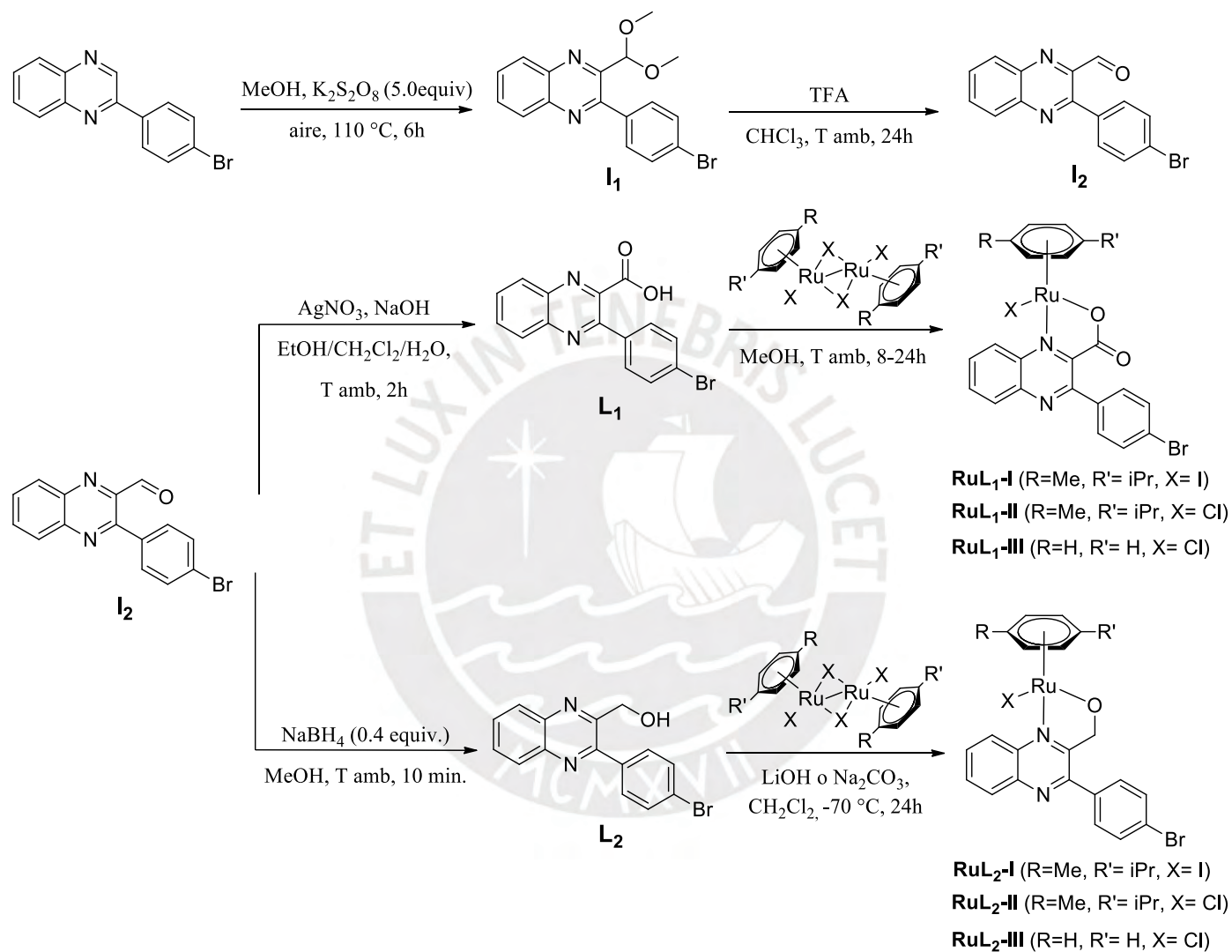


Figura 8. Ruta de síntesis de los complejos semi-sándwich de rutenio (II) propuestos en este trabajo.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Equipos y reactivos

5.1.1 Equipos

- En el Laboratorio de Análisis Instrumental de la Sección de Química de la PUCP:
 - Espectrofotómetro de infrarrojo Perkin Elmer modelo Frontier. Las muestras se analizaron por reflectancia total atenuada (ATR) en el intervalo 4000-400 cm^{-1} y se procesaron con el software Perkin Elmer Spectrum versión 10.4.
 - Espectrofotómetro ultravioleta-visible (UV-vis) de haz simple Agilent 8453E.
 - Espectrómetro de masas con ionización de electrospray “ESI-MS” Bruker Esquire 6000.
- En el Centro de Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (CERMN-PUCP):
 - Espectrómetro de resonancia magnética nuclear (RMN) Bruker Ascend de 500 MHz-TCI-He AVANCE III HD. Los espectros fueron procesados con el software TopSpin 3.5 pl7 de Bruker.
- En el Departamento de Química y Centro de Ciencias Estructurales de la Universidad de Saskatchewan (Canadá):
 - Espectrómetro de masas de alta resolución (HRMS) modelo JEOL AccuTOF GCv 4G, equipado con un sistema de ionización por desorción de campo (FDI).
 - Difractómetro de rayos X de monocristal Bruker APEX II CCD. Los datos obtenidos fueron procesados con los softwares Bruker SAINT y APEX2 para la resolución de la estructura cristalina. Los archivos CIF de las estructuras cristalinas fueron procesados mediante la aplicación Mercury, que permitió medir ángulos y generar imágenes de las estructuras.

5.1.2 Reactivos y solventes

La Tabla 2 presenta los reactivos y solventes utilizados para llevar a cabo la síntesis.

Tabla 2. Listado de reactivos y solventes empleados en la síntesis

Reactivos y solventes	Características
2-(4-bromofenil)quinoxalina	Sigma-Aldrich, grado p.a., 96%
Persulfato de potasio	Sigma-Aldrich, grado p.a., 99%
Persulfato de amonio	Sigma-Aldrich, grado p.a., 99.30%
Persulfato de sodio	Sigma-Aldrich, grado p.a.
3-amino-1,2,4-triazina	Sigma-Aldrich, grado p.a., 97%
Dímero $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\mu\text{-I})\text{I}]_2$	Sigma-Aldrich, grado p.a.
Dímero $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$	Sigma-Aldrich, grado p.a.
Dímero $[\text{Ru}(\text{benceno})(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$	Sigma-Aldrich, grado p.a.
Óxido de alúmina neutro (0.063-0.200 mm)	Sigma-Aldrich
Sílica gel 60 (0.040-0.063 mm)	Sigma-Aldrich
Nitrato de plata	Sigma-Aldrich, grado p.a.
Hidróxido de sodio	Sigma-Aldrich, grado p.a.
Ácido clorídrico	Sigma-Aldrich, grado p.a., 37%
Ácido trifluoroacético	Sigma-Aldrich, grado p.a., 99%
Sulfato de magnesio anhidro	Sigma-Aldrich, grado p.a.
Borohidruro de sodio	Sigma-Aldrich, grado p.a., 96%
Celita	Sigma-Aldrich
Cloruro de sodio	Sigma-Aldrich
Metanol	J.T. Baker, grado p.a., 99.98%
Hexano	J.T. Baker, grado p.a., 99.90%
Acetato de etilo	J.T. Baker, grado p.a., 99.90%
Etanol absoluto	J.T. Baker, grado p.a., 99.5%
Diclorometano	J.T. Baker, grado p.a.
Éter dietílico	J.T. Baker, grado p.a.
1,4 dioxano	Riedel-de Haën, grado p.a.
Cloroformo	Riedel-de Haën, grado p.a., 99%

5.2 Metodología

Los solventes fueron secados por destilación con reactivos desecantes apropiados de acuerdo con los métodos estándares y almacenados sobre tamices moleculares de 4 Å bajo nitrógeno. Por otro lado, las síntesis de los intermediarios y los ligandos se monitorearon por cromatografía en capa fina (TLC), para lo cual se emplearon cromatofolios de sílice y de alúmina, los cuales se visualizaron bajo radiación UV a 254 nm. Además, la síntesis de los complejos organometálicos se llevó a cabo bajo nitrógeno, usando matraces Schlenk y técnicas de línea de vacío.

5.2.1 Síntesis del intermediario 1 (**I**₁)

En un matraz Schlenk de 100 mL, equipado con un tapón de teflón de alto vacío y microbarras de agitación magnética, se añadieron secuencialmente 100 mg de 2-(4-bromofenil)quinoxalina (0.35 mmol), 474 mg de K₂S₂O₈ (1.65 mmol) y 10 mL de MeOH anhidro. La mezcla amarilla pálida resultante se mantuvo en agitación constante durante 24 h a 110°C. El avance de la reacción se monitoreó por TLC utilizando el sistema hexano-EtOAc (6:1, v/v) con gotas de ácido acético (AcOH). Una vez completado el tiempo de reacción, la mezcla marrón-naranja resultante se diluyó con 10 mL de CH₂Cl₂, se filtró por succión a través de celita y se lavó con CH₂Cl₂. A continuación, se evaporó el solvente a presión reducida, obteniéndose una mezcla marrón oscura y pastosa, del cual se aisló el **I**₁, un sólido amarillo pálido, mediante cromatografía en columna de alúmina neutral, utilizando el sistema de solventes hexano-EtOAc (7:1, v/v) como eluyente. Rendimiento: 75%.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ 8.29 (m, 1H, H₃), 8.14 (m, 1H, H₆), 7.82 (m, 2H, H₄ y H₅), 7.67 (m, 4H, H₇, H₈, H₉, H₁₀), 5.57 (s, 1H, H₂), 3.46 (s, 6H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz, ppm): δ 152.9 (1C, C₃), 149.2 (1C, C₁₀), 141.7 (1C, C₄), 140.7(1C, C₉), 137.0 (1C, C₁₁), 131.6 (2C, C₁₃ y C₁₅), 131.2 (2C, C₁₂ y C₁₆), 130.9 (1C, C₇), 130.3 (1C, C₆), 129.7 (1C, C₅), 129.2 (1C, C₈), 123.9 (1C, C₁₄), 101.5 (1C, C₂), 54.4 (2C, C₁).

FT-IR (cm⁻¹): 3045 (ν C-H aromático), 2928, 2852 y 2820 (ν C-H sp³), 1548 y 1591 (ν C=C), 1201 y 1262 (ν as C-O-C), 1037 y 1093 (ν s C-O-C), 1006 (ν C-Br), 762 (δ C-H aromático).

FD-(+)-HRMS, (m/z [assign]): 359.0396 [M+H]⁺ (C₁₇H₁₆⁷⁹BrN₂O₂⁺; PM: 359.0395 g/mol), 361.0357 [M+H]⁺ (C₁₇H₁₆⁸¹BrN₂O₂⁺; PM: 361.0375 g/mol).

5.2.2 Síntesis del intermediario 2 (**I**₂)

En un balón de 100 mL, se disolvieron 100 mg de **I**₁ (0.278 mmol) en 10 mL de CHCl₃. A continuación, se añadieron lentamente 3 mL de ácido trifluoroacético bajo agitación magnética. La mezcla amarilla resultante se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 24 h, y el progreso de la reacción se monitoreó por TLC utilizando el sistema hexano-EtOAc (6:1, v/v) con gotas de ácido acético (AcOH). Luego, la solución de color ocre resultante se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo el producto con dos porciones de CHCl₃ (2 x 10 mL). La fase orgánica se secó con MgSO₄, y el solvente se evaporó a presión reducida, obteniéndose un sólido amarillo. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel utilizando el sistema de solventes hexano-EtOAc (6:1, v/v) como eluyente, lo que permitió obtener el compuesto **I**₂ como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 85%.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ 10.31 (s, 1H, H₁), 8.30 (d, J=8.3 Hz, 1H, H₂), 8.20 (d, J=8.3 Hz, 1H, H₅), 7.95 (m, 1H, H₄), 7.89 (m, 1H, H₃), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 2H, H₆, H₉), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 2H, H₇, H₈).

^{13}C NMR (CDCl₃, 125 MHz, ppm): δ 191.5 (1C, C₁), 153.1 (1C, C₂), 144.9 (1C, C₉), 142.9 (1C, C₃), 141.1 (1C, C₈), 135.8 (1C, C₁₀), 133.5 (1C, C₆), 131.9 (2C, C₁₁ y C₁₅), 131.5 (2C, C₁₂ y C₁₄), 131.3 (1C, C₅), 130.4 (1C, C₄), 129.5 (1C, C₇), 124.7 (1C, C₁₃).

FT-IR (cm⁻¹): 3065 (v C-H aromático), 2877 (v C-H aldehído), 1399 (δ C-H aldehído), 1346 (v C=N), 1709 (v C=O), 1001 (v C-Br), 769 (δ C-H aromático).

FD-(+)-HRMS, (m/z [assign]): 312.9989 [M+H]⁺ (C₁₅H₁₀⁷⁹BrN₂O⁺; PM: 312.9976 g/mol), 314.9948 [M+H]⁺ (C₁₅H₁₀⁸¹BrN₂O⁺; PM: 312.9956 g/mol).

5.2.3 Síntesis del ligando L₁

En un balón de 50 mL se añadieron 315 mg de I₂ (1 mmol), los cuales se disolvieron en una mezcla de 7 mL de etanol y 10 mL de CH₂Cl₂. A la solución resultante se le añadieron lentamente 5 mL de una solución acuosa de AgNO₃ 0.2315 M (1.1575 mmol). Luego, se agregaron gota a gota, bajo agitación, 5 mL de una solución acuosa de NaOH 0.7408 M (3.704 mmol). La suspensión negra obtenida se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción fue monitoreado por TLC. Al finalizar la reacción, la mezcla se filtró a través de un pequeño bloque de celita, el cual fue lavado con éter etílico (2 x 5 mL). El filtrado se rotaevaporó hasta obtenerse una solución acuosa, y luego se añadió ácido clorhídrico concentrado hasta alcanzar un pH de 5. El precipitado de color crema obtenido fue recolectado por filtración y lavado con agua. Rendimiento: 95%.

^1H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, ppm): δ 8.20 (m, 2H, H₂ y H₅), 7.97 (m, 2H, H₃ y H₄), 7.78 (m, 2H, H₆ y H₉), 7.73 (m, 2H, H₇ y H₈).

^{13}C NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, ppm): δ 167.7 (1C, C₁), 149.9 (1C, C₂), 146.8 (1C, C₉), 141.3 (1C, C₈), 139.2 (1C, C₃), 136.6 (1C, C₁₀), 132.0 (1C, C₆), 131.6 (2C, C₁₁ y C₁₅), 131.3 (1C, C₅), 130.7 (2C, C₁₂ y C₁₄), 129.1 (1C, C₄), 128.9 (1C, C₇), 123.6 (1C, C₁₃).

FT-IR (cm⁻¹): 3070 (ν O-H), 1721 (ν C=O), 1537 (ν C=N), 1006 (ν C-Br), 837 (ν C-H sp²), 815 (ν C=C), 762 (δ C-H aromático), 590 (ν C=N y C=C).

5.2.4 Síntesis del ligando L₂

En un balón de 50 mL se disolvieron 100 mg de **I₂** (0,3 mmol) en 7.5 mL de MeOH anhidro. A la solución resultante se le añadieron 4.8 mg de NaBH₄ (0.12 mmol) en pequeñas porciones bajo agitación y a temperatura ambiente. El avance de la reacción se monitoreó por TLC con el sistema hexano-éter etílico (5:2, v/v). Después de 10 minutos se adicionaron 10 mL de agua, y luego, se extrajo el producto con dos porciones de CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida. La mezcla amarilla obtenida se purificó por cromatografía en columna en sílica gel, utilizando como eluyente un sistema de solventes hexano-éter etílico (4:3, v/v) o hexano-acetato de etilo (7:1,v/v) para obtener el compuesto **L₂** como un sólido blanco. Rendimiento: 85%.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ 8.16 (m, 1H, H₂), 8.12 (m, 1H, H₅), 7.80 (m, 2H, H₃ y H₄), 7.68 (d, J=8.35 Hz, 2H, H₆, H₉), 7.53 (d, J=8.35 Hz, 2H, H₇, H₈), 4.91 (d, J=4.7 Hz, 2H, H₁), 4.53 (t, J=4.7 Hz, 1H, H₁₀).

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz, ppm): δ 152.1 (1C, C₉), 151.9 (1C, C₂), 141.6 (1C, C₈), 139.9 (1C, C₃), 136.0 (1C, C₁₀), 132.2 (2C, C₁₁ y C₁₅), 130.5 (1C, C₆), 130.4 (2C, C₁₂ y C₁₄), 130.3 (1C, C₅), 129.4 (1C, C₄), 128.4 (1C, C₇), 124.4 (1C, C₁₃), 62.8 (1C, C₁).

FT-IR (cm⁻¹): 3257 (ν O-H), 3100-3020 (ν C-H aromático), 2965 (ν_s C-H sp³), 2942 (ν_{as} C-H sp³), 1588 (ν C=C), 1480 (δ C-H sp³), 1033 (ν C-O), 997 (ν C-Br), 756 (δ C-H aromático).

FD-(+)-HRMS, (m/z [assign]): 315.0127 [M+H]⁺ (C₁₅H₁₂⁷⁹BrN₂O⁺; PM: 315.0133 g/mol), 317.0090 [M+H]⁺ (C₁₅H₁₂⁸¹BrN₂O⁺; PM: 317.0112 g/mol).

5.2.5 Síntesis del complejo **RuL₁-I**

En un matraz Schlenk de 100 mL que contenía una barra de agitación magnética, se colocaron 40 mg del ligando **L₁** (1.1 mmol) y 55.7 mg del dímero $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\mu\text{-I})\text{I}]_2$ (0.5 mmol). El matraz se selló con una tapa septo para purgar con nitrógeno dos veces. Luego, se añadieron 10 mL de metanol seco. La suspensión marrón-morada se dejó agitando a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 por 24 h y se monitoreó el progreso de la reacción por TLC con un sistema de solventes CHCl_3 /acetona (20:1). Durante ese tiempo se formó un precipitado de color naranja ladrillo. Terminado el tiempo de reacción, la mezcla naranja ladrillo fue concentrada a la mitad de volumen bajo presión reducida. Luego, la suspensión fue filtrada por succión para obtener un sólido naranja ladrillo que fue lavado con metanol frío y éter etílico frío. Rendimiento: 80%.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, ppm): δ 8.72 (m, 1H, H₂), 8.28 (m, 1H, H₅), 8.16 (m, 2H, H₃ y H₄), 7.66 (m, 2H, H₆ y H₉), 7.49 (m, 2H, H₇ y H₈), 6.06 (d, $J=6.05$ Hz, 1H, H₁₃), 5.85 (m, 2H, H₁₁ y H₁₂), 5.83 (d, $J=6.2$ Hz, 1H, H₁₀), 2.62 (m, 1H, H₁₅), 2.19 (s, 1H, H₁₄), 1.15 (d, $J=6.9$ Hz, 1H, H₁₇), 1.02 (d, $J=6.9$ Hz, 1H, H₁₆).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz, ppm): δ 168.2 (1C, C₁), 154.4 (1C, C₂), 144.1 (1C, C₉), 142.6 (1C, C₃), 140.6 (1C, C₈), 137.0 (1C, C₁₀), 133.7 (1C, C₆), 132.6 (1C, C₅), 131.6 (2C, C₁₁ y C₁₅), 130.5 (2C, C₁₂ y C₁₄), 129.7 (1C, C₄), 129.6 (1C, C₇), 122.7 (1C, C₁₃), 102.7 (1C, C₁₉), 100.5 (1C, C₁₆), 85.2 (1C, C₁₈), 81.7 (1C, C₁₇), 81.3 (1C, C₂₀), 80.9 (1C, C₂₁), 30.6 (1C, C₂₃), 22.0 (1C, C₂₅), 21.8 (1C, C₂₄), 18.3 (1C, C₂₂).

FT-IR (cm^{-1}): 3078 ($\nu_{\text{C-H}}$ sp^2), 2925-2872 ($\nu_{\text{C-H}}$ sp^3), 1667 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1524 ($\nu_{\text{C=N}}$), 843 ($\delta_{\text{C-H}}$ sp^2 / $\nu_{\text{C=C}}$), 750-600 ($\nu_{\text{C-N}}$ / torsiones anulares).

FD-(+)-HRMS, (m/z [asign]): 689.9182 [$\text{M}]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{BrIN}_2\text{O}_2\text{Ru}$; PM: 689.8953 g/mol).

5.2.6 Síntesis del complejo **RuL₁-II**

Se hicieron reaccionar 40 mg del ligando **L₁** (1.1 mmol) con 34.6 mg del dímero $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ (0.5 mmol) empleando el mismo procedimiento utilizado para la síntesis de **RuL₁-I**, pero con un tiempo de reacción de 8 h. El complejo **RuL₁-II** se aisló como un sólido naranja-amarillo. Rendimiento: 85%.

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, ppm): δ 8.64 (m, 1H, H₂), 8.28 (m, 1H, H₅), 8.14 (m, 2H, H₃ y H₄), 7.66 (m, 2H, H₆ y H₉), 7.50 (m, 2H, H₇ y H₈), 6.06 (d, J= 6.1 Hz, 1H, H₁₃), 5.85 (m, 2H, H₁₁ y H₁₂), 5.80 (d, J= 6.0 Hz, 1H, H₁₀), 2.72 (m, 1H, H₁₅), 2.35 (s, 1H, H₁₄), 1.15 (d, J= 6.9 Hz, 1H, H₁₇), 1.02 (d, 1H, H₁₆).

¹³C NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, ppm): δ 167.9 (1C, C₁), 154.4 (1C, C₂), 143.9 (1C, C₉), 142.4 (1C, C₃), 141.7 (1C, C₈), 136.9 (1C, C₁₀), 133.9 (1C, C₆), 132.1 (1C, C₅), 131.7 (2C, C₁₁ y C₁₅), 130.9 (1C, C₄), 130.5 (2C, C₁₂ y C₁₄), 129.6 (1C, C₇), 122.7 (1C, C₁₃), 105.2 (1C, C₁₉), 99.1 (1C, C₁₆), 84.5 (1C, C₁₈), 82.5 (1C, C₁₇), 82.26 (1C, C₂₀), 82.23 (1C, C₂₁), 31.1 (1C, C₂₃), 22.3 (1C, C₂₅), 21.6 (1C, C₂₄), 19.9 (1C, C₂₂).

FT-IR (cm⁻¹): 3075 (ν C-H sp²), 2956-2864 (ν C-H sp³), 1665 (ν C=O), 1524 (ν C=N), 843 (δ C-H sp²/ ν C=C), 750-600 (ν C-N / torsiones anulares).

FD-(+)-HRMS, (m/z [asign]): 599.9841 [M]⁺ (C₂₅H₂₂BrClN₂O₂Ru; PM: 599.9576 g/mol).

5.2.7 Síntesis del complejo **RuL₁-III**

Se hicieron reaccionar 40 mg del ligando **L₁** (1,1 mmol) con 28,259 mg del dímero $[\text{Ru}(\eta^6\text{-benceno})(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ (0,5 mmol) empleando el mismo procedimiento utilizado para la síntesis de **RuL₁-I**, pero con un tiempo de reacción de 8 h. La reacción fue monitoreada por TLC con un sistema de solventes CHCl₃/acetona (20:1) con gotas de AcOH. El complejo **RuL₁-III** se aisló como un sólido amarillo-mostaza. Rendimiento: 80%.

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, ppm): δ 8.81 (m, 1H, H₂), 8.28 (m, 1H, H₅), 8.15 (m, 2H, H₃ y H₄), 7.66 (m, 2H, H₆ y H₉), 7.56 (m, 2H, H₇ y H₈), 6.07 (s, 6H, H₁₀).

¹³C NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, ppm): δ 168.4 (1C, C₁), 154.6 (1C, C₂), 144.4 (1C, C₉), 142.6 (1C, C₃), 140.6 (1C, C₈), 137.1 (1C, C₁₀), 133.1 (1C, C₆), 132.7 (1C, C₅), 131.9 (2C, C₁₁ y C₁₅), 130.4 (2C, C₁₂ y C₁₄), 129.8 (1C, C₄), 129.6 (1C, C₇), 122.7 (1C, C₁₃), 84.5 (1C, C₁₆).

FT-IR (cm⁻¹): 3085 (ν C-H sp²), 1661 (ν C=O), 1524 (ν C=N), 843 (δ C-H sp² / ν C=C), 750–600 (ν C-N / torsiones anulares).



6. RESULTADOS Y DISCUSIONES

6.1 Síntesis y caracterización de I₁

6.1.1 Síntesis

La síntesis de I₁ se realizó mediante una reacción de dimetoximetilación por medio de un acoplamiento cruzado del enlace C-H del heterocíclico de 2-(4-bromofenil)quinoxalina con el metanol vía transformación oxidativa mediada por persulfato de potasio (K₂S₂O₈). El método empleado se basó en un procedimiento previamente reportado por Liu y colaboradores, tal como se muestra en la Figura 9.⁵³

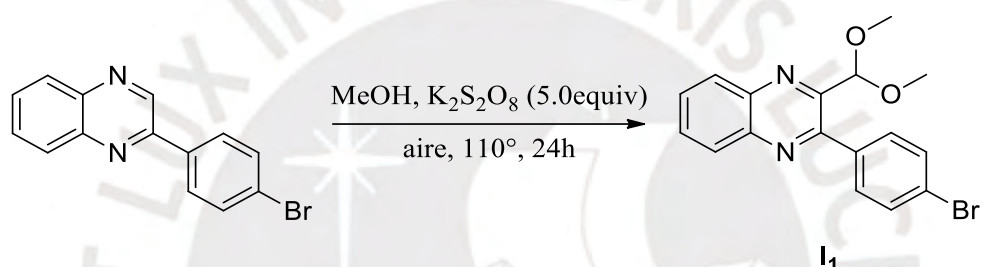


Figura 9. Síntesis de I₁ en la primera etapa de la ruta sintética.

Esta etapa consistió en la funcionalización del enlace C-H de un sustrato deficiente de electrones como la quinoxalina en múltiples pasos de rompimiento y formación de enlaces en un proceso radicalario, cuyo posible mecanismo de reacción se muestra en la Figura 10.

La reacción comienza con la descomposición térmica del anión persulfato, a temperaturas mayores a los 100 °C, para generar radicales libres de sulfato que reaccionan con el metanol y producen protones y radical libres derivados del metanol. Estos pueden volver a reaccionar hasta desencadenar un proceso radicalario que favorece la descomposición del anión persulfato y la formación de otros fragmentos involucrados en la reacción.⁵⁸ En estas condiciones ocurre la hidroximetilación mediante la reacción de Minisci (Figura 11), la cual involucra la protonación del nitrógeno del heterociclo (a) en posición alfa al carbono que se busca funcionalizar, para incrementar la deficiencia electrónica del anillo, de modo que el radical

hidroximetileno ($\cdot\text{CH}_2\text{OH}$), que actúa como nucleófilo, ataque fácilmente en la posición más pobre en electrones. Luego, el intermediario formado (b) pierde un protón y el radical generado (c) es oxidado bajo las condiciones de la reacción hasta obtener el producto hidroximetilado (d).⁵⁹ Este compuesto reacciona con el persulfato para generar el radical E (Figura 10) que isomeriza para convertirse en F. Luego este compuesto radicalario es oxidado a aldehído (H) en presencia de oxígeno molecular, componente del aire depositado en el sistema de reacción cerrado y generado en la descomposición térmica del persulfato.⁵³ Finalmente, ocurre la formación de los acetales en medio ácido para obtener **I₁**. A diferencia de otras reacciones que involucran el mecanismo de Minisci, esta ocurre en ausencia de metal o activación fotoquímica.

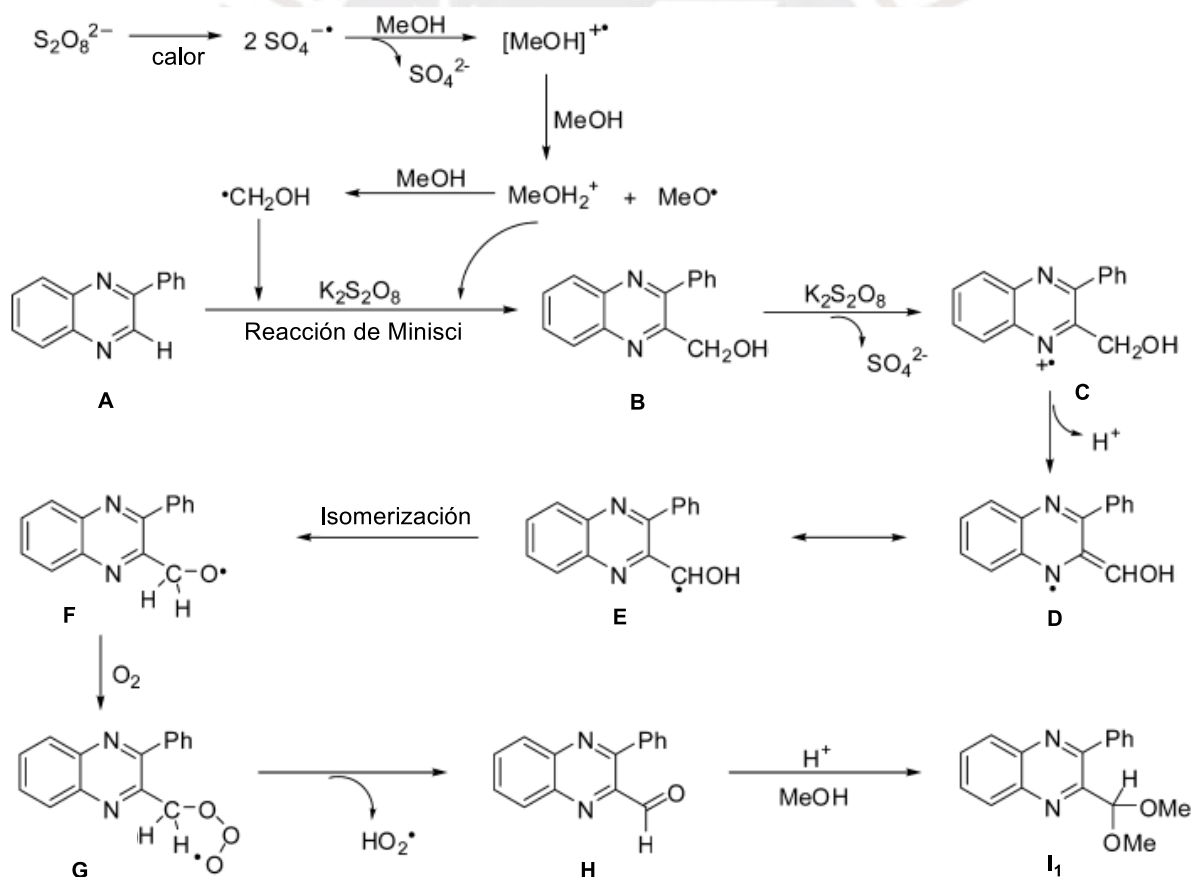


Figura 10. Propuesta de mecanismo de reacción de la dimetoximetilación mediada por $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (Adaptado con permiso de *J. Org. Chem.* 2013, 78, 3, 966-980, Copyright 2013 American Chemical Society).

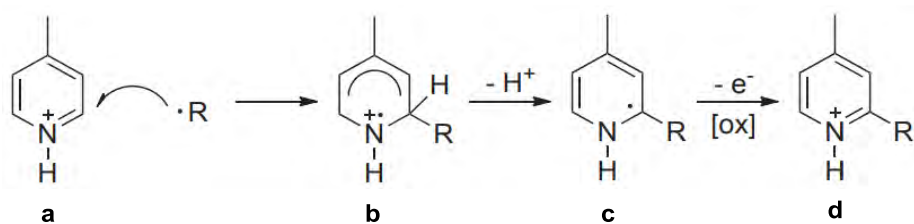


Figura 11. Mecanismo general para la reacción de Minisci (Adaptado de *Green Synthetic Approaches to Biologically Relevant Heterocycles*, Gambarotti, C.; Melone, L.; Punta, C.; Raffaini, G., *Photocatalytic Minisci Reaction: A Promising and Eco-Friendly Route to Functionalize Heteroaromatics of Biological Interest*, pp. 339–352, copyright 2015, con permiso de Elsevier.).

El mecanismo propuesto sugiere que el calentamiento a altas temperaturas ($T > 100\text{ }^\circ\text{C}$) es fundamental para la eficacia de la reacción, ya que es necesaria para favorecer la descomposición del agente oxidante y la posterior formación de los agentes radicalarios. Además, cabe resaltar que la reacción permite la funcionalización directa de compuestos heterocíclicos electrónicamente deficientes, lo cual no sería posible mediante reacciones de tipo Friedel-Crafts o reacciones de sustitución nucleofílica aromática, en ausencia de catalizadores y con metanol como solvente y reactivo. También destaca la alta regioespecificidad de la reacción, puesto que la dimetoximetilación ocurre solo en la posición alfa del átomo de nitrógeno del anillo quinoxalina.

Por otra parte, uno de los requerimientos fundamentales de esta reacción fue el uso del metanol purificado y secado, por lo que fue previamente destilado y almacenado sobre tamices moleculares. Este factor es importante debido a que el agua promueve la formación del producto formilado (**I₂**), de modo que el rendimiento de la reacción se reduce. Esto fue demostrado por Liu y colaboradores, quienes reportaron que el uso de metanol hidratado con 0.2% de agua redujo el rendimiento de la reacción significativamente. Aunque **I₂** es un producto deseado en la ruta sintética, la conversión directa de 2-(4-bromofenil)quinoxalina al producto formilado en una reacción sucesiva (*one pot*), sin purificación de los acetales, generaría **I₂** con un rendimiento notablemente inferior al obtenido en una reacción de dos pasos,

según lo reportado por el mismo grupo para sustratos similares. La reducción del rendimiento reportado también podría estar asociada con la reacción entre los cationes radicales aromáticos y el agua para generar derivados fenólicos.⁶⁰ Aunque este proceso es reversible, la formación de dichos derivados puede reducir la velocidad de oxidación del sustrato y, por lo tanto, incrementa el tiempo de la reacción. Además, dado que los fenoles formados son más reactivos y más solubles en el solvente, estos pueden ocasionar la formación de otros compuestos derivados como subproductos que merman el rendimiento total de la obtención de **I**₂.

Una vez terminado el tiempo de reacción, la mezcla fue diluida en CH₂Cl₂ para promover la precipitación de las sales inorgánicas producidas durante la descomposición de la sal de persulfato. La mezcla obtenida fue filtrada sobre celita con la finalidad de remover los finos sólidos inorgánicos. El producto recolectado tras la evaporación del solvente fue una mezcla de un sólido amarillo y un aceite marrón rojizo posiblemente compuesto de polisulfuros solubles en solventes orgánicos que se formaron durante la reducción de la sal de persulfato, ya que el color rojizo de la mezcla de reacción se intensificaba al añadir más agente oxidante. Entonces, para poder aislar a **I**₁, el producto tuvo que ser purificado en una columna cromatográfica sobre alúmina neutral con un sistema de solventes hexano:acetato de etilo (7:1) como eluyente.

En base al mecanismo de reacción propuesto se esperaba que las sales de persulfato de amonio, sodio y potasio se comportaran de manera similar debido a su similitud estructural. Por ello, inicialmente, se realizó esta reacción de acoplamiento cruzado de la quinoxalina con 5 equivalentes de persulfato de amonio ((NH₄)₂S₂O₈) como agente oxidante. No se observó reacción alguna del reactivo de partida, puesto que el monitoreo por TLC sugirió que se mantuvo sin cambios después de 6 h de reacción. También se realizó la reacción con las mismas condiciones, pero en un montaje de reflujo equipado con una trampa desecante de CaCl₂; después de 6 h de reacción a 110° C se observó una pequeña conversión por TLC, pero en

concentraciones no significativas en comparación al reactivo de partida. Con la finalidad de mejorar dichos resultados, bajo las mismas condiciones, se realizaron más experimentos en los que se amplió el tiempo de reacción hasta 20 h, sin embargo, solo se observó la formación de trazas del producto. También se evaluó dicha reacción a 130 °C con 5 y 20 equivalentes de $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ por 24 h, pero no se observaron cambios significativos. Estos resultados desfavorables posiblemente estén asociados a la inherente inestabilidad del persulfato de amonio. Es posible que la sal no haya sido almacenada correctamente, lo que derivó en la disminución de su poder oxidante y el incremento de su acidez. En consecuencia, no se obtuvieron los resultados esperados, por lo que se descartó el uso del persulfato de amonio como agente oxidante de la reacción.

Por otro lado, cuando la reacción se realizó con persulfato de sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$) como agente oxidante se observó una mejora en los resultados obtenidos. En esta ocasión se observaron cambios en la reacción a partir de las 2 h. Tras la adición de 20 equivalentes de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ y 21 h de reacción, parte del producto pudo ser aislado, pero en un rendimiento de tan solo el 5%, sin embargo, se confirmó como **I₁** por ^1H -RMN.

La mayor optimización de esta etapa de síntesis fue cuando se realizó la misma reacción con persulfato de potasio ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$) como agente oxidante. En dicha ocasión, para acelerar la transformación del reactivo a producto, se añadieron hasta 20 equivalentes de agente oxidante y se dejó reaccionando por 24 h. El producto fue aislado con 50% de rendimiento y se confirmó como producto **I₁** por el análisis de los espectros ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y FT-IR. Una subsecuente optimización se produjo cuando se usó un matraz Schlenk presurizado, equipado con una válvula de tapón de teflón de alto vacío, a diferencia de ensayos anteriores. En este caso, se añadieron solo 5 equivalentes de $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ y se observó una mejora en el progreso de la reacción de acuerdo al monitoreo por TLC. La reacción terminó a las 24 h y el producto fue aislado con 75% de rendimiento.

Si bien el rendimiento de la reacción se incrementó considerablemente al usar $K_2S_2O_8$ como agente oxidante, este es inferior al 97% de rendimiento reportado por Liu y colaboradores.⁵³ Como conclusión, las condiciones óptimas de reacción consistieron en el uso de 5 equivalentes de $K_2S_2O_8$ en un sistema presurizado (matraz Schlenk equipado con una válvula de tapón de teflón).

6.1.2 Caracterización

El intermediario **I₁** fue caracterizado por espectroscopía infrarroja (FT-IR), espectroscopía de resonancia magnética nuclear 1H -RMN, ^{13}C -RMN, 1H - 1H COSY y 1H - ^{13}C HSQC, y espectrometría de masas de alta resolución (HRMS).

6.1.2.1 Espectroscopía infrarroja

En el espectro FT-IR de **I₁** (Figura 12) se aprecian señales no muy intensas a 3045 y 3072 cm^{-1} que corresponden al modo de vibración de estiramiento (ν) de los enlaces C-H sp^2 de los anillos aromáticos. También se observan bandas a 1548 y 1591 cm^{-1} que corresponderían al estiramiento del enlace C=C en la estructura aromática conjugada. Asimismo, también se observa la presencia de señales intensas a 762 cm^{-1} y 1006 cm^{-1} asociadas a las flexiones (δ) de los enlaces C-H sp^2 y a los estiramientos del enlace C-Br, respectivamente.

Para los enlaces C-H sp^3 se muestran las bandas que podrían estar asociadas a las vibraciones de flexión simétrica a 1331 cm^{-1} , mientras que las bandas características asociadas a las vibraciones de estiramiento se encuentran entre 3000 y 2800 cm^{-1} (estiramiento asimétrico (ν_{as}) a 2928 cm^{-1} y estiramiento simétrico (ν_s) a 2852 cm^{-1}). Igualmente, las señales intensas observadas a 1037 y 1093 cm^{-1} corresponderían a las bandas de estiramiento simétrico de los enlaces C-O-C, mientras que las señales a 1201 y 1262 cm^{-1} corresponderían al estiramiento asimétrico de los enlaces C-O-C. Estos picos presentan una mayor intensidad debido a que la

vibración de los enlaces que contienen átomos de oxígeno genera cambios de dipolo más grandes que los enlaces C-C-C.

En el Anexo 1 se muestra la superposición de los espectros FT-IR del intermediario **I₁** y 2-(4-bromofenil)quinoxalina, reactivo de partida. Cuando se comparan ambos espectros se observan ligeros desplazamientos de algunos de los picos, así como la aparición de nuevas bandas. Por ejemplo, la diferencia más notable son las bandas en la región 3000-2800 cm^{-1} para **I₁**, mientras que el espectro de 2-(4-bromofenil)quinoxalina no presenta señales en dicha zona al no presentar enlaces C-H sp^3 , correspondientes a las vibraciones de estiramiento. Otra señal en la que difieren es la correspondiente a los estiramiento simétricos y asimétricos de los enlaces C-O-C que aparecen como bandas intensas y moderadas, respectivamente, entre 1000 y 1262 cm^{-1} y que no aparecen en el reactivo de partida porque no están presentes en su estructura, lo que se puede interpretar como evidencia de que ha ocurrido la dimetoximetilación. El resto de señales en la zona de la huella dactilar para ambos espectros guardan mucha relación con ligeros desplazamientos, lo cual es esperado por la similitud estructural entre ambos compuestos.

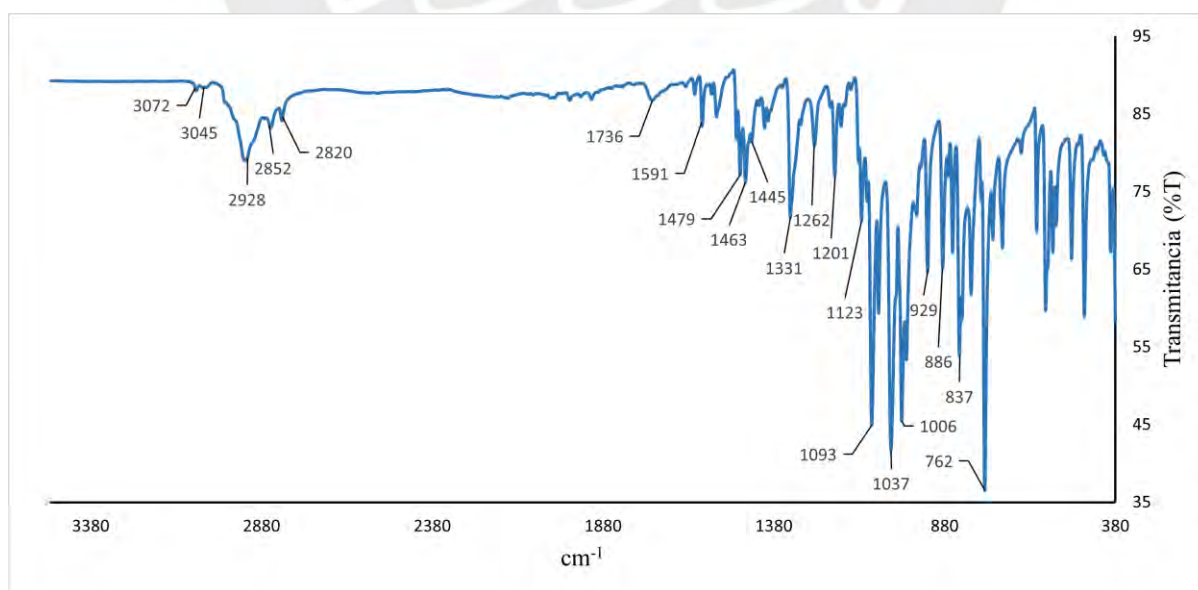


Figura 12. Espectro absorción FT-IR de **I₁**.

6.1.2.2 Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

En la Figura 13 se muestra la numeración de los átomos de hidrógeno y carbono de la molécula **I**₁, utilizada para la asignación de señales.

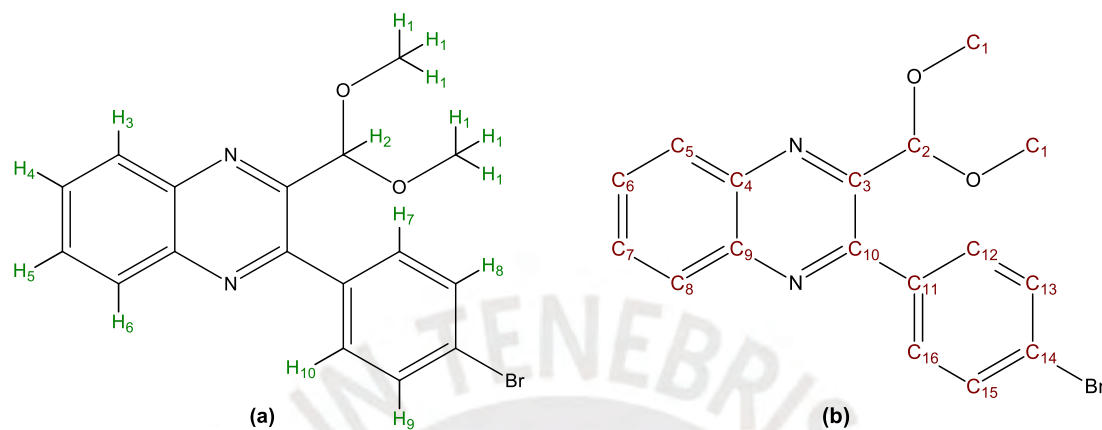


Figura 13. Numeración de átomos de (a) hidrógeno y (b) carbono utilizada para la asignación de las señales en los espectros de RMN para **I**₁.

En la Figura 14 se muestra el espectro por resonancia magnética nuclear ¹H-RMN del intermediario **I**₁, en el que se observan señales tanto en la región saturada como en la aromática. Los singuletes a 3.46 y 5.57 ppm corresponden a los seis hidrógenos de los grupos metoxi (H₁) y al hidrógeno unido al carbono enlazado a dos oxígenos (H₂), respectivamente. Estas señales para hidrógenos sp³ se encuentran más desplazadas de lo usual por la desprotección generada por el efecto inductivo de los oxígenos y del heterociclo electrónicamente deficiente. Por otro lado, las señales de los protones de los anillos aromáticos se encuentran localizados en la región entre 7.6 y 8.4 ppm; estas señales no son simples y se muestran como multipletes debido a la superposición de las señales. Entre los picos aromáticos se distinguen dos multipletes a 8.14 y 8.29 ppm que integran para un H cada señal. Estas señales corresponden a los hidrógenos H₆ y H₃, respectivamente, que se encuentra a tres enlaces de los nitrógenos en los anillos de la quinoxalina, y por ende son los hidrógenos aromáticos más desprotegidos debido al efecto inductivo ejercido por los nitrógenos de la pirazina y por la aromaticidad de ambos anillos del heterobicyclo.

Teniendo en cuenta que las otras señales de los hidrógenos aromáticos se encuentran superpuestas y no se pueden determinar las constantes de acoplamiento, la interpretación del espectro es más compleja, por lo que se requirió de técnicas bidimensionales como ^1H - ^1H COSY (Figura 15), con las que se observa una correlación entre los acoplamientos homonucleares de los protones que están separados por dos o tres enlaces. Las señales cruzadas originadas por el intercambio de magnetización entre los núcleos indica que existe un acoplamiento entre H_3 (8.29 ppm) y los hidrógenos H_4 y H_5 , cuyas señales se encuentran superpuestas a 7.82 ppm. De la misma forma H_4 y H_5 presentan acoplamiento con H_6 (8.14 ppm) por encontrarse en posición orto y meta. Por último, se observa una correlación múltiple entre los cuatro protones del haluro de arilo alrededor de 7.63 ppm, donde las señales de los hidrógenos H_7 , H_8 , H_9 y H_{10} se superponen. Estos hidrógenos no son equivalentes, pero las diferentes multiplicidades que presenta cada hidrógeno debido a los acoplamientos orto, meta y para en desplazamientos cercanos generan que las señales se superpongan. Por otra parte, cabe resaltar que el intermediario **I1** presenta una buena pureza que se evidencia en las integrales de las señales asignadas en el espectro ^1H -RMN (Figura 14).

^1H -RMN de CG-011 en CDCl_3

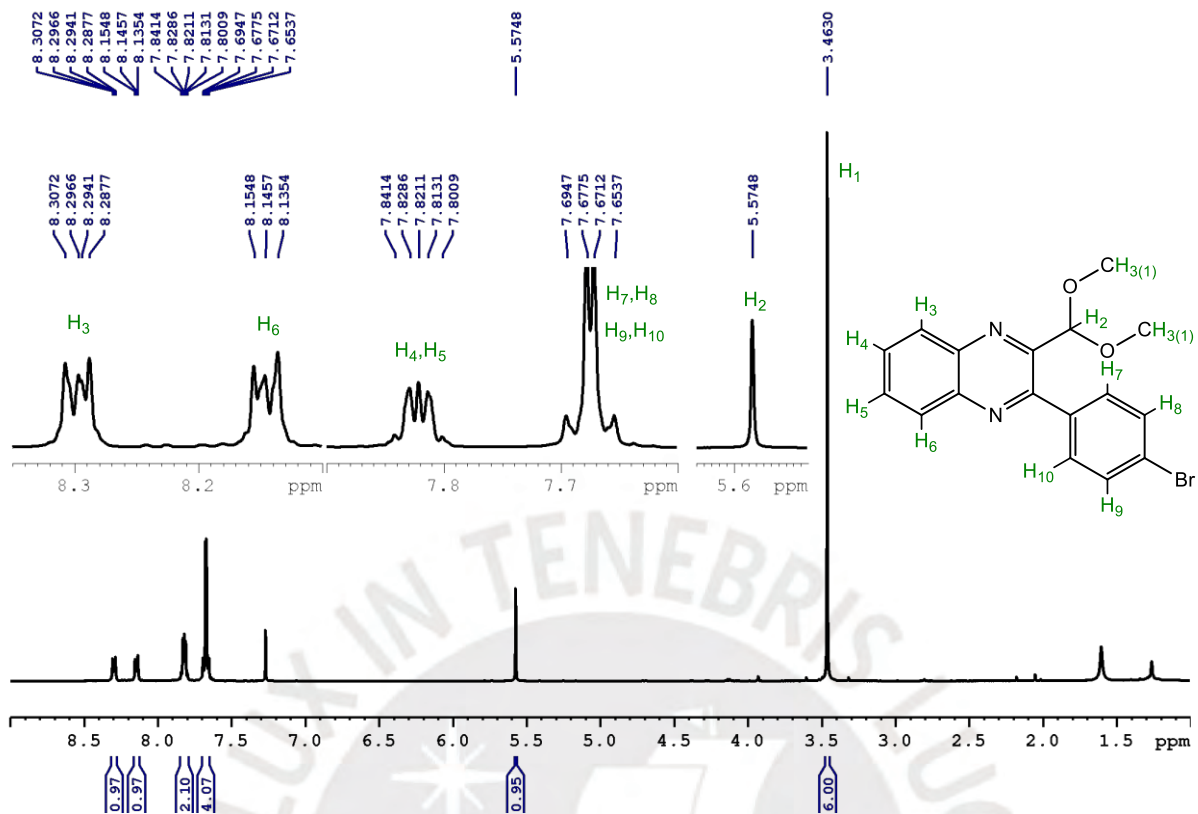


Figura 14. Espectro ^1H -RMN a 500 MHz de **I1** en CDCl_3 .

COSY de CG-011 en CDCl_3

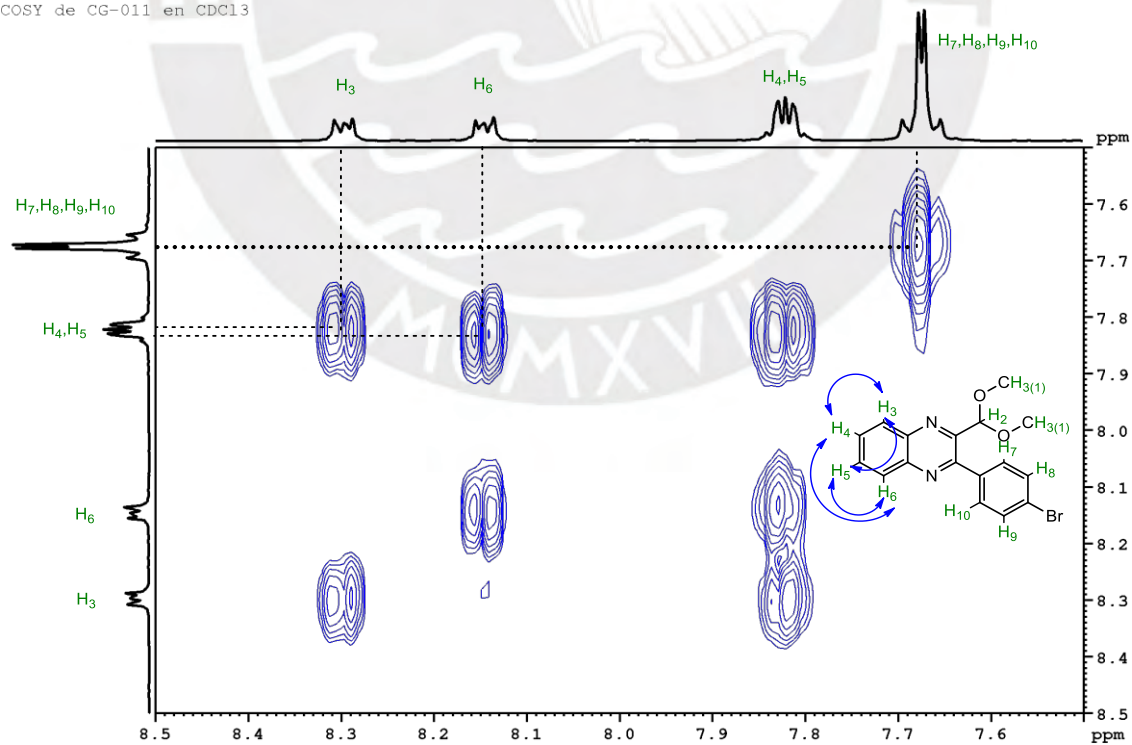


Figura 15. Espectro bidimensional ^1H - ^1H COSY RMN de la región aromática del espectro de **I1** en CDCl_3 .

Por otro lado, en el espectro de ^{13}C -RMN de **I1** (Figura 16) se observan catorce señales además de la señal del solvente (77 ppm). La señal más protegida a 54.4 ppm corresponde al grupo metilo (C_1) del metoxi, mientras que la señal a 101.5 ppm está asociada al carbono C_2 unido a los dos grupos metoxi. Estos carbonos sp^3 se encuentran desplazados hacia campos más bajos en los que suelen aparecer los alquilos (10-30 ppm) debido al efecto inductivo producido por los oxígenos y el heterociclo electrónicamente deficiente. Por otra parte, aquellas señales que aparecen en la región entre 120 y 160 ppm corresponden a los carbonos de los anillos aromáticos. De estas señales resaltan dos pares de picos de mayor intensidad que integran por dos pares de carbonos: C_{12} y C_{16} a 131.2 ppm y, C_{13} y C_{15} a 131.6 ppm, que, debido a la simetría que presenta el anillo del haluro de arilo, aparecen con el mismo desplazamiento.

De forma similar al análisis del espectro ^1H -RMN, para la asignación completa de señales se requirió de una técnica bidimensional, en este caso, ^1H - ^{13}C HSQC (Figuras 17 y 18) que muestra la correlación entre los acoplamientos heteronucleares de carbono e hidrógeno separados por un enlace. Las señales a 129.3 y 129.8 ppm presentan señales cruzadas con los hidrógenos H_6 y H_3 por lo que dichas señales corresponden a los carbonos C_8 y C_5 , respectivamente. Por otro lado, para las señales en el ^{13}C que no presenta señales cruzadas, lo cual implica que no tienen hidrógenos unidos por un enlace, su asignación fue posible teniendo en cuenta el efecto inductivo y el efecto de resonancia en los diferentes fragmentos de la molécula **I1**. Por ejemplo, los carbonos C_3 y C_{10} aparecen a campos más bajos (152.9 y 149.3 ppm) por el efecto inductivo producido por los nitrógenos de la pirazina y el sustituyente arilo; mientras que el C_{14} se encuentra más protegido y alejado del heterobiciclo atractor de electrones por lo que su señal aparece a campos más altos (123.9 ppm). En conclusión, después del análisis de los espectros RMN monodimensionales y dimensionales, y al contrastarlos con lo reportado en la literatura,⁵³ se puede confirmar la obtención del intermediario **I1**.

^{13}C -RMN de CG-011 en CDCl_3

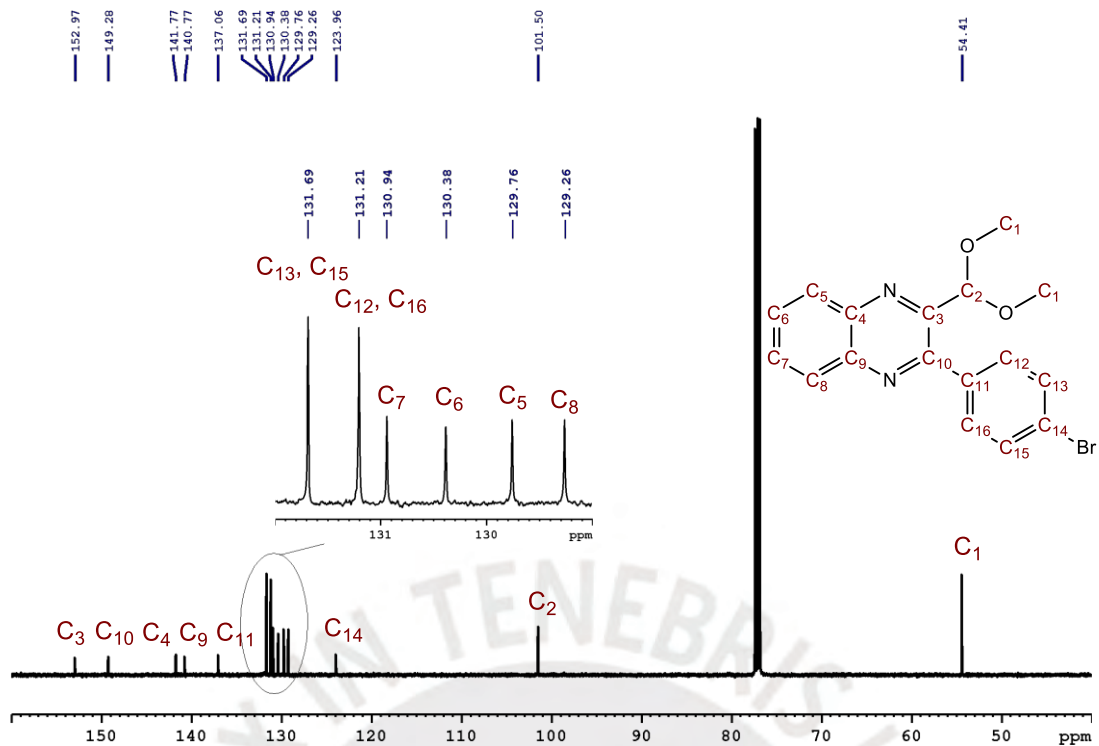


Figura 16. Espectro ^{13}C -RMN a 125 MHz de I_1 en CDCl_3 .

HSQC- RMN- CG-011 en CDCl_3

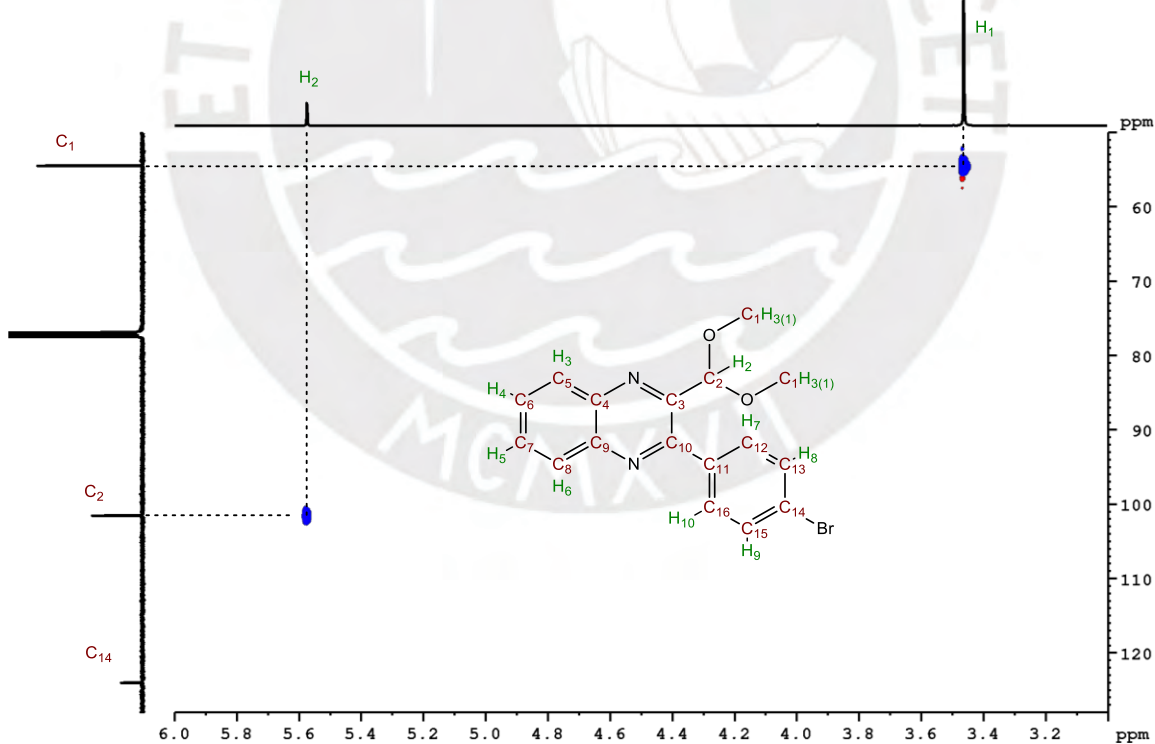


Figura 17. Espectro bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC RMN de la región saturada de I_1 en CDCl_3 .

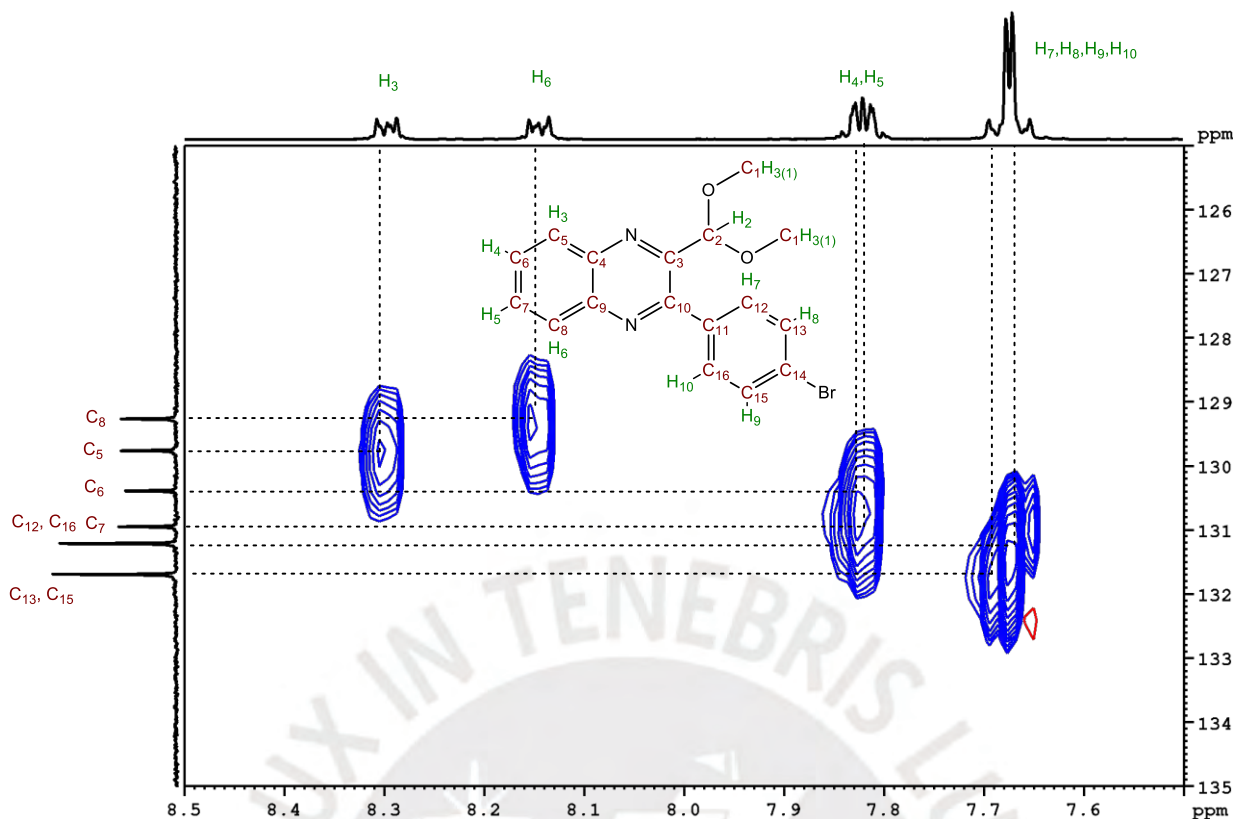


Figura 18. Espectro bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC RMN de la región aromática de **I1** en CDCl_3 .

6.1.2.3 Espectrometría de masas de alta resolución

En la Figura 19 se muestra el espectro de masas del compuesto **I1** con fórmula molecular $^{12}\text{C}_{17}^1\text{H}_{15}^{79}\text{Br}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2$ y masa molecular 358.0317 g/mol obtenido mediante HRMS. Este espectro muestra una señal intensa a 359.0396 m/z en modo positivo, la cual corresponde al ion aducto, con fórmula molecular $^{12}\text{C}_{17}^1\text{H}_{16}^{79}\text{Br}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2$, formado cuando **I1** gana un protón ($[\text{M}+\text{H}]^+$), que posee una masa de 359.0395 g/mol según lo calculado por el software del HRMS. También se observa otro pico a 361.0357 m/z con una intensidad similar, el cual correspondería también a la especie ($[\text{M}+\text{H}]^+$) pero con ^{81}Br . Estas señales se explican por el efecto isotópico del bromo, dado que los isótopos más estables de este elemento, ^{79}Br y ^{81}Br , presentan abundancias relativas similares, por lo que el pico molecular va acompañado de un segundo pico isotópico de prácticamente la misma intensidad, separado por dos unidades de masa. También se observan señales a 329.0184 y 296.9906 m/z, acompañados de un segundo pico que conserva el mismo patrón isotópico, las cuales corresponderían a los iones $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$

y $[M - 2(\text{CH}_3\text{O})]^+$, productos de la eliminación de uno o dos grupos metoxi de la molécula con un subsecuente reordenamiento para generar las estructuras indicadas en la Figura 19. Entonces, el análisis del espectro ha permitido confirmar la obtención de **I₁**.

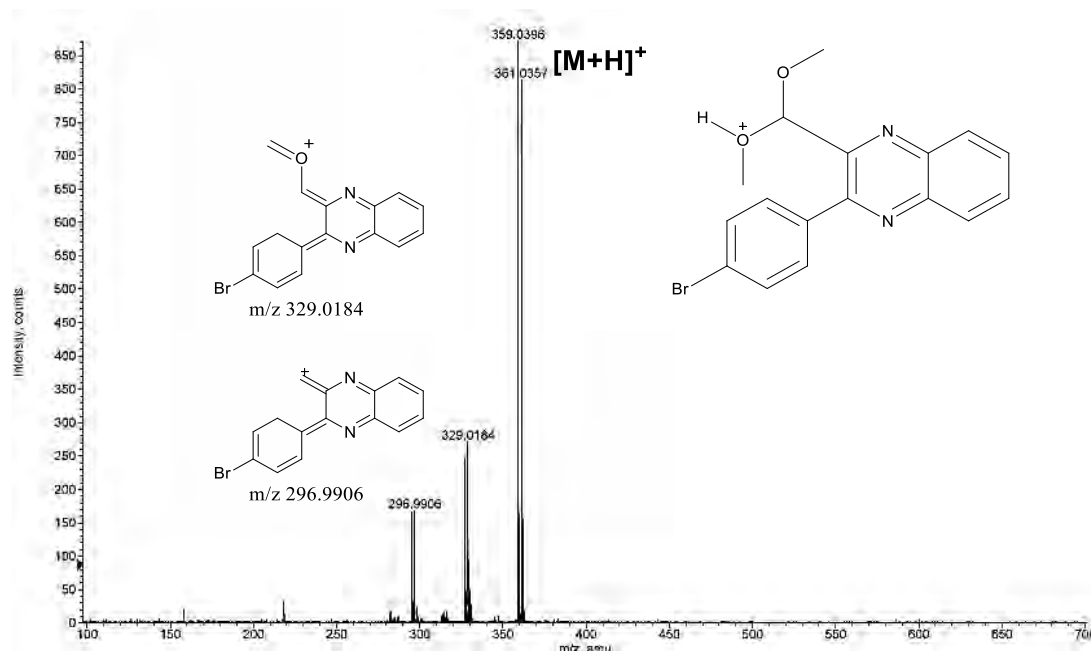


Figura 19. Espectro de HRMS en modo positivo de **I₁**.

6.2 Síntesis y caracterización de **I₂**

6.2.1 Síntesis

En este paso de la ruta sintética, el derivado formilado **I₂** se obtuvo a partir del acetal **I₁** mediante una reacción de desprotección ácida con ácido trifluoroacético (TFA) a temperatura ambiente y en ausencia de agua, tal como se muestra en la Figura 20.

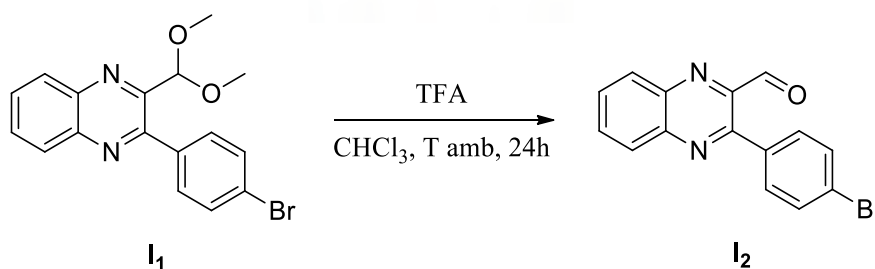


Figura 20. Síntesis de **I₂** en la primera etapa de la ruta sintética.

De acuerdo al mecanismo reportado por Li y colaboradores, la desacetilación mediada por TFA comienza con la formación del ion oxonio (A) como consecuencia de la pérdida de una molécula de metanol promovida por el ácido (Figura 21).⁶¹ Subsecuentemente, este ion es atacado nucleofílicamente por la base conjugada del TFA, lo que genera un éster de TFA hemiacetal (B). Este, a su vez, reacciona con el metanol liberado previamente para producir el aldehído (**I**₂) deseado, junto con una molécula de trifluoroacetato de metilo y una segunda molécula de metanol. A continuación, esta última reacciona con el TFA en el medio a través de una reacción de esterificación autocatalizada, generando una segunda molécula de trifluoroacetato de metilo.

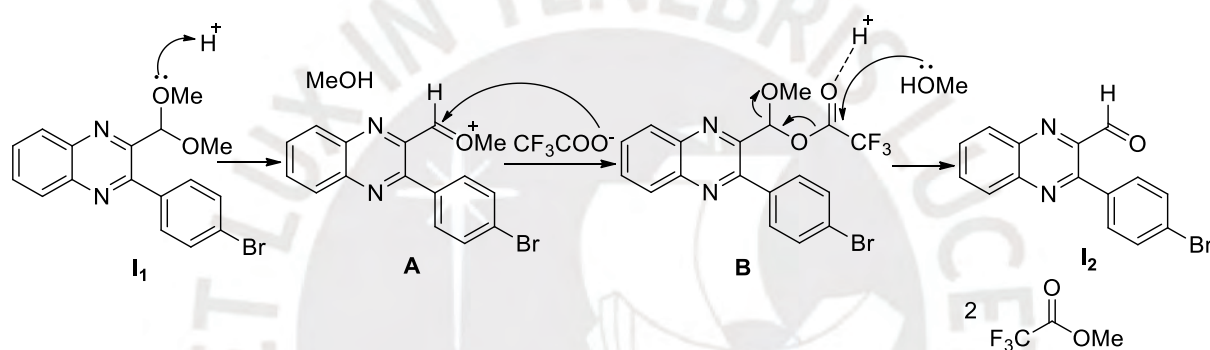


Figura 21. Propuesta de mecanismo de síntesis de **I**₂.

Por lo general, la desprotección de acetales ocurre mediante una hidrólisis catalizada por un ácido, por lo que, inicialmente se intentó desproteger el acetal bajo condiciones ácidas suaves con una solución de ácido clorhídrico 1.0 N en dioxano a 60° C, según lo reportado en la literatura para moléculas análogas.⁵³ En este caso, se observó que las condiciones descritas promovían la formación de otros subproductos, lo que dio a lugar a una mezcla compleja de la cual no se pudo aislar el **I**₂ mediante cromatografía en columna. Este resultado se reflejó en el espectro RMN del compuesto parcialmente aislado, el cual mostraba un mayor número de señales que las esperadas, las cuales no pudieron ser dilucidadas.

En contraste, cuando se modificaron las condiciones de reacción con TFA como el catalizador ácido y CHCl₃ como solvente no se observó la formación de muchos subproductos

y fue posible aislar el **I₂** por cromatografía en columna de sílica gel con un sistema de solventes hexano:acetato de etilo (6:1) como eluyente. El **I₂** fue colectado en forma de un sólido amarillo pálido de buena pureza.

La diferencia en los resultados observada para ambas condiciones de síntesis podría explicarse por el hecho de que en la desprotección con TFA en ausencia de agua, se forman dos ésteres de TFA a través de dos pasos distintos del mecanismo de desprotección previamente descrito, lo que hace que la reacción sea irreversible y genere menos subproductos.⁶¹ En contraste, en las hidrólisis de acetales catalizadas por ácido en presencia de agua, se establece un equilibrio entre las reacciones de formación del acetal y la desprotección, lo que podría generar la formación de más subproductos. Además, según lo observado en los pasos posteriores de la ruta sintética, es posible que el **I₂** y sus derivados sean sensibles al calentamiento, lo que podría haber favorecido la descomposición del mismo y la generación de más subproductos en la reacción en medio acuoso. Por esta razón, la reacción de desprotección se realizó a temperatura ambiente.

6.2.2 Caracterización

El intermediario **I₂** fue caracterizado por espectroscopía FT-IR, espectroscopía de resonancia magnética nuclear ¹H-RMN, ¹³C-RMN, ¹H-¹H COSY y ¹H-¹³C HSQC, y espectrometría de masas de alta resolución (HRMS).

6.2.2.1 Espectroscopía infrarroja

En el espectro FT-IR de **I₂** (Figura 22) se observa un pico intenso a 1709 cm⁻¹, característico del grupo carbonilo del aldehído, correspondiente a la vibración de estiramiento del enlace C=O. Esta banda se encuentra desplazada hacia menores números de onda en comparación con los valores reportados para los aldehídos (1720-1740 cm⁻¹), debido a la conjugación insaturada con la estructura heterocíclica, que provoca una deslocalización de los electrones π, reduciendo el carácter de doble enlace de C=O y generando que la absorción

ocurra a frecuencias más bajas. También se observan dos señales correspondientes al enlace C-H del aldehído a 2877 y 1399 cm^{-1} . La primera, de intensidad baja, corresponde a la vibración de estiramiento, mientras que la segunda, de intensidad media, a la vibración de flexión.

Por otra parte, alrededor de 3000 cm^{-1} también se observan pequeños picos correspondientes a los modos de vibración de los enlaces C-H sp^2 de los anillos aromáticos. Igualmente, se distinguen dos bandas de intensidad media a 1529 y 1589 cm^{-1} , asociadas a los estiramientos de los enlaces C=C aromáticos. Finalmente, las bandas intensas en el rango 675-900 cm^{-1} y 1068 cm^{-1} corresponden a las vibraciones de flexión fuera del plano de los enlaces C-H sp^2 y al estiramiento del enlace C-Br, respectivamente.

En el Anexo 2 se presenta la superposición de los espectros FT-IR de los intermediarios **I**₁ e **I**₂. Esta superposición muestra que ambos compuestos comparten similitudes estructurales por los ligeros desplazamientos en algunos de los picos de **I**₂ en comparación con los de **I**₁. Además, se observa la aparición de una nueva señal correspondiente al enlace carbonilo, así como la ausencia de picos de intensidad media en la región 3000-2800 cm^{-1} , que corresponden a los enlaces C-H sp^3 del acetal en el espectro de **I**₂, lo que indica que ha ocurrido la hidrólisis del acetal.

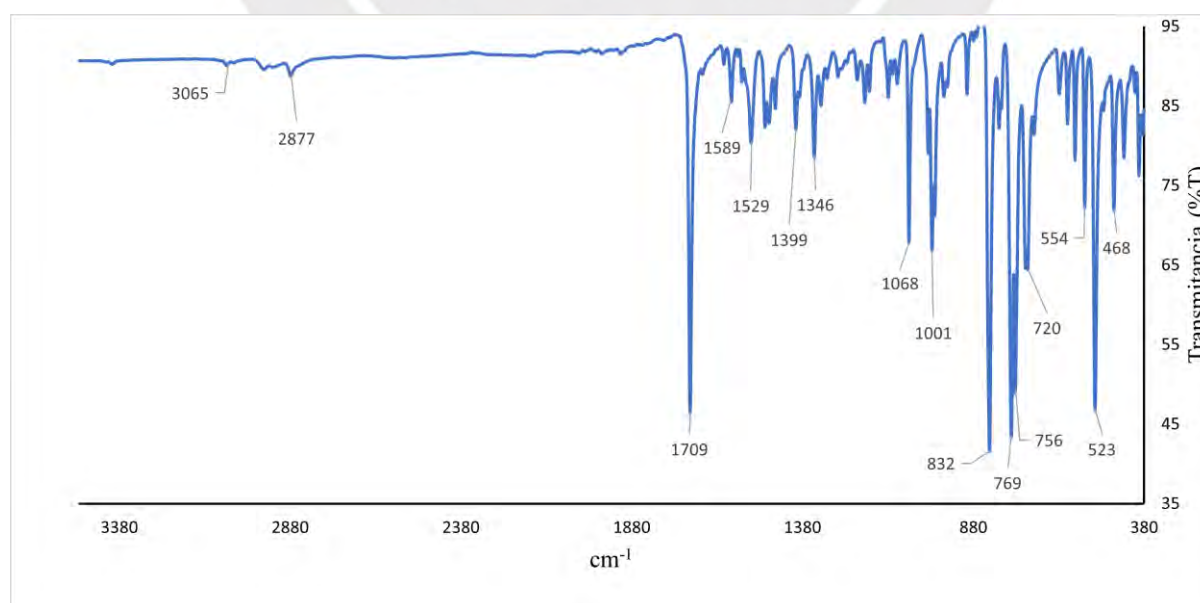


Figura 22. Espectro de absorción FT-IR de **I**₂.

6.2.2.2 Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

En la Figura 23 se muestra la numeración de los átomos de hidrógeno y carbono de la molécula **I₂**, utilizada para la asignación de señales.

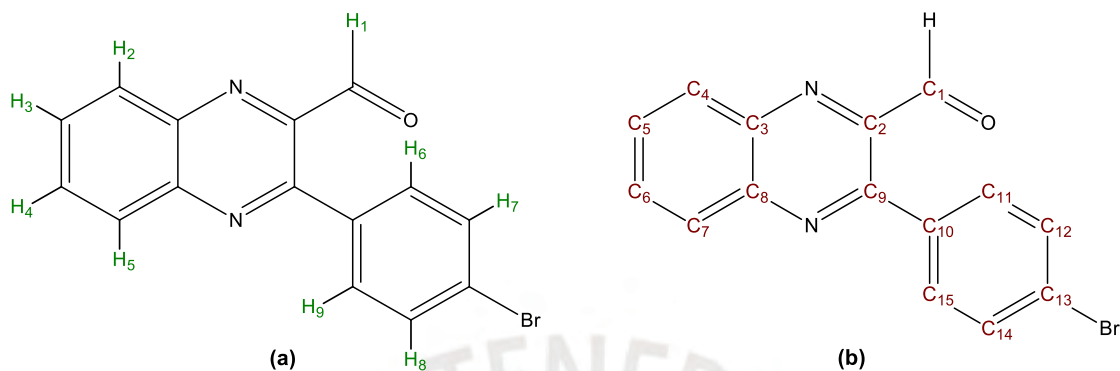


Figura 23. Numeración de átomos de (a) hidrógeno y (b) carbono utilizada para la asignación de las señales en los espectros de RMN para **I₂**.

El espectro de resonancia magnética nuclear ¹H-RMN del intermediario **I₂** (Figura 24) presenta señales en la región correspondiente a los protones aromáticos entre 7.5 y 8.5 ppm, junto con una señal singulete a 10.31 ppm, que representa un desplazamiento típico para el protón del aldehído. Entre los picos aromáticos, se distinguen dos señales dobletes a 8.30 y 8.20 ppm, correspondientes a los protones H₂ y H₅, respectivamente, desplazados hacia campos más bajos debido al efecto inductivo ejercido por el heterociclo. Asimismo, estas señales exhiben constantes de acoplamiento (*J*) de ~8.3 Hz, valor característico para los hidrógenos en posición orto, asociado al acoplamiento protón-protón con los hidrógenos H₄ y H₃, cuyas señales aparecen en 7.95 y 7.89 ppm en forma de multipletes, lo cual se evidencia en el espectro ¹H-¹H COSY (Figura 25).

Por otro lado, el par de dobletes de mayor integración a 7.68 y 7.58 ppm corresponde a los pares de hidrógenos H₆-H₉ y H₇-H₈, respectivamente, por la simetría en el haluro de arilo. Asimismo, estas señales exhiben constantes de acoplamiento *J* de ~8.4 Hz, correspondiente al acoplamiento de tipo orto entre H₆ y H₇, y H₈ y H₉, lo cual se evidencia en el espectro ¹H-¹H COSY (Figura 25).

En el Anexo 3 se muestra la comparación de los espectros ^1H -RMN de los intermediarios **I1** e **I2**. En este se observa que las señales de la región aromática del espectro de **I2** presenta desplazamientos hacia campos más bajos y una mejor resolución en comparación con lo observado en dicha zona para el espectro de **I1** (Figura 14), aunque los protones bencénicos de la estructura aromática no han sido modificados. Este efecto podría estar asociado al efecto inductivo y mesomérico negativos ejercidos por el grupo aldehído, que afecta la distribución de la densidad electrónica en los anillos aromáticos, generando variaciones en los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de los protones bencénicos. En esta comparación también se observa que el espectro de **I2** no presenta las señales de los hidrógenos alifáticos del acetal **I1**, lo que evidencia la obtención de **I2**.

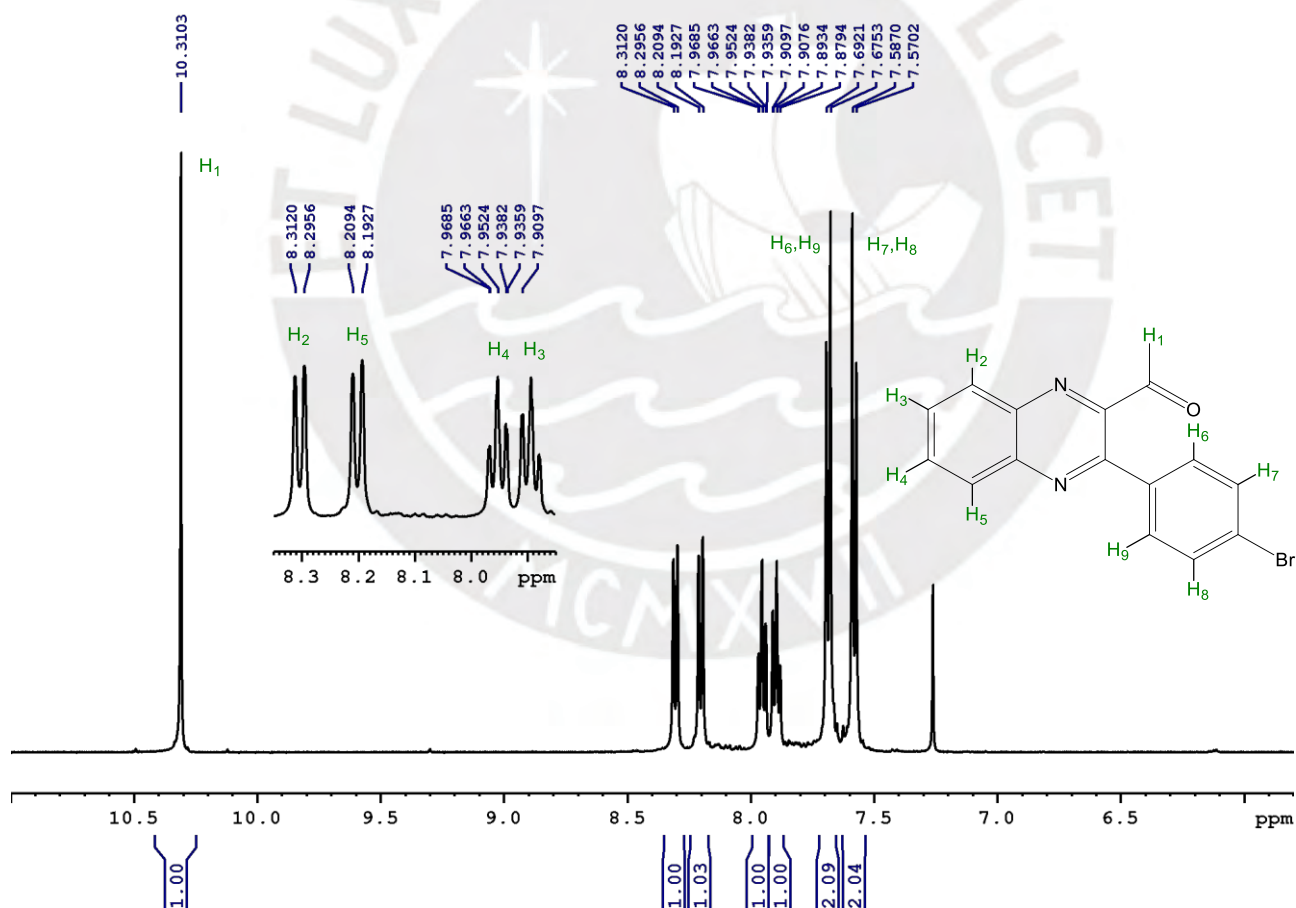


Figura 24. Espectro ^1H -RMN a 500 MHz de **I2** en CDCl_3 .

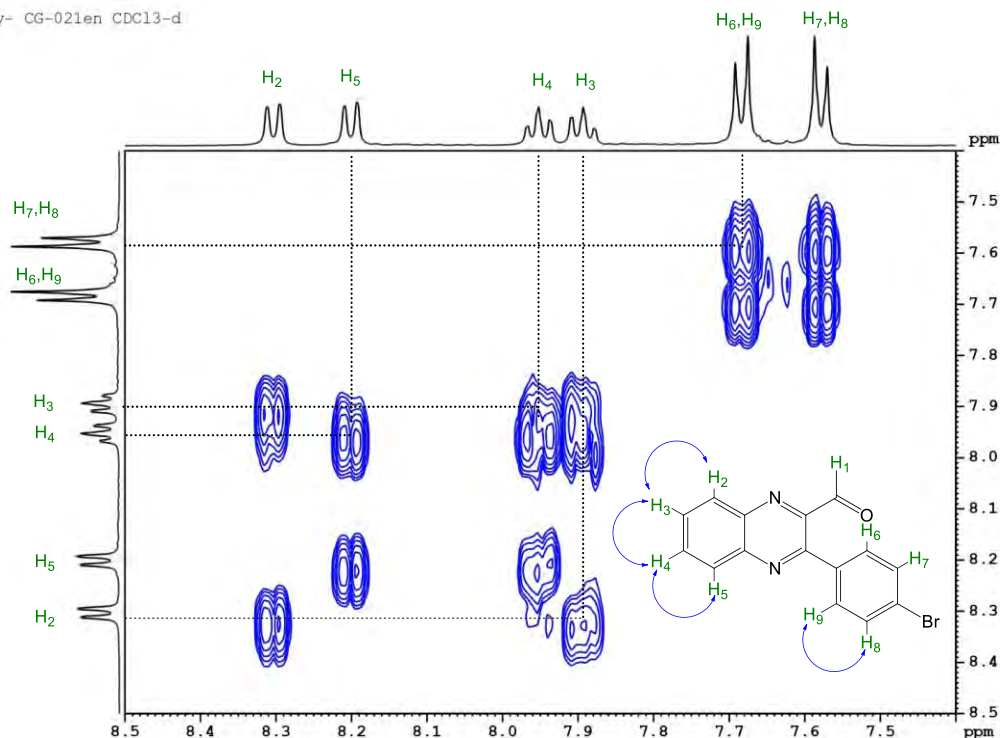


Figura 25. Espectro bidimensional ^1H - ^1H COSY RMN de la región aromática del espectro de **I₂** en CDCl_3 .

Por otro lado, en el espectro de ^{13}C -RMN de **I₂** (Figura 26) se observan doce señales, todas en la región correspondiente a los carbonos insaturados, como se esperaba. La señal más desplazada, a 191 ppm, corresponde al carbonilo del aldehído. En cuanto a los desplazamientos de las demás señales, son similares a los observados en el espectro de ^{13}C -RMN de **I₁**, debido a que presentan el mismo esqueleto aromático. Por ejemplo, las señales intensas a 131.9 y 131.4 ppm corresponden a los pares de carbonos C_{11} con C_{15} y C_{12} con C_{14} , respectivamente, debido a la simetría en el haluro de arilo mencionada anteriormente. Estas señales junto con las correspondientes a los carbonos unidos a protones fueron asignadas por la correlación observada en el espectro ^1H - ^{13}C HSQC de **I₂** (Figura 27). Esto también permitió diferenciar a las señales de los carbonos no protonados, que se encuentran desplazadas hacia campos más bajos, los cuales se asignaron teniendo en cuenta el efecto inductivo y efecto de mesomérico generado por los fragmentos de la molécula. Por ejemplo, los carbonos C_2 y C_9 se encuentran más desprotegidos por el efecto inductivo producido por los nitrógenos de la pirazina y el grupo

carbonilo; mientras que los carbonos del haluro de arilo, C₁₀ y C₁₃, se encuentran desplazados hacia campos más altos al estar más alejados de los grupos atractores de densidad electrónica.

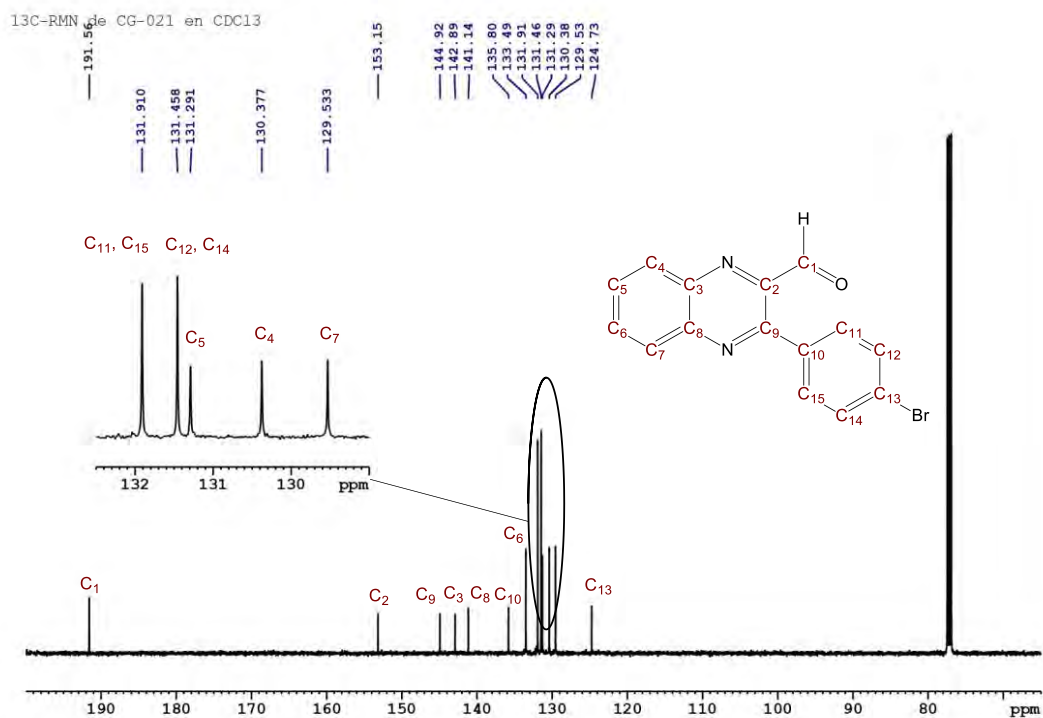


Figura 26. Espectro ¹³C-RMN a 125 MHz de I₂ en CDCl₃.

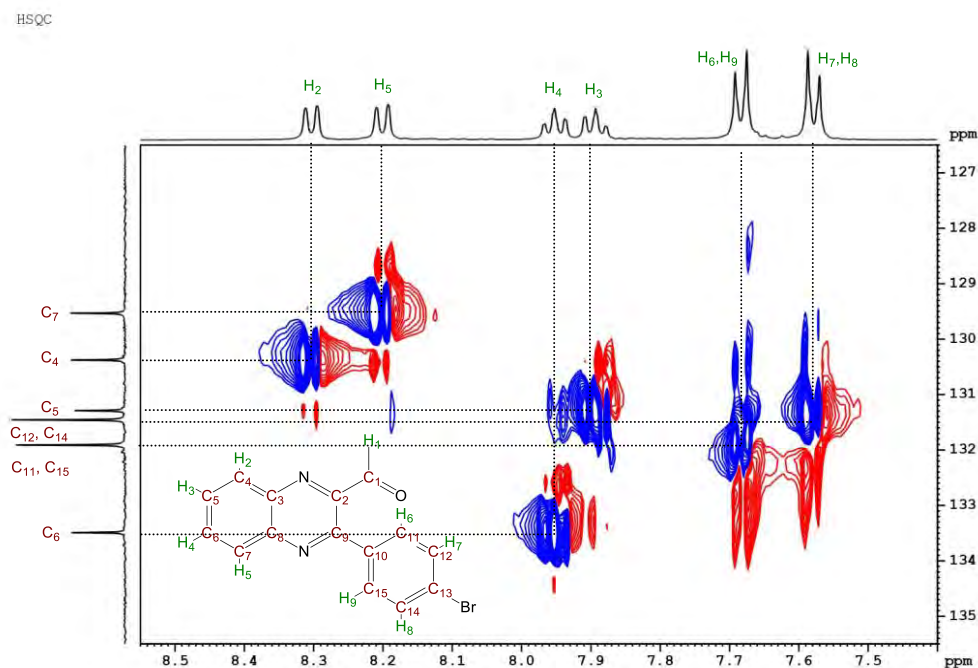


Figura 27. Espectro bidimensional ¹H-¹³C HSQC RMN de la región aromática de I₂ en CDCl₃

6.2.2.3 Espectrometría de masas de alta resolución

En la Figura 28 se muestra el espectro de masas en modo positivo del compuesto **I₂**, con fórmula molecular $^{12}\text{C}_{15}^{1}\text{H}_9^{79}\text{Br}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}$ y masa molecular 311.9893 g/mol, obtenido mediante HRMS. Este espectro presenta una señal intensa a 312.9989 m/z, que corresponde al ion aducto, con fórmula molecular $^{12}\text{C}_{15}^1\text{H}_{10}^{79}\text{Br}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}$, formado cuando **I₂** gana un protón ($[\text{M}+\text{H}]^+$), con una masa de 312.9976 g/mol, según lo calculado por el software del HRMS. Además, se observa el patrón isotópico del bromo, similar al registrado en el espectro de **I₁**, ya que aparece un segundo pico con una intensidad similar y una diferencia de dos unidades de m/z, a 314.9948 m/z, correspondiente al ion con ^{81}Br . De igual forma, se observa dos picos a 351.0438 m/z, que corresponderían al ion $[\text{M} + \text{K}]^+$ y que conservan el mismo patrón isotópico. Además, se observa un pico más intenso a 282.2760 m/z, que corresponde al ion estable generado tras la escisión del enlace entre el carbono alfa y el carbono del carbonilo. En conclusión, el análisis del espectro confirma la obtención de **I₂**.

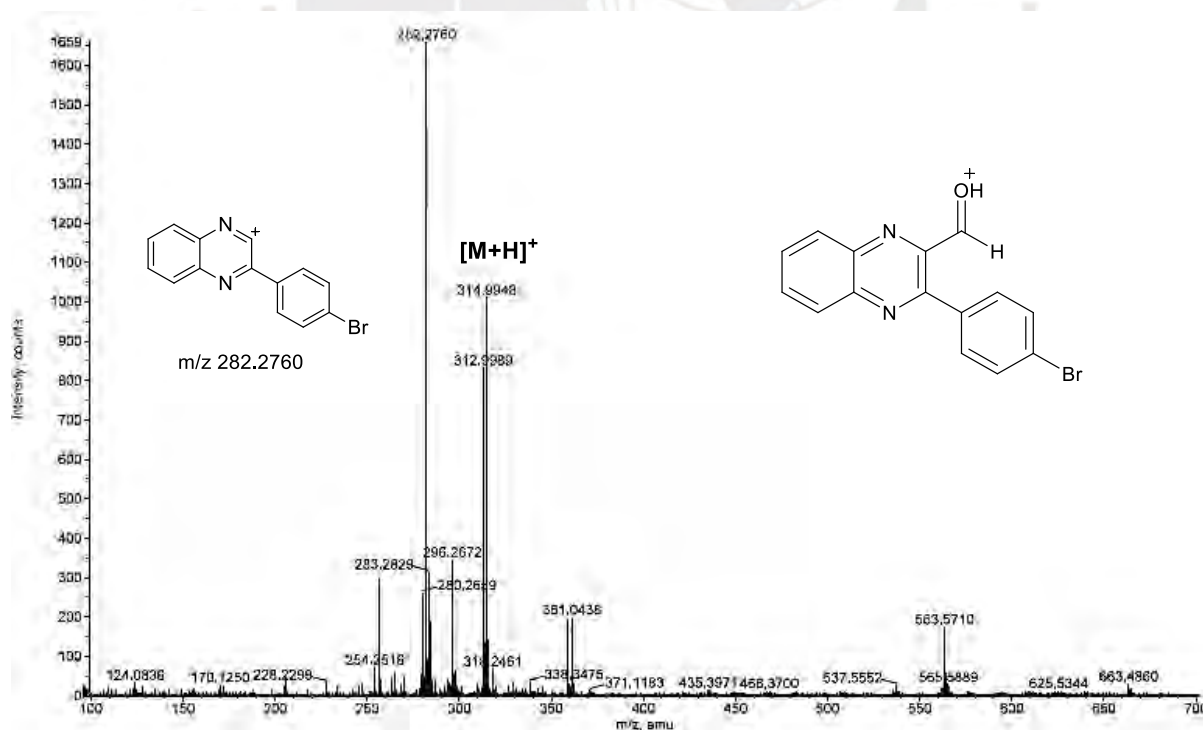


Figura 28. Espectro de HRMS en modo positivo de **I₂**.

6.3 Síntesis y caracterización de L₁

6.3.1 Síntesis

En la segunda etapa de la ruta sintética, se buscó obtener ligandos bidentados capaces de formar un anillo quelante de cinco miembros con el rutenio. En ese sentido, el ligando L₁ se sintetizó mediante la oxidación del grupo aldehído de I₂ utilizando Ag₂O como agente oxidante (Figura 29), generado *in situ* por la adición de soluciones de AgNO₃ y NaOH en exceso, lo que se evidenció por la formación inmediata de una suspensión de color negro. En condiciones básicas fuertes (pH > 10), se favorece la oxidación del aldehído a ácido carboxílico, mientras que el óxido de plata (I) se reduce a plata metálica. El óxido de Ag(I) actúa como un agente oxidante débil altamente selectivo para la oxidación de aldehídos, sin afectar los enlaces dobles C=C ni otros grupos funcionales sensibles a la oxidación.⁶² Este comportamiento se confirmó al no observarse la formación de N-óxidos ni la ruptura de los anillos aromáticos en la caracterización posterior.

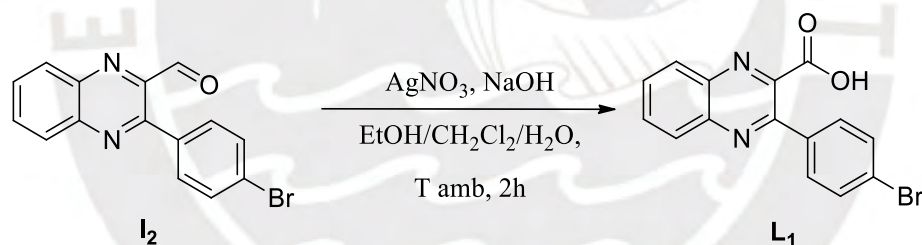


Figura 29. Síntesis del ligando L₁.

La reacción es rápida y eficiente, pero para asegurar la conversión completa del aldehído, se dejó reaccionar por dos horas. La suspensión de óxido de plata que no reaccionó y la plata reducida fueron removidos por filtración sobre un bloque de celita, lo que permitió separar las partículas inorgánicas finas de la fase líquida. El bloque de celita se lavó con un poco de etanol y éter etílico, ya que el producto es soluble en dichos solventes. Posteriormente, el filtrado se acidificó con HCl concentrado para generar el ácido carboxílico, el cual es insoluble en agua, permitiendo así su separación por precipitación. El sólido blanco generado se filtró, se lavó con

abundante agua y se secó en la estufa a 40 °C. El producto fue obtenido con buen rendimiento (95%) y no requirió purificación.

6.3.2 Caracterización

El compuesto **L1** fue caracterizado por espectroscopía FT-IR y espectroscopía de resonancia magnética nuclear ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, ^1H - ^1H COSY y ^1H - ^{13}C HSQC.

6.3.2.1 Espectroscopía infrarroja

En el espectro FT-IR de **L1** (Figura 30), se destacan principalmente dos bandas relevantes correspondientes a los enlaces del grupo carboxilo. La primera es una banda amplia y de baja intensidad, ubicada entre 3500-2700 cm^{-1} , centrada alrededor de 3070 cm^{-1} , correspondiente al estiramiento del enlace O-H. La segunda es una banda intensa asociada al estiramiento del enlace carbonilo, situada a 1721 cm^{-1} . La baja intensidad de la banda de O-H y su desplazamiento hacia menores frecuencias, en comparación con los valores típicos para los ácidos carboxílicos, se debe a los fuertes enlaces puente de hidrógeno intermoleculares que forman los ácidos carboxílicos al asociarse entre sí como dímeros, así como al efecto mesomérico. Además, se observa las señales correspondientes a la vibración de estiramiento del enlace C-O y la vibración de flexión del enlace O-H a 1220 cm^{-1} y 1410 cm^{-1} , respectivamente. Esto confirmaría la obtención del derivado ácido carboxílico **L1**.

Por otro lado, en el Anexo 4 se muestra la superposición de los espectros FT-IR de **I2** e **L1**, donde se pueden identificar las mismas señales, aunque con ligeros desplazamientos, en las regiones 1400-1600 cm^{-1} y 500-1200 cm^{-1} . Estas señales corresponden a las vibraciones de estiramientos asimétricos y asimétricos asociadas a los enlaces C=C, C=N (1537 cm^{-1}) y C-H de los anillos aromáticos, así como a la vibración de estiramiento del enlace C-Br a 1069 cm^{-1} , lo que confirma que la estructura aromática no sufrió alteraciones durante la oxidación.

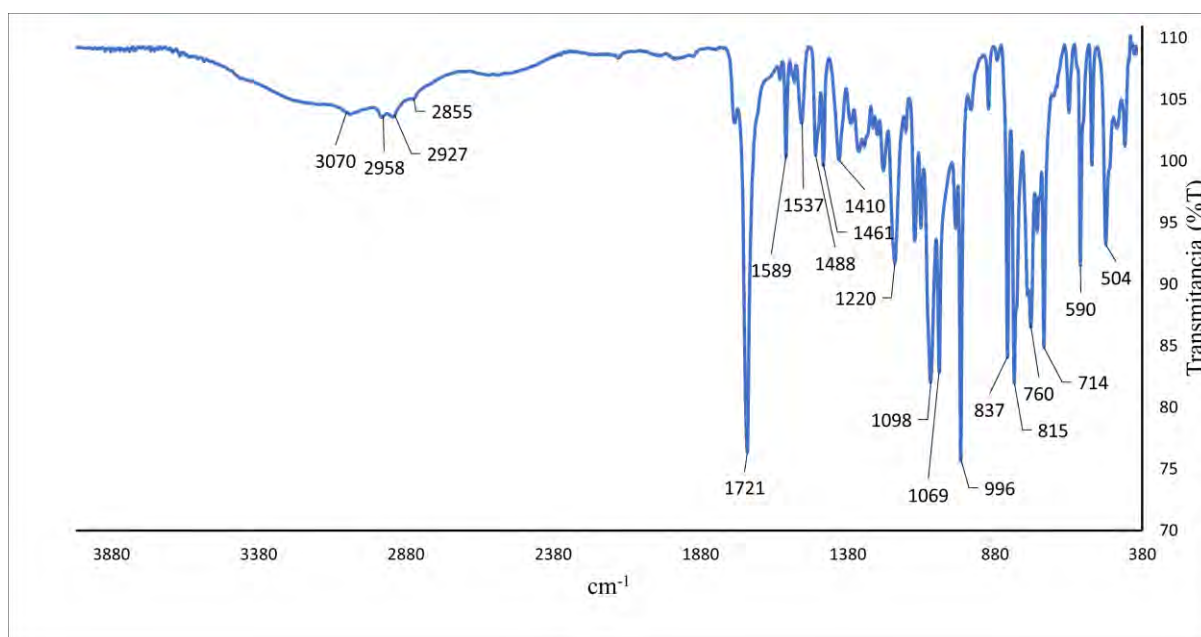


Figura 30. Espectro de absorción FT-IR de **L₁**.

6.3.2.2 Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

En la Figura 31 se muestra la numeración de los átomos de hidrógeno y carbono de la molécula **L₁**, utilizada para la asignación de señales.

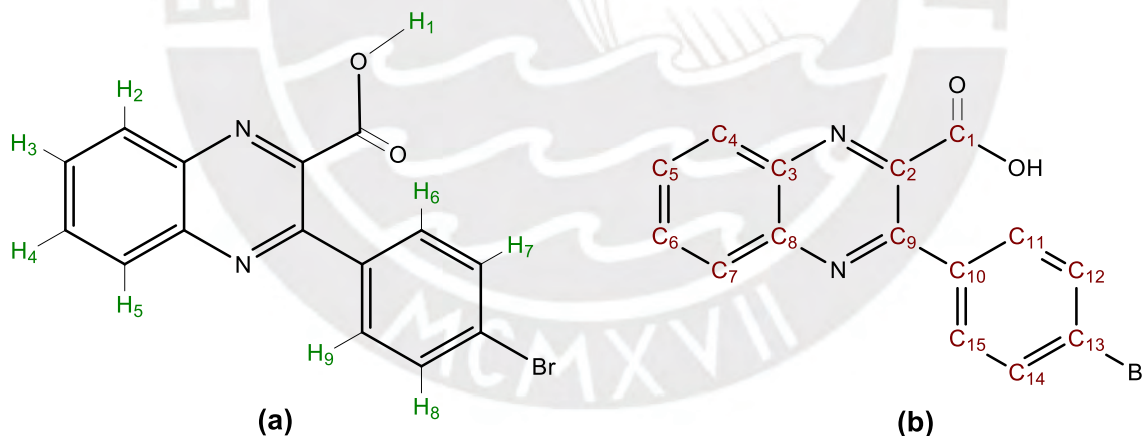


Figura 31. Numeración de átomos de (a) hidrógeno y (b) carbono utilizada para la asignación de las señales en los espectros de RMN para **L₁**.

El espectro de resonancia magnética nuclear ^1H -RMN de ligando **L₁**, mostrado en la Figura 32, presenta señales correspondientes al compuesto únicamente en la región aromática entre 7.7 y 8.3 ppm. Además, se observa la desaparición de la señal del protón del aldehído, lo

que confirmaría la oxidación de **I**₂; sin embargo, tampoco se identifica la señal del protón del ácido carboxílico. Esta ausencia podría estar asociada con el intercambio de protones con deuterio, y la formación de enlaces de hidrógeno con las moléculas de agua residual que provocan que las señales de los protones intercambiables sean más difusas y difíciles de detectar por ¹H-RMN.

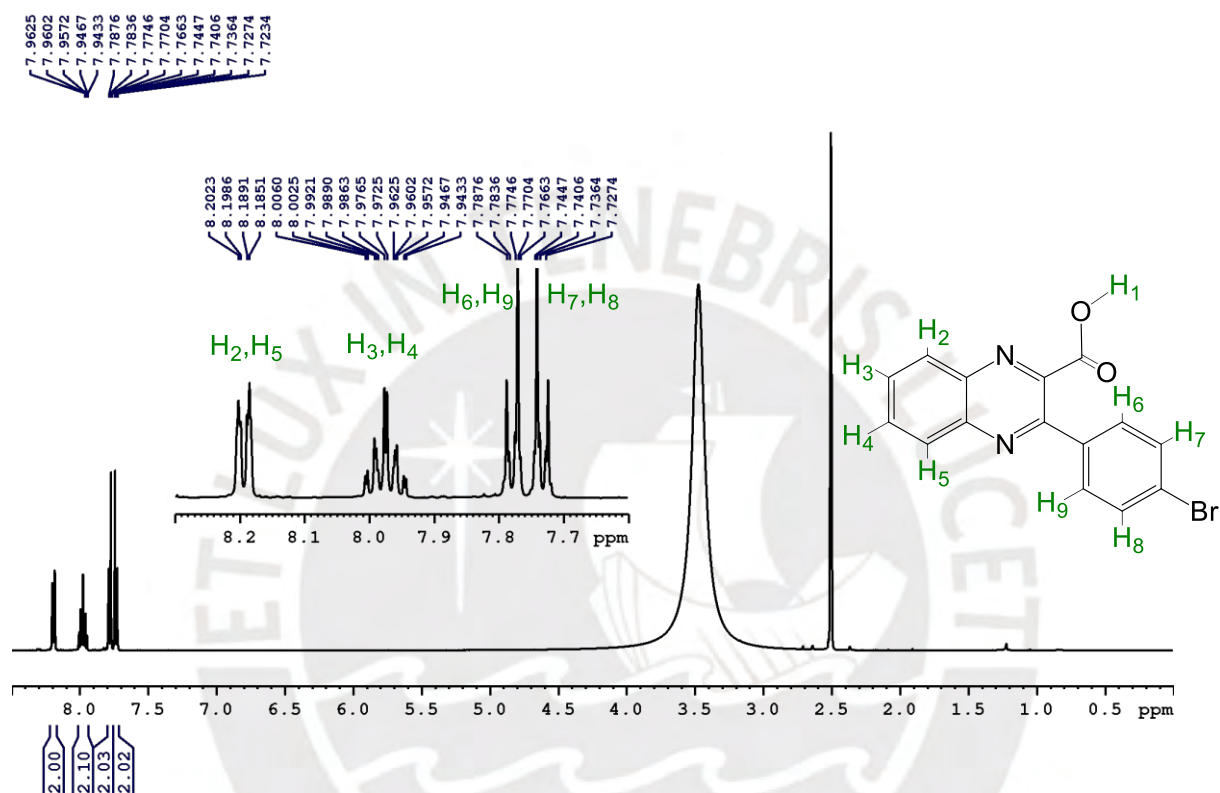


Figura 32. Espectro ¹H-RMN a 500 MHz de **L**₁ en DMSO-d₆.

Cabe señalar que la reacción de oxidación se realizó en medio acuoso y el producto se lavó con agua, lo que explica la señal ancha y pronunciada de las moléculas de agua residual alrededor de 3.5 ppm, a pesar de haber secado el compuesto por varios días al vacío. Además, aunque el DMSO deuterado se utiliza como solvente anhidro, siempre puede contener pequeñas cantidades de agua debido a su alta afinidad por la humedad.

En la zona aromática, el espectro muestra similitud con el de **I**₂, ya que ambos compuestos presentan el mismo esqueleto aromático. No obstante, en el caso de **L**₁, las señales presentan desplazamientos hacia campos más bajos, tienen menor resolución y se observan como

multipletes. Es relevante señalar que el espectro de **L1** se obtuvo en DMSO-d₆, mientras que el de **I2** se obtuvo en CHCl₃, lo que podría explicar las diferencias observadas en desplazamientos químicos y los acoplamientos, debido a las interacciones con el solvente y la diferencia en viscosidad.

Las señales de mayor integración a 7.72 y 7.77 ppm corresponden a los pares de protones del haluro de arilo (H₆, H₉, y H₇, H₈), que, aunque exhiben cierta simetría, se muestran como señales similares a dos dobletes, pero con más picos. Esto sugiere que dichos hidrógenos podrían interactuar con el grupo carboxílico, formando puentes de hidrógeno, lo que podría contribuir a la pérdida parcial de la simetría en el anillo y generar un acoplamiento más complejo. De manera similar, los protones del anillo bencénico de la quinoxalina muestran señales superpuestas en forma de multipletes. Las señales de los hidrógenos más desprotegidos (H₂ y H₅), debido a su cercanía con los nitrógenos de la pirazina, ya no se presentan como dobletes y están casi superpuestos a 8.19 ppm, mientras que los hidrógenos H₃ y H₄ se encuentran completamente solapados a 7.96 ppm. Esto podría explicarse por un efecto inductivo y mesomérico pronunciado debido al grupo carboxílico, que aumenta su capacidad para aceptar electrones. La asignación de los protones se puede corroborar mediante la correlación entre los acoplamientos homonucleares de protones mostrada en el espectro ¹H-¹H COSY (Figura 33).

Por otro lado, en el espectro de ¹³C-RMN de **L1** (Figura 34) se observan trece señales, todas correspondientes a carbonos con hibridación sp². La señal más desplazada hacia campos bajos corresponde al carbono del grupo carboxilo, mientras que las demás señales se asignan a los carbonos de los anillos aromáticos. La detección de un pico a 167.7 ppm, atribuible al carboxilo, y la ausencia de la señal del aldehído a 191.5 ppm, confirma la oxidación de **I2**.

En la región aromática se distinguen dos señales de mayor intensidad, cada una integrando para dos carbonos, a 130.6 y 131.6 ppm, que corresponden a los carbonos C₁₁, C₁₅ y C₁₂, C₁₄, respectivamente, debido a la simetría en el haluro de arilo.

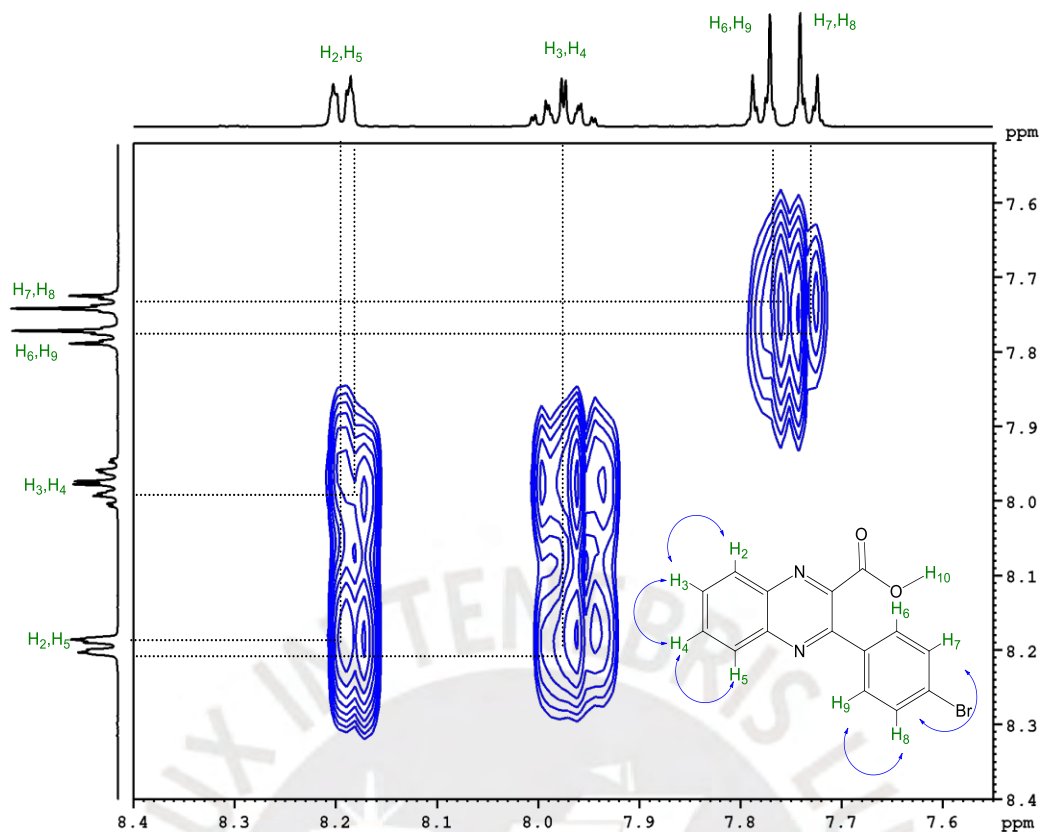


Figura 33. Espectro bidimensional ^1H - ^1H COSY RMN de la región aromática del espectro de L_1 en DMSO-d_6 .

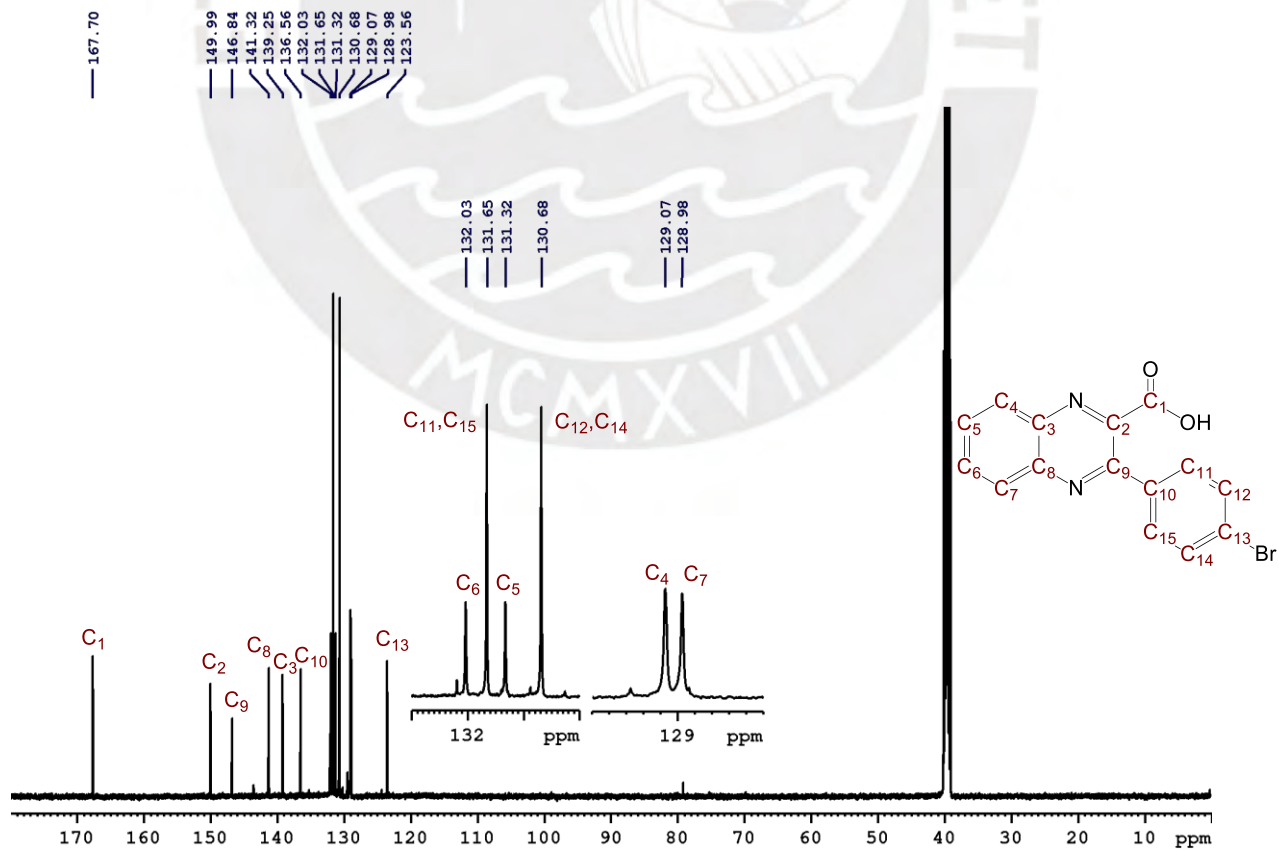


Figura 34. Espectro ^{13}C -RMN a 125 MHz de L_1 en DMSO-d_6 .

La asignación completa de las señales del espectro se realizó utilizando la técnica bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC (Figura 35), que permitió correlacionar cada señal de carbono con los protones previamente asignados en los espectros de ^1H -RMN y ^1H - ^1H COSY, lo que facilitó también la identificación de las señales correspondientes a los carbonos no protonados. Por ejemplo, las señales entre 128 y 130 ppm presentan correlaciones cruzadas con los protones H_2 y H_5 , lo que indica que corresponden a los carbonos C_4 y C_7 , respectivamente; mientras que las señales a 131.3 y 132 ppm se correlacionan con los hidrógenos H_3 y H_4 , lo que asigna a los carbonos C_5 y C_6 .

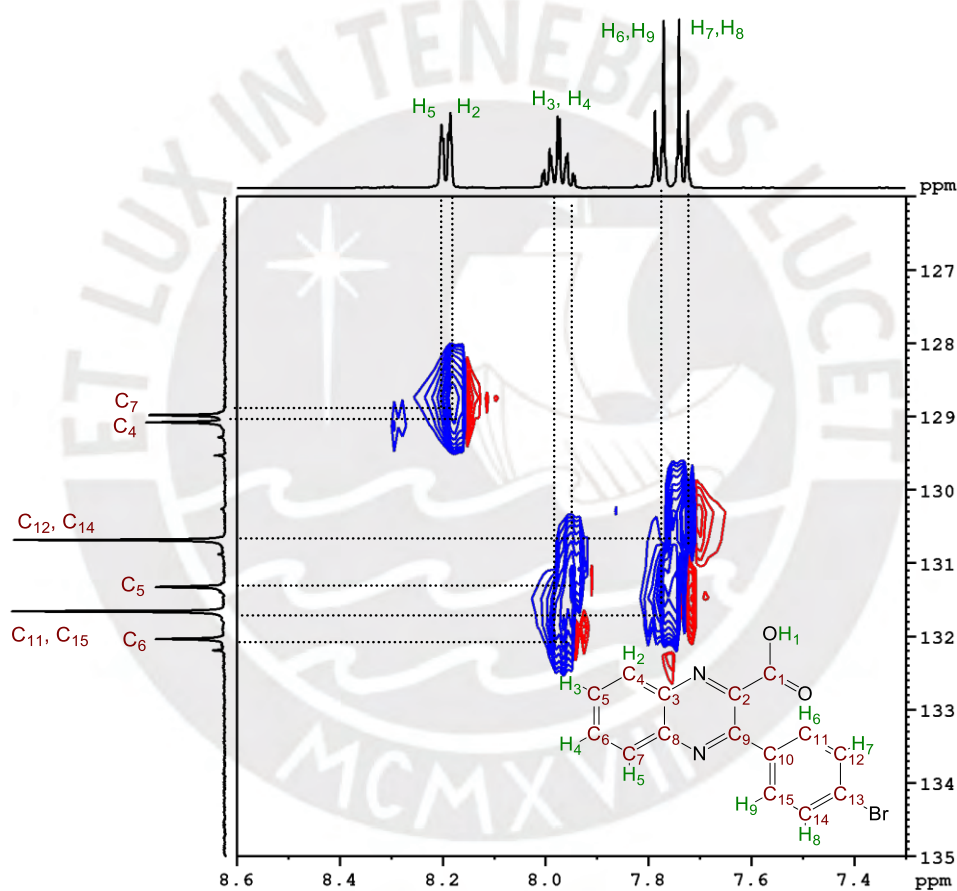


Figura 35. Espectro bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC RMN de L_1 en DMSO-d_6 .

Por otro lado, los carbonos no protonados se encuentran en campos más bajos debido a su proximidad a grupos atractores de densidad electrónica, como los átomos de nitrógeno y el grupo carboxílico, con excepción del carbono unido al bromo, que, al no estar cerca de dichos grupos, es el más protegido, apareciendo a 123.5 ppm.

6.4 Síntesis y caracterización de L₂

6.4.1 Síntesis

El ligando L₂ fue sintetizado mediante la reducción del grupo aldehído de I₂ a su forma hidroxilo utilizando 0,4 equivalentes de NaBH₄ en metanol anhidro (Figura 36). En esta reacción de reducción, común en síntesis orgánica, el ion BH₄⁻ actúa como agente de transferencia de hidruros hacia el grupo carbonilo, generando un alcohol.

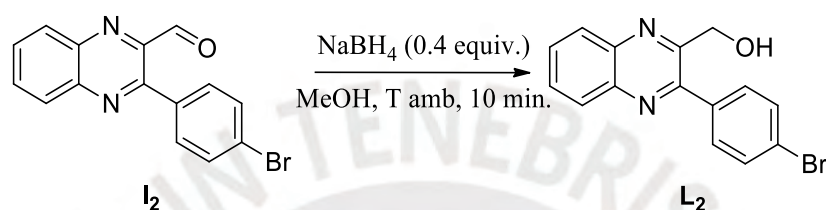


Figura 36. Síntesis del ligando L₂.

Inicialmente, se probó la reacción utilizando una cantidad mayor de equivalentes del agente reductor (1-10 equivalentes), donde, se observó que se generaba un producto amarillo. En un principio, se asumió que este compuesto correspondía al alcohol deseado, ya que en el análisis por TLC se detectó como producto mayoritario. Por lo tanto, se buscó aislar dicho compuesto mediante cromatografía en columna; sin embargo, esto no fue posible, ya que este tendía a descomponerse al evaporar el solvente de las fracciones colectadas, lo que impidió su caracterización por ¹H-RMN.

En el intento de aislar este producto, se exploró la reacción de reducción en una mezcla de THF-H₂O (3:0,1 mL) con 5 equivalentes de NaBH₄ a temperatura ambiente, basándose en el método reportado por Zeynizadeh y Behyar.⁶³ Mediante este método, se pudo aislar un sólido amarillo-naranja por cromatografía en columna con el sistema hexano-éter etílico 5:3 (v/v), y se logró caracterizar mediante ¹H-RMN. Esto permitió concluir que el producto obtenido mayoritariamente bajo estas condiciones de reacción no era el producto deseado (L₂), sino una

versión más reducida, una 1,2-hidroxiquinolina, en la cual el enlace C=N con menor impedimento estérico de la pirazina, se había reducido.

Es probable que la sal reductora sea más soluble en la mezcla THF-H₂O, más polar que el metanol, lo que facilita la transferencia de electrones y favorece la reducción del enlace C=N. Asimismo, se ha reportado que la reducción del anillo pirazínico de la quinoxalina ocurre en presencia de sustituyentes atractores de electrones, generando una mezcla de 1,2 y 1,4-hidroquinoxalinas.⁶⁴ En consecuencia, la reducción del enlace C=N del heterociclo podría haberse favorecido por la cercanía al grupo aldehído, que actúa como un atractor electrónico, propiciando el ataque nucleofílico del hidruro.

Con base en esos resultados, se decidió reducir considerablemente el número de equivalentes del agente reductor, a 0.4 equivalentes en metanol. A pesar de este ajuste, también se generó este subproducto más reducido, pero en menor proporción al compuesto deseado **L**₂, el cual pudo ser aislado como un sólido blanco puro por cromatografía en columna sobre sílica gel, utilizando como eluyente mezclas de hexano-éter etílico 5:3 (v/v) o acetato de etilo-hexano 1:7 (v/v), con rendimiento del 85%.

6.4.2 Caracterización

El compuesto **L**₂ fue caracterizado por espectroscopía FT-IR, espectroscopía de resonancia magnética nuclear ¹H-RMN, ¹³C-RMN, ¹H-¹H COSY y ¹H-¹³C HSQC, y HRMS.

6.4.2.1 Espectroscopía infrarroja

En el espectro FT-IR de **L**₂ (Figura 37) se observa una señal amplia por encima de los 3000 cm⁻¹, correspondiente al modo de vibración por estiramiento del enlace O-H del grupo hidroxilo. Esta señal presenta una amplitud considerable y se desplaza a frecuencias menores a las esperadas para un alcohol, debido a la formación de enlaces de hidrógeno, tanto intermoleculares como intramoleculares. Estas interacciones restringen la libertad de movimiento del enlace, lo que provoca un cambio en la frecuencia de absorción y un

ensanchamiento de la señal. También se observa una señal a 1033 cm^{-1} , correspondiente al estiramiento del enlace C-O del alcohol primario. Asimismo, se observan señales ligeramente más intensas a $2942\text{ (v}_{\text{as}})$, $2965\text{ (v}_{\text{s}})$, asociadas a las vibraciones de estiramientos asimétrico y simétrico, respectivamente, y una señal a 1480 cm^{-1} , correspondiente a la vibración de flexión de los enlaces C-H del metileno. Además, se observan señales pequeñas en el rango $3020\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$, superpuestas por la señal del OH, que se asocian a las vibraciones de estiramiento de los enlaces C-H sp^2 aromáticos.

En el Anexo 5 se presenta la superposición de los espectros FT-IR de los compuestos **L₂** y **I₂**, donde se aprecia que la principal diferencia entre ambos espectros es la ausencia de la señal de la señal del carbonilo y la aparición de la señal amplia del grupo hidroxilo en **L₂**, lo que confirma la reducción del aldehído. Asimismo, el resto de señales permanecen similares, aunque con pequeños desplazamientos, tal como se esperaba, dado que ambos compuestos presentan el mismo armazón aromático.

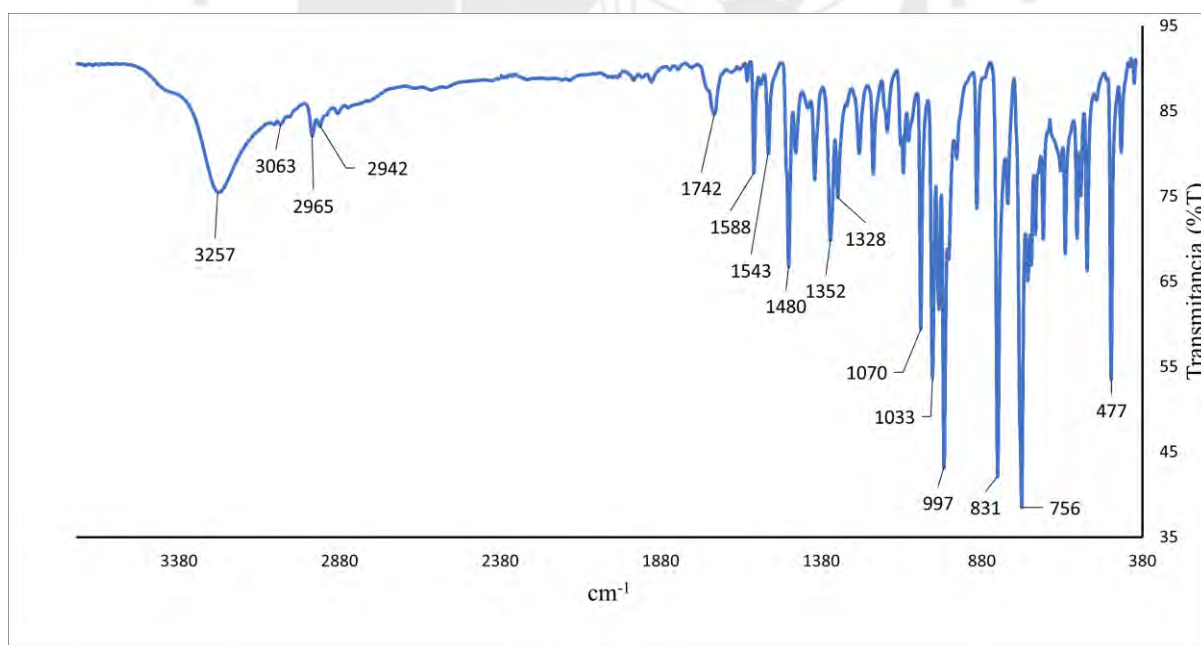


Figura 37. Espectro de absorción FT-IR de **L₂**.

6.4.2.2 Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

En la Figura 38 se muestra la numeración de los átomos de hidrógeno y carbono de la molécula **L2**, utilizada para la asignación de señales.

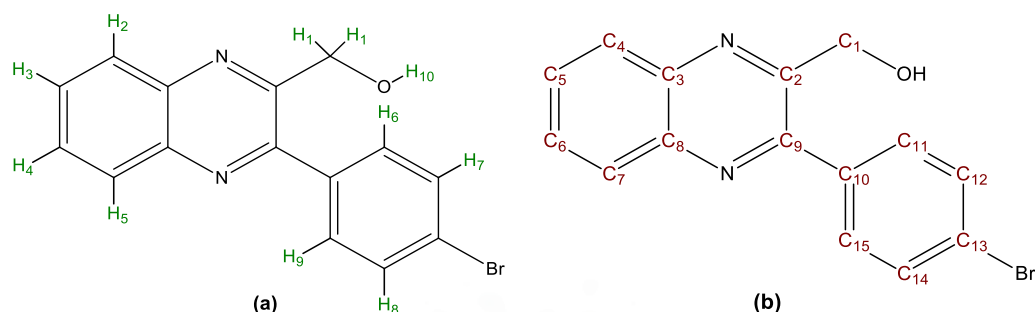


Figura 38. Numeración de átomos de (a) hidrógeno y (b) carbono utilizada para la asignación de las señales en los espectros de RMN para **L2**.

En la Figura 39 se presenta el espectro de resonancia magnética nuclear ¹H-RMN del compuesto **L2**, en el que se pueden observar señales tanto en la región saturada como en la aromática. En la región alifática, el doblete a 4.91 ppm (J~4.7 Hz) corresponde a los dos hidrógenos sp³ (H₁) del metileno, desplazado hacia campos bajos debido a la desprotección provocada por el efecto inductivo del oxígeno y el heterociclo electrónicamente deficiente, mientras que el triplete a 4.53 ppm (J~4,7 Hz) corresponde al hidrógeno del hidroxilo (H₁₀). El acoplamiento inusual entre estos hidrógenos, evidenciado en el espectro bidimensional ¹H-¹H COSY (Figura 40), se asocia con la formación de enlaces puente de hidrógeno intermoleculares e intramoleculares. A concentraciones altas, se forma una red fuerte de moléculas a través de los enlaces de hidrógeno, lo que impide el intercambio del hidrógeno del hidroxilo con el deuterio del solvente, originando el acoplamiento observado. Además, dicha interacción reduce la densidad electrónica en el protón del hidroxilo, lo que provoca que su señal se desplace a campos más bajos.

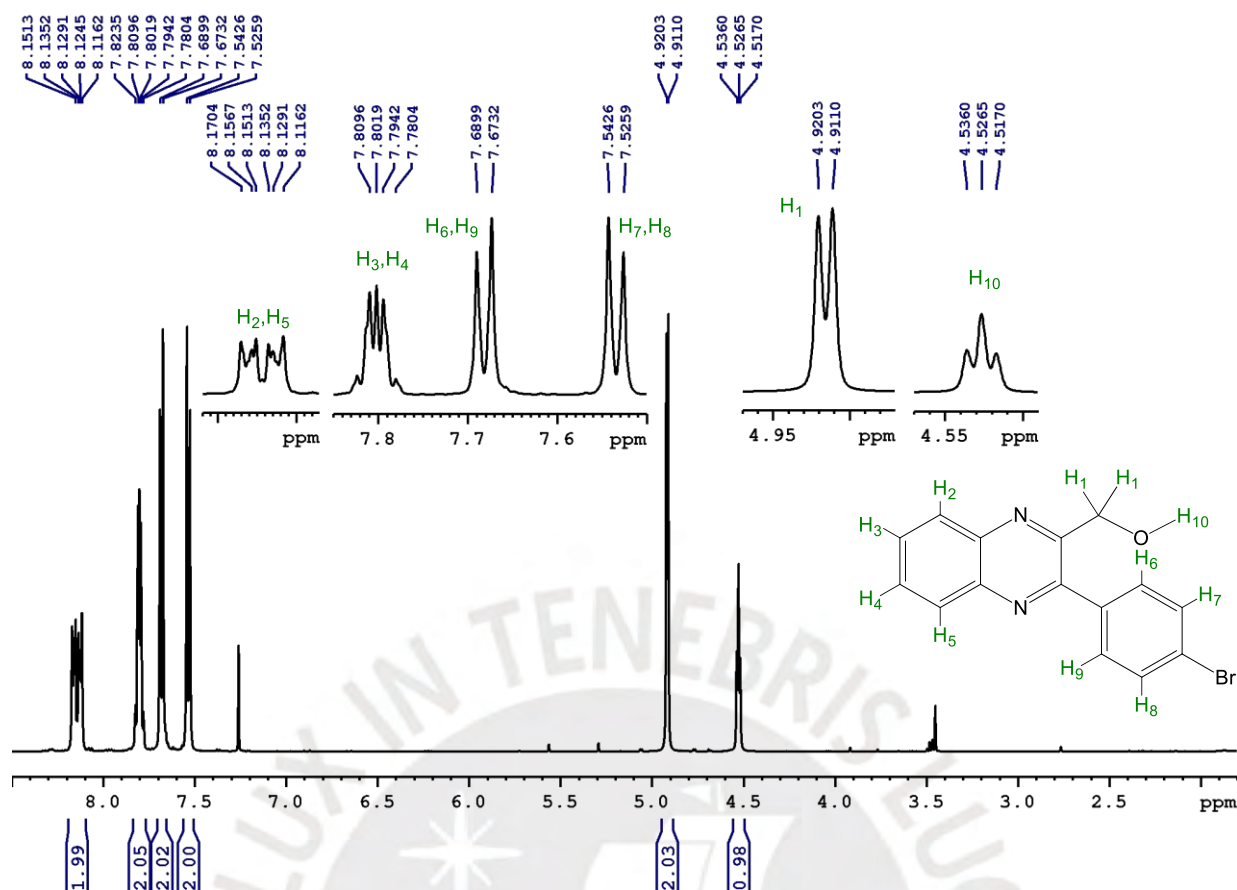


Figura 39. Espectro ¹H-RMN a 500 MHz de L₂ en CDCl₃.

Por otro lado, las señales de los protones aromáticos se encuentran en la región entre 7.5 y 8.2 ppm. Estas señales están ligeramente desplazadas a campos más protegidos en comparación con las observadas para L₂, aunque presentan una menor resolución para los protones del anillo benzénico de la quinoxalina. Esto se debe a que el grupo hidroximilo, a diferencia del grupo carbonilo, es un dador electrónico, por lo que provoca un efecto inductivo diferente. Además, no genera un efecto mesomérico directo en la estructura aromática. Debido a la superposición de las señales y a los acoplamientos complejos se asignaron estas señales utilizando el espectro ¹H-¹H COSY (Figura 40).

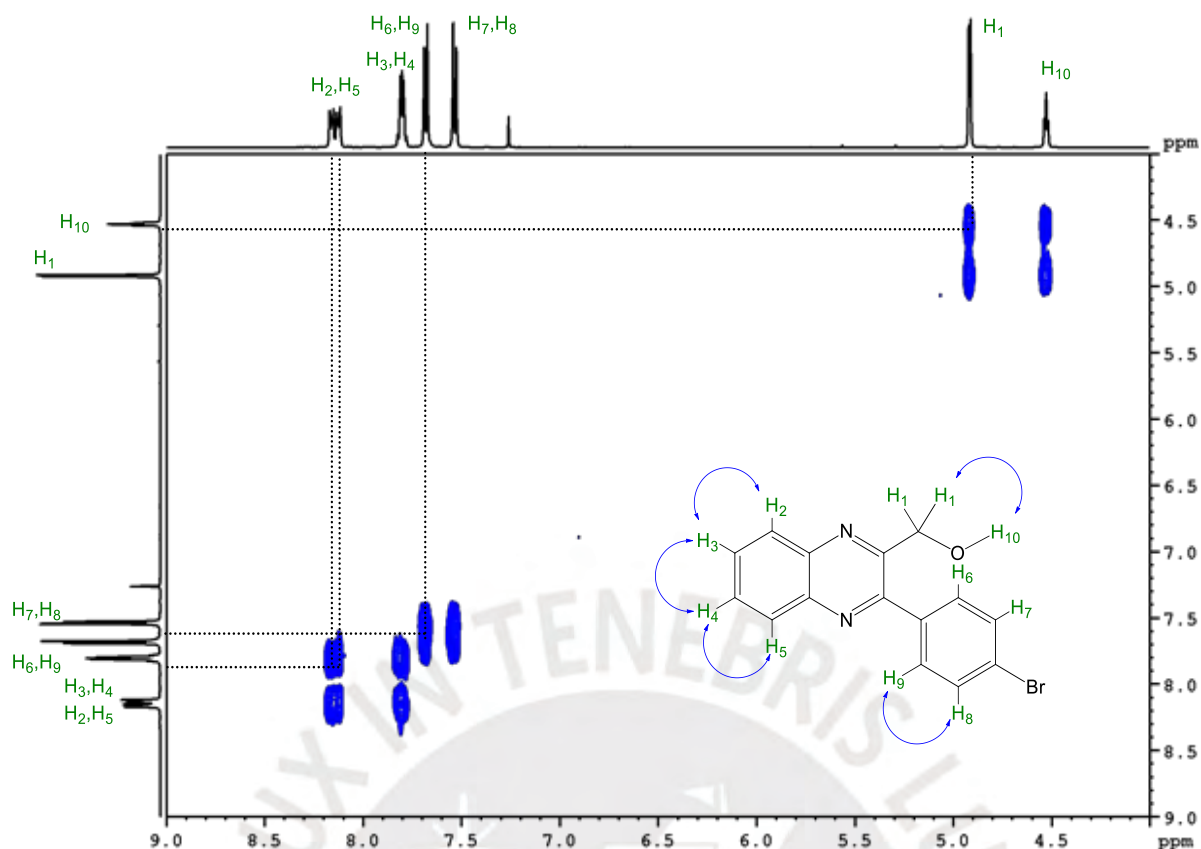


Figura 40. Espectro bidimensional ^1H - ^1H COSY RMN de la región aromática del espectro de **L2** en CDCl_3 .

Por otro lado, en el espectro de ^{13}C -RMN de **L2** (Figura 41) se observan catorce señales. La señal más protegida en 62.80 ppm corresponde al carbono del metileno (C_1), mientras que aquellas en el rango 128-152 ppm corresponden a los carbonos de las estructuras aromáticas. Estas últimas muestran semejanza con las señales observadas en el espectro de su precursor **I2**, ya que la estructura aromática se mantiene intacta durante la reducción. Esto se evidencia en los picos más intensos, que se asocian con los carbonos semejantes que se integran para dos debido a la simetría en el haluro de fenilo. De forma similar al análisis del espectro ^1H -RMN, para la asignación completa de señales se requirió de una técnica bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC (Figura 42 y Anexo 6). Este espectro permitió asignar los picos en el rango de 128-132 ppm correspondientes a los carbonos enlazados a protones. Además, facilitó la distinción de los carbonos no protonados, que fueron asignados en función del efecto inductivo generado por los grupos funcionales vecinos. En adición, el espectro revela la ausencia de correlación entre el H_{10} y algún carbono, lo que confirma que se trata del hidrógeno del grupo hidroxilo.

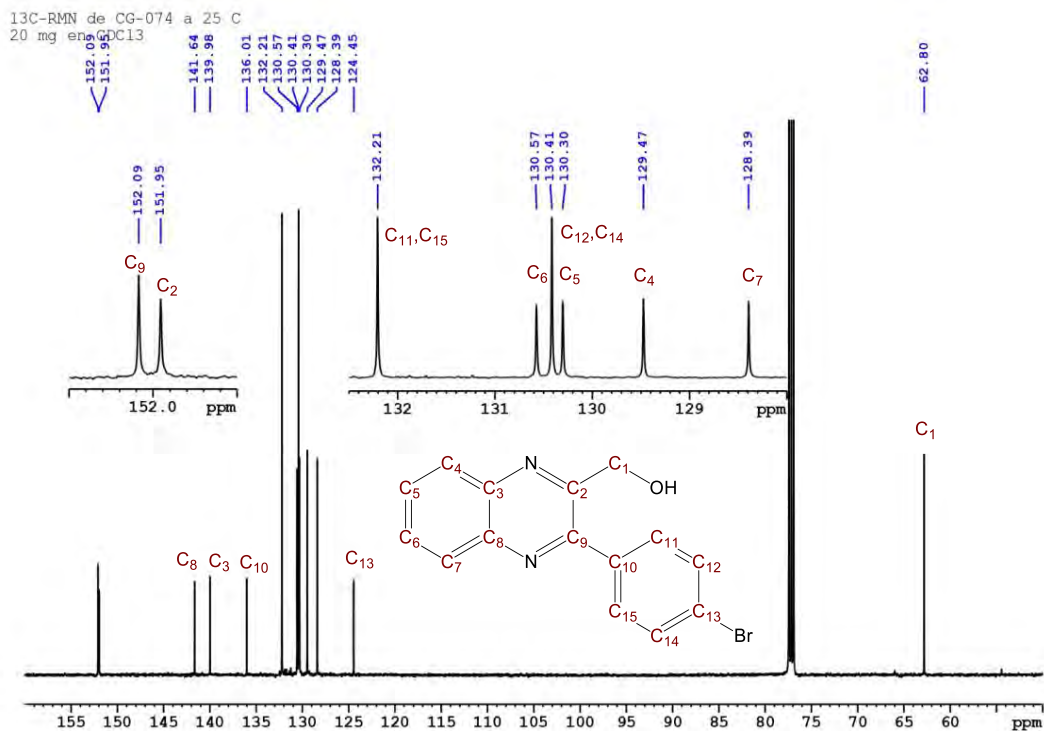


Figura 41. Espectro ¹³C-RMN a 125 MHz de L₂ en CDCl₃.

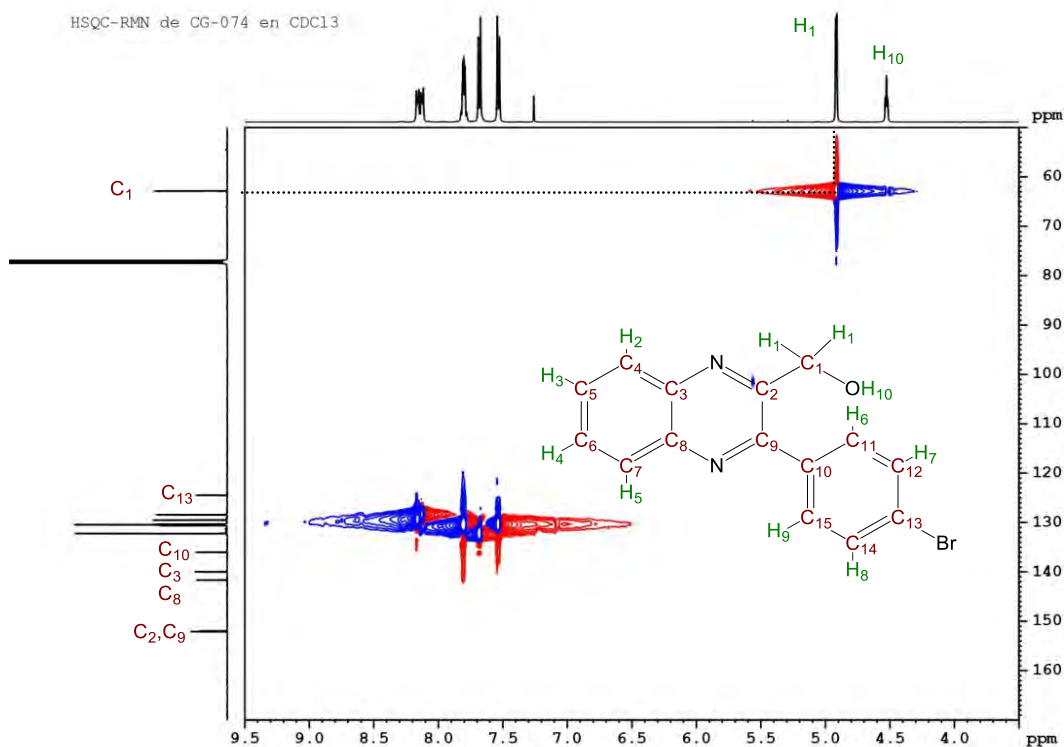


Figura 42. Espectro bidimensional ¹H-¹³C HSQC RMN de L₂ en CDCl₃.

6.4.2.3 Espectrometría de masas de alta resolución

En la Figura 43 se muestra el espectro de masas en modo positivo del compuesto **L2**, con fórmula molecular $^{12}\text{C}_{15}^{1}\text{H}_{11}^{79}\text{Br}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}$ y masa molecular 314.0055 g/mol, obtenido mediante HRMS. Este espectro presenta una señal intensa a 315.0127 m/z, que corresponde al ion aducto, con fórmula molecular $^{12}\text{C}_{15}^{1}\text{H}_{12}^{79}\text{Br}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}$, formado cuando **L2** gana un protón ($[\text{M}+\text{H}]^+$), con una masa de 315.0133 g/mol, según lo calculado por el software del HRMS. Además, se observa el patrón isotópico del bromo, similar al registrado en el espectro de **I1** e **I2**, ya que aparece un segundo pico con una intensidad similar y una diferencia de dos unidades de m/z, a 317.0090 m/z, correspondiente al ion con ^{81}Br . En este espectro también se observa una señal intensa a 218.0789 m/z, la cual podría corresponder a los iones generados tras la pérdida de una molécula de agua y la pérdida homolítica de un átomo de bromo, seguida de un reordenamiento estructural que daría lugar a las posibles especies mostradas en la Figura 43.

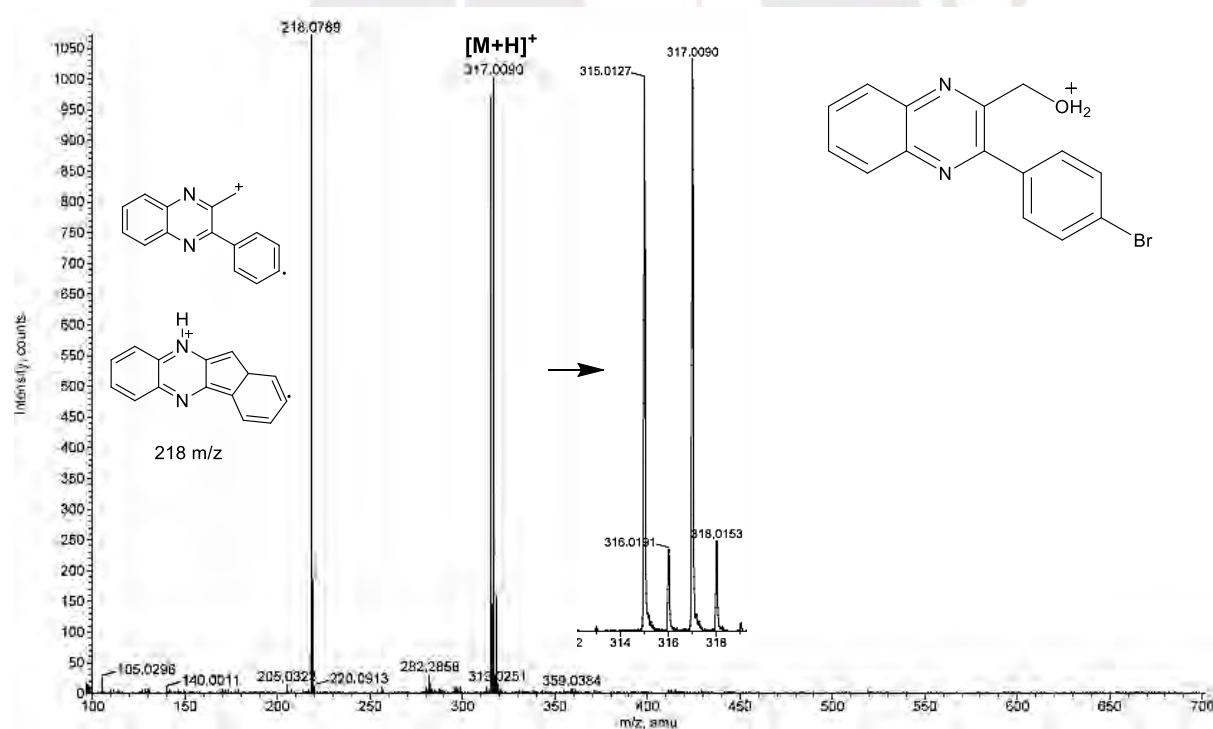


Figura 43. Espectro de HRMS en modo positivo de **L2**.

6.5 Síntesis y caracterización de los complejos de rutenio

6.5.1 Síntesis

6.5.1.1 Síntesis de los complejos **RuL₁-I**, **RuL₁-II** y **RuL₁-III**

La síntesis de los complejos organometálicos mononucleares de rutenio (II) **RuL₁-I**, **RuL₁-II** y **RuL₁-III** se realizó mediante el tratamiento del ligando **L₁** con los precursores metálicos dinucleares $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\mu\text{-I})\text{I}]_2$, $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ y $[\text{Ru}(\eta^6\text{-benceno})(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$, respectivamente, en metanol, a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte, como se muestra en la Figura 44. Estos precursores dinucleares presentan ligandos lábiles debido a la presencia de puentes de halógeno, lo que les confiere una reactividad adecuada para interactuar con ligandos heterocíclicos tanto monodentados como bidentados.⁶⁵

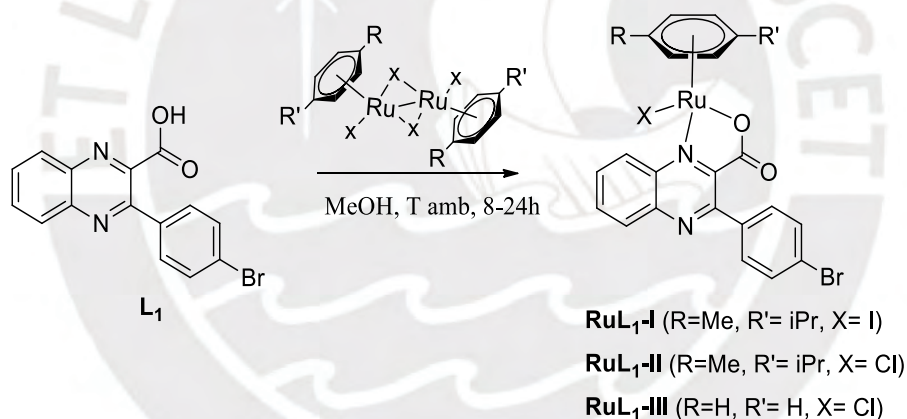


Figura 44. Síntesis de los complejos **RuL₁-I**, **RuL₁-II** y **RuL₁-III** a partir de **L₁**.

La reacción se realizó en metanol, solvente en el que **L₁** presentaba buena solubilidad. Además, se consideró que la naturaleza polar del metanol favorecería la disociación de los dímeros en sus respectivos fragmentos organometálicos $([\text{Ru}(\eta^6\text{-areno})\text{X}]^+)$.⁶⁶ Todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte, con el fin de evitar la oxidación del centro metálico de Ru(II) por el oxígeno del aire. El método utilizado

permitió obtener los complejos sin necesidad de purificación por cromatografía en columna y con altos rendimientos.

La reacción del ligando **L1** con $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\mu\text{-I})\text{I}]_2$ en metanol generó inicialmente una mezcla heterogénea de color marrón-morado, la cual, tras permanecer en agitación, adquirió un tono naranja ladrillo debido a la formación del complejo **RuL1-I**. Este precipitó como un sólido del mismo color, que pudo ser aislado con alta pureza y un rendimiento del 80% mediante filtración al vacío después de 24 h de reacción.

Por su parte, el tratamiento de **L1** con $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ en metanol generó una solución de color naranja-rojizo que, tras agitación, se tornó de color naranja-amarillo, indicando la formación del complejo **RuL1-II**. Este precipitó como un sólido naranja, que pudo ser aislado con alta pureza y un rendimiento de 85% mediante filtración al vacío tras 8 h de reacción.

De forma similar, la reacción de **L1** con $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}benceno)(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ en metanol inicialmente generó una suspensión marrón-amarillenta que, tras agitación continua, adquirió un color mostaza, correspondiente al complejo **RuL1-III**. Este precipitó como un sólido pulverulento de color amarillo-mostaza, el cual pudo ser aislado con un rendimiento del 80% por filtración al vacío después de 8 h de reacción.

Un posible mecanismo para la formación de los complejos podría ser la coordinación inicial del metanol al centro metálico, promoviendo la ruptura del dímero y generando fragmentos monoméricos del tipo $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}areno)\text{X}(\text{solv})]^+$.⁶⁶ A continuación, el ligando **L1** actuaría como nucleófilo en una reacción de sustitución nucleofílica, desplazando al solvente coordinado y uniéndose al centro metálico. La coordinación se iniciaría a través del átomo de nitrógeno del anillo de la quinoxalina, más nucleofílico que el grupo carboxílico, seguido de la desprotonación de este último para dar lugar a los complejos neutros $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}areno)\text{XL}_1]$.⁶⁷

La estabilidad de estos complejos se ve favorecida tanto por el efecto quelato como la capacidad de los átomos de nitrógeno y oxígeno de **L1** para actuar como donadores σ , así como por la participación del anillo de quinoxalina y el ligando areno como aceptores π .

Resulta particularmente interesante que el dímero $[\text{Ru}(\eta^6\text{-benceno})(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ reaccione significativamente más rápido que $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\mu\text{-I})\text{I}]_2$, a pesar de su casi nula solubilidad en metanol, en contraste con la relativa buena solubilidad del dímero yodado. Esta baja solubilidad del dímero con ligando benceno puede atribuirse a su alta simetría molecular y menor tamaño estérico, lo que favorece un empaquetamiento cristalino más eficiente con mayor energía reticular, lo que se traduce en una baja solubilidad.

Por otro lado, la velocidad de disociación del dímero bencénico, asociada a la ruptura del puente $\mu\text{-Cl}$ es considerablemente mayor que la del puente $\mu\text{-I}$, en el dímero con *p*-cimeno. Esto se debe a que el cloro es un ligando duro y más electronegativo en comparación con el yodo. En consecuencia, el enlace que forma con Ru(II), un metal blando, es más polar y más débil, lo que facilita su disociación del centro metálico. En cambio, el yodo, al ser un ligando más blando y menos electronegativo, forma enlaces más covalentes y fuertes con Ru(II), lo que le confiere mayor estabilidad y menor tendencia a disociarse, ralentizando así su reactividad con **L1**.

Los complejos **RuL1-I** y **RuL1-II** obtenidos son estables en aire en estado sólido y presentan buena solubilidad en solventes clorados como CH_2Cl_2 y CHCl_3 , así como en acetona. En cambio, su solubilidad en metanol, etanol, DMSO y éter etílico es considerablemente menor. Por otra parte, el complejo **RuL1-III**, también estable en aire, muestra una solubilidad significativamente más baja en comparación a sus análogos. Es parcialmente soluble en DMSO y metanol, poco soluble en cloroformo, e insoluble en CH_2Cl_2 y en hidrocarburos alifáticos. Cabe destacar que **RuL1-III** no es muy estable en DMSO, ya que uno de sus ligandos podría ser sustituido por este solvente, lo cual se evidenció por la aparición de nuevas señales en el

espectro de resonancia magnética nuclear $^1\text{H-RMN}$ tras aproximadamente 24 horas en solución.

6.5.1.2 Síntesis de los complejos **RuL₂-I**, **RuL₂-II** y **RuL₂-III**

También se buscó sintetizar los complejos mononucleares de rutenio (II) **RuL₂-I**, **RuL₂-II** y **RuL₂-III** (Figura 45) a partir del ligando **L₂** y los dímeros metálicos $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\mu\text{-I})\text{I}]_2$, $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ y $[\text{Ru}(\eta^6\text{-benceno})(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$. Se esperaba que **L₂** se coordinara al centro metálico de los fragmentos organometálicos $[\text{Ru}(\eta^6\text{-areno})\text{X}]^+$, generados *in situ* de la forma en la que se muestra en la Figura 45.

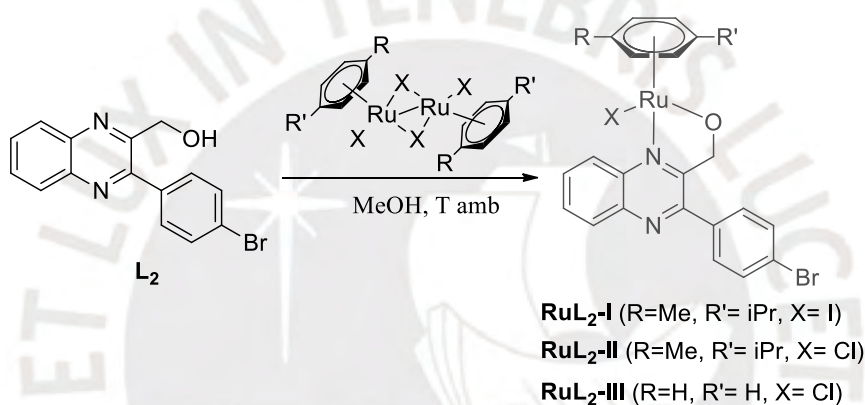


Figura 45. Propuesta para la síntesis de los complejos **RuL₂-I**, **RuL₂-II** y **RuL₂-III** a partir de **L₂**. Estos compuestos no fueron aislados experimentalmente.

Para ello, inicialmente se intentó sintetizar el complejo **RuL₂-I** siguiendo las mismas condiciones de reacción empleadas para los complejos con el ligando **L₁**. Sin embargo, la reacción no condujo al producto deseado, sino a una mezcla de compuestos inseparables que no fue posible caracterizar. En un segundo intento, se trataron 0.5 equivalentes del dímero organometálico correspondiente con 1.1 equivalentes de **L₂** en etanol a 50°C, añadiendo hexafluoruro de amonio para favorecer su precipitación, según lo reportado en la literatura para la síntesis de complejos análogos.⁴¹ Esta reacción también generó una mezcla compleja de compuestos organometálicos, difícil de separar y caracterizar.

Ante estos resultados, se probaron nuevas condiciones de reacción: temperatura ambiente, metanol como solvente, y trietilamina como base, con el objetivo de facilitar la desprotonación del grupo OH y promover la formación del complejo. No obstante, como en el intento anterior, se obtuvo una mezcla oscura y compleja. El seguimiento de la reacción por TLC indicó que gran parte del compuesto **L2** permanecía sin reaccionar. Por ello, en un intento posterior, se utilizó LiOH, una base más fuerte que la trietilamina. En estas condiciones, **L2** se consumía completamente, pero el producto resultante, un sólido azul oscuro, no pudo caracterizarse por RMN ni espectrometría de masas, ya que no ionizaba.

Con base en los resultados anteriores, se planteó un nuevo método de síntesis que utilizara una base fuerte a bajas temperaturas y en un solvente menos polar, dada la limitada solubilidad del dímero yodado en metanol. Se adaptó así el procedimiento reportado por Ekengard y colaboradores,³⁶ que consistía en el tratamiento de 1.1 equivalentes de **L2** con 0.5 equivalentes de $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})_2(\mu\text{-I})_2]$ en presencia de 1.5 equivalentes de LiOH, en diclorometano seco a -70°C , bajo atmósfera inerte, como se muestra en la Figura 46.

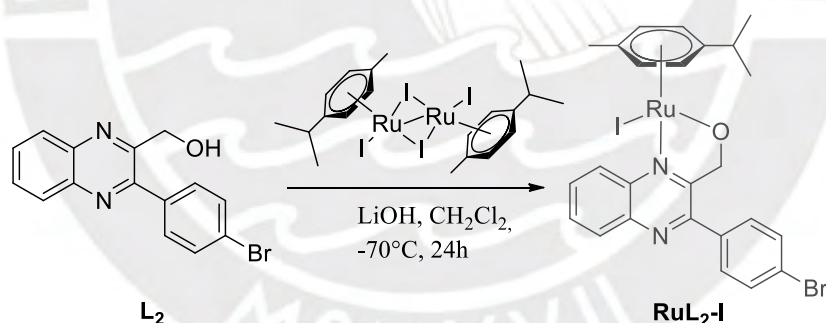


Figura 46. Propuesta para la síntesis del complejo **RuL₂-I**.

Primero, el ligando y la base se disolvieron en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente y se dejaron reaccionar durante 1 h, para favorecer la desprotonación del alcohol. En paralelo, el dímero metálico se disolvió también en CH_2Cl_2 y se transfirió mediante una cánula a la solución del ligando, la cual se había enfriado en un baño frío de acetona y hielo seco ($\sim -70^\circ\text{C}$). Esta adición controlada buscaba favorecer la formación del complejo semi-sándwich como producto

cinético, minimizando la formación de subproductos, productos termodinámicos, que se observaban a temperaturas más altas en experimentos previos.

Tras la adición del dímero, la mezcla adquirió inicialmente una coloración marrón-naranja que se fue oscureciendo al aumentar la temperatura, lo cual se atribuye a la formación de una mezcla compleja de subproductos. Por esta razón, la reacción se mantuvo a baja temperatura durante varias horas, permitiendo que ascendiera gradualmente hasta $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Antes de alcanzar temperatura ambiente, se filtró la mezcla mediante embudo de vidrio sinterizado para eliminar restos de base, y se evaporó a sequedad, obteniendo un residuo pastoso oscuro.

Posteriormente, un producto fue aislado por cromatografía en columna sobre sílica gel, utilizando como fase móvil mezclas de CH_2Cl_2 y éter etílico, de menor a mayor polaridad, seguidas de CH_2Cl_2 -MeOH 20:1 (v/v). Este producto se aisló como un polvo fino de color naranja ladrillo, estable al aire en estado sólido, con un rendimiento aproximado del 5 %.

Con el fin de optimizar el rendimiento, se exploraron diferentes bases para promover la desprotonación del ligando, incluyendo trietilamina, tert-butóxido de potasio, y carbonatos de sodio y potasio. Se observó que la trietilamina carecía de la basicidad necesaria, mientras que el tert-butóxido de potasio era excesivamente fuerte, favoreciendo la formación subproductos. Asimismo, el uso de un exceso de equivalentes de la base también resultó desfavorable.

En contraste, el uso de carbonatos condujo a mejores resultados y redujo la formación de subproductos. Se ensayaron reacciones en metanol, observándose que el incremento de la temperatura de $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un medio más polar favorecía nuevamente la formación de una mezcla compleja de compuestos. Finalmente, se estableció como condiciones óptimas el uso de LiOH o Na_2CO_3 como base, empleando una mezcla CHCl_3 /acetona (20:1) como sistema de elución en columna, obteniéndose un rendimiento del $\sim 10\%$.

Paralelamente, también se intentó sintetizar el complejo análogo **RuL₂-II** a partir del precursor $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ y el compuesto **L₂**. Se repitieron las mismas pruebas,

concluyéndose que el uso de 4 equivalentes de Na_2CO_3 eran las condiciones más óptimas. El producto obtenido se aisló mediante cromatografía en columna usando CHCl_3 /acetona (20:1 v/v) como un sólido naranja pálido, con un rendimiento aproximado del 5 %.

Finalmente, se intentó sintetizar, mediante el mismo método, el complejo **RuL₂-III** a partir del precursor $[\text{Ru}(\eta^6\text{-beceno})(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ y el compuesto **L₂**; sin embargo, la síntesis no fue posible debido a la muy baja solubilidad del precursor metálico en CH_2Cl_2 .

A pesar de los bajos rendimientos, durante estos experimentos se logró aislar suficiente cantidad de los complejos mencionados para su caracterización completa. Para nuestra sorpresa, los resultados de estos estudios de caracterización, que serán discutidos a continuación, revelaron que, durante la reacción, el grupo hidroxilo de **L₂** se oxidaba a un ácido carboxílico (convirtiéndose *in situ* a **L₁**), y coordinaba al centro metálico, como se muestra en la Figura 47. Por lo tanto, los complejos obtenidos en todos los ensayos fueron **RuL₁-I** y **RuL₁-II**, no así sus análogos con **L₂** (**RuL₂-I** y **RuL₂-II**).

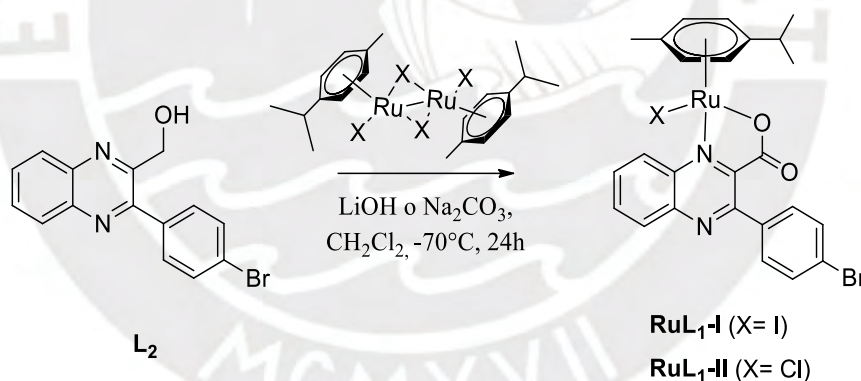


Figura 47. Síntesis de los complejos **RuL₁-I** y **RuL₁-II** a partir de **L₂**.

Esto explicaría los bajos rendimientos obtenidos: el ligando debía oxidarse primero a aldehído (intermedio que fue detectado en los productos de estos intentos de formación del complejo) y posteriormente a ácido, antes de poder formar el complejo, mientras que en paralelo ocurrirían reacciones que conducían a una mezcla compleja de subproductos.

Tratando de elucidar una ruta de descomposición, se podría proponer que, bajo las condiciones de reacción, el ligando **L2** se haya coordinado inicialmente al centro metálico del fragmento $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{X}]^+$ a través del nitrógeno de la quinoxalina (Figura 48a). Al presentar el ligando un hidrógeno en posición γ , podría haberse establecido una interacción agóstica de tipo γ , es decir, una interacción covalente débil entre el enlace C-H adyacente al grupo OH y el centro de rutenio, que favorecería la oxidación del grupo hidroxilo al debilitar y facilitar la ruptura del enlace C-H. Como resultado de esta interacción, el centro metálico podría actuar como un aceptor de electrones. Además, las condiciones básicas de la reacción podrían haber contribuido adicionalmente para facilitar dicha oxidación. Alternativamente, la base podría haber desprotonado el grupo OH, permitiendo la coordinación del ligando al rutenio a través del átomo de oxígeno (Figura 48b). En este caso, se podría haber establecido una interacción agóstica de tipo β con el hidrógeno del carbono adyacente al grupo OH, lo cual también podría haber activado el enlace C-H y facilitado la oxidación.

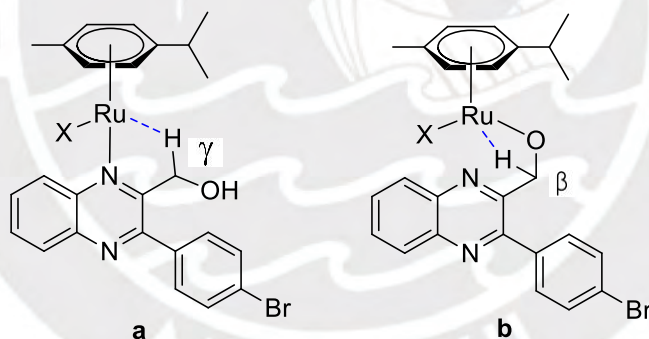


Figura 48. Posibles interacciones agósticas involucradas en la síntesis de los complejos **RuL_I-I** y **RuL_I-II**.

En los complejos de tipo semi-sándwich el ligando areno actúa principalmente como un ligando espectador y estabilizador, mientras que los halógenos presentes en la esfera de coordinación funcionan como grupos salientes adecuados.⁶⁸ Estas características, junto con la versatilidad del rutenio en sus distintos estados de oxidación generan un entorno propicio para la oxidación del grupo alcohólico y una serie de reacciones secuenciales, que podrían conducir

a la formación de una mezcla de complejos de tipo semi-sándwich y complejos mixtos no aislables.

6.5.2 Caracterización

Los complejos **RuL₁-I**, **RuL₁-II** y **RuL₁-III** fueron caracterizados por espectroscopía infrarroja (FT-IR), espectroscopía ultravioleta-visible (UV-Vis), espectroscopía de resonancia magnética nuclear ¹H-RMN, ¹³C-RMN, ¹H-¹H COSY y ¹H-¹³C HSQC, espectroscopía de masas de alta resolución (HRMS) y difracción de rayos X.

6.5.2.1 Espectroscopía infrarroja

Los espectros de absorción FT-IR de los complejos **RuL₁-(I-III)** (Figuras 49-51) son bastante similares, lo cual es esperado dado que comparten estructuras similares. Sin embargo, se observan diferencias en las bandas de la región 2845-3000 cm⁻¹, correspondientes a los modos de vibración de estiramiento de los enlaces C-H alifáticos del ligando *p*-cimeno, las cuales están ausentes en el espectro del complejo **RuL₁-III**, debido a la carencia de enlaces C-H sp³ en este último. Además, en los tres espectros se observan bandas de intensidad moderada en la región 3070-3090 cm⁻¹, que corresponden a los estiramientos de los enlaces C-H aromáticos de los ligandos **L₁** y arenos.

De manera similar, los tres complejos exhiben una banda de absorción intensa entre 1661-1667 cm⁻¹, correspondiente a la vibración de estiramiento asimétrico del enlace C=O del grupo carboxilato del ligando **L₁** coordinante. Esta banda se observa a 1721 cm⁻¹ en el ligando libre con el grupo carboxilato protonado, lo que indica que ha sufrido desplazamientos de 54-60 cm⁻¹ hacia menores números de onda en los complejos. De manera análoga, la banda observada a 1524 cm⁻¹, asociada al estiramiento del enlace C=N de la quinoxalina que coordina al centro metálico, también ha experimentado un desplazamiento de 13 cm⁻¹ hacia menores números de onda en comparación con la banda observada para el ligando libre a 1537 cm⁻¹ (Anexo 7-9).

La disminución en la frecuencia de absorción de estos enlaces y la desaparición de la banda amplia entre 3500-2700 cm^{-1} , correspondiente al estiramiento del enlace O-H, indican la desprotonación del grupo carboxilato y la coordinación bidentada del centro de rutenio (II) a través de los pares de electrones libres de los átomos de oxígeno del carboxilato y del nitrógeno del heterociclo de **L₁**.

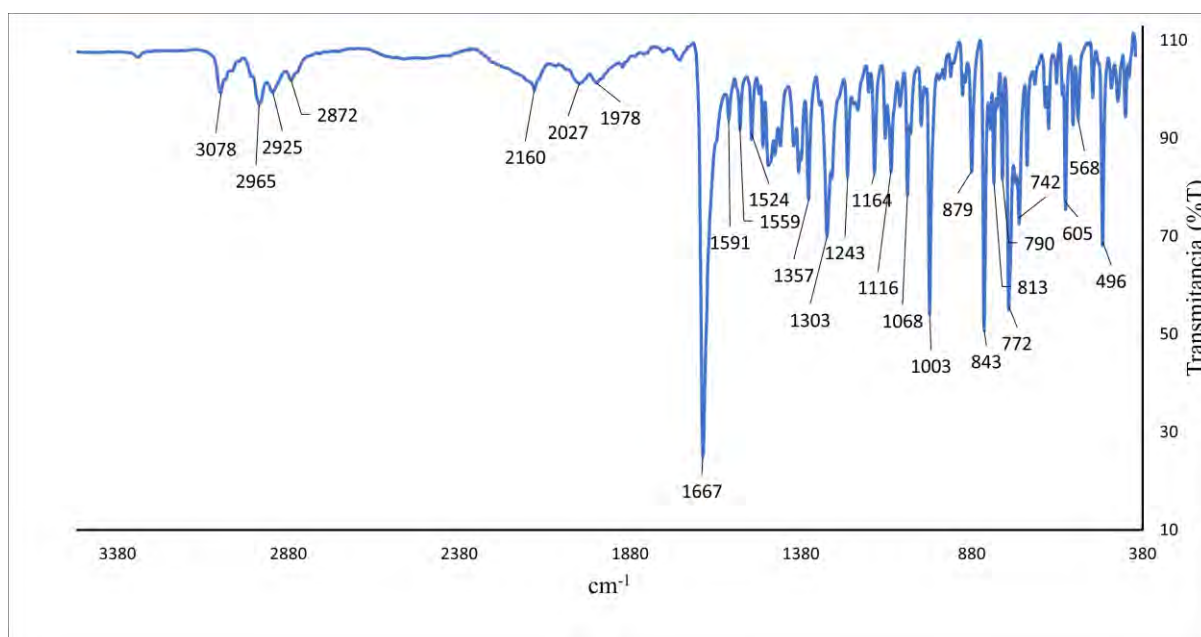


Figura 49. Espectro de absorción FT-IR de **RuL₁-I**.

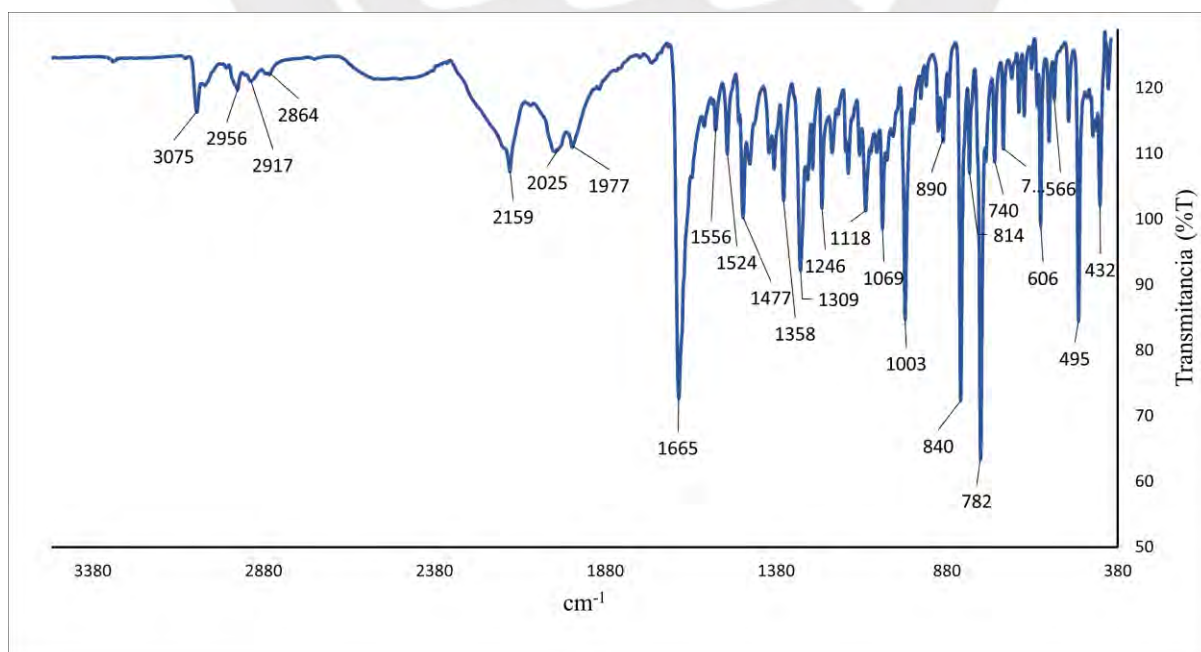


Figura 50. Espectro de absorción FT-IR de **RuL₁-II**.

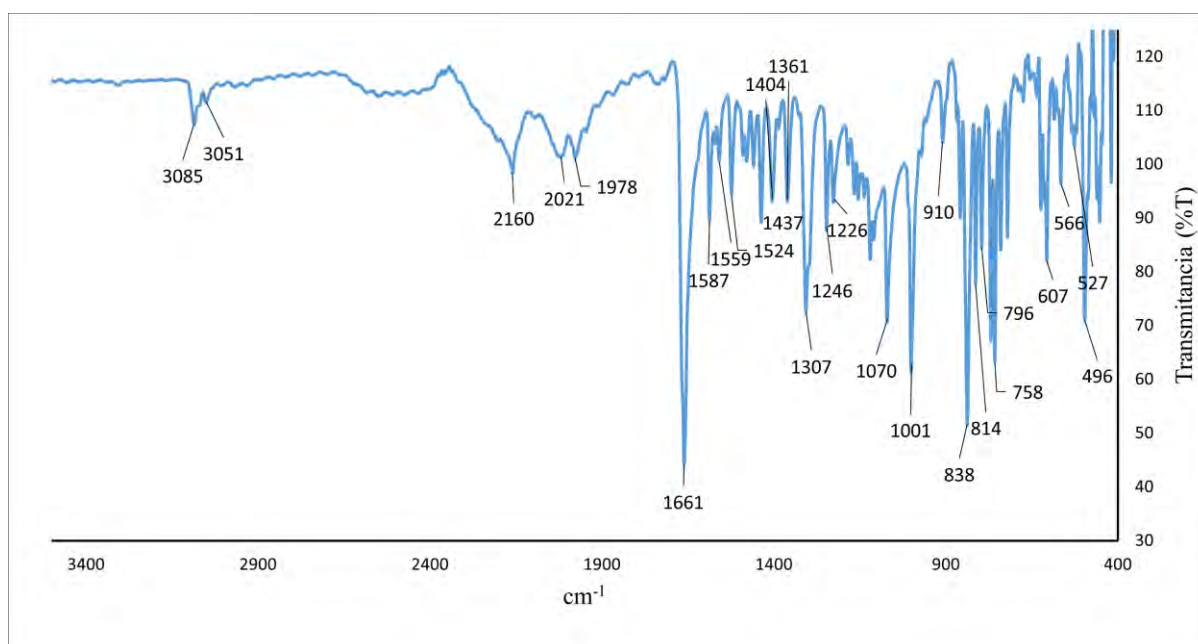


Figura 51. Espectro de absorción FT-IR de **RuL₁-III**.

La formación de los enlaces σ metal-ligando se producen por la donación electrónica desde los átomos coordinantes (N, O) hacia el metal, lo que genera un exceso de densidad electrónica en dirección al centro metálico. Esta alta densidad electrónica en los orbitales d del metal favorece su deslocalización hacia los orbitales moleculares antienlazantes π^* del ligando, dando lugar a la formación de un enlace π complementario que conduce a la retrodonación metal-ligando. Este enlace sinérgico permite la dispersión de la densidad electrónica desde el orbital molecular ocupado más alto (HOMO) del metal hacia los orbitales moleculares no ocupados más bajos (LUMO) π^* del ligando aceptor π , en este caso, el heterociclo. Como resultado, el orden de enlace de C=N disminuye, lo que debilita la fuerza de enlace y reduce la frecuencia de su estiramiento, provocando desplazamiento hacia números de onda menores. En el caso del carboxilato, que no es un ligando aceptor π fuerte, el desplazamiento hacia frecuencias más bajas está asociado principalmente a la donación de densidad electrónica desde el oxígeno coordinante. Esta donación reduce la carga negativa disponible para estabilizar el enlace C=O, debilitándolo y desplazando su absorción a menores números de onda.

Complementariamente, se observan algunos picos de intensidad baja a moderada en los rangos de 440-570 cm^{-1} , que se podrían atribuir a los enlaces Ru-O y Ru-N. Estas bandas suelen aparecer a bajas frecuencias debido a la alta masa del metal. Además, las bandas de intensidad moderada en el rango de 1900-2600 cm^{-1} podrían corresponder a los sobretonos de las vibraciones de los enlaces presentes en las estructuras aromáticas. Por otro lado, las señales intensas observadas entre 490-1500 cm^{-1} , atribuibles a los modos de vibración de los enlaces C=C y C=N de los anillos aromáticos, muestran desplazamientos similares a los registrados para el ligando **L₁** (Anexo 7-9), lo que sugiere que la estructura aromática no ha experimentado cambios durante la formación del complejo semi-sándwich. Las señales más relevantes en los espectros de los complejos que han sido asignadas se listan en la Tabla 3.

Tabla 3. Asignaciones de las bandas de absorción FT-IR observadas para el ligando y los complejos

RuL₁-(I-III).

Compuesto	$\nu_{\text{O-H}}$ (cm^{-1})	$\nu_{\text{as C=O}}$ (cm^{-1})	$\nu_{\text{C-H sp3}}$ (cm^{-1})	$\nu_{\text{C-H sp2}}$ (cm^{-1})	$\nu_{\text{C=N}}$ (cm^{-1})
L₁	3070	1721	---	---	1537
RuL₁-I	---	1667	2925-2872	3078	1524
RuL₁-II	---	1665	2956-2864	3075	1524
RuL₁-III	---	1661	---	3085	1524

6.5.2.2 Espectroscopía UV-Visible

Los espectros de absorción UV-Visible de los complejos **RuL₁-I-III** y del ligando **L₁** fueron registrados en metanol, debido a la solubilidad de los compuestos en este solvente, en el rango de 190 a 1100 nm. En las Figuras 52-54 se muestra la superposición de los espectros de los complejos y el ligando. En estas se observa que, mientras el ligando no presenta absorción en el rango visible, los complejos sí lo hacen.

El espectro del ligando **L₁** libre exhibe tres bandas de absorción intensas en la región ultravioleta, con máximos a 205 y 244 nm, correspondientes a transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$, y a 334 nm, atribuida a transiciones $n \rightarrow \pi^*$ de los sistemas aromáticos.⁶⁵ Las bandas de mayor energía no experimentan cambios significativos tras la formación del complejo, aunque la banda a 244 nm

muestra un desplazamiento batocrómico tras la coordinación del metal, con máximos de absorción en 248 nm (**RuL₁-I**), 253 nm (**RuL₁-II**), 252 nm (**RuL₁-III**).

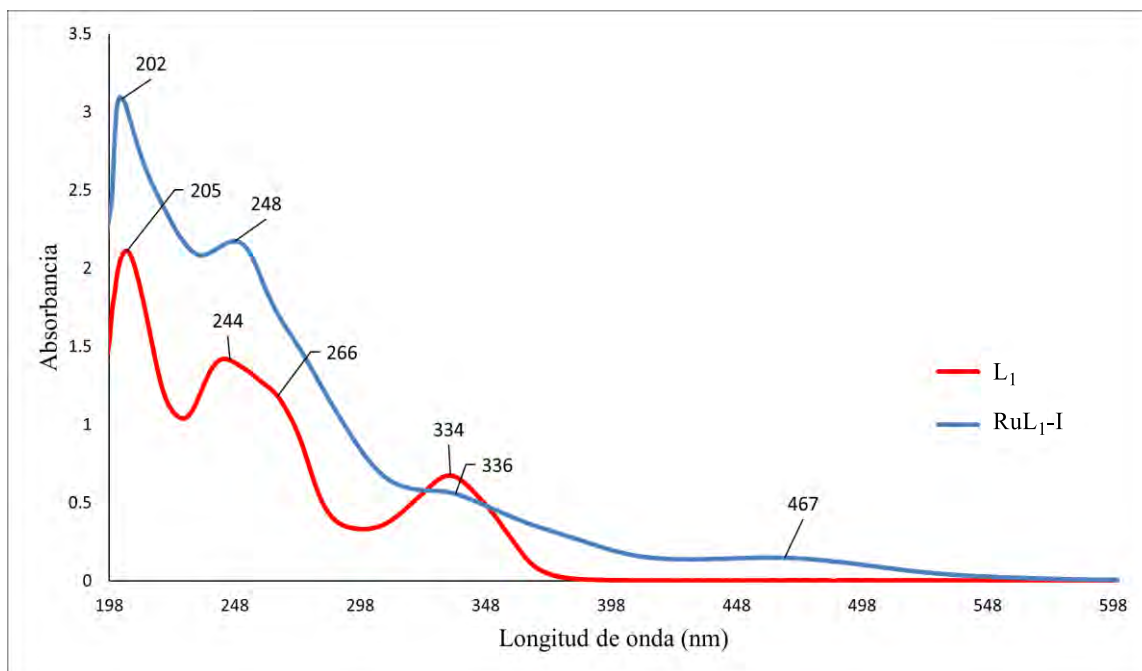


Figura 52. Espectros UV-Vis de **L₁** y **RuL₁-I** en metanol.

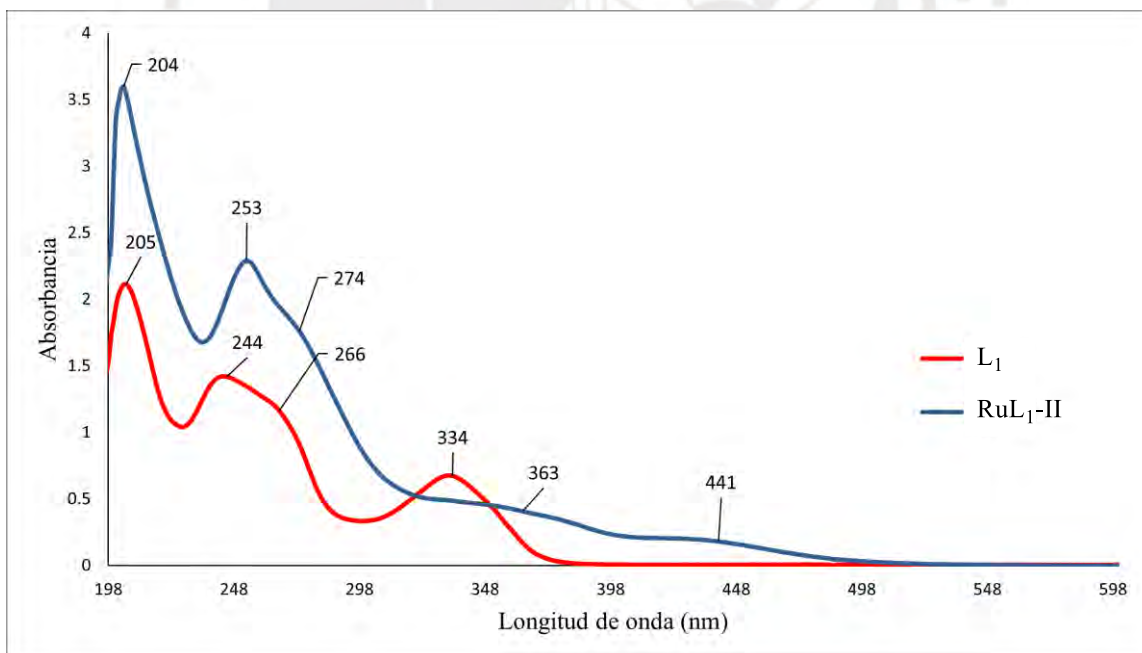


Figura 53. Espectros UV-Vis de **L₁** y **RuL₁-II** en metanol.

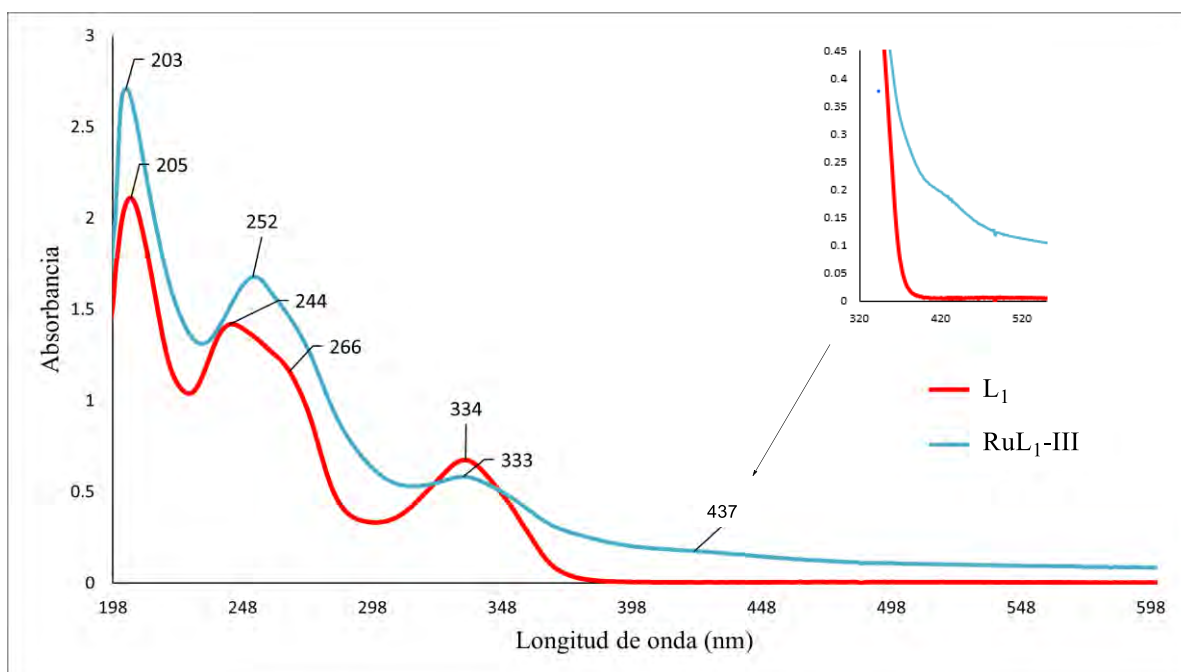


Figura 54. Espectros UV-Vis de **L₁** y **RuL₁-III** en metanol.

Por otro lado, la formación del complejo genera hipocromismo, ensanchamiento y desplazamiento batocrómico de la banda asociada a la transición $n \rightarrow \pi^*$, con máximos en 336 nm (**RuL₁-I**), 363 nm (**RuL₁-II**), y 333 nm (**RuL₁-III**). Este comportamiento podría estar relacionado con la interacción electrónica entre el metal y el ligando, lo que altera la densidad electrónica del ligando y da lugar a las típicas bandas de absorción de transferencia de carga de metal a ligando (MLCT). Estas bandas suelen ser anchas para metales en estados de oxidación bajos, como el rutenio (II) con configuración d^6 .

Por otra parte, en la región visible de los espectros de los complejos **RuL₁-I** y **RuL₁-II**, se observa una nueva banda de absorción amplia con máximos en 467 nm y 441 nm, respectivamente, que podría atribuirse a la transferencia de carga metal-ligando ($t_{2g} \rightarrow \pi^*$), del metal al ligando *p*-cimeno o benceno, un comportamiento previamente reportado para otros complejos semi-sándwich de rutenio (II).^{65,69} Para **RuL₁-III**, la banda se vuelve más débil y se desplaza hacia longitudes de onda más cortas, centrado a ~ 437 nm.

6.5.2.3 Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

Los complejos **RuL₁-I-III** fueron caracterizados mediante espectroscopía de ¹H-RMN, ¹³C-RMN, ¹H-¹H COSY y ¹H-¹³C HSQC en DMSO-d₆. Los espectros bidimensionales se encuentran en la sección de anexos. En la Figura 55 se muestran las estructuras de los complejos y la numeración de los átomos de hidrógeno y carbono empleada para la asignación de señales, manteniéndose la numeración utilizada para el ligando **L₁**.

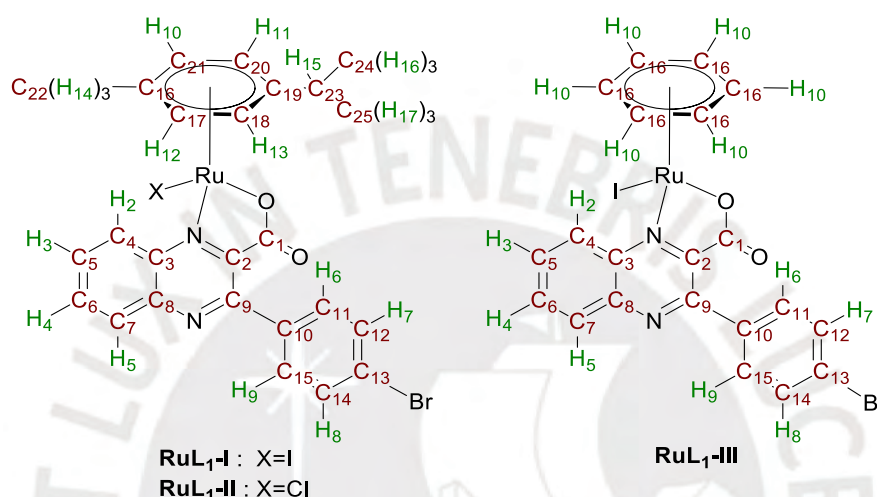


Figura 55. Numeración de átomos de hidrógeno y carbono utilizada para la asignación de las señales en los espectros de RMN para los complejos **RuL₁-I**, **RuL₁-II** y **RuL₁-III**.

En las Figuras 56-58 se presentan los espectros de resonancia magnética nuclear ¹H-RMN para los tres complejos semi-sándwich, donde se observan las señales del ligando **L₁** en la región aromática y un conjunto característico de resonancias de los ligandos arenos que respaldan las estructuras propuestas en las Figura 55. Las señales de los espectros se muestran bien resueltas y presentan integraciones congruentes con las estructuras propuestas, por lo que se puede inferir que se obtuvo un único isómero de un complejo diamagnético de Ru(II).

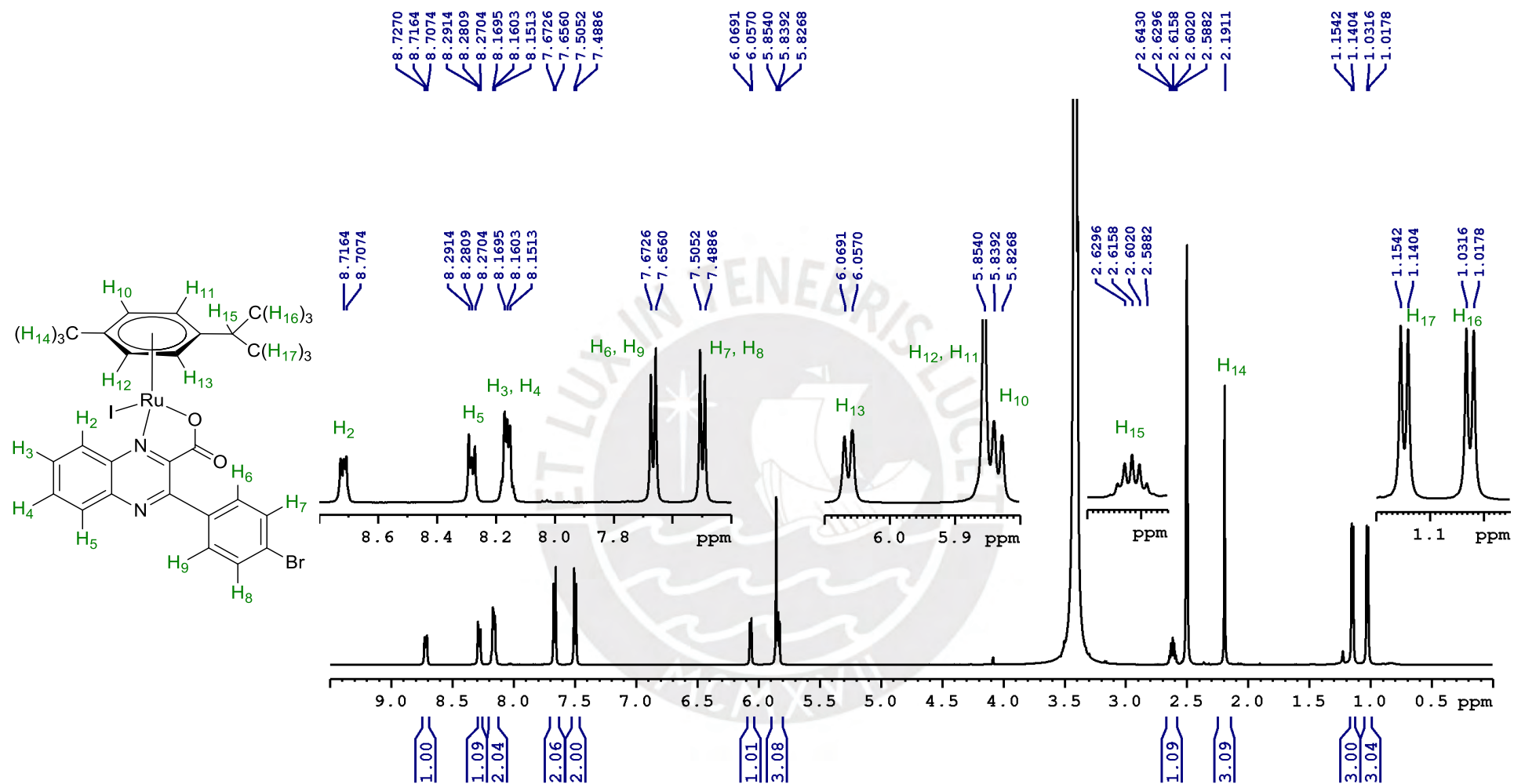


Figura 56. Espectro ¹H-RMN a 500 MHz de RuL₁-I en DMSO-d₆.

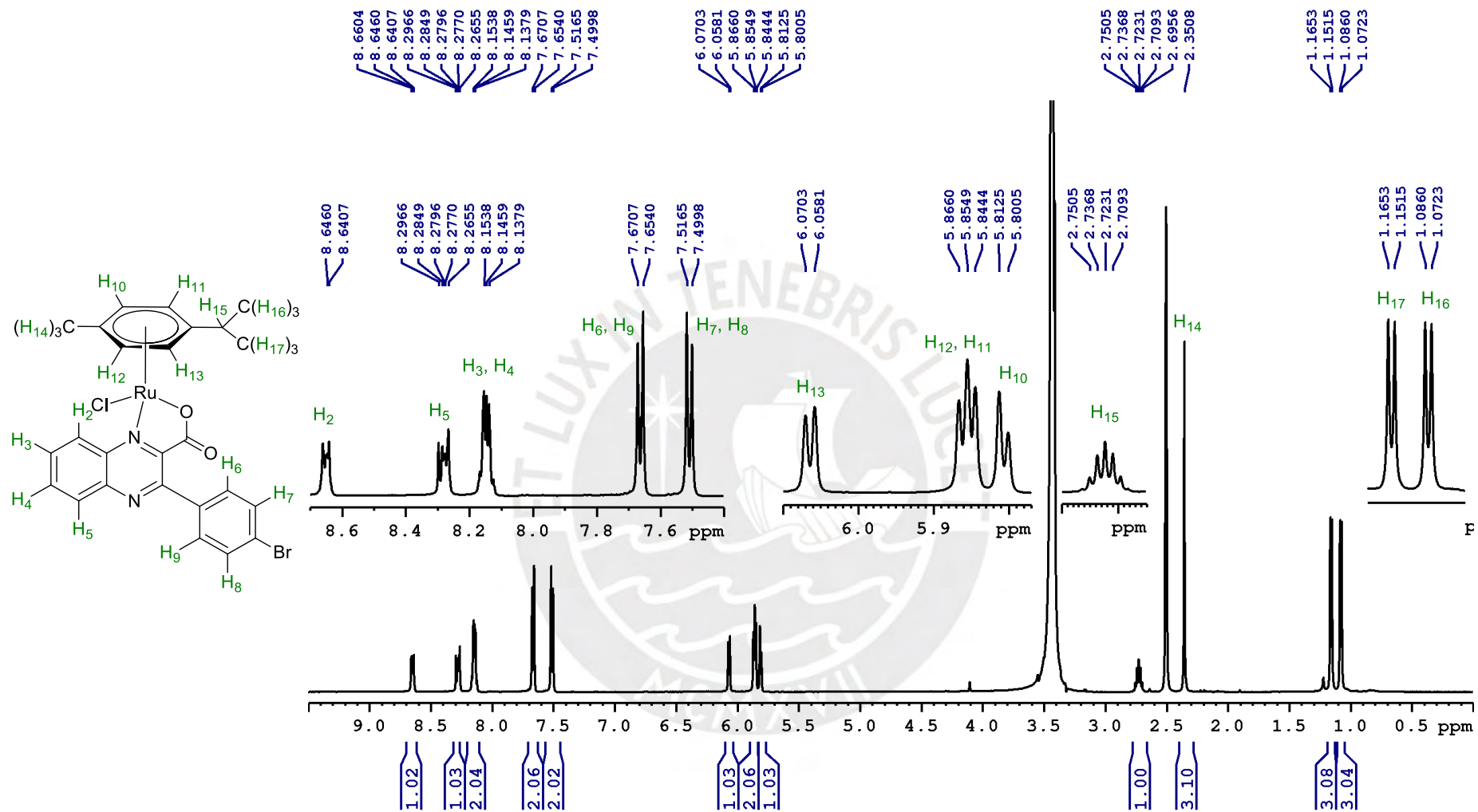


Figura 57. Espectro ¹H-RMN a 500 MHz de RuL₁-II en DMSO-d₆.

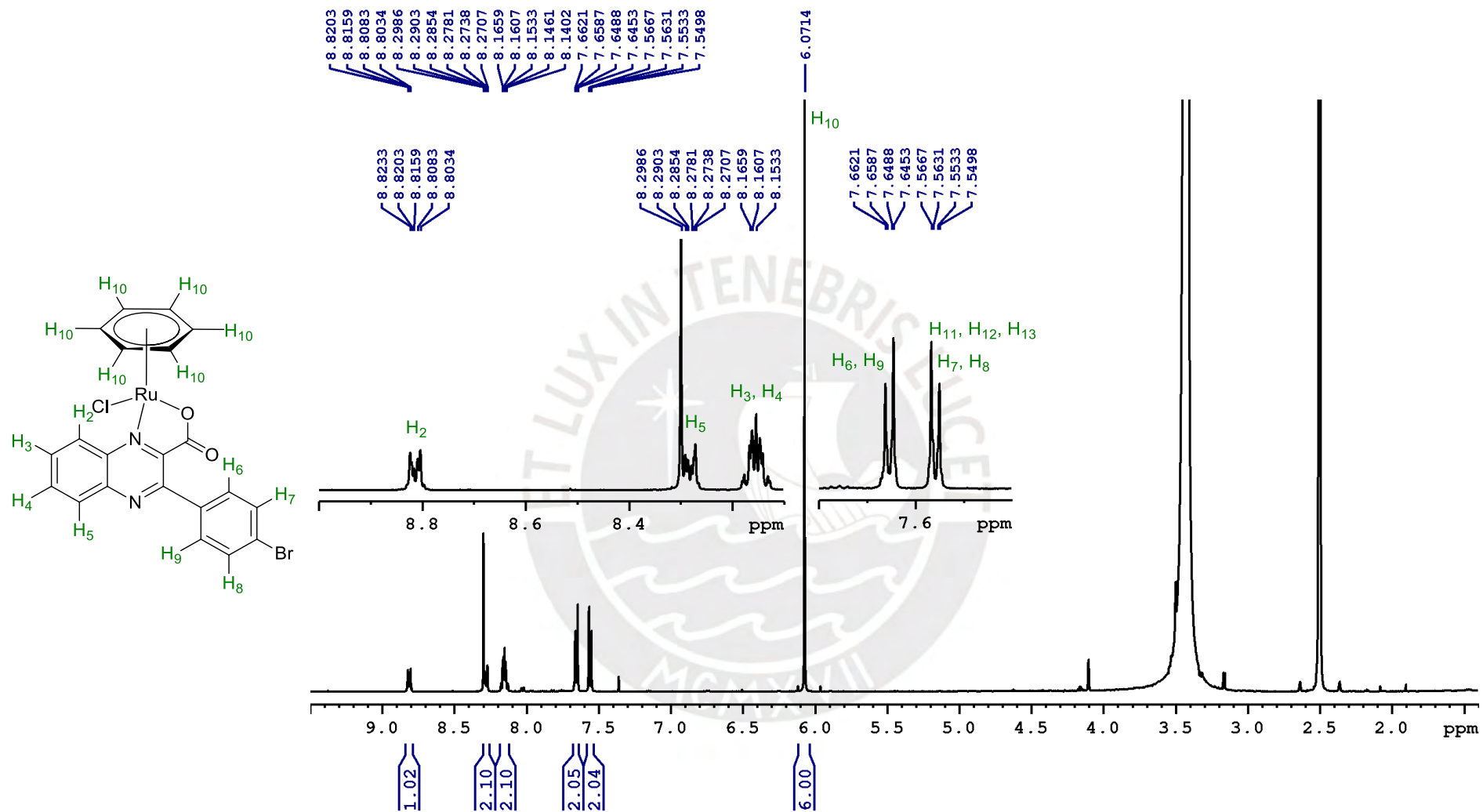


Figura 58. Espectro ^1H -RMN a 500 MHz de $\text{RuL}_1\text{-III}$ en DMSO-d_6 .

Para los complejos **RuL1-I** y **RuL1-II**, se observan señales en la zona alifática, que incluyen un multiplete, un singulete y dos dobletes en proporción de 1:3:3:3, correspondientes a los protones alifáticos de los sustituyentes del ligando *p*-cimeno. El multiplete a 2.19 ppm (**RuL1-I**) y 2.35 ppm (**RuL1-II**) corresponde al protón metínico (H₁₅) del isopropil, debido al acoplamiento con los seis protones vecinos de los metilos geminales, cuyas señales se muestran como dos dobletes a 1.02 ppm (H₁₆) y 1.15 ppm (H₁₇), que integran para tres protones, con constantes de acoplamiento de ~ 6.9 Hz. Este desdoblamiento refleja la pérdida de simetría en el ligando *p*-cimeno debido a la coordinación del ligando bidentado N,O asimétrico **L1** a los fragmentos Ru(η⁶-*p*-cimeno)I y Ru(η⁶-*p*-cimeno)Cl, que induce quiralidad en el centro metálico de rutenio.³⁶ En contraste, en concordancia con lo esperado, el espectro del complejo **RuL1-III**, que tiene al benceno como ligando en lugar de *p*-cimeno, no presenta señales en la zona alifática. Por otro lado, las señales singulete a 2.19 ppm (H₁₄, **RuL1-I**) y 2.35 ppm (H₁₄, **RuL1-II**) corresponden a los protones en posición *para* al grupo isopropil.

La pérdida de simetría en el ligando *p*-cimeno para los complejos **RuL1-I** y **RuL1-II** también se evidencia en el desdoblamiento diastereotópico de las señales de sus protones aromáticos (H₁₀, H₁₁, H₁₂, H₁₃), que se desdoblán en cuatro dobletes en el rango de 5.8 a 6.1 ppm, porque se convierten en cuatro protones magnéticamente no equivalentes. Para ambos complejos, las señales de H₁₃ (J~ 6.04 Hz) y H₁₀ (J~ 6.20 Hz) se muestran bien resueltas a 5.80 y 6.06 ppm, respectivamente. Sin embargo, las señales de los protones en posiciones orto a estas, H₁₁ y H₁₂, se superponen, apareciendo como un multiplete alrededor de 5.85 ppm. Este comportamiento se puede corroborar en los espectros bidimensionales ¹H-¹H COSY (Anexo 10 y 11), donde se muestra una correlación entre H₁₀ y H₁₂, y entre H₁₁ y H₁₃, indicativa del acoplamiento del tipo orto.

A diferencia de los complejos **RuL1-I** y **RuL1-II**, en el complejo **RuL1-III** no se observa dicho fenómeno: los seis protones aromáticos mantienen su equivalencia magnética, lo que da lugar a una única señal singulete intensa a 6.07 ppm. Este comportamiento podría estar

relacionado con la fluxionalidad del areno, una característica típica de este tipo de compuestos. El anillo bencénico rota rápidamente sin romper la coordinación η^6 , debido a la baja barrera energética de interconversión. Esta rotación se encuentra restringida en el *p*-cimeno debido al impedimento estérico de los grupos sustituyentes voluminosos.

Por otro lado, en la región aromática de los espectros de los tres complejos se observan señales atribuidas a los protones de los anillos aromáticos en el rango de 7.4 a 8.9 ppm. Estas señales se presentan más resueltas en comparación con las del ligando libre (Figura 32), y no se detecta la señal correspondiente al protón carboxílico, lo que sugiere su desprotonación durante la formación del complejo.

Las señales del anillo bencénico de la quinoxalina se encuentran desplazadas a campos más bajos ($\Delta\delta = 0.1$ a 0.6 ppm) en comparación con las del ligando libre, lo que también respalda la coordinación del centro de rutenio (II). El mayor desplazamiento hacia campos más bajos ($\Delta\delta = 0.4$ a 0.6 ppm) se registra para el protón H₂, el cual se encuentra más próximo al sitio de coordinación, un comportamiento ya reportado para complejos similares.³⁶ Esta diferencia marcada puede atribuirse a la interacción electrónica del ligando con el metal, así como al efecto de desapantallamiento ejercido por el campo magnético del centro metálico sobre los protones más cercanos, lo que genera desplazamientos hacia campos más bajos para estos núcleos.

Los protones H₃ y H₄ presentan desplazamientos más moderados ($\Delta\delta = 0.17$ a 0.19 ppm), lo que es razonable considerando que se encuentran a una distancia intermedia respecto al nitrógeno coordinante. En cambio, la señal del protón H₅ (8.28 ppm), más alejado del punto de coordinación, muestra un desplazamiento ($\Delta\delta$) menor de 0.09 ppm en comparación con el ligando libre, siendo este valor consistente entre los tres complejos.

En contraste, las señales correspondientes a los protones del haluro de fenilo en el ligando L₁ muestran desplazamientos hacia campos más altos ($\Delta\delta = -0.12$ a -0.24 ppm), lo que indica que estos protones están más protegidos electrónicamente. Los protones H₇ y H₈ son los que

muestran mayor apantallamiento, ya que se encuentra más alejados del sitio de coordinación. Este conjunto de observaciones respalda la hipótesis de que el ligando coordina al metal mediante la quelación a través de los átomos N,O.

Con base en la asignación detallada, se determinó que la relación de integración entre el número de protones del ligando areno (*p*-cimeno o benceno) y el ligando quelato **L₁** es de 1:1 para los tres complejos, lo cual sugiere que se obtuvieron complejos mononucleares.

Las asignaciones de los protones para los tres complejos se resumen en la Tabla 4, y pueden ser corroboradas mediante los espectros bidimensionales ¹H-¹H COSY (Anexo 10 y 12), los cuales muestran la correlación entre núcleos de hidrógenos vecinos.

Tabla 4. Desplazamientos de las señales de los protones de **L₁**, **RuL₁-I**, **RuL₁-II** y **RuL₁-III**.

Asignación de H	δ (ppm)			
	L₁	RuL₁-I	RuL₁-II	RuL₁-III
H ₁	--	--	--	--
H ₂	8.20	8.72	8.64	8.81
H ₃ - H ₄	7.97	8.16	8.14	8.15
H ₅	8.19	8.28	8.28	8.28
H ₆ - H ₉	7.78	7.66	7.66	7.66
H ₇ - H ₈	7.73	7.49	7.50	7.56
H ₁₀	--	5.83	5.80	6.07
H ₁₁	--	5.85	5.85	--
H ₁₂	--	5.85	5.85	--
H ₁₃	--	6.06	6.06	--
H ₁₄	--	2.19	2.35	--
H ₁₅	--	2.62	2.72	--
H ₁₆	--	1.02	1.02	--
H ₁₇	--	1.15	1.15	--

Por otro lado, en los espectros de resonancia magnética nuclear ¹³C-RMN de los complejos **RuL₁-I**, **RuL₁-II** y **RuL₁-III** (Figuras 59-61) se observan veintitrés señales de resonancia para los dos primeros y trece señales para el tercero, debido a la pérdida de simetría del ligando *p*-cimeno. El espectro del complejo **RuL₁-III**, con ligando benceno, muestra un mayor nivel de ruido debido a la baja solubilidad que presenta en DMSO.

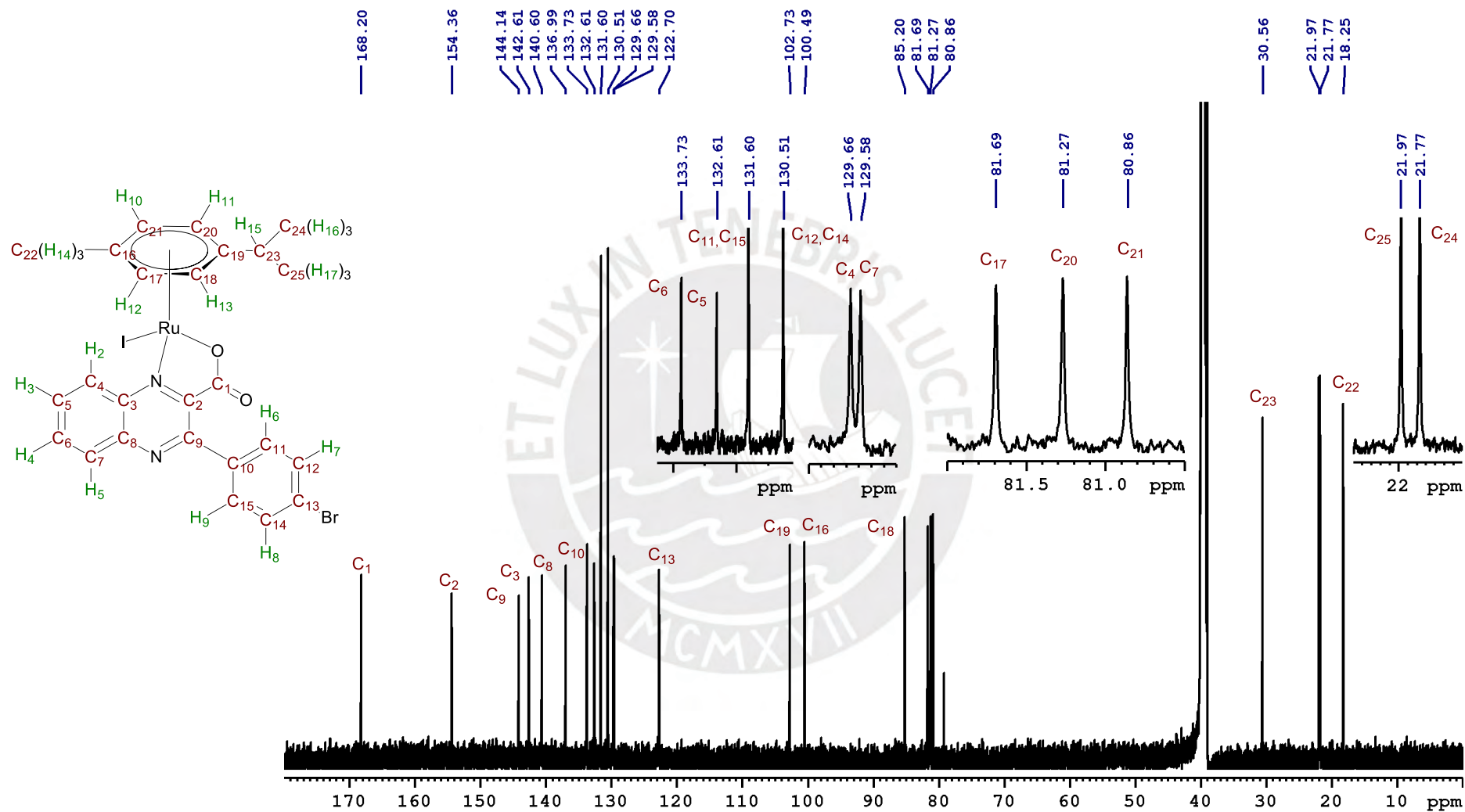


Figura 59. Espectro ^{13}C -RMN a 125 MHz de RuL₁-I en DMSO-d₆.

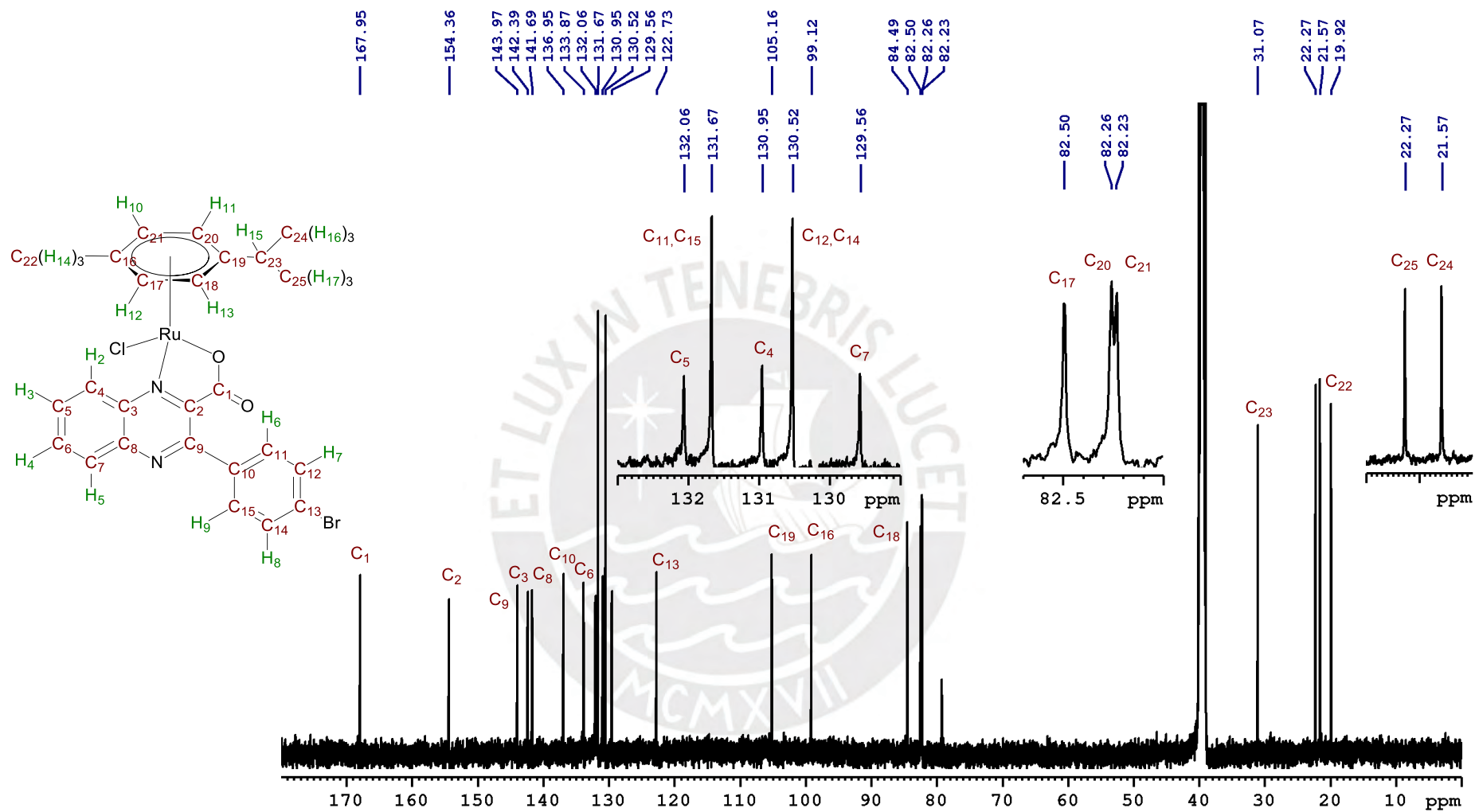


Figura 60. Espectro ¹³C-RMN a 125 MHz de RuL₁-II en DMSO-d₆.

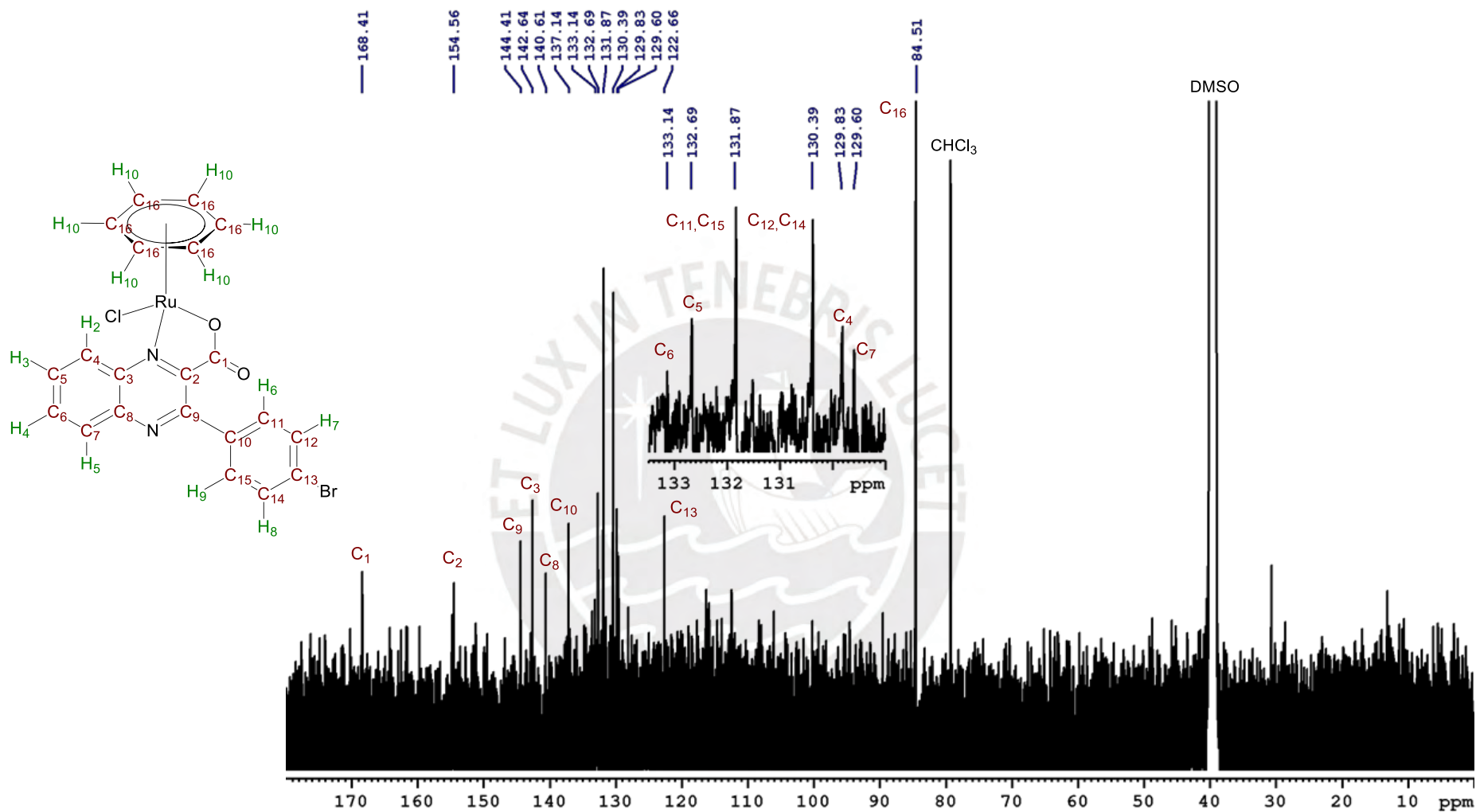


Figura 61. Espectro ^{13}C -RMN a 125 MHz de $\text{RuL}_1\text{-III}$ en DMSO-d_6 .

En la región aromática, dentro del rango de 122 a 155 ppm, los espectros de ^{13}C -RMN de los tres complejos muestran el número esperado de señales de resonancia correspondientes a los carbonos aromáticos del ligando quelante **L**₁. Las señales atribuidas a los carbonos del anillo de la quinoxalina presentan desplazamientos hacia campos más bajos, mientras que los carbonos del anillo de haluro de arilo muestran un ligero desplazamiento hacia campos más altos, en comparación con el ligando **L**₁ libre. Este comportamiento es consistente con lo observado en los espectros de ^1H -NMR.

Los carbonos C₂ (~154 ppm) y C₃ (~142 ppm), unidos al nitrógeno con menor impedimento estérico, presentan las mayores variaciones de desplazamientos hacia campos bajos entre los carbonos aromáticos de la quinoxalina (C₂, $\Delta\delta = 4.37\text{-}4.57$ ppm; C₃, $\Delta\delta = 3.14\text{-}3.39$ ppm). De manera similar, la señal correspondiente al carbono carboxílico (C₁), ubicada en torno a 168 ppm, muestra un ligero desplazamiento hacia campos más bajos ($\Delta\delta = 0.2 - 0.71$ ppm). Estos desplazamientos distinguibles reflejan cambios en el entorno electrónico, indicativos de que el ligando **L**₁ coordina al centro de Ru(II) mediante una quelación N,O, induciendo quiralidad en el centro metálico.

Por otro lado, en los espectros de **RuL**₁-I y **RuL**₁-II se observan señales en el rango de 80 y 105 ppm, atribuibles a los carbonos del anillo del *p*-cimeno. Las señales aparecen a frecuencias mucho menores que las reportadas para sistemas aromáticos debido al efecto de apantallamiento del metal. En estas señales se evidencia un claro desdoblamiento diastereotópico de los carbonos del ligando *p*-cimeno, manifestado por la presencia de dos señales en la región alifática correspondientes a los grupos metilos diastereotópicos (C₂₄ y C₂₅), así como por cuatro señales adicionales en la región aromática, atribuibles a los carbonos magnéticamente no equivalentes del anillo (C₁₇, C₁₈, C₂₀ y C₂₁). Este fenómeno es mucho más evidente que en los espectros de ^1H -NMR, ya que en ^{13}C -RMN pueden distinguirse cuatro picos bien resueltos para cada carbono. Además, se observa que las señales de los carbonos no protonados (C₁₆ y C₁₉) del *p*-cimeno se muestran hacia campos más bajos (99-105 ppm) en

comparación con los carbonos protonados (80-85 ppm), lo cual podría atribuirse al efecto estérico de los sustituyentes voluminosos en el anillo, que interfiere con la aproximación al centro metálico y distorsionan la retrodonación π metal-ligando, generando menor densidad electrónica en dichos núcleos.

En contraste, en el espectro de **RuL₁-III** se observa únicamente una señal intensa a 84.51 ppm, correspondiente a los seis carbonos equivalentes del ligando benceno, lo cual se atribuye a la fluxionalidad del areno, tal como se ha discutido previamente en los espectros de protón.

Adicionalmente, en los espectros de los tres complejos, dentro de la región aromática resaltan un par de señales de mayor intensidad, cada una correspondiente a dos pares de carbonos equivalentes (C₁₁, C₁₅ y C₁₂, C₁₄), lo que sugiere que la simetría del anillo del haluro de arilo se conserva debido a que estos carbonos se encuentran más alejados de los puntos de coordinación.

Finalmente, en la región alifática de los espectros de los complejos **RuL₁-I** y **RuL₁-II**, se observan dos señales adicionales, correspondientes al carbono metínico del sustituyente isopropilo y al grupo metilo en posición para a este último ubicadas alrededor de 19 y 31 ppm.

De manera similar al análisis del espectro ¹H-RMN, para la asignación completa de señales se utilizó una técnica bidimensional, en este caso, ¹H-¹³C HSQC (Anexos 13-15), que muestra la correlación entre los acoplamientos heteronucleares de carbono e hidrógeno separados por un enlace. Además, las asignaciones de los protones para los tres complejos se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Desplazamientos de las señales de los carbonos de **L₁**, **RuL₁-I**, **RuL₁-II** y **RuL₁-III**.

Asignación de C	δ (ppm)			
	L₁	RuL₁-I	RuL₁-II	RuL₁-III
C ₁	167.7	168.2	167.9	168.4
C ₂	149.9	154.4	154.4	154.6
C ₃	139.2	142.6	142.4	142.6
C ₄	129.1	129.7	130.9	129.8
C ₅	131.3	132.6	132.1	132.7
C ₆	132.0	133.7	133.9	133.1
C ₇	128.9	129.6	129.6	129.6
C ₈	141.3	140.6	141.7	140.6
C ₉	146.8	144.1	143.9	144.4
C ₁₀	136.6	137.0	136.9	137.1
C ₁₁ - C ₁₅	131.6	131.6	131.7	131.9
C ₁₂ - C ₁₄	130.7	130.5	130.5	130.4
C ₁₃	123.6	122.7	122.7	122.7
C ₁₆	--	100.5	99.1	84.5
C ₁₇	--	81.7	82.5	--
C ₁₈	--	85.2	84.5	--
C ₁₉	--	102.7	105.2	--
C ₂₀	--	81.3	82.26	--
C ₂₁	--	80.9	82.23	--
C ₂₂	--	18.3	19.9	--
C ₂₃	--	30.6	31.1	--
C ₂₄	--	21.8	21.6	--
C ₂₅	--	22.0	22.3	--

6.5.2.4 Espectrometría de masas de alta resolución

Los complejos **RuL₁-I** y **RuL₁-II** fueron caracterizados por espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) mediante ionización por desorción de campo (FD).

Para el complejo mononuclear **RuL₁-I**, con fórmula molecular C₂₅H₂₂BrIN₂O₂Ru, el espectro de HRMS en modo positivo (Figura 62) presenta una distribución de picos masa/carga (m/z) intrincado. Este perfil isotópico complejo se atribuye a la presencia de átomos de rutenio y bromo, los cuales poseen varios isótopos estables con abundancias relativas significativas.

El rutenio cuenta con siete isótopos estables (^{96}Ru , ^{98}Ru , ^{100}Ru , ^{101}Ru , ^{102}Ru , ^{104}Ru y ^{106}Ru), siendo los más abundantes el ^{102}Ru (31.55%) y ^{104}Ru (18.62%). Por su parte, el bromo presenta dos isótopos estables en proporciones similares: ^{79}Br (50.69%) y ^{81}Br (49.31%). Como resultado, el espectro de masas de **RuL₁-I** (Figura 62) exhibe un patrón de distribución isotópica complejo, caracterizado por múltiples señales de diferentes intensidades, atribuibles a las diversas combinaciones posibles de los isótopos de Ru y Br.

Sin embargo, dentro de este patrón destacan dos picos de mayor intensidad a 689.9182 m/z y 691.9174 m/z, correspondientes al ion molecular tras la pérdida de un electrón ($[\text{M}]^{*+}$; masa calculada: 689.8953 g/mol). Estos picos podrían atribuirse a las combinaciones más probables entre los isótopos más abundantes del rutenio y los dos isótopos del bromo, cuyo patrón isotópico, caracterizado por picos con intensidades casi equivalentes con una separación de dos unidades de m/z, resulta particularmente prominente. El primer pico podría corresponder a la combinación de los iones $[\text{M}_{\text{Ru-102 Br-79}}]^{*+}$ y $[\text{M}_{\text{Ru-100 Br-81}}]^{*+}$; el segundo, ligeramente más intenso, a las combinaciones de los iones $[\text{M}_{\text{Ru-102 Br-81}}]^{*+}$ y $[\text{M}_{\text{Ru-104 Br-79}}]^{*+}$, en las que coinciden los isótopos con mayor abundancia relativa de ambos elementos. Los picos restantes de menor intensidad pueden atribuirse a combinaciones de especies que contienen isótopos con menor abundancia relativa.

Además, las señales observadas a 714.9286 m/z y 521.0155 m/z, que presentan el mismo patrón isotópico, podrían corresponder al ion aducto con sodio ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) y al ion generado tras la pérdida del ligando yoduro, junto con el rompimiento homolítico del sustituyente isopropil del ligando *p*-cimeno ($[\text{M-I-isopropilo}]^+$), respectivamente.

Una señal adicional a 1051.8555 m/z, que exhibe un patrón isotópico aún más complejo, podría corresponder a un complejo dinuclear ($\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{BrI}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Ru}_2$) formado por dos fragmentos $\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{I}$ coordinados al ligando **L₁**. Este complejo posiblemente se genera durante el proceso de ionización, en el cual, tras la pérdida del ligando **L₁**, uno de los fragmentos organometálico es estabilizado por la coordinación a los oxígenos del grupo

significativa, ^{35}Cl (75.76%) y ^{37}Cl (24.24%), que introducen una mayor diversidad en la composición isotópica del compuesto.

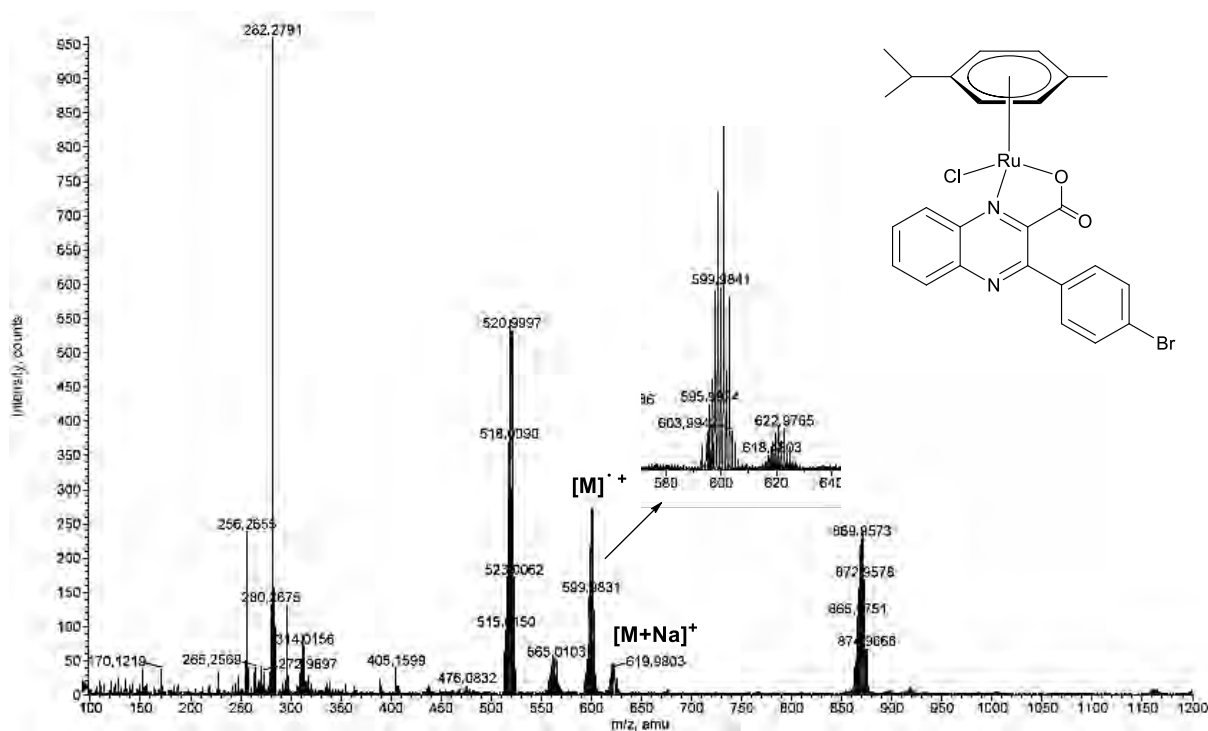


Figura 63. Espectro de HRMS en modo positivo de **RuL₁-II**.

Dentro de este patrón intrincado es de interés la señal con un pico de mayor intensidad a 599.9841 m/z, correspondiente al pico del ion molecular tras la pérdida de un electrón ($[\text{M}]^+$; masa calculada: 599.9570 g/mol). Este pico está acompañado de otro de intensidad similar, con dos unidades de m/z menos, correspondiente también al pico ion molecular ($[\text{M}]^+$; masa calculada: 597.9591 g/mol), pero con una composición isotópica diferente. Al igual que para el complejo **RuL₁-I**, estos picos podrían atribuirse a las combinaciones más probables entre los isótopos más abundantes del rutenio, bromo y cloro. El pico de menor m/z podría corresponder a la combinación de los iones $[\text{M}_{\text{Ru-102 Br-79 Cl-35}}]^{*+}$ y $[\text{M}_{\text{Ru-100 Br-81 Cl-35}}]^{*+}$; mientras el segundo, más intenso, se podría atribuir a las combinaciones de los iones $[\text{M}_{\text{Ru-102 Br-81 Cl-35}}]^+$, $[\text{M}_{\text{Ru-102 Br-79 Cl-37}}]^+$ y $[\text{M}_{\text{Ru-104 Br-79 Cl-35}}]^+$, en los cuales coinciden los isótopos con mayor abundancia relativa de ambos elementos. Los picos restantes de menor intensidad pueden atribuirse a combinaciones de especies que contienen isótopos con menor abundancia relativa.

Además, se observa una señal a 620.9786 m/z, cuya ampliación se presenta en la Figura 64, que muestra un patrón isotópico similar y corresponde al ion aducto con sodio ($[M+Na]^+$; masa calculada: 620.9489 g/mol). También se identifican señales a 521.0008 m/z y 565.0103 m/z, ambas con el mismo patrón isotópico. La primera podría atribuirse al ion formado tras la pérdida del ligando cloruro, junto con el rompimiento homolítico del sustituyente isopropil del ligando *p*-cimeno ($[M-I\text{-isopropilo}]^+$), mientras que la segunda correspondería al ion generado tras la pérdida del ligando cloruro ($[M-Cl]^+$).

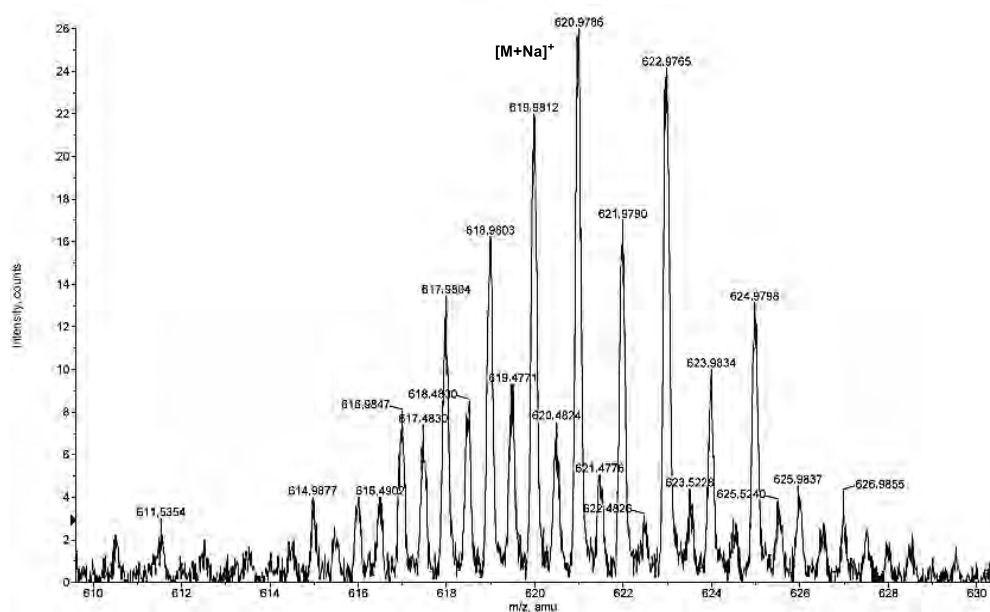


Figura 64. Espectro de HRMS en modo positivo de **RuL₁-II** ampliación entre el rango 610 – 630 m/z.

De forma análoga al complejo **RuL₁-I**, se observa una señal adicional a 869.9573 m/z, que exhibe un patrón isotópico aún más complejo, y que podría atribuirse a un complejo dinuclear ($C_{35}H_{36}BrCl_2N_2O_2Ru_2$), formado por dos fragmentos $Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})Cl$ coordinados al ligando **L₁**. Finalmente, también se detecta una señal muy intensa a 282.2791 m/z, atribuible al ion generado por la pérdida del grupo carboxílico del ligando **L₁** ($[L_1-COOH]^+$).

En conclusión, los espectros de masas de **RuL₁-I** y **RuL₁-II** muestran señales con patrones isotópicos que concuerdan con la composición isotópica y las estructuras propuestas

para los complejos, lo que respalda su formulación y sugiere una buena pureza de los compuestos aislados. El compuesto **RuL₁-III** no pudo ser analizado por esta técnica debido a su baja solubilidad en los solventes empleados.

6.5.2.5 Difracción de rayos X

La coordinación propuesta para el ligando **L₁** fue confirmada para los complejos **RuL₁-I** y **RuL₁-II** mediante análisis por Difracción de Rayos X de monocristal. Los monocristales de ambos complejos se obtuvieron por difusión de vapor de éter etílico en una solución saturada del complejo en cloroformo a ~ 5 °C. Las Figuras 65 y 66 muestran las representaciones ORTEP de los complejos **RuL₁-I** y **RuL₁-II**, respectivamente, mientras que la Tabla 6 contiene los datos cristalográficos más relevantes. Los datos completos, así como los parámetros de refinamiento estructural, se encuentran en los Anexos 16-21.

Tabla 6. Resumen de los datos cristalográficos para los complejos **RuL₁-I** y **RuL₁-II**.

	RuL₁-I	RuL₁-II
Fórmula empírica	C ₂₅ H ₂₂ BrIN ₂ O ₂ Ru	C ₂₅ H ₂₂ BrClN ₂ O ₂ Ru
Peso molecular	690.32	598.87
Sistema cristalino	Triclínico	Triclínico
Grupo espacial	P-1	P-1
a/ Å	10.2743(5)	9.8888(5)
b/ Å	10.4427(6)	10.2717(5)
c/ Å	12.9793(7)	13.0998(7)
a/(°)	92.019(2)	69.937(2)
b/(°)	104.372(2)	88.388(3)
g/(°)	117.180(2)	66.258(2)
V/ Å ³	1182.04(11)	1134.69(10)
Z	2	2
λ/Å	0.71073	0.71073
Temperatura/K	173(2)	173(2)

Estos estudios revelan que **RuL₁-I** y **RuL₁-II** presentan estructuras neutras que cristalizan en sistemas triclinicos, en un grupo espacial P-1 y con un valor de Z de dos. En ambos casos, el centro metálico Ru(II), con configuración d⁶, adopta una conformación tipo *piano-stool* (Figura 67a), también conocida como estructura semi-sándwich, con geometría *pseudo*-octaédrica (Figura 67b). Esta se encuentra definida por la coordinación de un ligando haluro, yoduro en **RuL₁-I** y cloruro en **RuL₁-II**, y por los átomos de nitrógeno y oxígeno del ligando **L₁**, que actúan como las “patas” del piano.

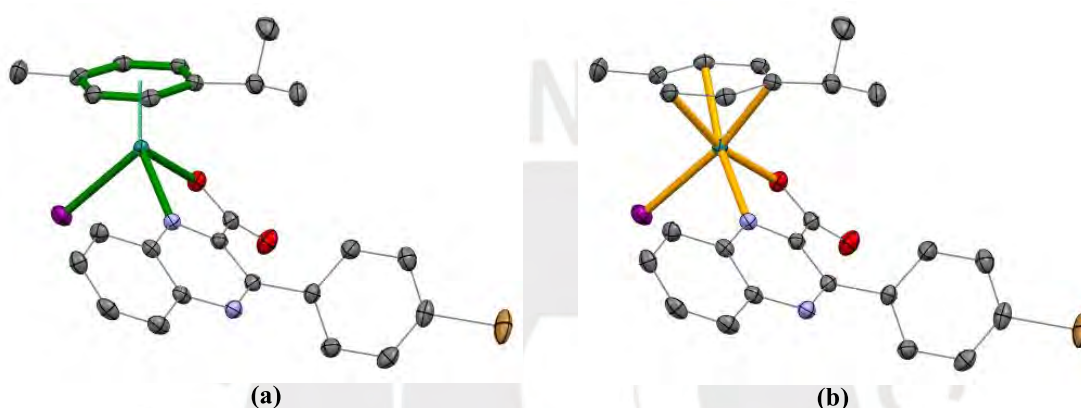


Figura 67. Visualización de la geometría del complejo **RuL₁-I**: (a) disposición tipo *piano stool* y (b) geometría *pseudo*-octaédrica.

Tal como se sugirió en la caracterización espectroscópica, en ambos complejos, el ligando **L₁**, en su forma aniónica, coordina al centro metálico Ru(II) de forma bidentada, a través del átomo de oxígeno del grupo carboxilato y del nitrógeno del anillo de pirazina de la quinoxalina, en posición *orto* respecto al grupo carboxilato. De este modo, **L₁** actúa como un ligando bidentado N,O coordinando al Ru(II) en un anillo de cinco miembros.

Asimismo, se observa que el rutenio está coordinado por el anillo aromático del ligando *p*-cimeno en modo hexahapto (η^6), ocupando el espacio equivalente a hasta tres sitios de coordinación dentro de la geometría *pseudo*-octaédrica.

La Tabla 7 presenta una selección de las longitudes de enlace y ángulos más relevantes para ambos complejos. En ella se observa que las distancias de enlaces entre el átomo de rutenio y el centroide del anillo *p*-cimeno (Ru-Cy_{centroide}), calculadas mediante el software Mercury,

son de 1.683 Å para **RuL₁-I** y 1.668 Å para **RuL₁-II**). Estos valores son consistentes con los reportados para complejos semi-sándwich de Ru(II) estructuralmente similares.^{36,70}

Las longitudes de enlace entre el centro metálico y los átomos de oxígeno (Ru-O) y nitrógeno (Ru-N) son comparables en ambos complejos, lo cual es coherente con estructuras prácticamente idénticas, y concuerdan con los valores típicamente reportados para complejos con ligandos quelantes N,O.^{36,71,72} Por otra parte, las distancias entre el centro metálico y los átomos haluros corresponden a 2.7043(3) Å para el enlace Ru-I (**RuL₁-I**) y 2.3893(5) Å para Ru-Cl (**RuL₁-II**), valores que también se encuentran dentro del rango reportado para moléculas análogas.⁷¹

Tabla 7. Principales longitudes y ángulos de enlace en los complejos **RuL₁-I** y **RuL₁-II**.

	RuL₁-I	RuL₁-II
Longitudes de enlace (Å)		
Ru(1)-C_{ycentroide}	1.683	1.668
Ru(1)-N(1)	2.1152(16)	2.1258(14)
Ru(1)-O(1)	2.0717(14)	2.0662(12)
Ru(1)-I(1)	2.7043(3)	---
Ru(1)-Cl(1)	---	2.3893(5)
Ru(1)-C(17)	2.252(2)	2.2295(17)
Ru(1)-C(18)	2.205(2)	2.1965(18)
Ru(1)-C(19)	2.155(2)	2.1459(17)
Ru(1)-C(20)	2.205(2)	2.1933(18)
Ru(1)-C(21)	2.170(2)	2.1686(17)
Ru(1)-C(22)	2.203(2)	2.1956(17)
Ángulo de enlace (°)		
I(1)-Ru(1)-C_{ycentroide}	129.44	---
Cl(1)-Ru(1)-C_{ycentroide}	---	129.15
O(1)-Ru(1)-C_{ycentroide}	126.88	127.45
N(1)-Ru(1)-C_{ycentroide}	132.58	133.57
O(1)-Ru(1)-N(1)	76.46(6)	76.55(5)
O(1)-Ru(1)-I(1)	87.44(4)	---
O(1)-Ru(1)-Cl(1)	---	86.77(4)
N(1)-Ru(1)-I(1)	86.33(5)	---
N(1)-Ru(1)-Cl(1)	---	85.29(4)

Los ángulos de enlaces formados entre el centroide del anillo del *p*-cimeno, el centro metálico y los átomos coordinantes, así como las longitudes de enlace Ru-C_{*p*-cimeno}, se encuentran en los rangos de 126.88-133.57 ° y 2.1459(17) Å y 2.252(2) Å, respectivamente, y son congruentes con los valores reportados para complejos similares.³⁶

Por otro lado, los ángulos formados entre los átomos coordinantes y el rutenio (O(1)-Ru(1)-I(1), O(1)-Ru(1)-Cl(1), N(1)-Ru(1)-I(1) y N(1)-Ru(1)-Cl(1)) son cercanos a 90°, mientras que el ángulo O(1)-Ru(1)-N(1) presenta un valor de ~76°. Estos valores concuerda con lo reportado para complejos similares.⁴¹ Asimismo, se observa que el anillo de coordinación de cinco miembros, formado entre el centro metálico y el L₁, es casi coplanar (~17° torsión) con respecto al sistema de la quinoxalina. Este a su vez presenta una ligera torsión de aproximadamente 4° entre sus anillos bencénico y de pirazina, determinada a partir del ángulo diedro N(1)-C(4)-C(3)-C(8). Adicionalmente, se observa que el haluro de arilo en L₁ adopta una configuración no planar respecto al anillo quinoxalina, con una torsión de 57° (C(1)-C(2)-C(10)-C(15)) en **RuL₁-I** y 47.5° en **RuL₁-II**. Estas torsiones posiblemente responden a la necesidad de evitar repulsiones estéricas con el centro de coordinación.

En las estructuras cristalinas de ambos complejos (Figuras 58 y 69) se observa que los anillos de la quinoxalina participan en interacciones de apilamiento π-π intermoleculares. Además, se identifican interacciones de puentes de hidrógeno no convencionales, como C-H...O, C-H...I y C-H...π entre el ion yoduro, el *p*-cimeno y el ligando L₁, las cuales podrían contribuir a la estabilización del empaquetamiento cristalino.

En términos generales, las longitudes y ángulos de enlaces, así como la geometrías en torno al centro metálico, son comparables en ambos complejos, y se ajustan a los valores esperados para complejos semi-sándwich de rutenio (II) con ligandos quelantes N,O.^{36,71}

No fue posible obtener cristales de **RuL₁-III** adecuados para el análisis mediante DRX, sin embargo, se presume que dicho complejo presenta una geometría y parámetros estructurales

similares a los observados en los complejos **RuL₁-I** y **RuL₁-II**, debido a su estrecha semejanza estructural.

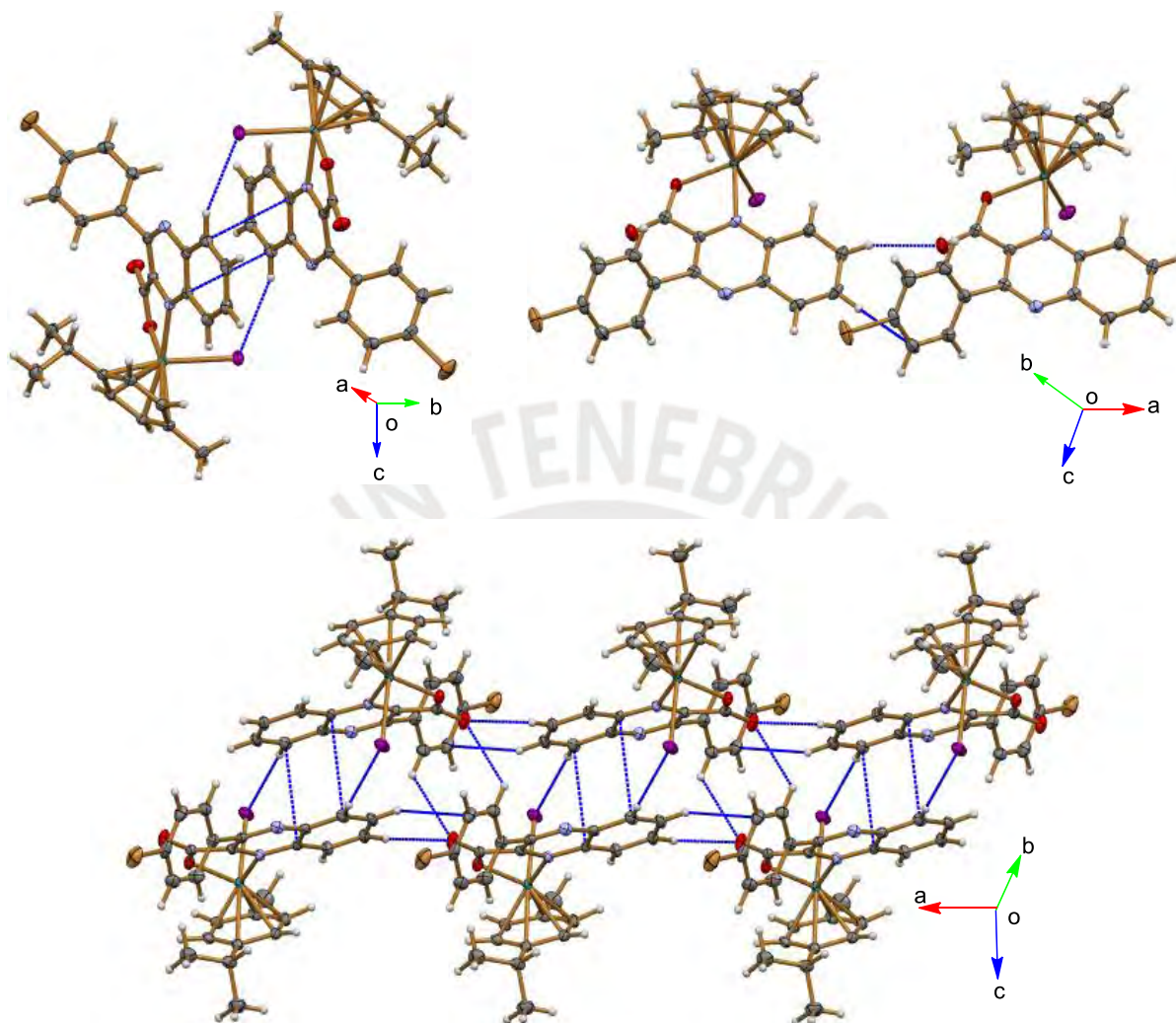


Figura 68. Fragmentos de la estructura cristalina de **RuL₁-I** mostrando las interacciones supramoleculares.

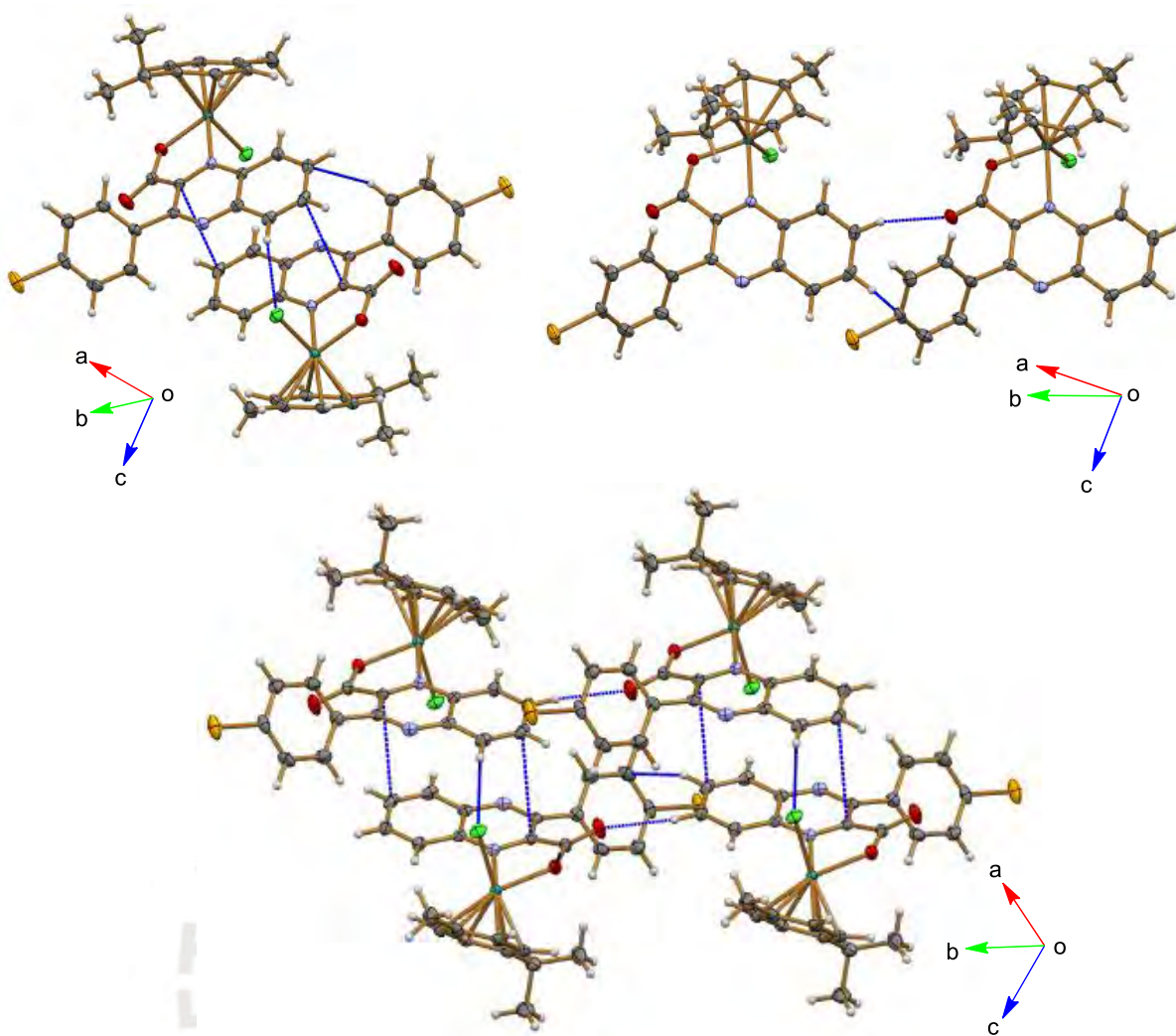


Figura 69. Fragmentos de la estructura cristalina de **RuL₁-II** mostrando las interacciones supramoleculares.

7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- Se lograron sintetizar y caracterizar los intermediarios **I₁** e **I₂**, productos de la dimetoximetilación por acoplamiento cruzado en un proceso oxidativo mediado por $K_2S_2O_8$, seguido de una desprotección ácida. Estos productos se obtuvieron con alta pureza luego de una purificación por cromatografía en columna con un rendimiento de 75% y 85%, respectivamente.
- Se lograron sintetizar y caracterizar los ligandos **L₁** y **L₂** a partir del intermediario **I₂** mediante una reacción de oxidación con $AgNO_3/NaOH$ y una reacción de reducción con $NaBH_4$, respectivamente. Ambos compuestos se obtuvieron con alta pureza con rendimientos de 95% y 85%, respectivamente.
- Se sintetizaron y caracterizaron tres nuevos complejos semi-sándwich de rutenio (II) **RuL₁-I**, **RuL₁-II** y **RuL₁-III** con el ligando **L₁** derivado de quinoxalina, los cuales pueden ser evaluados en el futuro como posibles agentes terapéuticos contra la tuberculosis.
- Los complejos **RuL₁-I**, **RuL₁-II** y **RuL₁-III** fueron sintetizados mediante una reacción de sustitución de ligandos clásica a partir del precursor metálico y **L₁** a temperatura ambiente. Estos compuestos se obtuvieron con alta pureza, con rendimientos de 80%, 85% y 80%, respectivamente.
- Los complejos **RuL₂-I**, **RuL₂-II** y **RuL₂-III** no pudieron ser obtenidos. En cambio, lo que se obtuvo a partir del tratamiento del precursor metálico correspondiente y **L₂** en medio básico a $-70^\circ C$ fueron los complejos **RuL₁-I** y **RuL₁-II** con rendimientos de 10% y 5%, respectivamente.
- Se sugiere evaluar la actividad antimicobacteriana del ligando **L₁** y de sus complejos obtenidos, con la finalidad de determinar su potencial como agentes anti-TB.
- Asimismo, se recomienda realizar estudios de estabilidad por espectroscopía UV-Vis en condiciones que simulen condiciones fisiológicas, con el fin de evaluar la estabilidad

de los complejos obtenidos y garantizar la confiabilidad de las mediciones de citotoxicidad y otras propiedades biológicas *in vitro*.



8. BIBLIOGRAFÍA

- (1) World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2022*; World Health Organization: Geneva, 2022.
- (2) Luies, L.; Preez, I. du. The Echo of Pulmonary Tuberculosis: Mechanisms of Clinical Symptoms and Other Disease-Induced Systemic Complications. *Clin. Microbiol. Rev.* **2020**, *33* (4), 1–19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00036-20>.
- (3) Dartois, V. A.; Rubin, E. J. Anti-Tuberculosis Treatment Strategies and Drug Development: Challenges and Priorities. *Nat. Rev. Microbiol.* **2022**, *20* (11), 685–701. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00731-y>.
- (4) Jilani, T. N.; Avula, A.; Gondal, A. Z.; Siddiqui, A. H. *Active Tuberculosis. StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2022. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513246/> (accedido 2024-11-27).
- (5) Cardona, P. J. Patogénesis de La Tuberculosis y Otras Micobacteriosis. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **2018**, *36* (1), 38–46. <https://doi.org/10.1016/J.EIMC.2017.10.015>.
- (6) Sinigaglia, A.; Peta, E.; Riccetti, S.; Venkateswaran, S.; Manganelli, R.; Barzon, L. Tuberculosis-Associated MicroRNAs: From Pathogenesis to Disease Biomarkers. *Cells* **2020**, *9* (10), 2160. <https://doi.org/10.3390/CELLS9102160>.
- (7) Tiemersma, E. W.; van der Werf, M. J.; Borgdorff, M. W.; Williams, B. G.; Nagelkerke, N. J. D. Natural History of Tuberculosis: Duration and Fatality of Untreated Tuberculosis in HIV Negative Patients: A Systematic Review. *PLoS One* **2011**, *6* (4), e17601. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0017601>.
- (8) Bertolaccini, L.; Viti, A.; Di Perri, G.; Terzi, A. Surgical Treatment of Pulmonary Tuberculosis: The Phoenix of Thoracic Surgery? *J. Thorac. Dis.* **2013**, *5* (2), 198-199. <https://doi.org/10.3978/J.ISSN.2072-1439.2012.03.18>.
- (9) Sihoe, A. D. L. Role of Surgery in the Diagnosis and Management of Tuberculosis. *Microbiol. Spectr.* **2017**, *5* (2), tnmi7-0043. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.tnmi7-0043-2017>.
- (10) Zellweger, J. P.; Sotgiu, G.; Corradi, M.; Durando, P. The Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection (LTBI): Currently Available Tests, Future Developments, and Perspectives to Eliminate Tuberculosis (TB). *Med. Lav.* **2020**, *111* (3), 170-183. <https://doi.org/10.23749/MDL.V111I3.9983>.
- (11) Duarte, R.; Munsiff, S. S.; Nahid, P.; Saukkonen, J. J.; Winston, C. A.; Abubakar, I.; Acuña-Villaorduña, C.; Barry, P. M.; Bastos, M. L.; Carr, W.; Chami, H.; Chen, L. L.; Chorba, T.; Daley, C. L.; Garcia-Prats, A. J.; Holland, K.; Konstantinidis, I.; Lipman,

- M.; Mammen, M. J.; Migliori, G. B.; Parvez, F. M.; Shapiro, A. E.; Sotgiu, G.; Starke, J. R.; Starks, A. M.; Thakore, S.; Wang, S. H.; Wortham, J. M. Updates on the Treatment of Drug-Susceptible and Drug-Resistant Tuberculosis: An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. <https://doi.org/10.1164/rccm.202410-2096ST> **2024**, *211* (1), 15–33. <https://doi.org/10.1164/RCCM.202410-2096ST>.
- (12) World Health Organization. *WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis. Module 4: Treatment - Drug-Resistant Tuberculosis Treatment.*; Geneva, 2020.
- (13) Cui, Z. J.; Yang, Q. Y.; Zhang, H. Y.; Zhu, Q.; Zhang, Q. Y. Bioinformatics Identification of Drug Resistance-Associated Gene Pairs in Mycobacterium Tuberculosis. *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17* (9), 1417. <https://doi.org/10.3390/IJMS17091417>.
- (14) Jnawali, H. N.; Ryoo, S. First- and Second-Line Drugs and Drug Resistance. En *Tuberc. - Curr. Issues Diagnosis Manag.* Mahboub, B. H.; Vats, M. G., Eds.; IntechOpen: London, **2013**. <https://doi.org/10.5772/54960>.
- (15) World Health Organization. *Tuberculosis*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> (accedido 2024-10-30).
- (16) Tagliani, E.; Cabibbe, A. M.; Miotto, P.; Borroni, E.; Toro, J. C.; Mansjö, M.; Hoffner, S.; Hillemann, D.; Zalutskaya, A.; Skrahina, A.; Cirillo, D. M. Diagnostic Performance of the New Version (v2.0) of GenoType MTBDRsl Assay for Detection of Resistance to Fluoroquinolones and Second-Line Injectable Drugs: A Multicenter Study. *J. Clin. Microbiol.* **2015**, *53* (9), 2961–2969. <https://doi.org/10.1128/JCM.01257-15>.
- (17) Irwin, S. M.; Prideaux, B.; Lyon, E. R.; Zimmerman, M. D.; Brooks, E. J.; Schrupp, C. A.; Chen, C.; Reichlen, M. J.; Asay, B. C.; Voskuil, M. I.; Nuermberger, E. L.; Andries, K.; Lyons, M. A.; Dartois, V.; Lenaerts, A. J. Bedaquiline and Pyrazinamide Treatment Responses Are Affected by Pulmonary Lesion Heterogeneity in Mycobacterium Tuberculosis Infected C3HeB/FeJ Mice. *ACS Infect. Dis.* **2016**, *2* (4), 251–267. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.5b00127>.
- (18) Singh, B.; Cocker, D.; Ryan, H.; Sloan, D. J. Linezolid for Drug-resistant Pulmonary Tuberculosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2019**, *2019* (3), CD012836. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012836.PUB2>.
- (19) Lechartier, B.; Cole, S. T. Mode of Action of Clofazimine and Combination Therapy with Benzothiazinones against Mycobacterium Tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2015**, *59* (8), 4457–4463. <https://doi.org/10.1128/AAC.00395-15>.

- (20) Ramanathan, M. R.; Howell, C. K.; Sanders, J. M. Drugs in Tuberculosis and Leprosy. *En Side Effects of Drugs Annual*; Elsevier, 2019; Vol. 41, pp 321–338. <https://doi.org/10.1016/bs.seda.2019.08.010>.
- (21) Xavier, A. S.; Lakshmanan, M. Delamanid: A New Armor in Combating Drug-Resistant Tuberculosis. *J. Pharmacol. Pharmacother.* **2014**, *5* (3), 222-224. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.136121>.
- (22) Mahmood, N.; Bhatti, S.; Abbas, S. N.; Shahid, S.; Nasir, S. B. The PncA Gene Mutations of Mycobacterium Tuberculosis in Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Biotechnol. Appl. Biochem.* **2022**, *69* (5), 2195–2204. <https://doi.org/10.1002/BAB.2278>.
- (23) Aldridge, B. B.; Barros-Aguirre, D.; Barry, C. E.; Bates, R. H.; Berthel, S. J.; Boshoff, H. I.; Chibale, K.; Chu, X. J.; Cooper, C. B.; Dartois, V.; Duncan, K.; Fotouhi, N.; Gusovsky, F.; Hipskind, P. A.; Kempf, D. J.; Lelièvre, J.; Lenaerts, A. J.; McNamara, C. W.; Mizrahi, V.; Nathan, C.; Olsen, D. B.; Parish, T.; Petrassi, H. M.; Pym, A.; Rhee, K. Y.; Robertson, G. T.; Rock, J. M.; Rubin, E. J.; Russell, B.; Russell, D. G.; Sacchettini, J. C.; Schnappinger, D.; Schrimpf, M.; Upton, A. M.; Warner, P.; Wyatt, P. G.; Yuan, Y. The Tuberculosis Drug Accelerator at Year 10: What Have We Learned? *Nat. Med.* **2021**, *27* (8), 1333–1337. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01442-2>.
- (24) Tacconelli, E.; Carrara, E.; Savoldi, A.; Harbarth, S.; Mendelson, M.; Monnet, D. L.; Pulcini, C.; Kahlmeter, G.; Kluytmans, J.; Carmeli, Y.; Ouellette, M.; Outterson, K.; Patel, J.; Cavaleri, M.; Cox, E. M.; Houchens, C. R.; Grayson, M. L.; Hansen, P.; Singh, N.; Theuretzbacher, U.; Magrini, N.; Aboderin, A. O.; Al-Abri, S. S.; Awang Jalil, N.; Benzonana, N.; Bhattacharya, S.; Brink, A. J.; Burkert, F. R.; Cars, O.; Cornaglia, G.; Dyar, O. J.; Friedrich, A. W.; Gales, A. C.; Gandra, S.; Giske, C. G.; Goff, D. A.; Goossens, H.; Gottlieb, T.; Guzman Blanco, M.; Hryniewicz, W.; Kattula, D.; Jinks, T.; Kanj, S. S.; Kerr, L.; Kieny, M. P.; Kim, Y. S.; Kozlov, R. S.; Labarca, J.; Laxminarayan, R.; Leder, K.; Leibovici, L.; Levy-Hara, G.; Littman, J.; Malhotra-Kumar, S.; Manchanda, V.; Moja, L.; Ndoye, B.; Pan, A.; Paterson, D. L.; Paul, M.; Qiu, H.; Ramon-Pardo, P.; Rodríguez-Baño, J.; Sanguinetti, M.; Sengupta, S.; Sharland, M.; Si-Mehand, M.; Silver, L. L.; Song, W.; Steinbakk, M.; Thomsen, J.; Thwaites, G. E.; van der Meer, J. W.; Van Kinh, N.; Vega, S.; Villegas, M. V.; Wechsler-Fördös, A.; Wertheim, H. F. L.; Wesangula, E.; Woodford, N.; Yilmaz, F. O.; Zorzet, A. Discovery, Research, and Development of New Antibiotics: The WHO

- Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria and Tuberculosis. *Lancet Infect. Dis.* **2018**, *18* (3), 318–327. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3).
- (25) Scarim, C. B.; Lira de Farias, R.; Vieira de Godoy Netto, A.; Chin, C. M.; Leandro dos Santos, J.; Pavan, F. R. Recent Advances in Drug Discovery against Mycobacterium Tuberculosis: Metal-Based Complexes. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *214*, 113166. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2021.113166>.
- (26) Santivañez-Veliz, M.; Moreno-Viguri, E.; Monge, A.; Pérez-Silanes, S. Quinoxalinas Como Potenciales Agentes Antimycobacterium Tuberculosis: Una Revisión. *Rev. la Soc. Química del Perú* **2013**, *79* (3), 272–285.
- (27) Muradás, T. C.; Abbadí, B. L.; Villela, A. D.; Macchi, F. S.; Bergo, P. F.; De Freitas, T. F.; Sperotto, N. D. M.; Timmers, L. F. S. M.; De Souza, O. N.; Picada, J. N.; Fachini, J.; Da Silva, J. B.; De Albuquerque, N. C. P.; Habenschus, M. D.; Carrão, D. B.; Rocha, B. A.; Junior, F. B.; De Oliveira, A. R. M.; Mascarello, A.; Neuenfeldt, P.; Nunes, R. J.; Morbidoni, H. R.; Campos, M. M.; Basso, L. A.; Rodrigues-Junior, V. S. Pre-Clinical Evaluation of Quinoxaline-Derived Chalcones in Tuberculosis. *PLoS One* **2018**, *13* (8), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202568>.
- (28) Santivañez-Veliz, M.; Pérez-Silanes, S.; Torres, E.; Moreno-Viguri, E. Design and Synthesis of Novel Quinoxaline Derivatives as Potential Candidates for Treatment of Multidrug-Resistant and Latent Tuberculosis. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2016**, *26* (9), 2188–2193. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.03.066>.
- (29) Montana, M.; Montero, V.; Khoumeri, O.; Vanelle, P. Quinoxaline Moiety: A Potential Scaffold against Mycobacterium Tuberculosis. *Molecules* **2021**, *26* (16), 4742. <https://doi.org/10.3390/molecules26164742>.
- (30) Seitz, L. E.; Suling, W. J.; Reynolds, R. C. Synthesis and Antimycobacterial Activity of Pyrazine and Quinoxaline Derivatives. *J. Med. Chem.* **2002**, *45* (25), 5604–5606. <https://doi.org/10.1021/JM020310N>.
- (31) Zhang, H.; Lu, Q.; Zhang, J.; Qu, W.; Xie, S.; Huang, L.; Yuan, Z.; Pan, Y. Discovery of Novel Nitrogenous Heterocyclic-Containing Quinoxaline-1,4-Di-N-Oxides as Potent Activator of Autophagy in M.Tb-Infected Macrophages. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *223*, 113657. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2021.113657>.
- (32) Buravchenko, G. I.; Shchekotikhin, A. E. Quinoxaline 1,4-Dioxides: Advances in Chemistry and Chemotherapeutic Drug Development. *Pharm.* **2023**, *16* (8), 1174. <https://doi.org/10.3390/PH16081174>.
- (33) Lopes, L. G. F.; Carvalho, E. M.; Sousa, E. H. S. A Bioinorganic Chemistry

- Perspective on the Roles of Metals as Drugs and Targets against Mycobacterium Tuberculosis – a Journey of Opportunities. *Dalt. Trans.* **2020**, *49* (45), 15988–16003. <https://doi.org/10.1039/D0DT01365J>.
- (34) Dandawate, P.; Vemuri, K.; Khan, E. M.; Sritharan, M.; Padhye, S. Synthesis, Characterization and Anti-Tubercular Activity of Ferrocenyl Hydrazones and Their β -Cyclodextrin Conjugates. *Carbohydr. Polym.* **2014**, *108* (1), 135–144. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.03.006>.
- (35) Ekengard, E.; Kumar, K.; Fogeron, T.; De Kock, C.; Smith, P. J.; Haukka, M.; Monari, M.; Nordlander, E. Pentamethylcyclopentadienyl-Rhodium and Iridium Complexes Containing (N^N and N^O) Bound Chloroquine Analogue Ligands: Synthesis, Characterization and Antimalarial Properties. *Dalt. Trans.* **2016**, *45* (9), 3905–3917. <https://doi.org/10.1039/c5dt03739e>.
- (36) Ekengard, E.; Glans, L.; Cassells, I.; Fogeron, T.; Govender, P.; Stringer, T.; Chellan, P.; Lisensky, G. C.; Hersh, W. H.; Doverbratt, I.; Lidin, S.; De Kock, C.; Smith, P. J.; Smith, G. S.; Nordlander, E. Antimalarial Activity of Ruthenium(II) and Osmium(II) Arene Complexes with Mono- and Bidentate Chloroquine Analogue Ligands. *Dalt. Trans.* **2015**, *44* (44), 19314–19329. <https://doi.org/10.1039/c5dt02410b>.
- (37) Shoukat, H.; Altaf, A. A.; Badshah, A. Ferrocene-Based Metallodrugs. *Adv. Met.* **2020**, 115–136. <https://doi.org/10.1002/9781119640868.CH4>.
- (38) Harbut, M. B.; Vilchèze, C.; Luo, X.; Hensler, M. E.; Guo, H.; Yang, B.; Chatterjee, A. K.; Nizet, V.; Jacobs, W. R.; Schultz, P. G.; Wang, F. Auranofin Exerts Broad-Spectrum Bactericidal Activities by Targeting Thiol-Redox Homeostasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2015**, *112* (14), 4453–4458. <https://doi.org/10.1073/pnas.1504022112>
- (39) Theys, R. D.; Dudley, M. E.; Hossain, M. M. Recent Chemistry of the H⁵-Cyclopentadienyl Dicarbonyl Iron Anion. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253* (1–2), 180–234. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.12.022>.
- (40) Pilon, A.; Gírio, P.; Nogueira, G.; Avecilla, F.; Adams, H.; Lorenzo, J.; Garcia, M. H.; Valente, A. New Iron Cyclopentadienyl Complexes Bearing Different Phosphane Co-Ligands: Structural Factors vs. Cytotoxicity. *J. Organomet. Chem.* **2017**, *852*, 34–42. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2017.10.004>.
- (41) Almodares, Z.; Lucas, S. J.; Crossley, B. D.; Basri, A. M.; Pask, C. M.; Hebden, A. J.; Phillips, R. M.; McGowan, P. C. Rhodium, Iridium, and Ruthenium Half-Sandwich Picolinamide Complexes as Anticancer Agents. *Inorg. Chem.* **2014**, *53* (2), 727–736.

- <https://doi.org/10.1021/ic401529u>.
- (42) Ekengard, E.; Bergare, I.; Hansson, J.; Doverbratt, I.; Monari, M.; Gordhan, B.; Kana, B.; De Kock, C.; Smith, P. J.; Nordlander, E. A Pyrazine Amide – 4-Aminoquinoline Hybrid and Its Rhodium and Iridium Pentamethylcyclopentadienyl Complexes; Evaluation of Anti-Mycobacterial and Anti-Plasmodial Activities. *J. Mex. Chem. Soc.* **2017**, *61* (2), 158–166. <https://doi.org/10.29356/jmcs.v61i2.263>.
- (43) Chellan, P.; Avery, V. M.; Duffy, S.; Triccas, J. A.; Nagalingam, G.; Tam, C.; Cheng, L. W.; Liu, J.; Land, K. M.; Clarkson, G. J.; Romero-Canelón, I.; Sadler, P. J. Organometallic Conjugates of the Drug Sulfadoxine for Combatting Antimicrobial Resistance. *Chem. - A Eur. J.* **2018**, *24* (40), 10078–10090. <https://doi.org/10.1002/chem.201801090>.
- (44) Navale, G.; Singh, S.; Agrawal, S.; Ghosh, C.; Roy Choudhury, A.; Roy, P.; Sarkar, D.; Ghosh, K. DNA Binding, Antitubercular, Antibacterial and Anticancer Studies of Newly Designed Piano-Stool Ruthenium(II) Complexes. *Dalt. Trans.* **2022**, *51* (42), 16371–16382. <https://doi.org/10.1039/D2DT02577A>.
- (45) Da Silva, J. P.; Silva, I. C.; Pavan, F. R.; Back, D. F.; de Araujo, M. P. Bis(Diphenylphosphino)Amines-Containing Ruthenium Cymene Complexes as Potential Anti-Mycobacterium Tuberculosis Agents. *J. Inorg. Biochem.* **2017**, *173*, 134–140. <https://doi.org/10.1016/J.JINORGBIO.2017.04.008>.
- (46) Kumar, S.; Kaushik, N.; Sahu, J. K.; Jatav, S. “Quinoline Analogues and Nanocarrier Systems: A Dual Approach to Anti-Tubercular Therapy”. *Eur. J. Med. Chem. Reports* **2024**, *100*, 100212. <https://doi.org/10.1016/J.EJMCR.2024.100212>.
- (47) Sarathy, J. P.; Gruber, G.; Dick, T. Re-Understanding the Mechanisms of Action of the Anti-Mycobacterial Drug Bedaquiline. *Antibiot.* **2019**, *8* (4), 261. <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS8040261>.
- (48) Cholo, M. C.; Mothiba, M. T.; Fourie, B.; Anderson, R. Mechanisms of Action and Therapeutic Efficacies of the Lipophilic Antimycobacterial Agents Clofazimine and Bedaquiline. *J. Antimicrob. Chemother.* **2017**, *72* (2), 338–353. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw426>.
- (49) Allardyce, C. S.; Dyson, P. J. Ruthenium in Medicine: Current Clinical Uses and Future Prospects. *Platin. Met. Rev.* **2001**, *45* (2), 62–69. <https://doi.org/10.1595/003214001X4526269/CITE/REFWORKS>.
- (50) Neyrolles, O.; Wolschendorf, F.; Mitra, A.; Niederweis, M. Mycobacteria, Metals, and the Macrophage. *Immunol. Rev.* **2015**, *264* (1), 249–263.

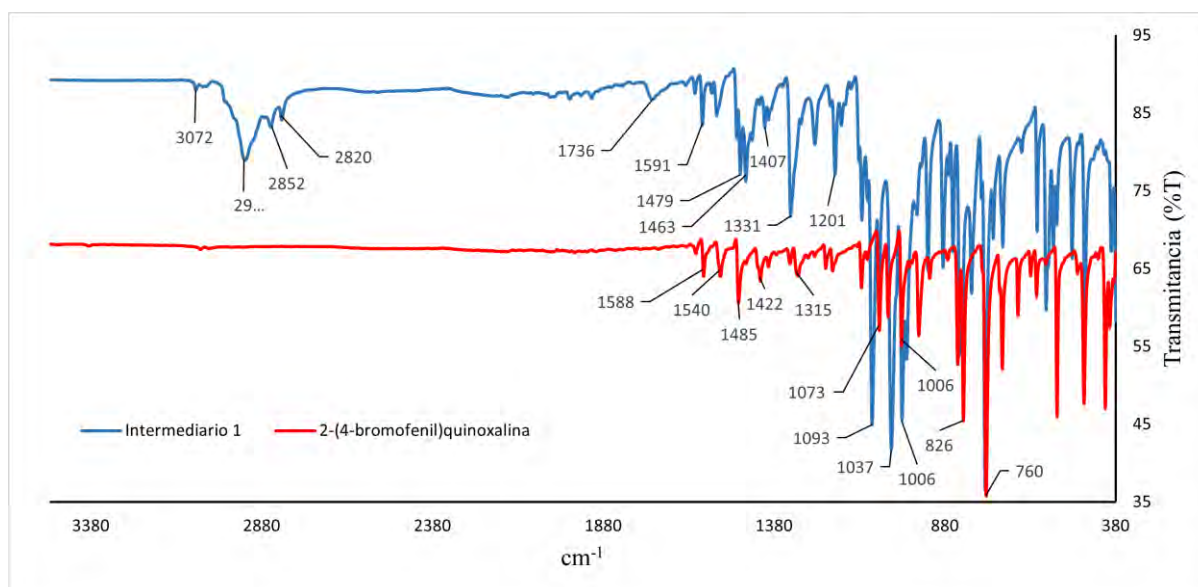
- <https://doi.org/10.1111/imr.12265>.
- (51) Munteanu, A. C.; Uivarosi, V. Ruthenium Complexes in the Fight against Pathogenic Microorganisms. An Extensive Review. *Pharm.* **2021**, *13* (6), 874.
<https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS13060874>.
- (52) Motamen, S.; Quinn, R. J. Analysis of Approaches to Anti-Tuberculosis Compounds. *ACS Omega* **2020**, *5* (44), 28529–28540. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c03177>.
- (53) Liu, Y.; Jiang, B.; Zhang, W.; Xu, Z. Multifold Bond Cleavage and Formation between MeOH and Quinoxalines (or Benzothiazoles): Synthesis of Carbaldehyde Dimethyl Acetals. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (3), 966–980.
<https://doi.org/10.1021/JO302450F>.
- (54) Von Delius, M.; Geertsema, E. M.; Leigh, D. A.; Tang, D. T. D. Design, A synthetic small molecule that can walk down a track. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (45), 16134–16145. <https://doi.org/10.1038/nchem.481>.
- (55) Yu, W.; Wang, E.; Voll, R. J.; Miller, A. H.; Goodman, M. M. Synthesis, Fluorine-18 Radiolabeling, and in Vitro Characterization of 1-Iodophenyl-N-Methyl-N-Fluoroalkyl-3-Isoquinoline Carboxamide Derivatives as Potential PET Radioligands for Imaging Peripheral Benzodiazepine Receptor. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16* (11), 6145–6155. <https://doi.org/10.1016/J.BMC.2008.04.046>.
- (56) Tran, C.; Gallavardin, T.; Petit, M.; Slimi, R.; Dhimane, H.; Blanchard-Desce, M.; Acher, F. C.; Ogden, D.; Dalko, P. I. Two-Photon “Caging” Groups: Effect of Position Isomery on the Photorelease Properties of Aminoquinoline-Derived Photolabile Protecting Groups. *Org. Lett.* **2015**, *17* (3), 402–405.
<https://doi.org/10.1021/ol5035035>.
- (57) Tian, M.; Li, J.; Zhang, S.; Guo, L.; He, X.; Kong, D.; Zhang, H.; Liu, Z. Half-Sandwich Ruthenium(II) Complexes Containing N^N-Chelated Imino-Pyridyl Ligands That Are Selectively Toxic to Cancer Cells. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (95), 12810–12813. <https://doi.org/10.1039/c7cc08270c>.
- (58) Kolthoff, I. M.; Meehan, E. J.; Carr, E. M. Mechanism of Initiation of Emulsion Polymerization by Persulfate. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75* (6), 1439–1441.
https://doi.org/10.1021/JA01102A048/ASSET/JA01102A048.FP.PNG_V03.
- (59) Gambarotti, C.; Melone, L.; Punta, C.; Raffaini, G. Photocatalytic Minisci Reaction: A Promising and Eco-Friendly Route to Functionalize Heteroaromatics of Biological Interest. In *Green Synthetic Approaches Biologically Relevant Heterocycles*; Elsevier:Amsterdam, **2015**, 339–352. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800070->

- 0.00013-X.
- (60) Minisci, F.; Citterio, A.; Giordano, C. Electron-Transfer Processes: Peroxydisulfate, a Useful and Versatile Reagent in Organic Chemistry. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16* (1), 27–32. <https://doi.org/10.1021/ar00085a005>.
- (61) Li, W.; Li, J.; Wu, Y.; Fuller, N.; Markus, M. A. Mechanistic Pathways in CF₃COOH-Mediated Deacetalization Reactions. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (4), 1077–1086. <https://doi.org/10.1021/jo902014z>.
- (62) Thomason, S. C.; Kubler, D. G. Acids as Derivatives of Aldehydes Prepared with Silver Oxides. *J. Chem. Educ.* **1968**, *45* (8), 546–547. <https://doi.org/10.1021/ED045P546>.
- (63) Zeynizadeh, B.; Behyar, T. Wet THF as a Suitable Solvent for a Mild and Convenient Reduction of Carbonyl Compounds with NaBH₄. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78* (2), 307–315. <https://doi.org/10.1246/BCSJ.78.307>.
- (64) Keay, J. G. The Reduction of Nitrogen Heterocycles with Complex Metal Hydrides. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1986**, *39*, 1–77. [https://doi.org/10.1016/S0065-2725\(08\)60762-X](https://doi.org/10.1016/S0065-2725(08)60762-X).
- (65) Aradhyula, B. P. R.; Mawnai, I. L.; Kaminsky, W.; Kollipara, M. R. Synthesis and Spectral Studies of Sterically Hindered Half-Sandwich D₆ Metal Complexes Containing Quinoxaline Based Electron Rich Heterocyclic Pyrazoles. *Inorganica Chim. Acta* **2018**, *476*, 101–109. <https://doi.org/10.1016/J.ICA.2018.01.026>.
- (66) Fields, A. E.; Zurwell, D.; Padgett, C. W.; Quillian, B. Bis(Pyrazolyl)Acetate and Bis(3,5-Dimethylpyrazolyl)Acetate Tris-Acetonitrile Ruthenium(II) Complexes: Synthesis, Properties, and Structure. *J. Organomet. Chem.* **2017**, *846*, 66–73. <https://doi.org/10.1016/J.JORGANCHEM.2017.05.060>.
- (67) Marchetti, F.; Pettinari, C.; Cerquetella, A.; Cingolani, A.; Pettinari, R.; Monari, M.; Wanke, R.; Kuznetsov, M. L.; Pombeiro, A. J. L. Switching between K₂ and K₃ Bis(Pyrazol-1-Yl)Acetate Ligands by Tuning Reaction Conditions: Synthesis, Spectral, Electrochemical, Structural, and Theoretical Studies on Arene-Ru(II) Derivatives of Bis(Azol-1-Yl)Acetate Ligands. *Inorg. Chem.* **2009**, *48* (13), 6096–6108. <https://doi.org/10.1021/jo902014z>.
- (68) Pakyapan, B.; Kavukcu, S. B.; Şahin, Z. S.; Türkmen, H. Synthesis and Catalytic Applications of Ru and Ir Complexes Containing N,O-Chelating Ligand. *J. Organomet. Chem.* **2020**, *925*, 121486. <https://doi.org/10.1016/J.JORGANCHEM.2020.121486>.

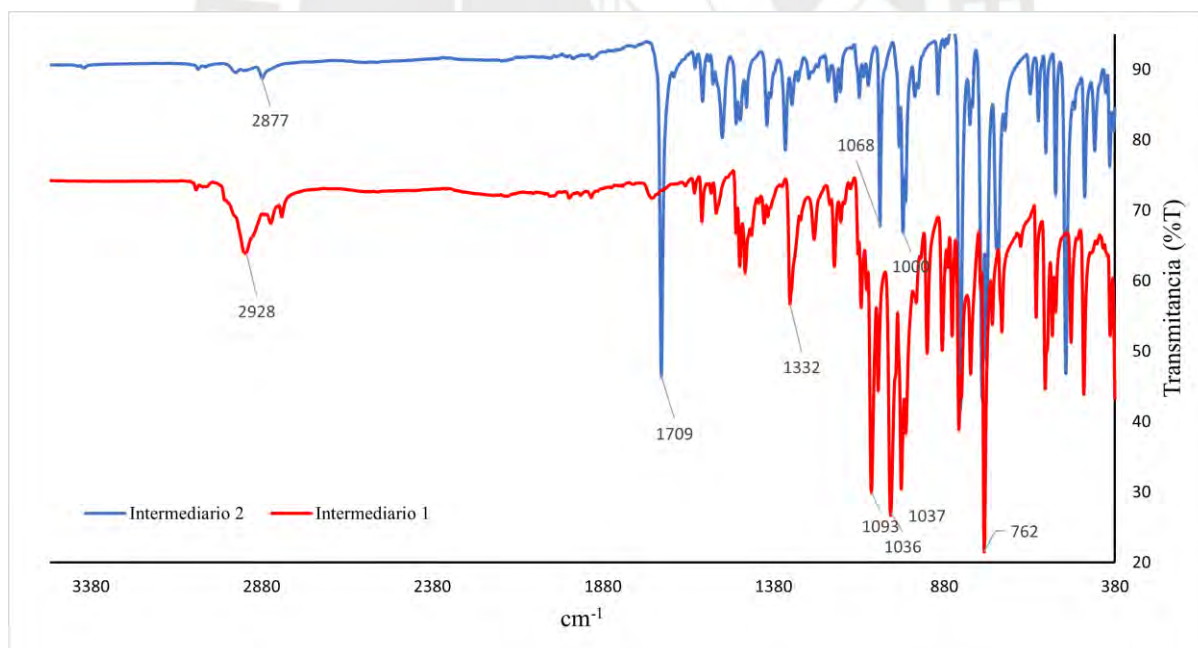
- (69) Dömötör, O.; Pape, V. F. S.; May, N. V.; Szakács, G.; Enyedy, É. A. Comparative Solution Equilibrium Studies of Antitumor Ruthenium(η^6 -p-Cymene) and Rhodium(η^5 -C₅Me₅) Complexes of 8-Hydroxyquinolines. *Dalt. Trans.* **2017**, *46* (13), 4382–4396. <https://doi.org/10.1039/C7DT00439G>.
- (70) Kokkosi, A.; Garofallidou, E.; Zacharopoulos, N.; Tsoureas, N.; Diamanti, K.; Thomaidis, N. S.; Cheilari, A.; Machalia, C.; Emmanouilidou, E.; Philippopoulos, A. I. Ruthenium P-Cymene Complexes Incorporating Substituted Pyridine–Quinoline-Based Ligands: Synthesis, Characterization, and Cytotoxic Properties. *Molecules* **2024**, *29* (13), 3215. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES29133215/S1>.
- (71) Małecki, J. G. Half-Sandwich Ruthenium(II) Complexes with N- and N,(N,O)-Donor Ligands: Molecular, Electronic Structures, and Computational Study. *Struct. Chem.* **2012**, *23* (2), 461–472. <https://doi.org/10.1007/s11224-011-9890-0>.
- (72) Jia, W. G.; Zhi, X. T.; Li, X. D.; Zhou, J. P.; Zhong, R.; Yu, H.; Lee, R. Postsynthetic Modification of Half-Sandwich Ruthenium Complexes by Mechanochemical Synthesis. *Inorg. Chem.* **2021**, *60* (7), 4313–4321. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.1c00059>.

9. ANEXOS

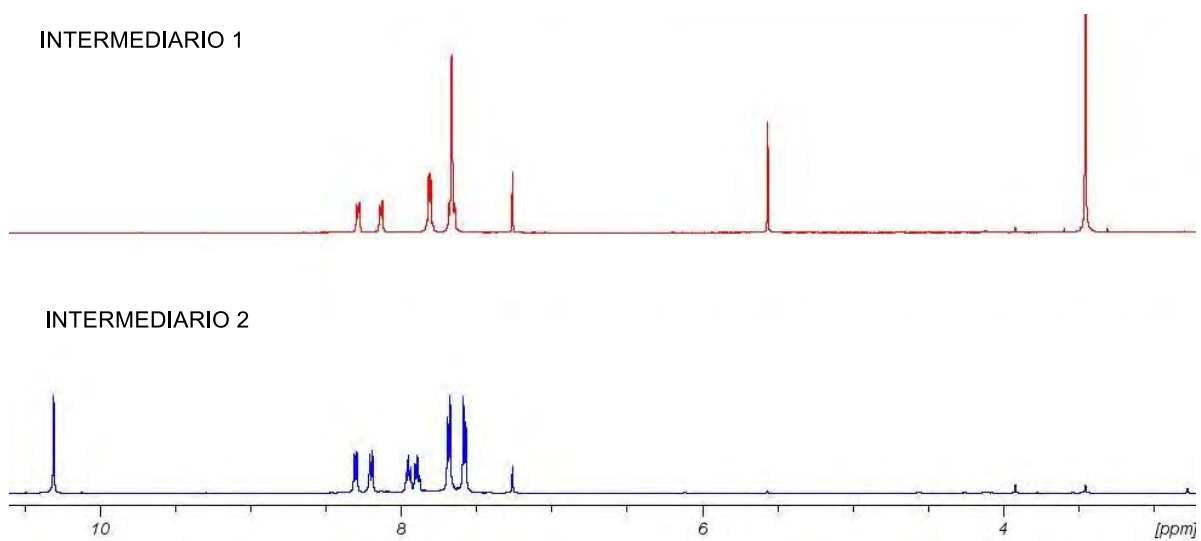
Anexo 1: Espectro FT-IR de I₁ y 2-(4-bromofenil)quinoxalina



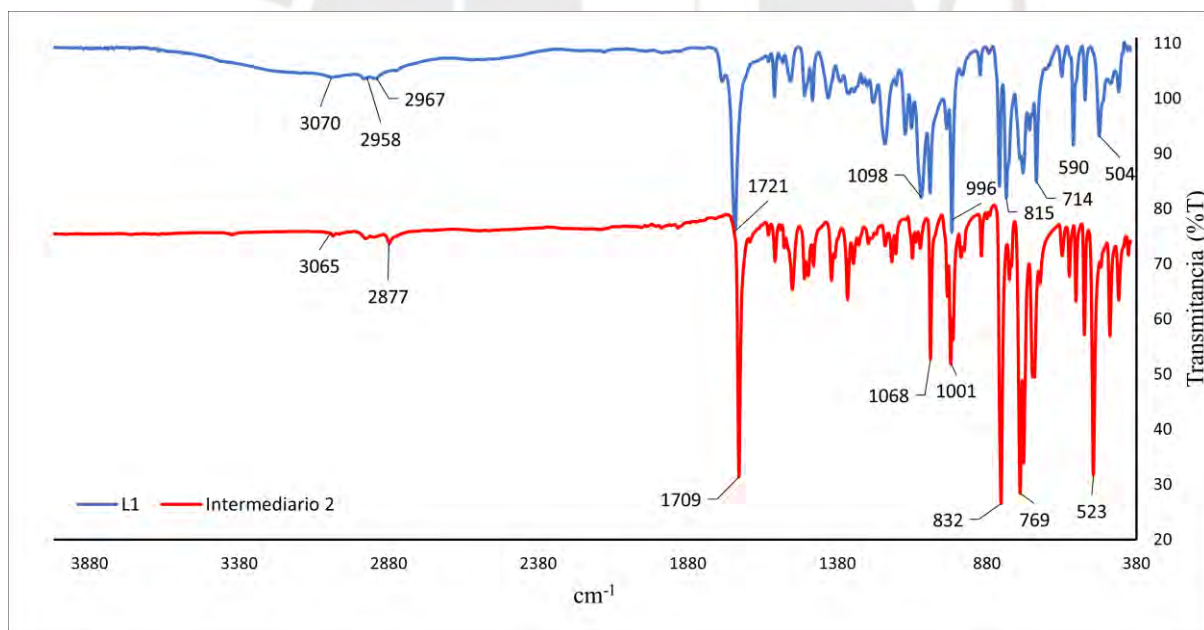
Anexo 2: Espectro FT-IR de I₁ y I₂



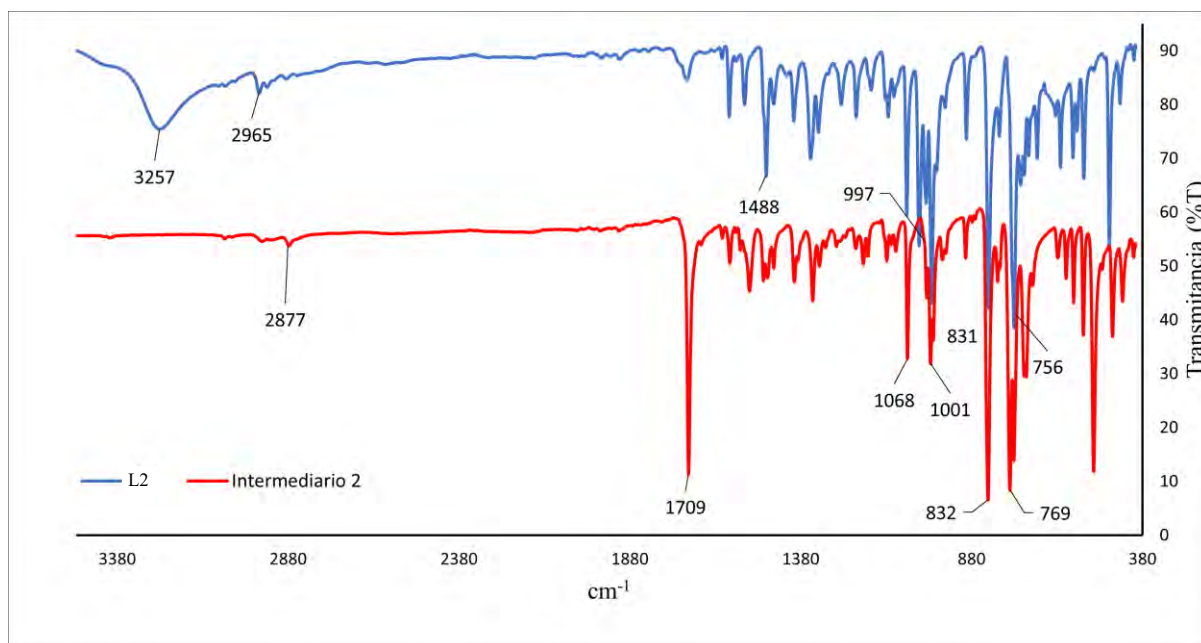
Anexo 3: Comparación de los espectros ^1H -RMN de I₁ e I₂



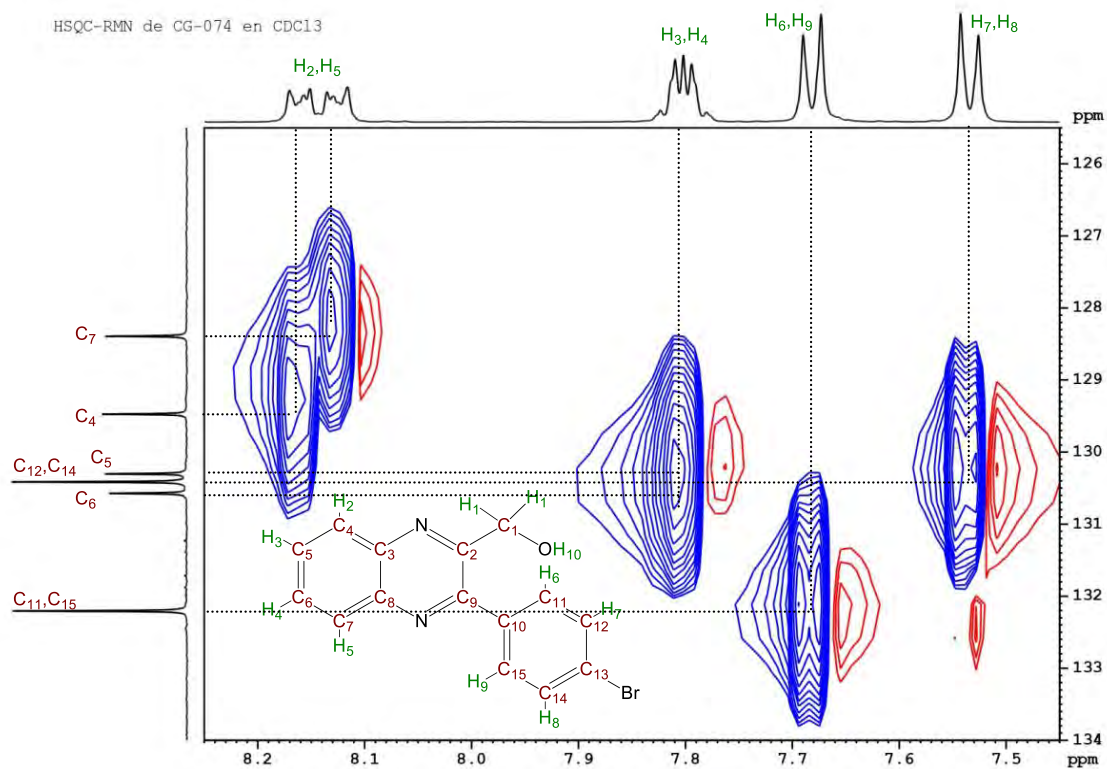
Anexo 4: Espectro FT-IR de L₁ y I₂.



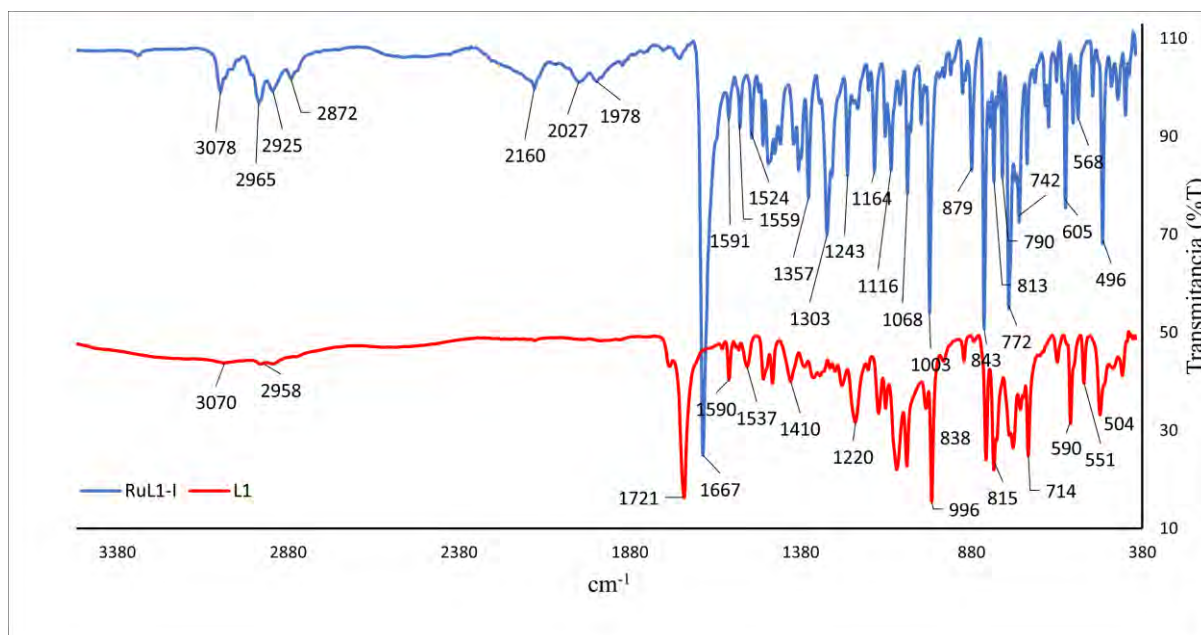
Anexo 5: Espectro FT-IR de L₂ y I₂



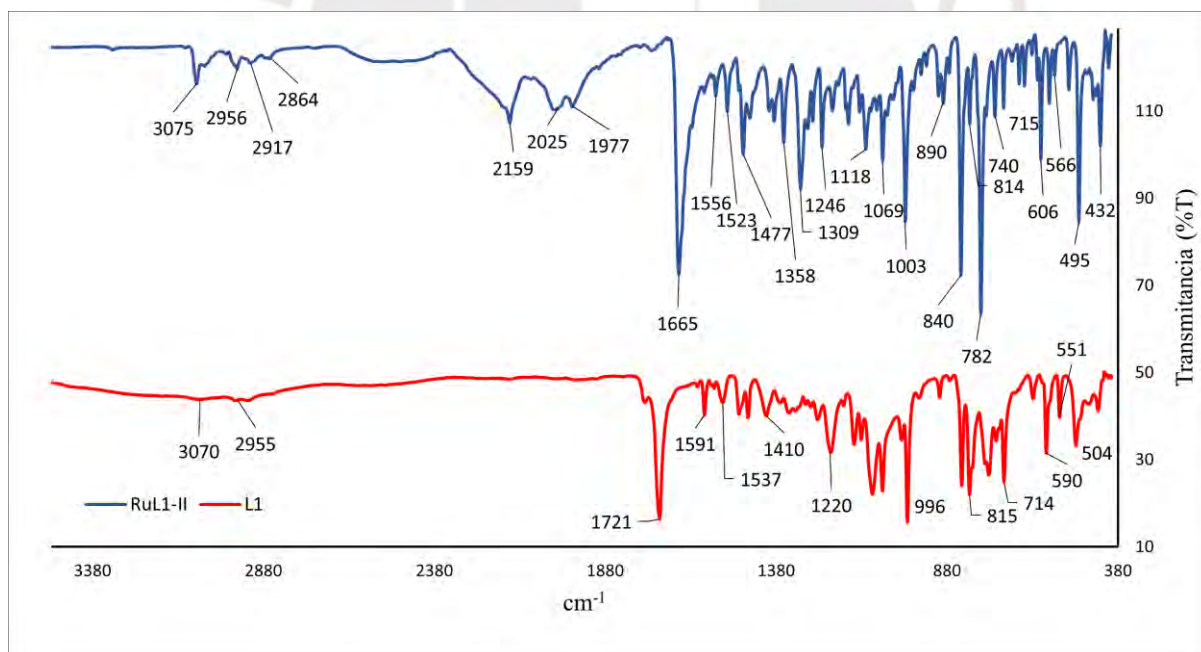
Anexo 6: Espectro bidimensional ¹H-¹³C HSQC RMN de la región aromática de L₂ en CDCl₃.



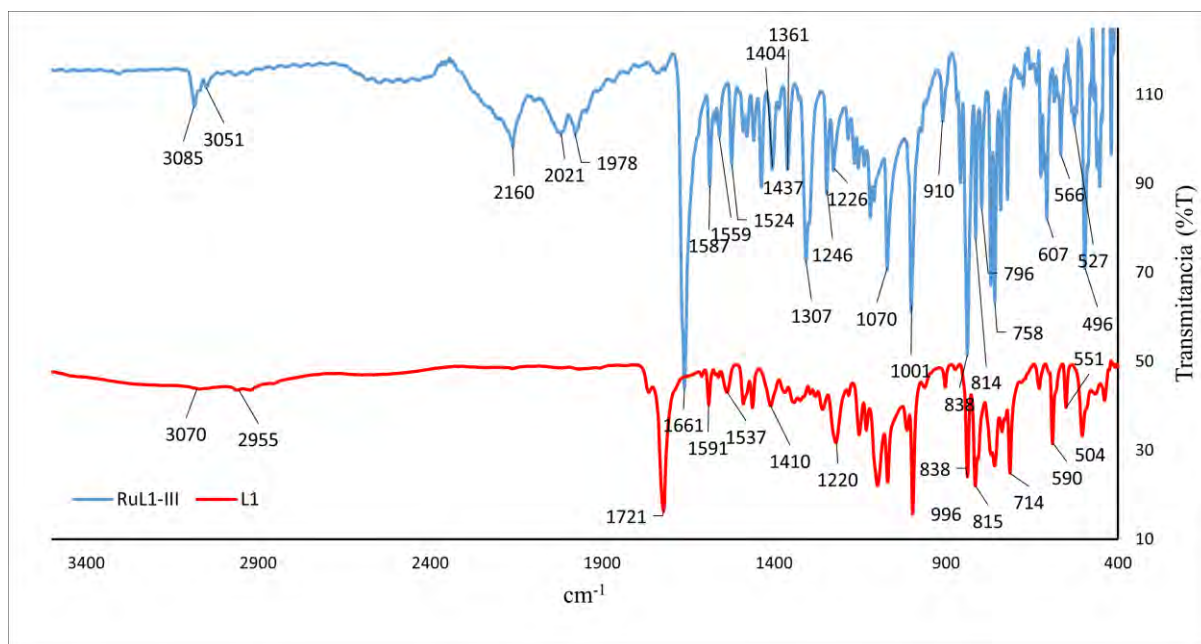
Anexo 7: Espectro FT-IR de RuL₁-I y L₁



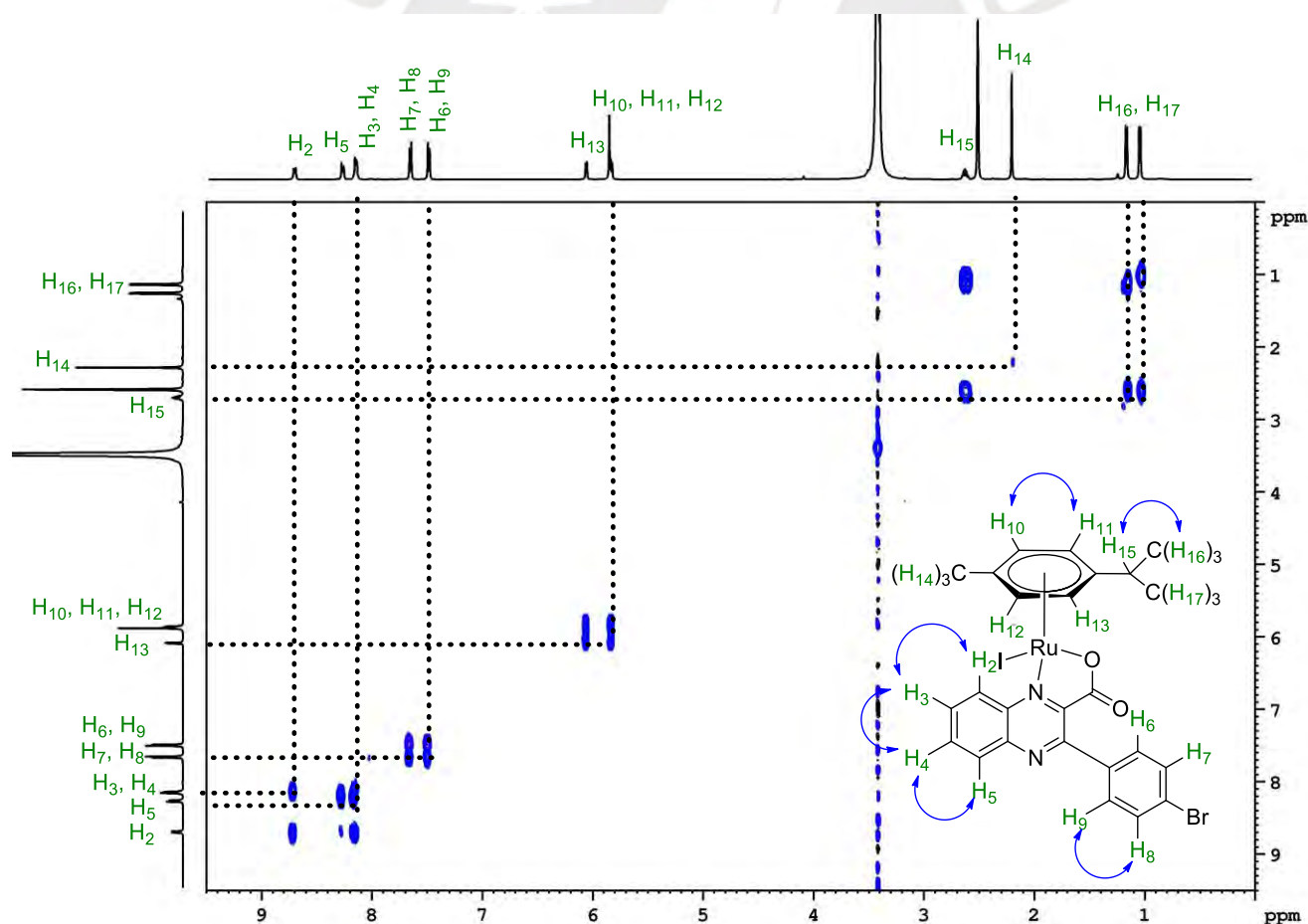
Anexo 8: Espectro FT-IR de RuL₁-II y L₁



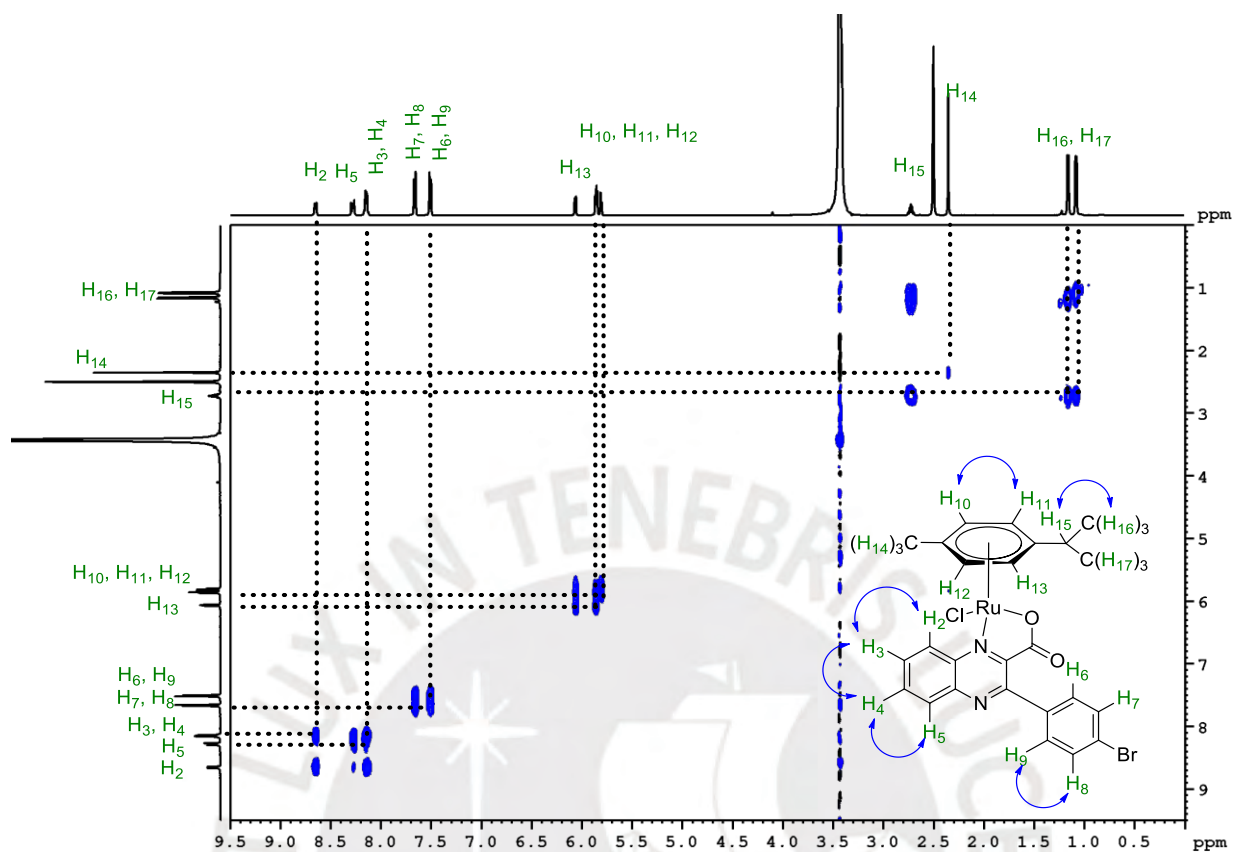
Anexo 9: Espectro FT-IR de RuL1-III y L1



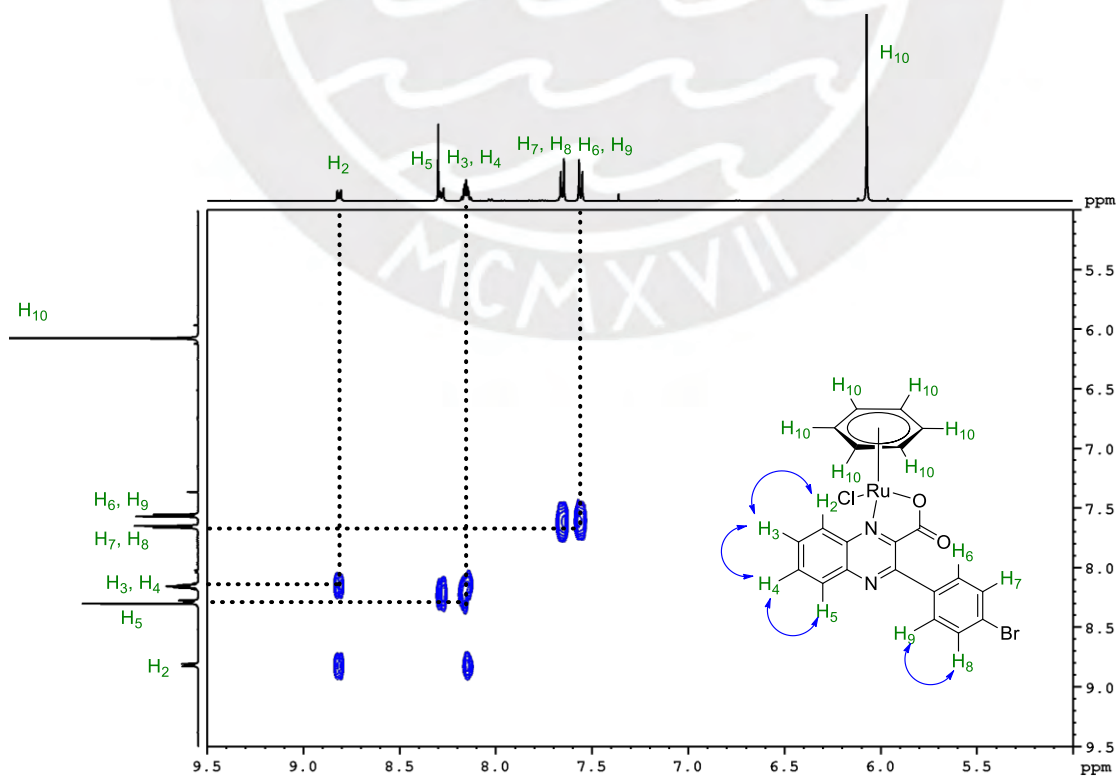
Anexo 10: Espectro bidimensional ^1H - ^1H COSY RMN de RuL1-I en DMSO- d_6 .



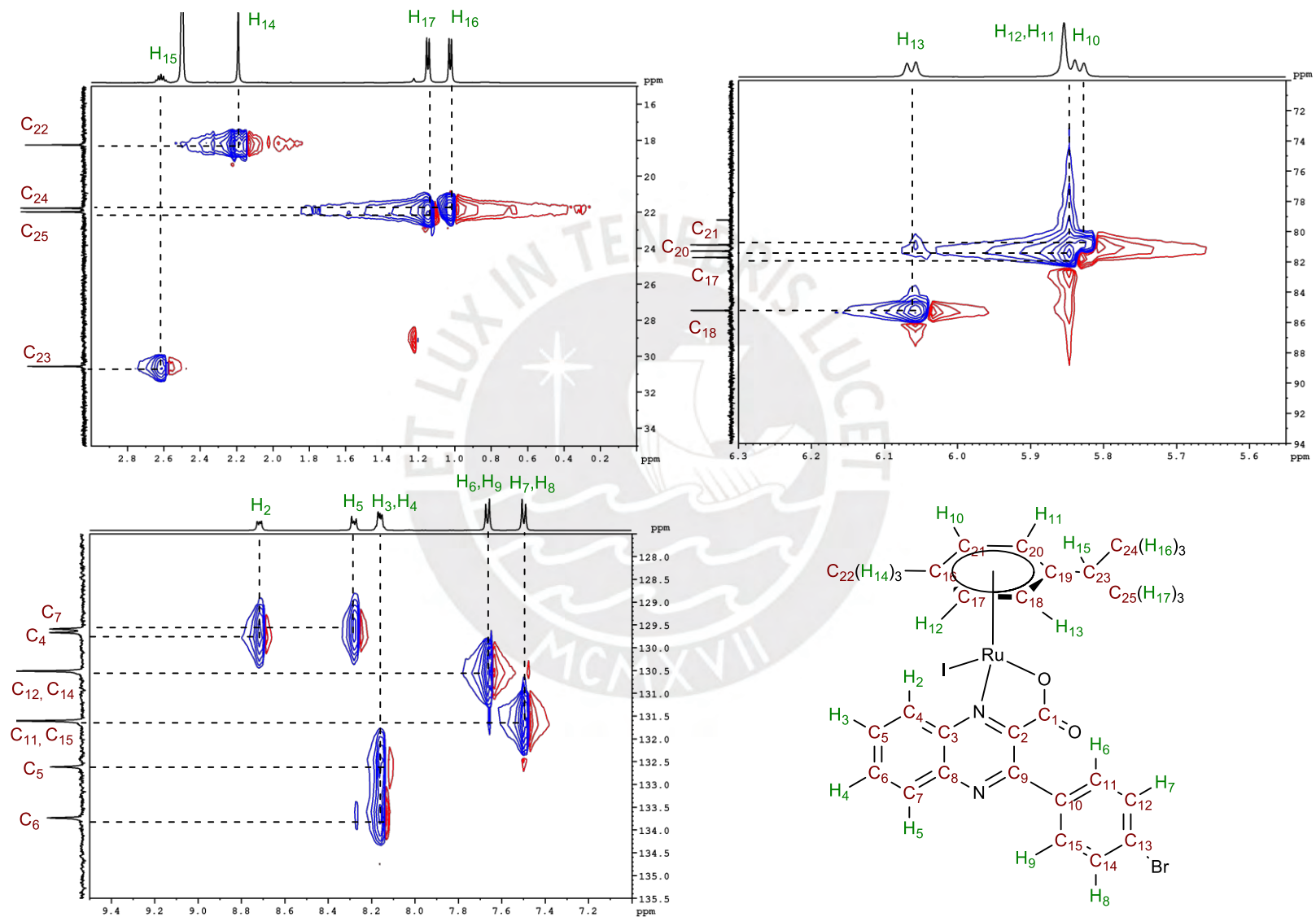
Anexo 11: Espectro bidimensional ^1H - ^1H COSY RMN de RuL₁-II en DMSO- d_6 .



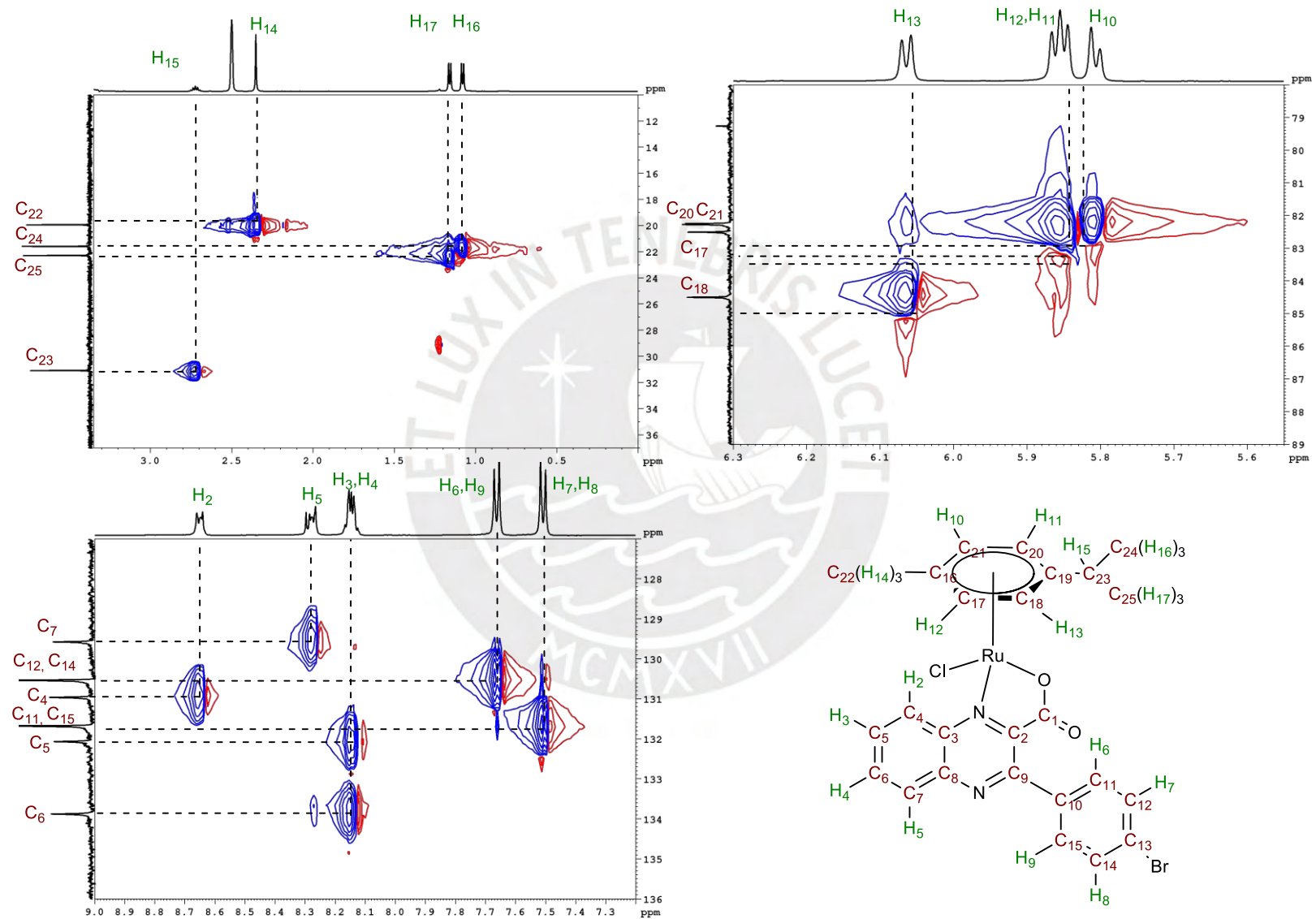
Anexo 12. Espectro bidimensional ^1H - ^1H COSY RMN de RuL₁-III en DMSO- d_6 .



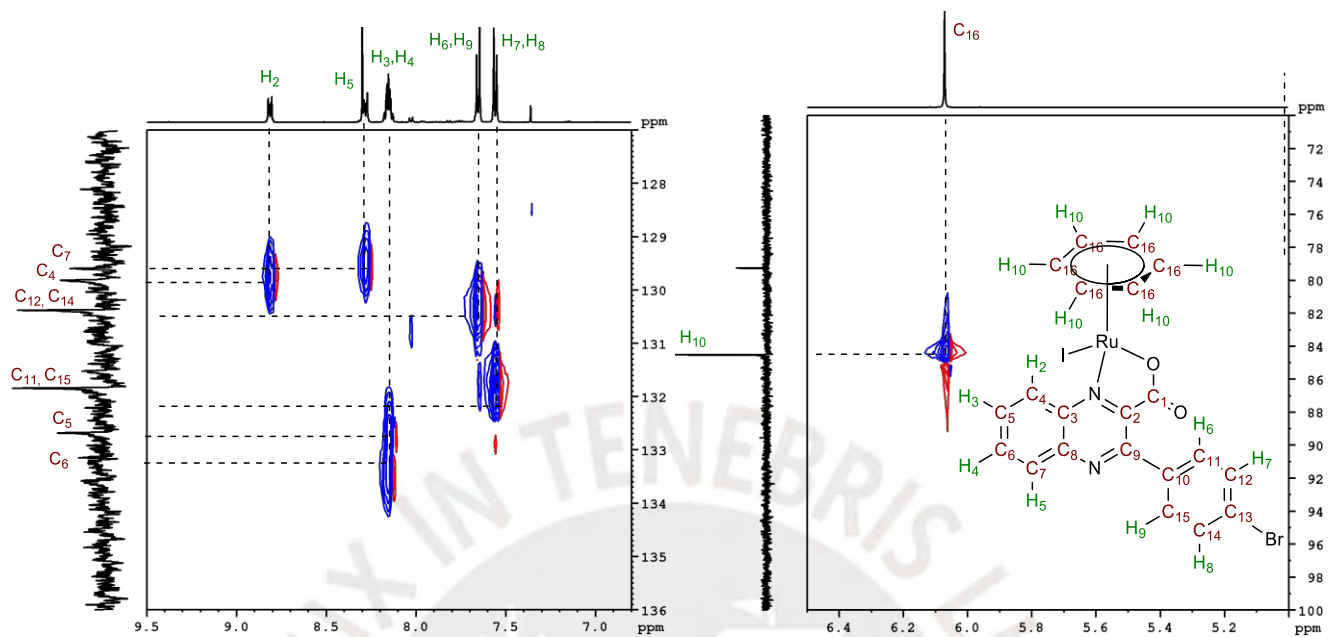
Anexo 13. Espectro bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC RMN de la región saturada y la región de las señales del *p*-cimeno de RuL₁-I en DMSO-*d*₆.



Anexo 14: Espectro bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC RMN de la región saturada y la región de las señales del *p*-cimeno de $\text{RuL}_1\text{-II}$ en DMSO-d_6 .



Anexo 15: Espectro bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC RMN de la región saturada y la región de las señales del *p*-cimeno de RuL₁-III en DMSO-*d*₆.



Anexo 16: Refinamiento de estructura y datos de cristal para 1800_0m (RuL₁-I)

Código de identificación	1800_0m	
Fórmula empírica	C ₂₅ H ₂₂ Br I N ₂ O ₂ Ru	
Peso molecular	690.32	
Temperatura	173(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P-1	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 10.2743(5) Å	a = 92.019(2)°.
	b = 10.4427(6) Å	b = 104.372(2)°.
	c = 12.9793(7) Å	g = 117.180(2)°.
Volumen	1182.04(11) Å ³	
Z	2	
Densidad (calculada)	1.940 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	3.684 mm ⁻¹	
F(000)	668	
Tamaño de cristal	0.180 x 0.150 x 0.120 mm ³	
Rango theta para la recolección de data	2.663 a 27.573°.	
Rangos de índice	-13<=h<=13, -13<=k<=12, -16<=l<=16	
Reflexiones recolectadas	30289	
Reflexiones independientes	5398 [R(int) = 0.0233]	
Complejidad a theta = 25.242°	99.8 %	
Corrección de absorción	Multi-scan	
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restricciones / parámetros	5398 / 0 / 292	
Bondad de ajuste en F ²	1.030	
Índices R finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0209, wR2 = 0.0445	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0251, wR2 = 0.0458	
Coefficiente de extinción	n/a	
Mayor diferencia pico y agujero	0.846 and -0.694 e.Å ⁻³	

Anexo 17: Refinamiento de estructura y datos de cristal para 1800_0m (RuL₁-II)

Código de identificación	1801_0m	
Fórmula empírica	C ₂₅ H ₂₂ Br Cl N ₂ O ₂ Ru	
Peso molecular	598.87	
Temperatura	173(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P-1	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 9.8888(5) Å	a = 69.937(2)°.
	b = 10.2717(5) Å	b = 88.388(3)°.
	c = 13.0998(7) Å	g = 66.258(2)°.
Volumen	1134.69(10) Å ³	
Z	2	
Densidad (calculada)	1.753 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	2.595 mm ⁻¹	
F(000)	596	
Tamaño de cristal	0.200 x 0.160 x 0.120 mm ³	
Rango theta para la recolección de data	2.324 a 27.578°.	
Rangos de índice	-12 ≤ h ≤ 12, -13 ≤ k ≤ 13, -17 ≤ l ≤ 17	
Reflexiones recolectadas	43989	
Reflexiones independientes	5225 [R(int) = 0.0250]	
Compleitud a theta = 25.242°	99.9 %	
Corrección de absorción	Multi-scan	
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restricciones / parámetros	5225 / 0 / 292	
Bondad de ajuste en F ²	1.033	
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0204, wR2 = 0.0485	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0230, wR2 = 0.0497	
Coefficiente de extinción	n/a	
Mayor diferencia pico y agujero	0.838 and -0.603 e.Å ⁻³	

Anexo 18: Longitudes de enlace para el complejo RuL₁-I

Enlaces	Ángulos de enlace (Å)
Ru(1)-O(1)	2.0717(14)
Ru(1)-N(1)	2.1152(16)
Ru(1)-C(19)	2.155(2)
Ru(1)-C(21)	2.170(2)
Ru(1)-C(22)	2.203(2)
Ru(1)-C(20)	2.205(2)
Ru(1)-C(18)	2.205(2)
Ru(1)-C(17)	2.252(2)
Ru(1)-I(1)	2.7043(3)
Br(1)-C(13)	1.900(2)
O(1)-C(9)	1.289(2)
O(2)-C(9)	1.215(2)
N(1)-C(1)	1.329(2)
N(1)-C(4)	1.372(3)
N(2)-C(2)	1.317(3)
N(2)-C(3)	1.363(3)
C(1)-C(2)	1.428(3)
C(1)-C(9)	1.513(3)
C(2)-C(10)	1.488(3)
C(3)-C(8)	1.412(3)
C(3)-C(4)	1.423(3)
C(4)-C(5)	1.411(3)
C(5)-C(6)	1.372(3)
C(5)-H(5)	0.9500
C(6)-C(7)	1.406(3)
C(6)-H(6)	0.9500
C(7)-C(8)	1.367(3)
C(7)-H(7)	0.9500
C(8)-H(8)	0.9500
C(10)-C(15)	1.386(3)
C(10)-C(11)	1.389(3)

C(11)-C(12)	1.393(3)
C(11)-H(11)	0.9500
C(12)-C(13)	1.369(3)
C(12)-H(12)	0.9500
C(13)-C(14)	1.380(3)
C(14)-C(15)	1.385(3)
C(14)-H(14)	0.9500
C(15)-H(15)	0.9500
C(16)-C(17)	1.500(3)
C(16)-H(16A)	0.9800
C(16)-H(16B)	0.9800
C(16)-H(16C)	0.9800
C(17)-C(22)	1.413(3)
C(17)-C(18)	1.415(3)
C(18)-C(19)	1.412(3)
C(18)-H(18)	1.0000
C(19)-C(20)	1.422(3)
C(19)-H(19)	1.0000
C(20)-C(21)	1.409(3)
C(20)-C(23)	1.512(3)
C(21)-C(22)	1.415(3)
C(21)-H(21)	1.0000
C(22)-H(22)	1.0000
C(23)-C(24)	1.520(3)
C(23)-C(25)	1.525(3)
C(23)-H(23)	1.0000
C(24)-H(24A)	0.9800
C(24)-H(24B)	0.9800
C(24)-H(24C)	0.9800
C(25)-H(25A)	0.9800
C(25)-H(25B)	0.9800
C(25)-H(25C)	0.9800

Anexo 19: Ángulos de enlace para el complejo RuL₁-I

Enlaces	Ángulos de enlace (°)
O(1)-Ru(1)-N(1)	76.46(6)
O(1)-Ru(1)-C(19)	134.53(7)
N(1)-Ru(1)-C(19)	92.73(7)
O(1)-Ru(1)-C(21)	86.92(7)
N(1)-Ru(1)-C(21)	131.88(7)
C(19)-Ru(1)-C(21)	67.70(8)
O(1)-Ru(1)-C(22)	102.86(7)
N(1)-Ru(1)-C(22)	169.21(7)
C(19)-Ru(1)-C(22)	80.04(8)
C(21)-Ru(1)-C(22)	37.75(8)
O(1)-Ru(1)-C(20)	100.09(7)
N(1)-Ru(1)-C(20)	101.12(7)
C(19)-Ru(1)-C(20)	38.06(8)
C(21)-Ru(1)-C(20)	37.58(8)
C(22)-Ru(1)-C(20)	68.27(8)
O(1)-Ru(1)-C(18)	166.48(7)
N(1)-Ru(1)-C(18)	111.86(7)
C(19)-Ru(1)-C(18)	37.76(8)
C(21)-Ru(1)-C(18)	79.61(8)
C(22)-Ru(1)-C(18)	66.88(8)
C(20)-Ru(1)-C(18)	68.36(8)
O(1)-Ru(1)-C(17)	136.94(7)
N(1)-Ru(1)-C(17)	146.22(7)
C(19)-Ru(1)-C(17)	67.61(8)
C(21)-Ru(1)-C(17)	67.36(8)
C(22)-Ru(1)-C(17)	36.97(8)
C(20)-Ru(1)-C(17)	80.52(8)
C(18)-Ru(1)-C(17)	36.99(8)
O(1)-Ru(1)-I(1)	87.44(4)
N(1)-Ru(1)-I(1)	86.33(5)
C(19)-Ru(1)-I(1)	136.53(6)

C(21)-Ru(1)-I(1)	138.32(6)
C(22)-Ru(1)-I(1)	104.43(6)
C(20)-Ru(1)-I(1)	170.42(5)
C(18)-Ru(1)-I(1)	103.37(6)
C(17)-Ru(1)-I(1)	89.93(6)
C(9)-O(1)-Ru(1)	118.05(13)
C(1)-N(1)-C(4)	118.35(17)
C(1)-N(1)-Ru(1)	113.27(13)
C(4)-N(1)-Ru(1)	128.26(13)
C(2)-N(2)-C(3)	117.83(17)
N(1)-C(1)-C(2)	121.07(19)
N(1)-C(1)-C(9)	114.73(17)
C(2)-C(1)-C(9)	123.85(17)
N(2)-C(2)-C(1)	121.19(18)
N(2)-C(2)-C(10)	116.77(18)
C(1)-C(2)-C(10)	121.77(19)
N(2)-C(3)-C(8)	119.32(19)
N(2)-C(3)-C(4)	121.54(19)
C(8)-C(3)-C(4)	119.09(19)
N(1)-C(4)-C(5)	121.42(18)
N(1)-C(4)-C(3)	118.93(18)
C(5)-C(4)-C(3)	119.59(19)
C(6)-C(5)-C(4)	119.8(2)
C(6)-C(5)-H(5)	120.1
C(4)-C(5)-H(5)	120.1
C(5)-C(6)-C(7)	120.6(2)
C(5)-C(6)-H(6)	119.7
C(7)-C(6)-H(6)	119.7
C(8)-C(7)-C(6)	120.9(2)
C(8)-C(7)-H(7)	119.5
C(6)-C(7)-H(7)	119.5
C(7)-C(8)-C(3)	120.0(2)
C(7)-C(8)-H(8)	120.0

C(3)-C(8)-H(8)	120.0
O(2)-C(9)-O(1)	125.23(19)
O(2)-C(9)-C(1)	121.08(18)
O(1)-C(9)-C(1)	113.58(17)
C(15)-C(10)-C(11)	119.47(19)
C(15)-C(10)-C(2)	119.04(19)
C(11)-C(10)-C(2)	121.28(19)
C(10)-C(11)-C(12)	120.1(2)
C(10)-C(11)-H(11)	120.0
C(12)-C(11)-H(11)	120.0
C(13)-C(12)-C(11)	119.1(2)
C(13)-C(12)-H(12)	120.5
C(11)-C(12)-H(12)	120.5
C(12)-C(13)-C(14)	122.0(2)
C(12)-C(13)-Br(1)	119.59(17)
C(14)-C(13)-Br(1)	118.36(18)
C(13)-C(14)-C(15)	118.5(2)
C(13)-C(14)-H(14)	120.7
C(15)-C(14)-H(14)	120.7
C(14)-C(15)-C(10)	120.8(2)
C(14)-C(15)-H(15)	119.6
C(10)-C(15)-H(15)	119.6
C(17)-C(16)-H(16A)	109.5
C(17)-C(16)-H(16B)	109.5
H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5
C(17)-C(16)-H(16C)	109.5
H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5
H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5
C(22)-C(17)-C(18)	118.39(19)
C(22)-C(17)-C(16)	120.2(2)
C(18)-C(17)-C(16)	121.4(2)
C(22)-C(17)-Ru(1)	69.60(11)
C(18)-C(17)-Ru(1)	69.70(11)

C(16)-C(17)-Ru(1)	132.11(17)
C(19)-C(18)-C(17)	120.44(19)
C(19)-C(18)-Ru(1)	69.17(11)
C(17)-C(18)-Ru(1)	73.31(12)
C(19)-C(18)-H(18)	119.2
C(17)-C(18)-H(18)	119.2
Ru(1)-C(18)-H(18)	119.2
C(18)-C(19)-C(20)	121.9(2)
C(18)-C(19)-Ru(1)	73.07(13)
C(20)-C(19)-Ru(1)	72.87(12)
C(18)-C(19)-H(19)	118.7
C(20)-C(19)-H(19)	118.7
Ru(1)-C(19)-H(19)	118.7
C(21)-C(20)-C(19)	116.60(19)
C(21)-C(20)-C(23)	123.11(19)
C(19)-C(20)-C(23)	120.29(19)
C(21)-C(20)-Ru(1)	69.89(12)
C(19)-C(20)-Ru(1)	69.06(12)
C(23)-C(20)-Ru(1)	131.66(14)
C(20)-C(21)-C(22)	122.22(19)
C(20)-C(21)-Ru(1)	72.53(12)
C(22)-C(21)-Ru(1)	72.36(12)
C(20)-C(21)-H(21)	118.4
C(22)-C(21)-H(21)	118.4
Ru(1)-C(21)-H(21)	118.4
C(17)-C(22)-C(21)	120.3(2)
C(17)-C(22)-Ru(1)	73.42(12)
C(21)-C(22)-Ru(1)	69.89(11)
C(17)-C(22)-H(22)	119.3
C(21)-C(22)-H(22)	119.3
Ru(1)-C(22)-H(22)	119.3
C(20)-C(23)-C(24)	114.05(19)
C(20)-C(23)-C(25)	108.46(18)

C(24)-C(23)-C(25)	109.85(19)
C(20)-C(23)-H(23)	108.1
C(24)-C(23)-H(23)	108.1
C(25)-C(23)-H(23)	108.1
C(23)-C(24)-H(24A)	109.5
C(23)-C(24)-H(24B)	109.5
H(24A)-C(24)-H(24B)	109.5
C(23)-C(24)-H(24C)	109.5
H(24A)-C(24)-H(24C)	109.5
H(24B)-C(24)-H(24C)	109.5
C(23)-C(25)-H(25A)	109.5
C(23)-C(25)-H(25B)	109.5
H(25A)-C(25)-H(25B)	109.5
C(23)-C(25)-H(25C)	109.5
H(25A)-C(25)-H(25C)	109.5
H(25B)-C(25)-H(25C)	109.5

Anexo 20. Longitudes de enlace para el complejo RuL₁-II

Enlaces	Ángulos de enlace (Å)
Ru(1)-O(1)	2.0662(12)
Ru(1)-N(1)	2.1258(14)
Ru(1)-C(19)	2.1459(17)
Ru(1)-C(21)	2.1686(17)
Ru(1)-C(20)	2.1933(18)
Ru(1)-C(22)	2.1956(17)
Ru(1)-C(18)	2.1965(18)
Ru(1)-C(17)	2.2295(17)
Ru(1)-Cl(1)	2.3893(5)
Br(1)-C(13)	1.8951(18)
O(1)-C(9)	1.288(2)
O(2)-C(9)	1.214(2)
N(1)-C(1)	1.326(2)
N(1)-C(4)	1.375(2)
N(2)-C(2)	1.319(2)
N(2)-C(3)	1.362(2)

C(1)-C(2)	1.429(2)
C(1)-C(9)	1.521(2)
C(2)-C(10)	1.487(2)
C(3)-C(8)	1.418(2)
C(3)-C(4)	1.423(2)
C(4)-C(5)	1.411(2)
C(5)-C(6)	1.374(3)
C(5)-H(5)	0.9500
C(6)-C(7)	1.407(3)
C(6)-H(6)	0.9500
C(7)-C(8)	1.363(3)
C(7)-H(7)	0.9500
C(8)-H(8)	0.9500
C(10)-C(11)	1.386(3)
C(10)-C(15)	1.387(3)
C(11)-C(12)	1.390(3)
C(11)-H(11)	0.9500
C(12)-C(13)	1.374(3)
C(12)-H(12)	0.9500
C(13)-C(14)	1.380(3)
C(14)-C(15)	1.387(3)
C(14)-H(14)	0.9500
C(15)-H(15)	0.9500
C(16)-C(17)	1.509(3)
C(16)-H(16A)	0.9800
C(16)-H(16B)	0.9800
C(16)-H(16C)	0.9800
C(17)-C(18)	1.409(3)
C(17)-C(22)	1.416(3)
C(18)-C(19)	1.416(3)
C(18)-H(18)	1.0000
C(19)-C(20)	1.421(3)
C(19)-H(19)	1.0000
C(20)-C(21)	1.424(3)
C(20)-C(23)	1.509(3)
C(21)-C(22)	1.413(3)
C(21)-H(21)	1.0000
C(22)-H(22)	1.0000

C(23)-C(24)	1.515(3)
C(23)-C(25)	1.531(3)
C(23)-H(23)	1.0000
C(24)-H(24A)	0.9800
C(24)-H(24B)	0.9800
C(24)-H(24C)	0.9800
C(25)-H(25A)	0.9800
C(25)-H(25B)	0.9800
C(25)-H(25C)	0.9800

Anexo 21. Ángulos de enlace para el complejo RuL₁-II

Enlaces	Ángulos de enlace (°)
O(1)-Ru(1)-N(1)	76.55(5)
O(1)-Ru(1)-C(19)	132.92(6)
N(1)-Ru(1)-C(19)	93.21(6)
O(1)-Ru(1)-C(21)	87.31(6)
N(1)-Ru(1)-C(21)	135.49(6)
C(19)-Ru(1)-C(21)	68.14(7)
O(1)-Ru(1)-C(20)	98.98(6)
N(1)-Ru(1)-C(20)	103.46(6)
C(19)-Ru(1)-C(20)	38.22(7)
C(21)-Ru(1)-C(20)	38.09(7)
O(1)-Ru(1)-C(22)	104.62(6)
N(1)-Ru(1)-C(22)	172.22(6)
C(19)-Ru(1)-C(22)	80.34(7)
C(21)-Ru(1)-C(22)	37.77(7)
C(20)-Ru(1)-C(22)	68.77(7)
O(1)-Ru(1)-C(18)	167.04(6)
N(1)-Ru(1)-C(18)	110.16(6)
C(19)-Ru(1)-C(18)	38.05(7)
C(21)-Ru(1)-C(18)	80.21(7)
C(20)-Ru(1)-C(18)	68.97(7)
C(22)-Ru(1)-C(18)	67.21(7)
O(1)-Ru(1)-C(17)	139.27(6)

N(1)-Ru(1)-C(17)	143.42(6)
C(19)-Ru(1)-C(17)	68.02(7)
C(21)-Ru(1)-C(17)	67.89(7)
C(20)-Ru(1)-C(17)	81.37(7)
C(22)-Ru(1)-C(17)	37.31(7)
C(18)-Ru(1)-C(17)	37.11(7)
O(1)-Ru(1)-Cl(1)	86.77(4)
N(1)-Ru(1)-Cl(1)	85.29(4)
C(19)-Ru(1)-Cl(1)	138.82(5)
C(21)-Ru(1)-Cl(1)	135.52(5)
C(20)-Ru(1)-Cl(1)	170.41(5)
C(22)-Ru(1)-Cl(1)	102.43(5)
C(18)-Ru(1)-Cl(1)	104.56(5)
C(17)-Ru(1)-Cl(1)	89.25(5)
C(9)-O(1)-Ru(1)	118.74(10)
C(1)-N(1)-C(4)	118.32(14)
C(1)-N(1)-Ru(1)	113.59(11)
C(4)-N(1)-Ru(1)	128.06(11)
C(2)-N(2)-C(3)	117.70(15)
N(1)-C(1)-C(2)	121.07(15)
N(1)-C(1)-C(9)	114.46(15)
C(2)-C(1)-C(9)	124.09(15)
N(2)-C(2)-C(1)	121.22(16)
N(2)-C(2)-C(10)	116.70(15)
C(1)-C(2)-C(10)	121.94(16)
N(2)-C(3)-C(8)	119.26(16)
N(2)-C(3)-C(4)	121.65(16)
C(8)-C(3)-C(4)	119.06(17)
N(1)-C(4)-C(5)	121.49(16)
N(1)-C(4)-C(3)	118.88(15)
C(5)-C(4)-C(3)	119.58(16)
C(6)-C(5)-C(4)	119.82(17)
C(6)-C(5)-H(5)	120.1

C(4)-C(5)-H(5)	120.1
C(5)-C(6)-C(7)	120.49(18)
C(5)-C(6)-H(6)	119.8
C(7)-C(6)-H(6)	119.8
C(8)-C(7)-C(6)	121.11(17)
C(8)-C(7)-H(7)	119.4
C(6)-C(7)-H(7)	119.4
C(7)-C(8)-C(3)	119.86(17)
C(7)-C(8)-H(8)	120.1
C(3)-C(8)-H(8)	120.1
O(2)-C(9)-O(1)	125.57(16)
O(2)-C(9)-C(1)	120.69(16)
O(1)-C(9)-C(1)	113.60(14)
C(11)-C(10)-C(15)	119.28(17)
C(11)-C(10)-C(2)	120.34(17)
C(15)-C(10)-C(2)	120.22(16)
C(10)-C(11)-C(12)	120.46(18)
C(10)-C(11)-H(11)	119.8
C(12)-C(11)-H(11)	119.8
C(13)-C(12)-C(11)	118.96(18)
C(13)-C(12)-H(12)	120.5
C(11)-C(12)-H(12)	120.5
C(12)-C(13)-C(14)	121.81(17)
C(12)-C(13)-Br(1)	119.27(15)
C(14)-C(13)-Br(1)	118.92(15)
C(13)-C(14)-C(15)	118.65(18)
C(13)-C(14)-H(14)	120.7
C(15)-C(14)-H(14)	120.7
C(14)-C(15)-C(10)	120.79(18)
C(14)-C(15)-H(15)	119.6
C(10)-C(15)-H(15)	119.6
C(17)-C(16)-H(16A)	109.5
C(17)-C(16)-H(16B)	109.5

H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5
C(17)-C(16)-H(16C)	109.5
H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5
H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5
C(18)-C(17)-C(22)	118.75(17)
C(18)-C(17)-C(16)	121.18(17)
C(22)-C(17)-C(16)	120.00(17)
C(18)-C(17)-Ru(1)	70.17(10)
C(22)-C(17)-Ru(1)	70.04(10)
C(16)-C(17)-Ru(1)	129.31(14)
C(17)-C(18)-C(19)	120.13(17)
C(17)-C(18)-Ru(1)	72.72(10)
C(19)-C(18)-Ru(1)	69.04(10)
C(17)-C(18)-H(18)	119.2
C(19)-C(18)-H(18)	119.2
Ru(1)-C(18)-H(18)	119.2
C(18)-C(19)-C(20)	122.32(16)
C(18)-C(19)-Ru(1)	72.91(10)
C(20)-C(19)-Ru(1)	72.70(10)
C(18)-C(19)-H(19)	118.4
C(20)-C(19)-H(19)	118.4
Ru(1)-C(19)-H(19)	118.4
C(19)-C(20)-C(21)	116.36(16)
C(19)-C(20)-C(23)	120.61(17)
C(21)-C(20)-C(23)	123.03(17)
C(19)-C(20)-Ru(1)	69.08(10)
C(21)-C(20)-Ru(1)	70.02(10)
C(23)-C(20)-Ru(1)	131.17(13)
C(22)-C(21)-C(20)	121.83(16)
C(22)-C(21)-Ru(1)	72.15(10)
C(20)-C(21)-Ru(1)	71.89(10)
C(22)-C(21)-H(21)	118.5
C(20)-C(21)-H(21)	118.5

Ru(1)-C(21)-H(21)	118.5
C(21)-C(22)-C(17)	120.56(17)
C(21)-C(22)-Ru(1)	70.08(10)
C(17)-C(22)-Ru(1)	72.65(10)
C(21)-C(22)-H(22)	119.1
C(17)-C(22)-H(22)	119.1
Ru(1)-C(22)-H(22)	119.1
C(20)-C(23)-C(24)	114.30(17)
C(20)-C(23)-C(25)	108.54(16)
C(24)-C(23)-C(25)	110.00(18)
C(20)-C(23)-H(23)	107.9
C(24)-C(23)-H(23)	107.9
C(25)-C(23)-H(23)	107.9
C(23)-C(24)-H(24A)	109.5
C(23)-C(24)-H(24B)	109.5
H(24A)-C(24)-H(24B)	109.5
C(23)-C(24)-H(24C)	109.5
H(24A)-C(24)-H(24C)	109.5
H(24B)-C(24)-H(24C)	109.5
C(23)-C(25)-H(25A)	109.5
C(23)-C(25)-H(25B)	109.5
H(25A)-C(25)-H(25B)	109.5
C(23)-C(25)-H(25C)	109.5
H(25A)-C(25)-H(25C)	109.5
H(25B)-C(25)-H(25C)	109.5