



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**EVALUACIÓN DE LA POTENCIAL ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE COMPLEJOS MIXTOS DE RUTENIO
CON LIGANTES SELENADOS Y QUELATOS BIDENTADOS**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. LUIS FELIPE HERNÁNDEZ AYALA

Dra. LENA RUIZ AZUARA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA Y NUCLEAR, FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**EVALUACIÓN DE LA POTENCIAL ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE
COMPLEJOS MIXTOS DE RUTENIO CON LIGANTES
SELENADOS Y QUELATOS BIDENTADOS**

T E S I S

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

P R E S E N T A

M. en C. LUIS FELIPE HERNÁNDEZ AYALA

ASESOR

DRA. LENA RUIZ AZUARA

FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM



Ciudad de México, Octubre 2021

CONTENIDO

Sección	Página
Agradecimientos	7
Sede del trabajo, congresos y publicaciones	8
Abreviaturas	9
Resumen	10
Introducción	12

Capítulo 1. ANTECEDENTES	15
1.1. Compuestos de coordinación. Propiedades, aplicaciones y su rol en química medicinal	15
1.2. Generalidades de los compuestos de coordinación de rutenio	18
1.2.1. Compuestos de rutenio en química medicinal	19
1.2.2. Compuestos de rutenio como catalizadores	21
1.2.3. Compuestos de rutenio en procesos sustentables	22
1.3. Generalidades del selenio y sus compuestos.	24
1.3.1. Rol biológico de los compuestos de selenio: Compuestos antioxidantes	25
1.3.2. Selenio y cáncer. Compuestos de selenio como agentes preventivos y potenciales quimioterapéuticos	26
1.4. Generalidades de los compuestos de coordinación de rutenio con ligantes organoselenados	27
1.4.1 Compuestos de rutenio con ligantes selenados como catalizadores	29
1.4.2. Potenciales metalofármacos de rutenio y selenio	30
1.5. Compuestos heterolépticos: Propiedades y sus usos en química medicinal	32
1.5.1. Compuestos de heterolépticos de Ni ^{II} , Cu ^{II} y Ru ^{II} en química medicinal	33
1.6. Impacto de los sustituyentes fluorados en las propiedades de los compuestos	34

Justificación	36
Hipótesis	36
Diseño de los compuestos	37
Objetivos	38

Capítulo 2. EXPERIMENTAL	39
2.1. Reactivos	39
2.2. Síntesis de di- y mono-selenoéteres L _{Se} : BPSe, BP3Se ₂ y BP4Se ₂	39
2.2.1. Síntesis de diselenocianatos de alquilo	40
2.2.2. Síntesis de BPSe, BP3Se ₂ y BP4Se ₂	42
2.2.2.1. Síntesis de diselenoles	42
2.2.2.2. Síntesis de BPSe, BP3Se ₂ y BP4Se ₂	43
2.3. Síntesis de compuestos de coordinación	45
2.3.1. Síntesis de diclorotris(trifenilfosfina)rutenio(II) [Ru(PΦ ₃) ₃ Cl ₂]	45
2.3.2. Síntesis de [Ru(BP3Se ₂)(PΦ ₃)Cl]Cl	46
2.3.3. Síntesis de [Ru(BP3Se ₂)(O-O)(PΦ ₃)Cl]	48
2.4. Reacciones de [Ru(PΦ ₃) ₃ Cl ₂] con BPSe, BP4Se ₂	51
2.5. Voltamperometría cíclica	52
2.6. Métodos computacionales	53
2.6.1. Compuestos organoselenados: selenocianatos y selenoéteres	53
2.6.2. Compuestos de coordinación	53
2.6.3. Determinación de los potenciales de media onda	54
2.6.4. Estabilidad de los isómeros de coordinación	54
2.6.5. Propuesta del mecanismo de adición oxidativa	55
2.7. Pruebas de citotoxicidad	55
2.7.1. Ensayo de tinción con sulforrodamina B	55

Capítulo 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	57
------------------------------------	----

3.1. Síntesis de selenocianatos y selenoéteres	57
3.2. Caracterización de los ligantes	58
3.2.1. Espectroscopia Infrarroja	58
3.2.2. Resonancia Magnética Nuclear, RMN	61
3.2.3. Espectrometría de Masas.	69
3.2.4. Estructura del compuesto $[H_2BPSe]Cl_2$	71
3.3. Distribución de la densidad electrónica. Cálculos computacionales.	74
3.4. Comportamiento redox de los compuestos organoselenados	76
3.5. Síntesis de los compuestos de coordinación de rutenio	81
3.6. Caracterización de los compuestos de rutenio con el ligante BP_3Se_2	82
3.6.1. Compuesto diclorotristrifenílfosfinarutenio(II) $[Ru(P\Phi_3)_3Cl_2]$	82
3.6.2. Compuesto $[Ru(BP_3Se_2)P\Phi_3Cl]Cl$	84
3.6.3. Complejos mixtos $[Ru(BP_3Se_2)(O-O)(P\Phi_3)]Cl$; O-O: acac, tfa y hfa	92
3.7. Determinación de los potenciales redox de los compuestos de coordinación	103
3.8. Reacciones de adición oxidante (AO)	105
3.9. Estudios computacionales de los compuestos de coordinación	111
3.9.1. Optimización y evaluación de la estabilidad de los isómeros	111
3.9.2. Estudios computacionales de la reactividad de los compuestos de coordinación	116
3.9.3. Mecanismo de la adición oxidante	120
3.10. Actividad anticancerosa	124
3.10.1 Descriptores de la actividad citotóxica	127

Conclusiones	130
Perspectivas	131
Referencias	132
Anexos	147
Publicaciones	170

Papá[†] y Mamá. Esto es por ustedes. ¡Gracias por su apoyo!

Dante[†], Zeth[†]: son mi inspiración

AGRADECIMIENTOS

La realización de este proyecto no hubiera sido posible sin la colaboración de diversas instituciones y personas. Por lo tanto quiero agradecerles profundamente:

- A los proyectos UNAM-PAPIIT IG200616, UNAM FQ50009047 y UNAM-PAPIT IN230020 por el apoyo económico para la realización de este trabajo.
- Al CONACyT por la beca doctoral no 307725.
- A la UNAM-DGTIC con el proyecto LANCAD-UNAM-DGTIC-358 por los recursos de supercómputo otorgados.
- A la Universidad, en especial a la Facultad de Química por la formación que me ha brindado.
- Al Instituto de Química y la USAI por la realización de pruebas de caracterización.
- A la Dra. Lena Ruiz por la asesoría de este trabajo, el apoyo y la formación que ha brindado durante todos estos años.
- A los Dres. Raymundo Cea y Luis F. Olguín por los invaluable consejos y las tutorías recibidas en todo el proceso del doctorado.
- Al Dr. Miguel Reina por la asesoría en los cálculos computacionales.
- A la M. en C. (próximamente Dra.) Cynthia Novoa por el apoyo en las pruebas bioógicas.
- Al M. en C. Adrian Espinoza por todo el apoyo técnico.
- A Blanca E. García por su comprensión y apoyo incondicional.
- A Soe por un montón de veces llevarme al laboratorio.
- A mi familia por estar ahí siempre

SEDE DEL TRABAJO, CONGRESOS Y PUBLICACIONES

El presente trabajo se desarrolló en el Laboratorio de Química Inorgánica Medicinal, Departamento de Química Inorgánica y Nuclear en la Facultad de Química, UNAM. También, los resultados del proyecto fueron presentados en:

- 53° Congreso Mexicano de Química de la Sociedad Química de México realizado en Coordinación General de Formación e Innovación Educativa (CGFIE) y la Unidad Politécnica para el Desarrollo y la Competitividad Empresarial (UPDCE) del Instituto Politécnico Nacional (IPN-Unidad Zacatenco) Ciudad de México del 2 al 5 de octubre de 2018.
- 53° Congreso Mexicano de Química de la Sociedad Química de México realizado en el Complejo Cultural Universitario de la BUAP en la ciudad de Puebla, Pue., México del 30 de septiembre al 3 octubre de 2019.
- Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry 2021 que se realizó de forma virtual del 6 al 9 de abril de 2021.
- Simposio de Química Inorgánica Medicinal, SiQIM 2021. Se realizó de manera virtual el 29 y 30 de mayo de 2021.
-

Parte de los resultados obtenidos en este proyecto de investigación han sido publicados en dos artículos de investigación.

1. Luis Felipe Hernández-Ayala, Miguel Reina, Marcos Flores Alamo y Lena Ruiz Azuara. Pyridil based mono and di-selenoethers: Synthesis, characterization and DFT. Study. *Journal of Molecular Structure*, 2020, 1205, 127449.
2. Luis Felipe Hernández-Ayala, Cynthia Sinaí Novoa-Ramírez, Miguel Reina y Lena Ruiz-Azuara. Mixed Ru^{II} complexes containing diseleno-ligand and α,β -diketones donors with anticancer activity. Synthesis, characterization, electrochemical and DFT studies. *European Journal of Inorganic Chemistry*. 2021 (En revision).

ABREVIATURAS

acac: acetilacetato

BP3Se₂: 1,3-bis((2-(piridin-2-il)etil)selenil) propano

BP4Se₂: 1,4-bis((2-(piridin-2-il)etil)selenil)butano.

BPSe: bis(2-(piridin-2-il)etil)selano

BuSeCN: 1,4-diselenocianatobutano

E₀: Energía de punto cero

E⁰: Potencial redox de semirreacción

EDE: Energía de disociación de enlace

EM-IE: Espectrometría de masas por impacto electrónico

EM-FAB: Espectrometría de masas con ionización por bombardeo rápido de átomos

ERO: Especies reactivas de oxígeno

EtSeCN: 1,2-diselenocianatoetano

Fc⁺/Fc: Sistema redox ferrocenio/ferroceno

IR-FT: Espectroscopía de infrarrojo por transformada de Fourier

hfa: hexafluoroacetilacetona

pdto: 1,2-bis((2-(piridin-2-il)etil)tio)etano.

PrSeCN: 1,3-diselenocianatopropano

TBAPF₆: Hexafluorofosfato de tetrabutilamonio

TDF: Teoría de los funcionales de la densidad

tfa: trifluoroacetilacetona

RESUMEN

En este trabajo se presenta por primera vez, la síntesis de mono y di-selenoéteres derivados de la 2-etilpiridina (2EP), así como su reactividad frente a rutenio. Se sintetizaron 3 selenocianatos precursores: *EtSeCN*, *PrSECN* y *BuSeCN*, éstos sirvieron de materia prima para sintetizar el mono *BPSe* y los diselenoéteres *BP3Se₂* y *BP4Se₂*. El *BP3Se₂* reacciona con el diclorotristrifetilfosfinarutenio(II) para formar los compuestos de coordinación $[\text{Ru}(\text{BP3Se}_2)\text{ClP}\Phi_3]\text{Cl}$ y los derivados mixtos con las α,β -dicetonas (O-O: *acac*, *tfa* y *hfa*), $[\text{Ru}(\text{BP3Se}_2)(\text{O-O})\text{P}\Phi_3]\text{Cl}$. En cambio tanto *BPSe* como *BP4Se₂* reaccionan via un mecanismo de adición oxidante de un electrón, generando el compuesto organometálico $[\text{Ru}(2\text{EP})\text{Cl}_2\text{P}\Phi_3]$ y el selenuro de trifetilfosfina $\text{Se}=\text{P}\Phi_3$.

Los compuestos fueron caracterizados mediante análisis elemental, conductividad, punto de fusión y distintas espectroscopias como infrarrojo, resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas. Se reportaron las estructuras cristalinas del clorhidrato del ligante *BPSe*, el $\text{H}_2\text{BPSeCl}_2$ y del $\text{Se}=\text{P}\Phi_3$.

Los datos experimentales de la caracterización fueron contrastados con las simulaciones computacionales realizadas con la TDF encontrando concordancia entre ambas observaciones. Los experimentos de espectrometría de masas, voltamperometría cíclica y simulaciones computacionales indican que la reactividad de los compuestos selenados se debe a la labilidad del enlace C-Se. Es tal su influencia que su fragmentación, la preferencia del selenio por el fósforo y la formación de un compuesto organometálico de Ru^{III} son las fuerzas motrices de las reacciones de adición oxidante.

La reactividad de los compuestos mixtos $[\text{Ru}(\text{BP3Se}_2)(\text{O-O})\text{P}\Phi_3]\text{Cl}$ depende de la α,β -dicetona y los grupos CF_3 presentes en la molécula. Los potenciales de oxidación y demás parámetros electrónicos, lipofílicos y estéricos se ven influenciados y modulados por la naturaleza del donador O-O y de los grupos electroattractores que estos poseen.

Por último, las propiedades citotóxicas en células *HeLa* de los precursores y los compuestos de coordinación del rutenio fueron probadas. Tanto los selenocianatos como los compuestos de coordinación tienen concentraciones inhibitorias medias en el orden micromolar. El compuesto más activo fue el $[\text{Ru}(\text{BP3Se}_2)(\text{hfa})\text{P}\Phi_3]\text{Cl}$, siendo más eficiente que el cisplatino en condiciones similares. En los selenocianatos, mientras más grande es la molécula mejor actividad presenta y en los compuestos de coordinación, la

actividad de los compuestos depende tanto del volumen molar calculado como del potencial redox determinado experimentalmente. El mecanismo de acción propuesto es la generación de estrés oxidante por la generación de radicales y la interacción con especies biológicamente relevantes.

INTRODUCCIÓN

Desde la fría Siberia, lugar donde se aisló por primera vez, el rutenio ha llegado para convertirse en un elemento versátil y su química se ha mantenido desde hace verios años ya en la vanguardia de la ciencia. Un metal fascinante, a veces enigmático. La química del rutenio tiene un carisma único a los ojos de sus investigadores, a los cuáles, ha galardonado con dos Premios Nobel. Sus compuestos son usados en catálisis, en la ciencia de los materiales y más recientemente, en la investigación en química medicinal. No menos seductor es el selenio. Uno se pregunta si Berzelius anticiparía su comportamiento cambiante, al nombrarlo en honor a la diosa de la luna. Y como la luna, este elemento presenta caras, muchas veces, opuestas entre sí. En biología era considerado altamente tóxico hasta que se descubrió su esencialidad en muchos organismos. Es carcinogénico, sin embargo, también se discuten sus bondades para prevenir y tratar esta enfermedad. En los supermercados lo promueven como un agente antioxidante, sin embargo, también puede funcionar como un potente prooxidante. En fin, este es el típico comportamiento del “elemento de la luna”.

El rutenio y el selenio poseen propiedades fisicoquímicas tales que los vuelven afines en cuanto a sus aplicaciones potenciales. Son buenos catalizadores, presentan una conducción eficiente que permite a sus materiales ser utilizados en celdas fotovoltaicas. Y recientemente, estos elementos están en el ojo de los investigadores debido a sus propiedades terapéuticas. Dadas estas características, podría pensarse que la investigación en compuestos que contienen ambos elementos en su estructura sería un campo floreciente y vertiginoso, ¡nada más lejos de la realidad!

Como veremos en el capítulo 1, los compuestos de coordinación ofrecen ventajas de diseño que los catapultan como primeras opciones en varias esferas de la química. En el ámbito de los metales, el rutenio es un elemento noble y ha sido utilizado en variedad de aplicaciones, mismas que se revisan aquí. También, se presenta de manera breve, la química del selenio y los usos principales de sus compuestos. Mas adelante, se revisa el pobre estado del arte del campo de investigación en compuestos de rutenio-selenio y se reseñaran de manera puntual los trabajos más recientes. Por último, en este capítulo, se hace un breve resumen de las bondades de los sustituyentes fluorados en el diseño de compuestos con propiedades terapéuticas.

En el capítulo 2 se presentan las técnicas experimentales de síntesis, caracterización y estudios de reactividad utilizadas en este trabajo. Como revisaremos, también se echó

mano de herramientas computacionales para describir la reactividad de los compuestos estudiados en esta tesis. Como datos adicionales, se enlistan en cada sección los parámetros de caracterización de todas las sustancias obtenidas al estilo de un artículo de investigación.

El capítulo 3 es dedicado a los resultados del trabajo y el análisis de estos. Primero, se describe la novedosa metodología sintética desarrollada para obtener éteres selenados (*BPSe*, *BP3Se₂* y *BP4Se₂*), utilizando diselenocianatos de alquilo (*EtSeCN*, *PrSeCN* y *BuSeCN*) como intermetarios. Se explica la reactividad del *EtSeCN*, que resulto ser distinta a los otros diselenocianatos. Para explicar este comportamiento, la voltamperometría cíclica y la química computacional fueron fundamentales. Se concluye que el origen de la reactividad es la labilidad del enlace C-Se.

Después, en ese mismo capítulo, se reporta la síntesis de los compuestos de coordinación de rutenio con *BP3Se₂*. Partiendo de $[\text{Ru}(\text{P}\Phi_3)_3\text{Cl}_2]$, se obtiene el compuesto $[\text{Ru}(\text{BP3Se}_2)\text{ClP}\Phi_3]\text{Cl}$, este compuesto sirve de precursor para la síntesis de los complejos mixtos con fórmula general $[\text{Ru}(\text{BP3Se}_2)(\text{O-O})\text{P}\Phi_3]\text{Cl}$, donde O-O son tres α,β -dicetonas derivadas del acetilacetonato con sustituyentes fluorados. Mientras que en el precursor, el ligante selenado se enlaza como un donador tetradentado N_2Se_2 , la adición del ligante bidentado O-O promueve el desplazamiento de un nitrógeno piridínico de la esfera de coordinación y el *BP3Se₂* funciona como un ligante tridentado, donador NSe_2 . En cuanto al comportamiento electroquímico de los compuestos mixtos, el potencial de oxidación $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$ es modulado por el ligante bidentado O-O y sus sustituyentes. Este hecho se analizó y describió mediante la distribución de la densidad electrónica en los diagramas de orbitales moleculares HOMO-LUMO.

Los ligantes *BPSe* y *BP4Se₂* reaccionan con el $[\text{Ru}(\text{P}\Phi_3)_3\text{Cl}_2]$ en una reacción radicalaria promoviendo una adición oxidante de un electrón, una reacción poco común, pero de existencia conocida en este tipo de compuestos. De esta transformación se obtiene un compuesto organometálico $[\text{Ru}(2\text{EP})\text{Cl}_2\text{P}\Phi_3]$ y selenuro de trifenilfosfina $\text{Se}=\text{P}\Phi_3$. Cálculos computacionales con la teoría ayudaron a dilucidar el mecanismo de reacción y sugieren que la fuerza motriz es la afinidad del selenio por el fósforo y la formación del enlace organometálico.

Por último, se estudia la actividad citotóxica en líneas celulares *HeLa* de los compuestos sintetizados. Los selenocianatos y los compuestos de coordinación son activos con concentraciones inhibitorias medias en orden micromolar. El compuesto más activo es

el derivado de hexafluoroacetilacetato *hfa*, $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{hfa})\text{P}\Phi_3]\text{Cl}$, la CI_{50} de este compuesto indica una actividad de casi el doble en comparación que el cisplatino en las mismas condiciones. Los selenocianatos, presentan actividades similares entre si, sin embargo, es notable un aumento en la citotoxicidad conforme se incrementa el tamaño de la molécula. En el caso de los compuestos de coordinación, la actividad puede ser descrita mediante dos parámetros: el volumen molar calculado y el potencial redox experimental. Se propone que el mecanismo de acción biológica es la generación de estrés oxidante promovido por la generación de radicales de oxígeno y selenio, aunque también no se descarta la interacción de los compuestos con diferentes moléculas biológicamente relevantes.

Los ligantes aquí sintetizados abren una nueva línea de investigación en metales de transición con donadores selenados flexibles. El diseño de los compuestos y sus aplicaciones dependerán del ingenio y pericia del químico que pretenda ahondar en este campo. Se pueden probar diversas materias primas de metales de transición y diferentes ligantes para funcionalizar los complejos y que sean capaces de promover diferentes aplicaciones. Una incógnita interesante son los modos de coordinación y las geometrías que podrían adoptar las entidades de coordinación. Se espera que, en un futuro no muy lejano, el campo de investigación de la química de coordinación de estos ligantes se convierta en un área prolífica y dinámica, lo que a la vez provocaría la interrupción de procesos celulares fundamentales y la muerte celular.

1. ANTECEDENTES

Actualmente, existen muchas enfermedades que presentan resistencia a los fármacos que idealmente las deberían combatir. Es por ello que los investigadores han adoptado diferentes enfoques para diseñar y sintetizar compuestos que pretendan superar esta resistencia. Un planteamiento alternativo, es el uso de compuestos metálicos en el tratamiento de dichas enfermedades. Para muchos grupos de investigación a nivel mundial, el rutenio representa un serio candidato para la generación de compuestos con propiedades medicinales. En el ámbito de los ligantes, un elemento que ha pasado en cierta forma desapercibido y que presenta rasgos muy particulares es el selenio. Tanto el rutenio como el selenio presentan características similares que pueden potenciar sus funcionalidades, sin embargo, como veremos más adelante, este campo ha sido poco valorado y subutilizado. Por otro lado, es sabido que muchas de las propiedades de los compuestos dependen de su estructura y arreglo espacial, y que estas propiedades pueden ser moduladas con la elección juiciosa de los ligantes. Por lo anterior, los compuestos de coordinación mixtos y flexibles representan una opción valiosa y versátil a la hora de diseñar compuestos con funciones específicas. Un ejemplo clásico, es el diseño de sistemas con propiedades medicinales, en donde el átomo de flúor es utilizado recurrentemente por su capacidad de modificar las características fisicoquímicas de los compuestos, al tiempo que eleva su potencial terapéutico. Esta es una práctica común en el diseño de sustancias puramente orgánicas, sin embargo, no es muy común estudiar el impacto de este elemento y su función como sustituyente en los ligantes que forman parte de un compuesto de coordinación. En los siguientes párrafos se revisarán algunas de las características de los compuestos de coordinación sus aplicaciones, en particular del rutenio, de las bondades de los compuestos de selenio y las potencialidades de flúor.

1.1. Compuestos de coordinación. Propiedades, aplicaciones y su rol en química medicinal.

En 1893 Alfred Werner propone la estructura correcta del cloruro de hexaamincobalto (III) [1], con ello sienta las bases de un nuevo campo, la química de coordinación. Este trabajo le valió el apodo del “Kekulé Inorgánico” y el Premio Nobel de Química en

1913. A 127 años de este descubrimiento vale la pena reflexionar acerca del significado de este avance y celebrar este progreso de la química.

Existe una gran variedad de aplicaciones de los compuestos de coordinación [2,3], enumerar cada una de ellas no es el propósito de este trabajo. El enorme número de funciones y el amplio campo en que se pueden aplicar es el reflejo de la diversidad estructural y las variantes de diseño que pueden ser empleadas a la hora sintetizar este tipo de compuestos (Figura 1.1).

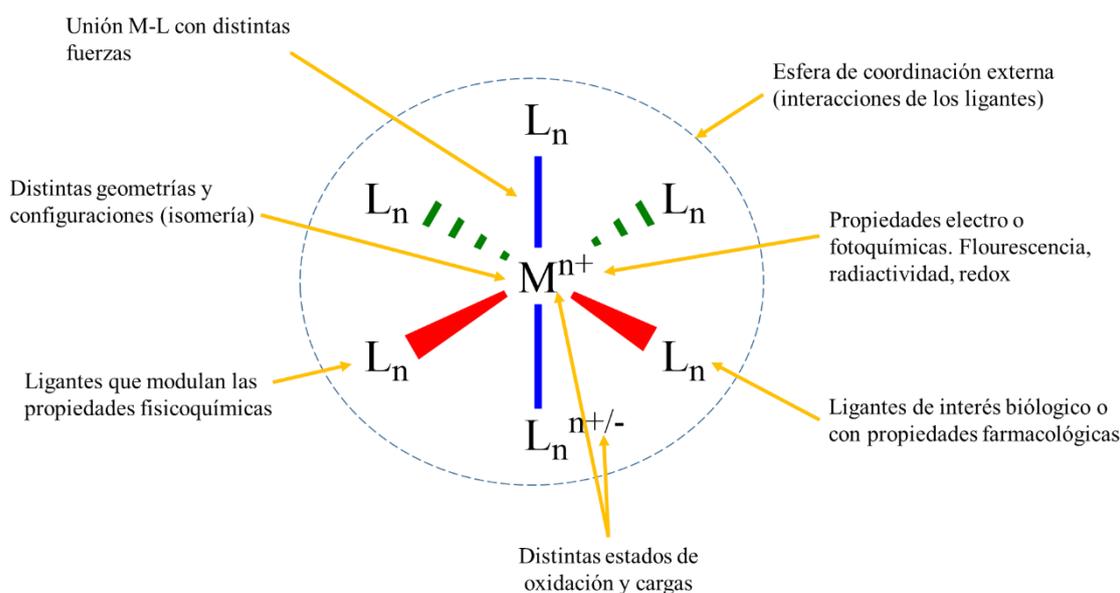


Figura 1.1. Variabilidad estructural y variantes de diseño en los compuestos de coordinación

Entre las aplicaciones resalta el uso de compuestos metálicos como agentes terapéuticos y de diagnóstico para diferentes tipos de enfermedades. Con el avance de ciertos campos de la química, la biología y la medicina, vivimos en una era donde muchas enfermedades pueden entenderse completamente, incluso a niveles moleculares. Dichos progresos han promovido que los químicos sean capaces de diseñar fármacos que pueden selectivamente acelerar o interrumpir diferentes procesos biológicos con el fin de elevar su desempeño terapéutico. Así mismo, estos avances han transformado el diseño de moléculas con un solo objetivo terapéutico a compuestos capaces de atacar distintas dianas de interés medicinal.

El diseño racional de metalofármacos no es un concepto nuevo. El ganador del Nobel, Paul Ehrlich, fue pionero en este campo acuñando el término de “proyectil mágico”, a principios del siglo XX, para un fármaco capaz de acabar selectivamente con un padecimiento [4]. Ehrlich y su equipo desarrollaron una sustancia a base de arsénico, el

Salvarsan y su análogo soluble en agua y menos tóxico, el Neosalvarsan. Estos compuestos fueron los primeros quimioterapéuticos usados en la clínica y se convirtieron en el tratamiento de elección contra la sífilis [5], antes de la llegada de los antibióticos en 1940.

Aunque el desarrollo de los fármacos antisifilíticos de arsénico fue la piedra angular de la química inorgánica medicinal, los metales han sido utilizados con fines medicinales desde hace siglos. El papiro de Edwin Smith, un texto antiguo de la medicina egipcia describe el uso de compuestos de cobre para esterilizar heridas [6]. Distintas sustancias medicinales a base de oro fueron utilizadas en China 2500 A. C [7]. En la antigua Grecia diferentes médicos, entre ellos Hipócrates, utilizaban el *oropimente* (As_2S_3) o el *rejalgar* (As_2S_2) como cicatrizantes [8]. También es conocido el tratamiento de cáncer con compuestos metálicos desde los años 1500 [9]. Más tarde en 1700, Thomas Fawler reporta el tratamiento más antiguo conocido contra la leucemia [10], una solución de trióxido de arsénico en bicarbonato de potasio 1% m/v. Pero no fue sino hasta el descubrimiento de las propiedades anticancerígenas del cisplatino en 1960 [11,12] y su introducción en la clínica en 1978, que se extendió el uso de metalofármacos como agentes terapéuticos [12-14]. Ya para 1998, miles de fármacos a base de platino habían sido evaluados en pruebas preclínicas y 28 de ellos habían alcanzado la fase clínica [12]. Interesante es que la síntesis del cisplatino fue reportada en 1844 por un joven científico italiano, Michael Peyrone (más de 100 años antes del descubrimiento de su potencial terapéutico) y su estructura dilucidada por Werner en 1892 mientras trabajaba en Zurich [1]. Aunque existe una gran variedad de metales y que la terapia a base de éstos posee una tradición milenaria, la mayor parte de los fármacos utilizados en la actualidad son de naturaleza orgánica. Sin embargo, cuando hablamos de química medicinal, ambas disciplinas no deberían tratarse por separado. Al contrario, deben valerse una de la otra para encontrar sistemas en donde los centros metálicos sirvan como piedra angular para soportar andamiajes orgánicos y así construir complejos metal-ligante con propiedades específicas.

Los compuestos metálicos con diferentes composiciones y geometrías pueden ofrecer una considerable diversidad estructural que los hace partícipes de infinidad de procesos, como redox o fotoquímicos, entre otros. Todas esas propiedades pueden explotarse en distintas circunstancias [15,16]. En la misma variedad, también existen ejemplos donde se incorporan ligantes lábiles para promover su sustitución por moléculas de importancia biológica como las que realizan los compuestos de platino al interactuar

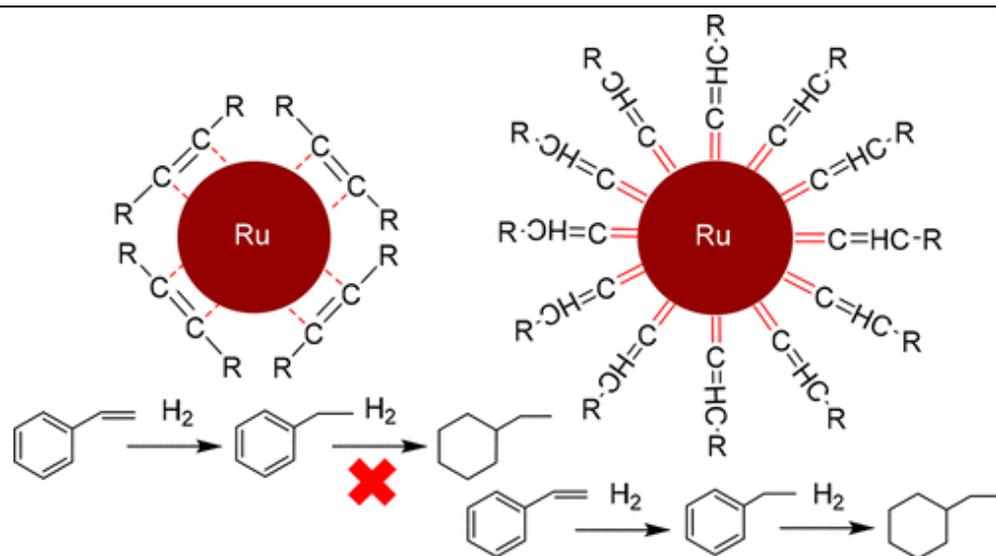
con las bases del ADN [14]. Por si esto fuera poco, los ligantes por sí mismos pueden potenciar o disminuir ciertas propiedades como las farmacocinéticas modulando así la actividad biológica deseada.

Todas estas características hacen que los compuestos metálicos o *complejos* sean utilizados como agentes de contraste o radioterapéuticos [2], por mencionar algunas aplicaciones. Esta versatilidad es un reflejo de su diversidad química y su variedad estructural [2,18].

1.2. Generalidades de los compuestos de coordinación de rutenio

El rutenio es un metal del grupo 8. Tiene dos estados de oxidación principales, Ru^{II} y Ru^{III}, sin embargo, Ru^{IV} también es posible, pero es generalmente inestable. Los iones de rutenio se encuentran usualmente en ambientes hexacoordinados y geometrías octaédricas. Generalmente, los compuestos de Ru^{III} son menos estables que sus congéneres en estado de oxidación II, igualmente la cinética de hidratación de los compuestos de Ru^{III} depende de los sus ligantes y de su carga neta [19].

En la última década, se ha registrado un aumento considerable en la investigación en la química de coordinación del rutenio. Sus compuestos tienen una amplia gama de aplicaciones en áreas como biología, medicina, catálisis, nanociencias y en materiales [20-24]. Este rápido crecimiento es debido a la habilidad del metal de presentar varios estados de oxidación y por lo tanto, diversas formas de transferencia electrónica. Adicionalmente, los ligantes son capaces de modular finamente tanto sus propiedades electrónicas como las estéricas. La elección adecuada de los ligantes, además de permitir la modulación de las propiedades, resulta en una gama de compuestos dotados de configuraciones tanto quirales como aquirales [25-28]. Aunque la investigación en compuestos de rutenio es muy extensa, las líneas de vanguardia apuntan hacia una dirección en particular. Las áreas de la fotofísica, fotoquímica, productos farmacéuticos y agroquímicos [29-32], parecen ser el futuro en la aplicación de estos complejos. Actualmente tres campos concentran la mayor parte en la investigación de la química de coordinación de los compuestos de rutenio: la química medicinal, la catálisis (Figura 1.2) y la química verde.



*Mientras nanopartículas con grupos vinilideno terminal catalizan la hidrogenación de olefinas, las que tienen grupos vinilideno intermedios no logran realizar la transformación

Figura 1.2. Nanopartículas de rutenio como catalizadores para la hidrogenación de alquenos

1.2.1. Compuestos de rutenio en química medicinal

La investigación en química medicinal de derivados de rutenio se enfoca principalmente en la búsqueda de sustancias que puedan ayudar a combatir el cáncer. No obstante, otras áreas de rápido crecimiento son la búsqueda de agentes antibacterianos o antiparasitarios.

Este metal tiene características únicas que lo presentan como el candidato ideal para diseñar metalofármacos. Es relativamente lábil hacia el intercambio de ligantes y esta transferencia puede ser modulada con la elección adecuada de los donadores [33]. Presenta una relativa baja toxicidad [34]. Tiene la habilidad de emular al hierro en el ambiente biológico, utiliza los mismos canales de transporte e interacciona con las mismas biomoléculas como la transferrina y la albumina [35]. Puede interactuar con distintas dianas de interés biológico como el glutatión o el ascorbato reduciéndose [36] o con la enzima citocromo oxidasa y el oxígeno molecular para oxidarse [37].

Entre los compuestos más estudiados están las familias NAMI, los KP y NKP, y los RAPTA [38-40], todos ellos con distintos mecanismos citotóxicos y aprobados para ingresar a fases clínicas. En la Figura 1.3, se aprecian algunas de las estructuras de estos compuestos.

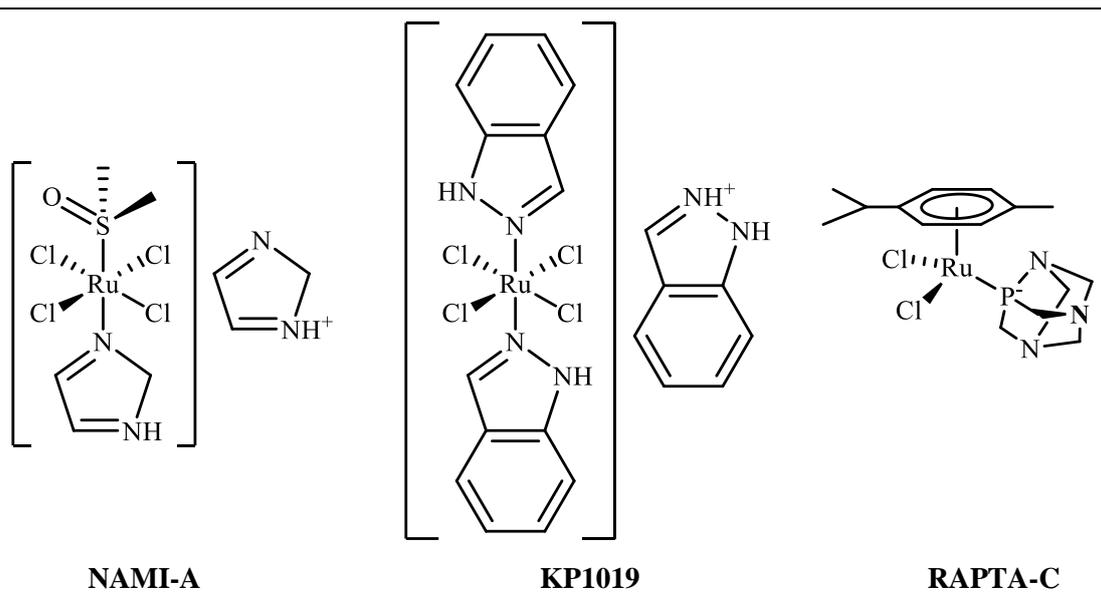


Figura 1.3. Compuestos anticancerosos de rutenio

Por otro lado, es bien conocido que el abuso de antibióticos ha generado una resistencia de muchas bacterias a este tipo de fármacos. Una alternativa a esta situación es la utilización de compuestos metálicos como agentes antimicrobianos. Los metalofármacos de rutenio han presentado una actividad comparable o superior que muchos fármacos de referencia contra *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), *Enterococcus* entre otros tipos de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos [41] y contra el bacilo causante de la tuberculosis el *Mycobacterium tuberculosis* [42,43]. De los más estudiados en esta área se encuentran los compuestos mono, di o tri nucleares de Ru^{II} con polipiridinas [44-46]. El mecanismo de acción principal es la formación de aductos entre los complejos y el ADN de las bacterias (Figura 1.4) [41].



Figura 1.4. Diferentes interacciones de los compuestos de rutenio con el ADN

Adicionalmente otros mecanismos de acción posibles son: formación de interacciones covalentes y no covalentes con biomoléculas, inducción de estrés oxidante por formación de radicales, acarreador de moléculas (generalmente fármacos) o generando especies sensibles a la radiación [47-51].

Finalmente, distintos compuestos de rutenio han sido desarrollados y probados contra distintos parásitos como *Entamoeba histolytica*, y diferentes variedades del género *Leishmania* y *Trypanosoma* [52-56].

En 2017 Toledano-Magaña y colaboradores reportaron la actividad amebicida de compuestos mixtos de Ru^{II} con 1,8-bis(2-piridil)-3,6-ditiooctano “*pdto*” y ligantes bidentados [57]. Son potentes amebicidas hasta cien veces más eficaces que el metronidazol, el fármaco utilizado para tratar clínicamente la amebiasis. El mecanismo de toxicidad es la inducción de estrés oxidante generado por especies reactivas de oxígeno (ERO). Más tarde en 2020, Cedillo-Gutiérrez y colaboradores determinaron al potencial redox y el volumen molar como indicadores de la actividad amebicida [58].

1.2.2. Compuestos de rutenio como catalizadores

El segundo campo de aplicación es la catálisis. Las aplicaciones de estos compuestos abarcan gran número de reacciones, algunas de ellas ya patentadas y utilizadas en la industria de la transformación [59]. La versatilidad de estos compuestos es tal que se usan compuestos mono, di y multinucleares con ligantes areno, fosfina, fosfito, vinilideno, alquilideno, carbenos N-heterocíclicos, bases de Schiff, entre otros [60-64]. Estos materiales son utilizados en catálisis homogénea, soportados en diferentes materiales o inclusive como nanopartículas [65-67]. Las reacciones que son posibles de llevar a cabo también son variadas. Se han estudiado reacciones de hidrogenación, oxidación, acoplamiento C-C, alquilación, arilación, etc. [68-71].

De todas las transformaciones, la más investigada es la metátesis de olefinas [72]. En la Figura 1.5 se muestra un ciclo catalítico genérico de esta transformación. La amplia utilidad radica en la tolerancia del rutenio a diversos grupos funcionales, al aire y a las condiciones de reacción. Quizá el grupo más exitoso en este campo es el del profesor R. H. Grubbs quien ganó el Nobel de Química en el año 2005.

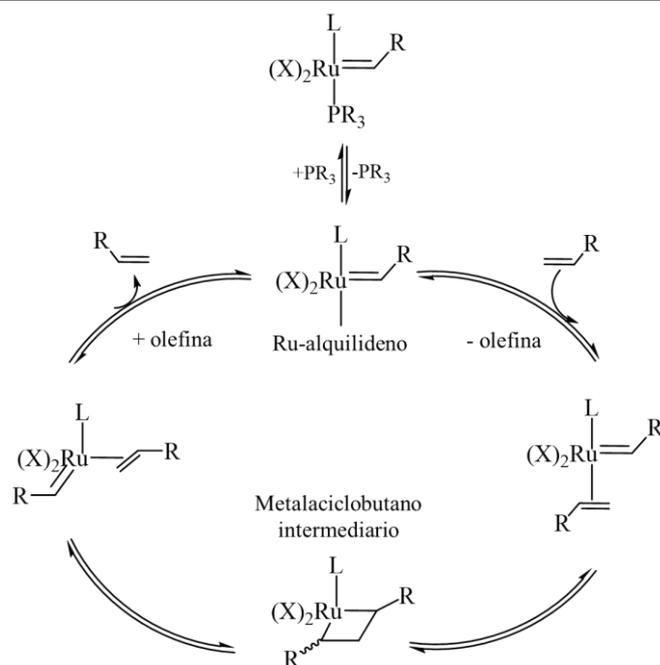


Figura 1.5. Ciclo catalítico de metátesis de olefinas mediado por compuestos de rutenio

Para los años 1980, ese mismo grupo de investigación había desarrollado la metátesis por polimerización y apertura de anillo (MPAA) en disolución acuosa, utilizando complejos poliméricos de Ru^{II} con olefinas [73]. En 1990 desarrollaron un complejo de fosfina conocido como Ru-1-II y con él realizaron, además de la MPAA, metátesis con clausura (cerradura) de anillo (MCA) en presencia de aire [74]. Numerosas variantes de ese catalizador han sido sintetizadas desde ese entonces [75,76] y una gran cantidad de procesos a escala industrial han sido implementados. Por ejemplo, el fármaco Sipremevir identificado por la OMS como un compuesto esencial para el tratamiento de la hepatitis C, es preparado mediante MCA con uno de estos derivados [77].

1.2.3. Compuestos de rutenio en procesos sustentables

La química verde o química sustentable es el área de la química y de la ingeniería química enfocada en el diseño de productos y procesos que puedan eliminar o disminuir el uso y producción de sustancias peligrosas o contaminantes [78]. Los compuestos de rutenio contribuyen a la sustentabilidad a través de la conservación de los combustibles fósiles y la producción de energía. En este ámbito son importantes los catalizadores de rutenio para producir sustancias sintéticas de alto valor comercial, sin el uso de

petroquímicos y con el mínimo gasto de energía. A modo de revisión, se enlistan algunos trabajos relativos a este campo.

En el campo de las energías renovables, en 1997 Sun y colaboradores crean sistemas capaces de emular la función del fotosistema II de las plantas [79]. Estos fotosensibilizadores de Ru^{III} son capaces de realizar las mismas transferencias electrónicas que la metaloenzima de las plantas. En este trabajo se dilucidan los factores que intervienen en la transformación energética, así como las características de los compuestos que pretendan mimetizar la función de la enzima.

Heim y colaboradores, en 2015 reportan un método de remediación de aguas contaminadas con formaldehído y la producción concomitante de hidrógeno gaseoso [80]. La descomposición del formaldehído se realiza con compuestos diméricos con fórmula general $[\text{RuCl}_2(\text{L})]_2$, donde L: anisol, p-cimeno, mestileno, tolueno, benceno y otros. Los compuestos son preparados en minutos con radiación de microondas y elevados rendimientos.

Por otro lado, Kaloglu y colaboradores sintetizan catalizadores de Ru^{II} , p-cimeno y carbenos N-heterocíclicos para la reacción de N-alkilación de aminas usando el método de “auto transferencia de hidrógeno” [81]. Con este método se evita el uso de hidrógeno gaseoso, la generación de subproductos, los procesos de purificación y aislamiento. Por ello, estas transformaciones son amigables con el ambiente y tienen relativamente un bajo costo.

Finalmente, uno de los campos más estudiados es la reducción de CO_2 a metano. Aquí, los compuestos de rutenio han demostrado alta eficiencia y sustentabilidad. Ya sea utilizándolos soportados en grafito para producir metanol (Figura 1.6) [82] o como nanopartículas [83].

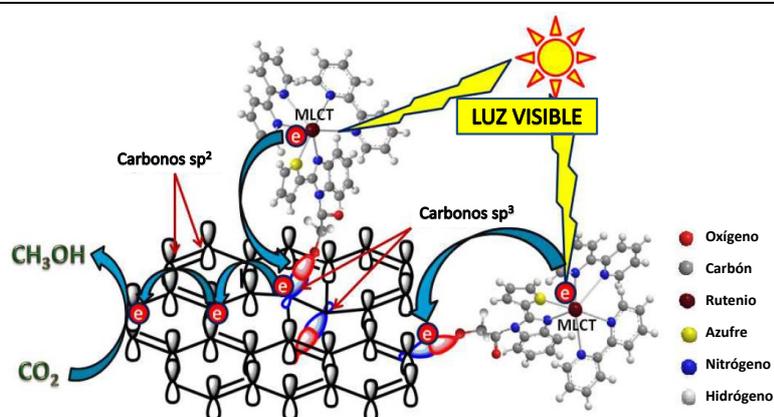


Figura 1.6. Mecanismo de fotoreducción del CO_2

1.3. Generalidades del selenio y sus compuestos

El selenio es un elemento perteneciente al grupo 16 de la tabla periódica. Está situado entre un metal, el telurio y un no metal, el azufre y, por lo tanto, presenta propiedades intermedias. Tiende a formar tanto compuestos orgánicos como inorgánicos. Tiene distintos estados de oxidación estables, -2, 0, +4 y +6. La estabilidad de sus estados depende tanto del átomo con que se combine como de la especie que forme.

El selenio es un elemento traza esencial [84] sin embargo algunas de sus formas son muy tóxicas. Por ejemplo, el H₂Se tiene una dosis letal media (DL₅₀) de 6 ppm en cerdos de guinea [85]. Este parecido lo comparte con su análogo del grupo 15 el arsénico, pero su función biológica y su química se asemejan más a las del azufre. Tiene una configuración electrónica ([Ar]3d¹⁰4s²4p⁴), equivalente a la del azufre ([Ne]3s²3p⁴). A pesar de esto, ambos elementos difieren en dos características químicas muy importantes que diferencian su rol biológico, su comportamiento redox y su acidez. Mientras que el selenio se metaboliza en estados de oxidación bajos, el azufre lo hace en altos. Los estados S^{4+/6+} y Se^{4+/6+} tienen pK_a similares, mientras que el H₂S y el H₂Se tienen 7.8 y 3.0 respectivamente [86]. Este comportamiento en la acidez provoca diferencias marcadas en la reactividad de ambos tipos de compuestos. Por ejemplo, en el ambiente biológico, la cisteína se encuentra en su forma protonada mientras que la selenocisteína se encuentra principalmente desprotonada [87].

Las propiedades inusuales de los compuestos selenio, comparadas con las de sus congéneres de grupo, el oxígeno y el azufre, han desencadenado investigaciones en distintas ramas de la química como nanomateriales, catálisis y síntesis [88-90], entre otras. Empero, la investigación sobre el selenio y sus derivados se enfoca primordialmente en su papel biológico y en sus propiedades medicinales. Una característica singular de este tipo de sistemas es la capacidad de actuar tanto como antioxidantes (quizá su rol más estudiado) [91] como pro-oxidantes [92], esto es estrictamente dependiente de la especie química y de la concentración, a este efecto se le conoce como “la paradoja del selenio” (Figura 1.7”).



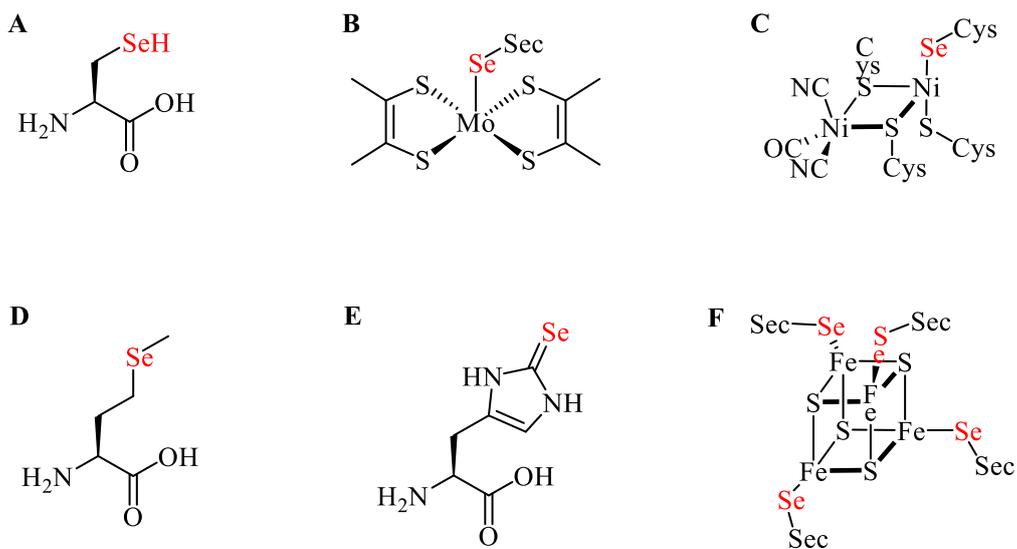
Paradoja del selenio

Figura 1.7. Acción anti- y pro-oxidante del selenio

1.3.1. Rol biológico de los compuestos de selenio: Compuestos antioxidantes.

El selenio fue bautizado en honor a la diosa griega de la luna y como ella tiene caras. Algunos autores denominan al selenio como *veneno esencial* debido a su carácter esencial-tóxico. Este elemento es tóxico para todos los organismos vivos y también es un nutriente esencial para muchas bacterias y especies animales. Esta esencialidad-toxicidad es única ya que el intervalo para mantener la salud o provocar enfermedad es muy pequeño.

Diversas formas de selenio son importantes en biología (Figura 1.8), la más importante es la selenocisteína, considerada como el 21° aminoácido esencial [91].



A: Selenocisteína (Sec), **B:** Cofactor de formiato deshidrogenasa, **C:** Hidrogenasa [NiFeSe], **D:** Selenometionina, **E:** Selenoneína y **F:** Selenocisteína como ligante del hierro en un cluster [FeS]

Figura 1.8. Diferentes formas de selenio utilizadas en biomoléculas

La selenocisteína forma parte de diversas enzimas antioxidantes como las denominadas glutatión peroxidasa (GPx) [93], iodotironindeiodinasas (DIO), las tioredoxin reductasas (TrxR) y las metioninsulfóxido reductasas (Msr). Estas enzimas aprovechan otra de las dualidades del selenio, su capacidad nucleófila-electrófila [94] que se refleja en un poder catalítico superior a las análogas de azufre.

Por otro lado, estas características tóxico-esenciales y antioxidantes del selenio se manifiestan de forma explícita en las enfermedades asociadas con la deficiencia o acumulación. La deficiencia de este metal produce en humanos las enfermedades de Keshan, una cardiomiopatía, la de Kashin-Beck, una osteoartritis severa y en animales la enfermedad del corazón de mora. Todas esas enfermedades son causadas por alteraciones en las defensas antioxidantes del organismo [95]. Existe también la selenosis, que principalmente se da en animales, pero también puede aparecer en humanos y es ocasionada por exceso en el consumo de selenio. En los animales, causa trastornos en el sistema nervioso central y en humanos pérdida de cabello, uñas y fuertes hemorragias [96]. Esta alteración metabólica no se ha estudiado lo suficiente, pero es posible que el selenio interfiera con el metabolismo del azufre, que actúa como un importante antioxidante y de otras enzimas que evitan la sobreproducción de radicales libres en el organismo [97].

1.3.2. Selenio y cáncer. Compuestos de selenio como agentes preventivos y potenciales quimioterapéuticos

Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado que existe una relación inversa entre la ingesta de selenio y la mortalidad por cáncer [98-101]. Por otro lado, se ha demostrado que la suplementación de la dieta con cantidades de 200-300 µg/día de selenio disminuyen las cifras de algunos tipos de cáncer [102]. Los posibles mecanismos protectores se relacionan con la inhibición de la formación de malonaldehído, una sustancia altamente cancerígena y con la protección contra algunos agentes oxidantes [103-105]. Otra propuesta es la protección de la oxidación, a través de la reacción de Fenton, de las biomoléculas mediada por metales (ec. 1-2). El mecanismo se basa en la coordinación del selenio a los metales endógenos como el hierro y el cobre y en la inhibición de la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) [106].



A niveles moderados de concentración, la función antioxidante y protectora contra distintos tipos de cáncer, es en parte conferida por el selenio [107]. Sin embargo, en dosis elevadas, el selenio se convierte en un potente pro-oxidante con distintas propiedades inhibitoras del crecimiento celular con alta eficiencia citotóxica. Ambas propiedades son dependientes de la concentración y la especiación, siendo las especies más eficientes aquellas con actividad redox [108]. La actividad antitumoral se da atacando múltiples biomoléculas y con distintos mecanismos de acción, la mayoría de ellos confluyendo en la inducción de la apoptosis [109].

Diferentes especies de compuestos han comprobado su efectividad contra distintas líneas tumorales. Se han probado tanto compuestos orgánicos como inorgánicos, inclusive compuestos nanoparticulados [110-112]. Dos de los más prometedores son el Ebselen y el Ethaselen (Figura 1.9), este último siendo actualmente probado en fases clínicas en China [113].

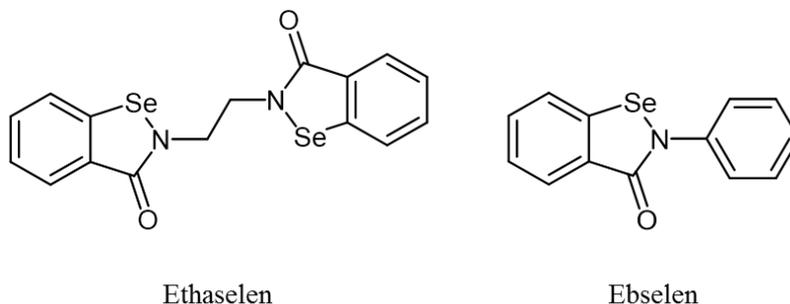


Figura 1.9. Compuestos selenados

1.4. Generalidades de los compuestos de coordinación de rutenio con ligantes organoselenados

El estudio de los compuestos de coordinación de rutenio con ligantes selenados es un campo infravalorado y poco explotado. Desde 1986 [114] que se reportó la primera síntesis de este tipo de compuestos, existen 150 trabajos con compuestos de este estilo.

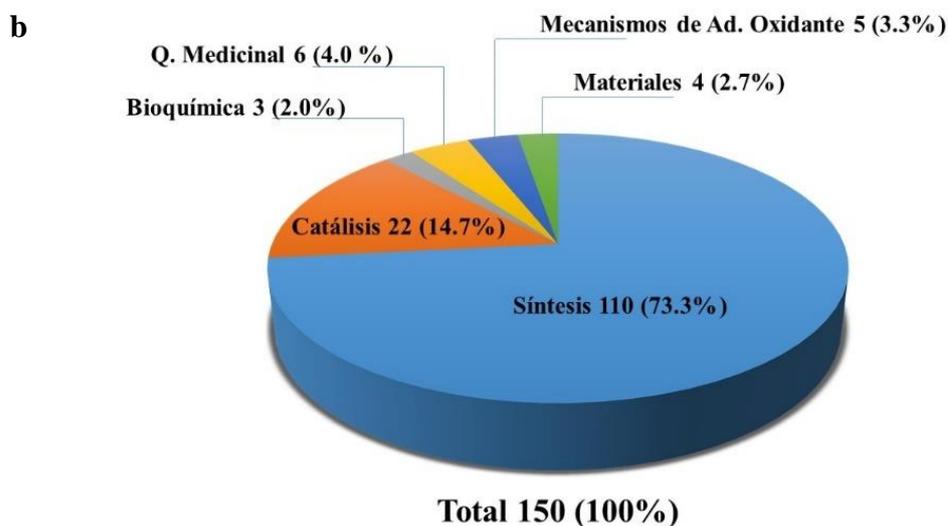
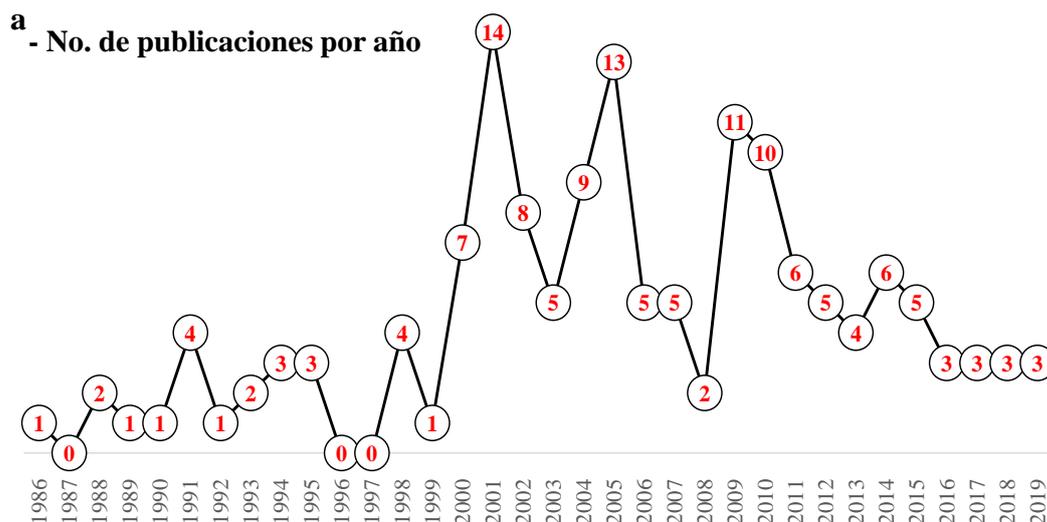


Figura 1.10. Literatura sobre los compuestos de coordinación Ru-Se 1986-2019

El auge de estos compuestos se dio en la década del 2000-2010 donde se publicó poco más de la mitad de los reportes (Figura 1.10a). Actualmente, la literatura sobre este tema es escasa con 3 artículos por año desde 2016. La mayoría de los trabajos solo versa sobre la síntesis y caracterización de los compuestos (Figura 1.10b) [115-119].

Pocos son los trabajos donde se estudiaron las potenciales aplicaciones de estos compuestos. La aplicación más favorecida es la catálisis, seguida de su uso como potenciales metalofármacos. También se han investigado los mecanismos de adición oxidante [120,121], sus usos como inhibidores o miméticos de enzimas, así como materiales fijadores de CO₂. En la sección siguiente se estudiarán con más detalle las aplicaciones más estudiadas.

1.4.1. Compuestos de rutenio con ligantes selenados como catalizadores

Varias son las reacciones que este tipo de compuestos pueden acelerar. Sin embargo, se han estudiado principalmente dos tipos de catálisis: oxidaciones y formaciones de enlaces C-C. A forma de revisión, solo se citan algunos trabajos representativos de cada área para ejemplificar el potencial catalítico de este tipo de compuestos.

Se han reportado oxidaciones fotoquímicas de agua con compuestos tipo cubano tetranucleares [Ru₄S₄] [122]. Sin embargo, la utilización de cristales en la oxidación fotoquímica limita seriamente su aplicación.

Por otro lado, la catálisis en fase homogénea con compuestos tipo silla de piano de Ru^{II} con ligantes 1,2,3-triazólicos derivados de selenio y azufre de oxidaciones de alcoholes [123] (Figura 1.11 izquierda y centro), ha permitido transformarlos a cetonas selectivamente con buenos rendimientos. Tanto las cargas de catalizador (0.01% mol) y los rendimientos superiores al 85% proveen una mejor alternativa con la catálisis homogénea. Además, este mismo tipo de compuestos son capaces de hidrogenar cetonas a alcoholes con similares condiciones de catalizador y rendimientos. En las oxidaciones ambos tipos de catalizadores (S y Se) tienen la misma eficiencia, pero en las hidrogenaciones los derivados de selenio tienen una mayor capacidad catalítica. Este tipo de compuestos derivados 1,2,3 triazólicos (Figura 1.11 derecha) han resultado útiles también en reacciones de acoplamiento Suzuki-Miyaura y para reacciones de Sonogashira [124].

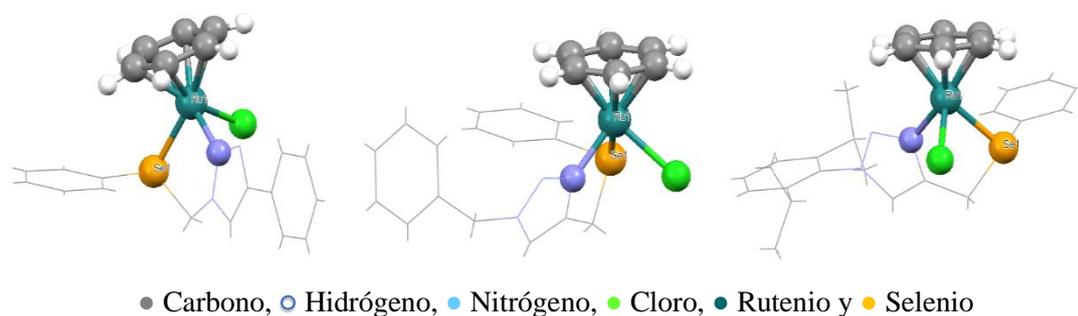


Figura 1.11. Compuestos de coordinación de Ru-Se derivados de 1,2,3-triazol

Otros compuestos capaces de realizar acoplamientos C-C son los compuestos de Ru^{II} con el ligante tipo 1,2,4,5-Tetrakis(fenilenselenomethyl)benzeno [125]. Este compuesto tiene forma de silla de piano y es más eficiente que su análogo de Pd, alcanzando

rendimientos de hasta el 95%. Otra ventaja es su estabilidad al aire comparado con sus análogos con fosfina y carbenos heterocíclicos.

1.4.2. Potenciales metalofármacos de rutenio y selenio

Los trabajos que se han reportado en esta área se basan enteramente en la búsqueda de potenciales fármacos anticancerosos. Aprovechando las bondades de los compuestos de selenio y rutenio se han podido obtener algunos compuestos con una citotoxicidad superior que algunos compuestos utilizados en la clínica y con propiedades interesantes. En la Figura 1.12 se presentan los ligantes selenados utilizados, los compuestos de rutenio son en general derivados de estos ligantes con trifenilfosfina ($P\Phi_3$) o p-cimeno (p-cim) y iones cloruro o moléculas de agua completando la esfera de coordinación.

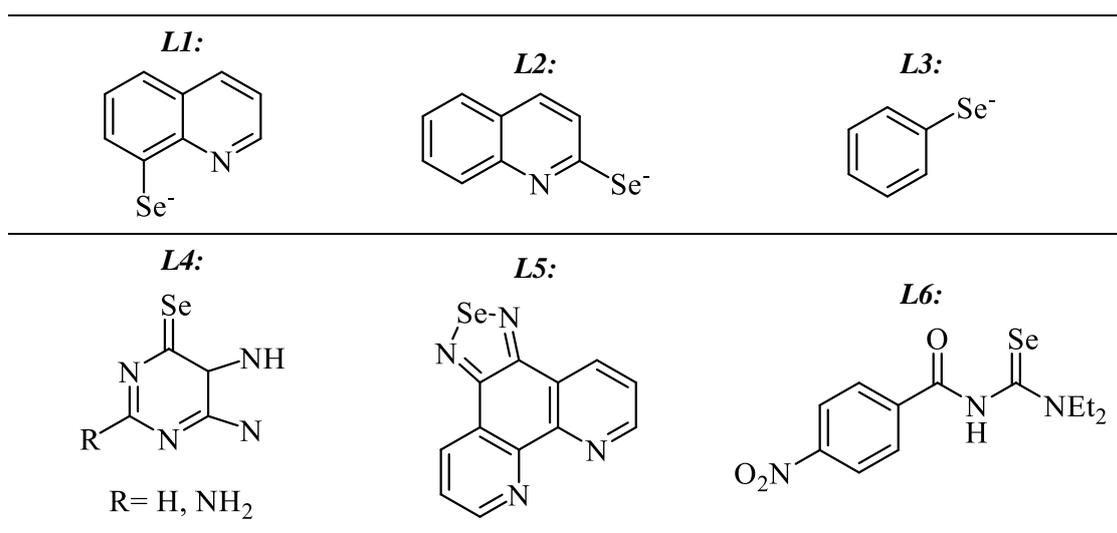


Figura 12. Ligantes selenados

En el primero de los reportes Ashaks y colaboradores reportan en 2004 la síntesis del compuesto $[Ru(L1)_3]$ [126]. Se reportan los datos de citotoxicidad frente a diferentes líneas tumorales de ratón. Los resultados revelaron que el ligante es incluso más activo que los compuestos metálicos en todas las líneas. El compuesto resultó más efectivo contra células B16 de melanoma con una $CI_{50} = 1 \mu\text{g/mL}$. Los compuestos no fueron comparados con algún fármaco modelo.

En 2012 Sudhamani y colaboradores reportan la síntesis y caracterización del complejo $[Ru(L2)_2(H_2O)_2]$ y su interacción con ADN [127]. Mediante los resultados los autores

concluyen que el compuesto interactúa fuertemente con el ácido nucleico y presenta una constante de unión $K_u = 3.1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$. Además, mediante estudios de electroforesis en gel demuestran que también posee una potente actividad nucleasa. Estos resultados hacen a los autores proponerlos como posibles agentes anticancerígenos, a pesar de ello no muestran evidencia clara de esta actividad.

En el campo de los compuestos *sándwich* de rutenio, Jonhpeter y colaboradores presentan en 2013 la síntesis, caracterización, estudios de interacción con ADN y ensayos de citotoxicidad en células sanas y cancerosas de compuestos dinucleares con fórmulas $[\text{Ru}_2(\text{L}3)_3(\text{p-cim})_2]$ y $[\text{Ru}_2(\text{L}3)(\text{BnS})_2(\text{p-cim})_2]$, BnS: Benzotiolato [128]. Ambos compuestos muestran una potente actividad citotóxica debajo de concentraciones micromolares contra células cancerosas y apenas arriba de esas mismas concentraciones para células sanas. La fuerte interacción con ADN, medida con citometría de flujo, indica que éste podría ser el mecanismo de actividad citotóxica.

Algunas nucleobases de selenio como la selenoguanina, la 6-aminoselenoguanina y sus compuestos de coordinación de rutenio $[\text{Ru}(\text{p-cim})(\text{L}4)\text{Cl}]\text{Cl}$ han sido sintetizados, caracterizados y evaluada su actividad citotóxica contra algunos tipos de líneas celulares de leucemia [129]. Sorprendentemente los compuestos de coordinación resultaron, en general, menos activos que los ligantes. Solo el compuesto derivado amino presentó una actividad similar que la del compuesto de referencia, la Adriamicina.

En 2018 Zhao y colaboradores reportan el diseño, síntesis, caracterización, pruebas *in vivo* de imagenología y evaluación de la actividad biológica de un compuesto de rutenio con un derivado selenado de la fenantrolina [130]. Este compuesto tiene la capacidad de reconocer y unirse a las células cancerosas provocando fluorescencia, es decir, posee efectos teragnósticos. Adicionalmente, en el microambiente tumoral, el Φ puede facilitar la sustitución de ligantes y liberar el compuesto terapéutico, el catión $[\text{RuL}5]^{2+}$. Este catión permanece inerte a la biomolécula reductora-glutación y se localiza terminalmente en las mitocondrias, donde desencadena el estrés oxidativo e induce apoptosis. El monitoreo en tiempo real revela que este compuesto podría acumularse selectivamente en el tejido tumoral *in vivo*, suprimiendo significativamente la progresión tumoral y aliviando el daño a órganos normales, realizando la precisa teragnosis del cáncer.

El último trabajo revisado en esta sección es el que en 2018 presenta Molter y colaboradores. En este reporte se muestran la síntesis, la caracterización estructural y evaluación de la citotoxicidad contra células cancerosas resistentes al cisplatino de

compuestos con Ru, Pd, Pt y A con un ligante selenoureato (L6) y su análogo de azufre (tioureato) [131]. Este tipo de compuestos tienen una eficiencia citotóxica mayor que el cisplatino, los compuestos de Ru y Pd resultaron ser los más activos. Adicionalmente, los compuestos de selenoureato son más activos que los derivados de tioureato. Los mecanismos de acción propuestos incluyen tanto la inhibición de la proliferación celular como de la actividad metabólica, así como la inducción de la apoptosis mediada por la generación de ROS.

El resumen presentado en esta sección demuestra las potencialidades de los compuestos de rutenio con ligantes selenados y lo poco valorado de esta área del conocimiento.

1.5. Compuestos heterolépticos: Propiedades y sus usos en química medicinal

Un compuesto heteroléptico o mixto es aquel que posee diferentes ligantes coordinados a un centro metálico [132]. Con este tipo de compuestos se busca modificar y modular las propiedades fisicoquímicas de los mismos con el fin de producir cierta actividad o función.

En la sección 1.1 ya se habló sobre la riqueza y variabilidad estructural de los compuestos de coordinación, mediante ella, es posible conseguir compuestos con características específicas. Entre las propiedades que se pueden modular están, el potencial redox, la lipofilicidad, la solubilidad en cierto disolvente, el tamaño, ciertos parámetros espectroscópicos, entre otras propiedades [133,134]. La modificación de estas propiedades está directamente relacionada con la naturaleza metal, sin embargo, son los ligantes los que poseen más variantes que se pueden aprovechar. Se puede cambiar tanto los átomos donadores, la capacidad de donación y retrodonación (σ y π), la fuerza del enlace, la existencia de sustituyentes electrodonadores y electroattractores, la presencia de anillos aromáticos o dobles enlaces, etc.

Esta práctica es común en química medicinal de compuestos orgánicos y en la actualidad es utilizada también en compuestos inorgánicos, particularmente en química de coordinación.

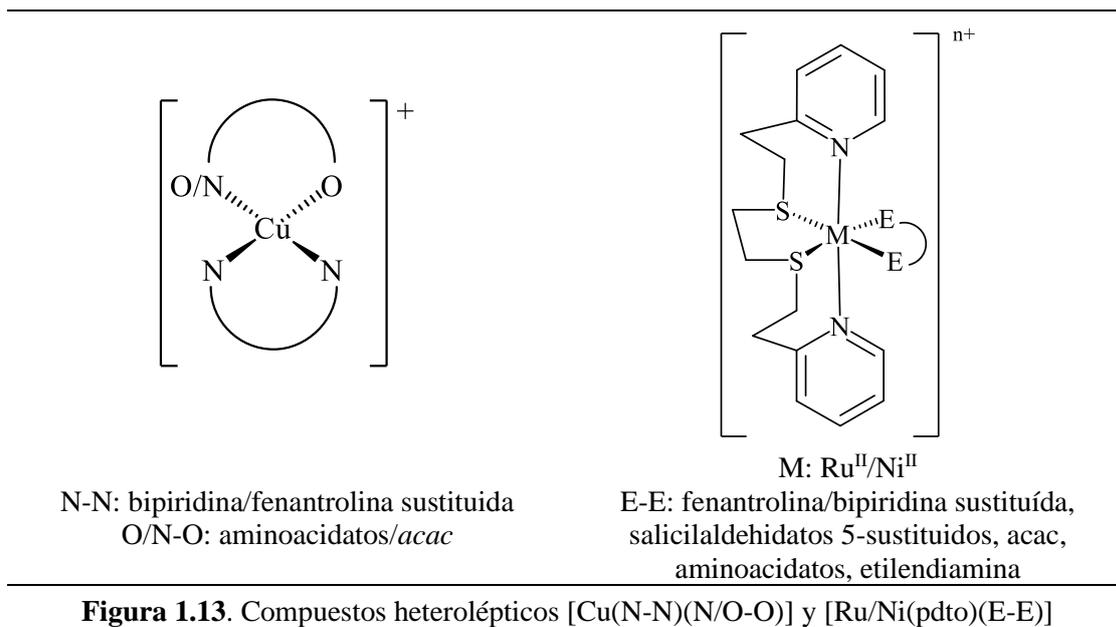
1.5.1. Compuestos de heterolépticos de Ni^{II}, Cu^{II} y Ru^{II} en química medicinal

Ejemplos del diseño y usos de este tipo de compuestos, la modificación de sus propiedades y el aprovechamiento en química medicinal se dan a continuación.

Existen diversos compuestos mixtos de Cu^{II} con fórmula general [Cu(N-N)(N-O/NO-O)]NO₃ donde N-N son una familia de fenantrolinas o bipyridinas sustituidas mientras que N-O/O-O son diferentes aminoacidatos o acetilacetato (*acac*) (Figura 1.13 izquierda) [135]. Este tipo de compuestos han funcionado como agentes anticancerosos en pruebas *in vitro* e *in vivo* en diferentes tipos de cáncer [136]. Los objetivos biológicos de estos compuestos son diversos y actualmente se encuentran aprobados para entrar en fase clínica I [137]. Se ha demostrado que la eficiencia de estos compuestos puede ser descrita con diversos parámetros experimentales como son el potencial redox y la lipofilidad [138]. Al respecto, estos parámetros son modulados mediante el número de anillos y el número y naturaleza de los sustituyentes del ligante N-N. Mientras que el ligante O/N-O puede funcionar para reconocimiento de células cancerosas y sustituirse para liberar el agente terapéutico, el catión [Cu(N-N)]²⁺ [139].

Otro caso son los compuestos heterolépticos de Ni^{II} y Ru^{II} con *pdt* (sección 1,2.1) y diversos ligantes bidentados con fórmula general [M(*pdt*)(E-E)]X (Figura 1.13 derecha) [57, 140]. Como ya se había mencionado, este tipo de compuestos ha funcionado como agentes amebicidas. En este caso, el *pdt* es un ligante flexible que facilita el cambio en la geometría de los compuestos cuando éstos se oxidan o reducen. Por esta cualidad, este ligante es capaz de formar complejos con el mismo centro metálico en diferentes estados de oxidación, llegando a formar compuestos de coordinación con el Ni⁰ [141]. Se ha visto también que para estos compuestos la modulación de la actividad es dada por el ligante bidentado E-E ya que los compuestos [Ru(*pdt*)PΦ₃Cl]Cl y [Ni(*pdt*)(NO₃)]PF₆ no son activos. La eficiencia amebicida depende tanto del volumen de la molécula como del potencial redox. El posible mecanismo de acción es la inducción de estrés oxidante por generación de ERO's [58 y 140]. De todos estos compuestos, [Ru(*pdt*)(*acac*)]Cl es el más potente con una CI₅₀ = 0.07 μM, cien veces más activo que el metronidazol en las mismas condiciones [57].

Estos trabajos demuestran la importancia de la elección de los ligantes y sus sustituyentes en el diseño de compuestos metálicos con aplicaciones medicinales.



1.6. Impacto de los sustituyentes fluorados en las propiedades de los compuestos

Por último, en química medicinal de compuestos orgánicos es común utilizar sustituyentes fluorados con el fin de modificar las propiedades de los compuestos modificando también su eficacia [142]. La juiciosa introducción de un sustituyente de este estilo puede influenciar productivamente tanto su conformación, su permeabilidad, su pK_a y la lipofilidad de los compuestos [143], además promover la afinidad con las membranas celulares y modificar los mecanismos de acción [144]. Así mismo, el ¹⁸F se ha establecido como un isótopo emisor de positrones, útil para usar tecnología de imagen *in vivo* [145]. Adicionalmente, estos compuestos, al ser grupos muy electronegativos, tienen la capacidad de modificar sustancialmente el potencial redox, parámetro que se ha relacionado fuertemente con la actividad biológica de los compuestos de coordinación [2]. La amplia gama de aplicaciones y propiedades del flúor en diseño de fármacos proporciona un estímulo para el desarrollo de compuestos como potenciales fármacos.

↑ potencia
↓ pK_a
↑ permeabilidad
 \approx volumen
Electroatractor
Restricción conformacional
Emisión de positrones

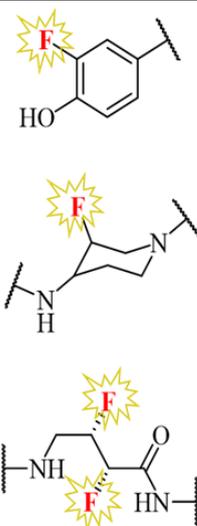
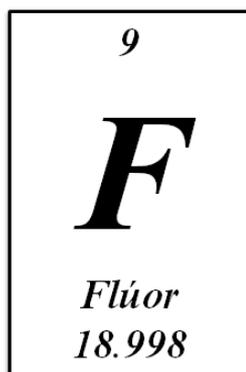


Figura 1.14. Impacto del flúor en las propiedades de los ligantes orgánicos

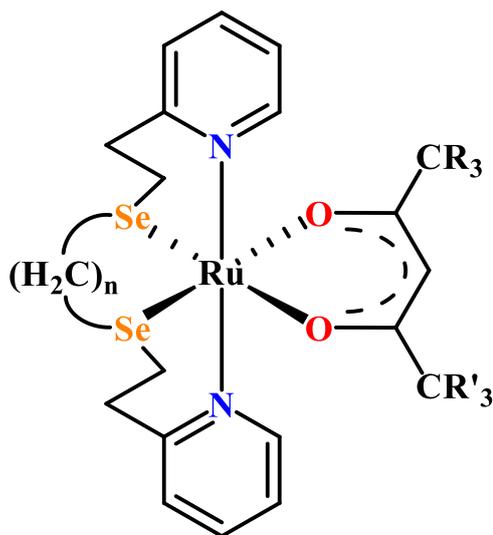
JUSTIFICACIÓN

El campo de investigación de los compuestos de coordinación de rutenio con ligantes selenados ha sido poco valorado y escasamente explotado. Aun así, los antecedentes anteriormente expuestos muestran que los compuestos de rutenio con ligantes selenados tienen propiedades tales que son funcionales en diversas aplicaciones, una de ellas la química medicinal. El diseño de los compuestos presentados aquí está dirigido a su utilización como metalofármacos. Complementando estos compuestos con ligantes α,β -dicetónicos como el acetilacetonato sustituidos meticulosamente podrán formar sistemas mixtos con propiedades citotóxicas potenciadas y con ello, funcionar como agentes anticancerosos. Por lo anterior, resulta interesante sintetizar complejos mixtos de rutenio con ligantes selenados y quelatos bidentados con sustituyentes fluorados, caracterizarlos y probar su actividad citotóxica.

HIPÓTESIS

Los compuestos organoselenados y los compuestos de coordinación de rutenio son reconocidos agentes anticancerosos. Por otra parte, las α,β -dicetonas y los sustituyentes fluorados son capaces de modular las propiedades fisicoquímicas y potenciar la eficiencia citotóxica de los compuestos que los contienen. Debido a esto, se piensa que los compuestos mixtos de rutenio con ligantes selenados y quelatos bidentados con sustituyentes fluorados derivados del acetilacetonato poseerán una actividad antiproliferativa en líneas tumorales humanas.

DISEÑO DE LOS COMPUESTOS



$[Ru(L_{Se})(O-O)]^+$, donde **O-O**:

R, R' = H / F

6H Acetilacetato (*acac*)

3F/3H Trifluoroacetilacetato (*tfa*)

6F Hexafluoroacetilacetato (*hfa*)

Centro metálico

Ru:

- Permite adoptar estructuras 3D
- Actividad en procesos redox
- Procesos fotoquímicos
- Actividad catalítica

Ligante principal

L_{Se}:

- Actividad antioxidante
- Actividad anticancerígena
- Estabilidad conformacional
- Modulación de potencial redox

Ligante secundario

O-O:

- Modulación del potencial redox
- Modulación de la lipofilidad
- Modulación del volumen molar
 - Aumento en la actividad
 - Restricción conformacional

Figura A. Diseño y estructura de los compuestos de coordinación.

OBJETIVOS

General

Sintetizar, caracterizar, estudiar la reactividad y evaluar la citotoxicidad de los compuestos de rutenio con ligantes selenados.

Particulares

- Sintetizar y caracterizar éteres selenados derivados de la 2-etilpiridina
- Sintetizar y caracterizar compuestos mixtos de rutenio con los éteres selenados como ligante principal y α,β -dicetonas derivadas del acetilacetonato (*acac*) y sus análogos trifluoroacetilacetonato (*tfa*) y hexafluoroacetilacetonato (*hfa*)
- Evaluar el comportamiento redox de los compuestos mediante estudios de voltamperometría cíclica.
- Estudiar la relación entre la distribución de la densidad electrónica y la reactividad mediante estudios de química computacional.
- Evaluar la actividad citotóxica de los compuestos en ensayos de proliferación celular en líneas tumorales *HeLa*.
- Encontrar parámetros experimentales o calculados que permitan describir la actividad citotóxica.

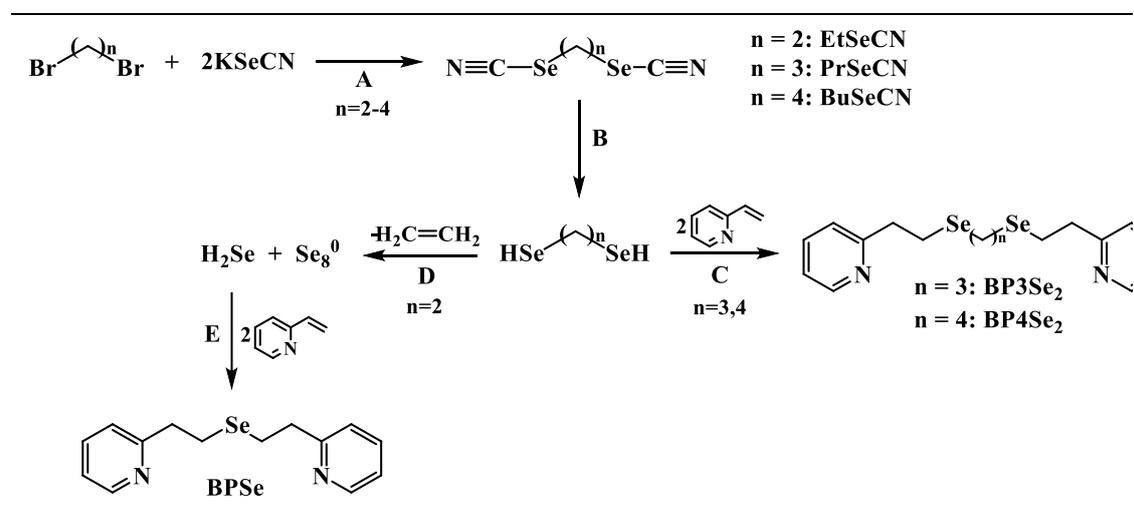
2. EXPERIMENTAL

2.1. Reactivos

Los reactivos KSeCN , $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, NaBH_4 , PPh_3 , acetilacetona, hexafluoroacetilacetona y trifluoroacetilacetona fueron adquiridos de Sigma Aldrich ®. El 1,2-dibromoetano fue adquirido ThermoFisher Scientific ®. De J.T Baker ® fueron adquiridos los reactivos 1,3-dibromopropano, 1,4-dibromobutano y los distintos orgánicos. Los reactivos fueron utilizados sin purificaciones adicionales y los disolventes de síntesis (THF, EtOH) se secaron antes de usarlos de acuerdo a procedimientos previamente reportados [146].

2.2. Síntesis de di- y mono-selenoéteres L_{Se} : BPSe , BP3Se_2 y BP4Se_2

La síntesis de los mono- y di-selenoéteres o selenoéteres se realiza en tres pasos como se describe en el esquema 2.1. Se sintetizaron primero distintos diselenocianatos de alquilo de cadena corta (paso A), dichos compuestos se aislaron, purificaron y caracterizaron. Posteriormente estos diselenocianatos se reducen a diselenoles (paso B) que no fueron aislados debido a su baja estabilidad [147]. Finalmente, para obtener el selenoéter correspondiente, se realizó la adición de 2-vinilpiridina (pasos C, E).



Esquema 2.1. Síntesis de selenoéteres derivados de la 2-etilpiridina

La reducción del *EtSeCN* produce el 1,2-diselenoetano. Este compuesto presenta una reactividad distinta a los selenoles derivados de *PrSeCN* y *BuSeCN*. Dismuta espontáneamente en las condiciones de reacción (paso D). Al terminar de agregar el ácido clorhídrico se formó un sólido color rojo ladrillo con características idénticas al selenio rojo. Además, la evolución de un gas, que al reaccionar con nitrato de plomo (II) acuoso, formó un precipitado negro, presumiblemente selenuro de plomo. Esta es reacción evidencia la presencia de ácido selenhídrico. De acuerdo con las observaciones anteriores se propone que, el 1,2-diselenoetano se descompone en etileno, ácido selenhídrico y selenio elemental. En el capítulo 3 se ofrecen mas detalles al respecto de estos resultados.

2.2.1. Síntesis de diselenociantos de alquilo

En la literatura existen diversos reportes de síntesis para este tipo de compuestos [147-151]. En este trabajo se siguió una metodología modificada con el fin de aumentar el rendimiento, el procedimiento se describe a continuación.

En un matraz bola de dos bocas, equipado con un condensador y un septum, se colocó una cantidad de selenocianato de potasio *KSeCN* (ver tabla 1) y 10 mL de acetona. La mezcla se agitó y calentó hasta llegar a reflujo del disolvente (aprox. 60 °C). Por otro lado, se hizo una disolución de 0.5 g del dibromuro de alquilo correspondiente (ver Tabla 2.1) en 2 mL de acetona, esta preparación se agregó a la disolución en reflujo gota a gota y con agitación. La mezcla se mantuvo en estas condiciones por 4 h. Una vez fría la mezcla de reacción, se filtró y el disolvente se concentró a vacío. La fase líquida se mezcla con 20 mL agua y se extrae con diclorometano (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se juntaron, se lavaron con agua (2 x 10 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Por último, se evaporó el disolvente lentamente a condiciones ambientales. Se obtuvieron sólidos blancos cristalinos solubles en disolventes orgánicos e insolubles en agua.

Tabla 2.1. Estequiometria. Síntesis de diselenocianatos de alquilo

Compuesto	Cantidad [g, (mmol)]	KSeCN [g, (mmol)]	R% [g (%)]
Br(CH ₂) ₂ Br	0.5 (2.7)	0.82 (5.7)	0.55 (86)
Br(CH ₂) ₃ Br	0.5 (2.5)	0.77 (5.3)	0.60 (95)
Br(CH ₂) ₄ Br	0.5 (2.3)	0.72 (5.0)	0.49 (80)

En la Tabla 2.2 y en los párrafos subsecuentes se presentan los datos de caracterización inicial para los diselenocianatos de alquilo sintetizados.

Tabla 2.2. Analisis Elemental, punto de fusión de diselenocianatos de alquilo

Compuesto	Fórmula Molecular	P. M. (g/mol)	% Esperado (C, N, H)	% Encontrado (C, N, H)	P. F. (°C)
<i>EtSeCN</i>	C ₄ H ₄ N ₂ Se ₂	238.00	20.18, 11.76, 1.69	20.27, 11.73, 1.45	112
<i>PrSeCN</i>	C ₅ H ₆ N ₂ Se ₂	252.03	24.54, 10.90, 2.55	24.52, 10.72, 2.38	39
<i>BuSeCN</i>	C ₆ H ₈ N ₂ Se ₂	266.06	27.08, 10.52, 3.03	27.34, 10.52, 2.75	70

EtSeCN: 1,2-diselenocianatoetano. Sólido blanco. Rendimiento 86 % (0.55 g). P. F.: 112 °C. Análisis Elemental (%): calculado para C₄H₄N₂Se₂, 238.00 g/mol: C: 20.2, H: 1.7, N: 11.8, encontrado: C: 20.3, H: 1.5, N: 11.7. IR-TF, pastilla de KBr (cm⁻¹): 509 (vs -H₂C-Se), 563 (vs NC-Se), 1413 (vs -C-H), N.O. (vas -C-H), 2148 (vs -C≡N). RMN: ¹H (ppm) δ: 3.46 (s, 2H, -CH₂-, ²J_{H-Se} = 5.1 Hz); ¹³C (ppm) δ: 29.99 (-CH₂-, ¹J_{C-Se} = -116.6 Hz), 105.15 (-C≡N); ⁷⁷Se (ppm) δ: 262.41. EM-IE, (m/z, %): 238 (10%) [M]⁺, 240 (11%) [M+2]⁺, 134 (100%) [NCS₂(CH₂)₂]⁺.

PrSeCN: 1,3-diselenocianatopropano. Sólido blanco. Rendimiento: 95 % (0.60 g). P.F.: 39 °C. Análisis Elemental (%): calculado para C₅H₆N₂Se₂, 252.03 g/mol: C: 24.5, H: 2.6, N: 10.9, encontrado: C: 24.5, H: 2.4, N: 10.7. IR-FT, pastilla de KBr (cm⁻¹): 513 (vs -H₂C-Se), N. O. (vs NC-Se), 1415, 1438 (vs -C-H), 2850-2950 (vas -C-H), 2148 (vs -C≡N). RMN: ¹H (ppm) δ: 2.33 (t, 1H, C-CH₂-C, ³J_{H-Se} = 10.5 Hz), 3.16 (t, 2H, Se-CH₂-C, ²J_{H-Se} = 15.9 Hz); ¹³C (ppm) δ: 29.01 (C-CH₂-C), 33.29 (Se-CH₂-C, ¹J_{C-Se} = -69.6 Hz), 105.13 (-C≡N); ⁷⁷Se (ppm) δ: 220.90. EM-IE, (m/z, %): 252 (27%) [M]⁺, 254 (30%) [M+2]⁺, 41 (100%) [CH₃CN]⁺.

BuSeCN: 1,4-diselenocianatobutano. Sólido blanco. Rendimiento: 40 % (0.49 g). P. F.: 70 °C. Análisis Elemental (%): calculado para C₆H₈N₂Se₂, 266.06 g/mol: C: 27.1, H: 3.0, N: 10.5, encontrado: C: 27.3, H: 2.8, N: 10.5. IR-FT, pastilla de KBr (cm⁻¹): 509 (vs -H₂C-Se), N. O. (vs NC-Se), 1423, 1456 (vs -C-H), 2860-2940 (vas -C-H), 2152 (vs C≡N). RMN: ¹H (ppm) δ: 1.95 (t, 1H, C-CH₂-C, ³J_{H-Se}= 9.7 Hz), 3.13 (t, 2H, Se-CH₂-C, ²J_{H-Se}= 15.6 Hz); ¹³C (ppm) δ: 29.50 (C-CH₂-C), 30.55 (Se-CH₂-C, ¹J_{C-Se}= -72.4 Hz), 105.06 (-C≡N); ⁷⁷Se (ppm) δ: 216.86. EM-IE, (m/z,%): 266 (4%) [M]⁺, 268 (5%) [M+2]⁺, 55 (100%) [CH₃CH₂CN]⁺.

2.2.2. Síntesis de BPSe, BP3Se₂ y BP4Se₂

Las reacciones descritas en esta sección se realizaron en atmósfera de nitrógeno debido a la sensibilidad de los productos a la oxidación.

2.2.2.1. Síntesis de diselenoles

La síntesis de los diselenoles se realizó con modificaciones a esquemas de reacciones reportadas en la literatura [147, 149, 152, 153]

En un matraz de 2 bocas, en un baño de hielo y equipado con dos septos y un globo con nitrógeno se colocó una mezcla de borohidruro de sodio *NaBH₄* (ver Tabla 2.3) en 10 mL de etanol. En otro matraz de bola se preparó una disolución del diselenocianato de alquilo correspondiente (ver Tabla 2.3) en la mínima cantidad de etanol. La última disolución se agregó gota a gota a la primera con precaución por la fuerte producción de hidrógeno. La disolución formada se agitó por 1 h a 0 °C y por 1 h más a temperatura ambiente. Se agregó una disolución de ácido clorhídrico concentrado (ver Tabla 3) en 5 mL de etanol. Esta preparación se mantuvo en agitación por 1 h más, en la cual se observa la aparición de un precipitado blanco. Por medio de cánulas, la disolución se trnafiere a un matr az con atmósfera de nitrógeno. Esta disolución contiene el diselenol necesario para la siguiente etapa de reacción.

Tabla 2.3. Estequiometría. Síntesis de selenoles			
Compuesto	Cantidad [g, (mmol)]	NaBH ₄ [g, (mmol)]	Vol. HCl conc. [mL, (mmol)]
<i>EtSeCN</i>	0.5 (2.1)	0.21 (5.7)	0.37 (4.6)
<i>PrSeCN</i>	0.5 (2.0)	0.20 (5.4)	0.36 (4.4)
<i>BuSeCN</i>	0.5 (1.9)	0.19 (5.0)	0.34 (4.2)

2.2.2.2. Síntesis de *BPSe*, *BP3Se₂* y *BP4Se₂*

La última parte de la síntesis se realizó mediante un procedimiento similar al reportado para compuestos análogos de azufre [154].

Al matraz bola que contiene el diselenol crudo de la etapa anterior, se le adicionó 2-vinilpiridina (ver Tabla 2.4) recién destilada. La mezcla de reacción se agitó por 18 h a condiciones ambiente. Una vez terminada la agitación, se filtró el sólido y se separó. La fase líquida se concentró al vacío, se mezcló con agua (50mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). Las fases orgánicas se juntaron, se lavaron con agua (2 x 20 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Al filtrar el desecante, se evaporó el disolvente a vacío obteniéndose un aceite ámbar. Estos compuestos son miscibles con la mayoría de los disolventes orgánicos e inmiscibles con agua.

Tabla 2.4. Estquiometría y rendimiento. Síntesis de los ligantes selenados					
Compuesto	2-Vinilpiridina (adicionada) [g, mol]	Masa [g, (mmol)]	Volumen (mL)	ρ (g/mL)	R _%
<i>BPSe</i>	0.46 (4.2)	0.37 (1.2)	0.31	1.19 (\pm 0.06)	60
<i>BP3Se₂</i>	0.43 (4.0)	0.56 (1.4)	0.47	1.20 (\pm 0.04)	68
<i>BP4Se₂</i>	0.41 (3.8)	0.53 (1.2)	0.42	1.25 (\pm 0.02)	65

En la Tabla 2.5 y en los párrafos subsecuentes se presentan los datos de caracterización de los selenoéteres sintetizados

Tabla 2.5. Análisis Elemental de los ligantes selenados				
Compuesto	Fórmula Molecular	P. M. (g/mol)	% Esperado (C, N, H)	% Encontrado (C, N, H)
<i>BPSe</i>	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ Se	291.25	57.73, 9.51, 5.53	57.85, 9.62, 5.53
<i>BP3Se₂</i>	C ₁₇ H ₂₂ Se ₂ N ₂	412.28	49.52, 6.79, 5.37	49.74, 6.81, 5.56
<i>BP4Se₂</i>	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ Se ₂	426.31	50.71, 6.57, 5.67	50.75, 6.69, 5.90

BPSe: 1,5-bis(2-pyridin)-selenopentano. Aceite rojo-ámbar, Rendimiento: 65 % (0.37 g). $\rho = 1.19 (\pm 0.06)$ g/mL. Análisis elemental (%) calculado para C₁₄H₁₆N₂Se, 291.25 g/mol: C: 57.7, H: 5.5, N: 9.5, encontrado: C: 57.8, H: 5.5, N: 9.6. IR-TF, disco de KBr (cm⁻¹): 563 (vs -C-Se), 582 (vas -C-Se), 1473 (vs -C-H), 2931 (vas -CH), 3006 (vs $\frac{1}{4}$ CeH), 1567 (vs C=C), 1589 (vs C=N). RMN: ¹H (ppm) δ : 2.90 (t, 2H, H-Cc, ³J_{H-Se}= 12.6 Hz), 3.06 (t, 2H, H-Cd, ²J_{H-Se}= 11.3 Hz), 7.21 (d, 1H, H-Cf), 7.28 (d, 1H, H-Ch), 7.68 (t, 1H, H-Cg), 8.49 (d, 1H, H-Ci); ¹³C (ppm) δ : 22.69 (Cc, ¹J_{C-Se}= -72.6 Hz), 38.90 (Cd, ²J_{C-Se}= -67.2 Hz), 122.00 (Cf), 123.43 (Ch), 136.91 (Cg), 149.46 (Ci), 160.72 (Ce); ⁷⁷Se (ppm) δ : 172.94. EM-IE, (m/z, %): 290 (5%) [M]⁺, 292 (10%) [M+2]⁺, 106 (100%) [(C₅H₄N)(CH₂)₂]⁺.

BP3Se₂: 1,9-bis(2-piridin)-3,7-diselenononano. Aceite ámbar. Rendimiento: 68 % (0.56 g). $\rho = 1.20 (\pm 0.04)$ g/mL. Análisis elemental (%) calculado para C₁₇H₂₂N₂Se₂, 412.28 g/mol: C: 49.5, H: 5.4, N: 6.8, encontrado: C: 49.7, H: 5.6, N: 6.8. IR-TF, disco de KBr (cm⁻¹): 565 (vs -C-Se), 1473 (vs -C-H), 2927 (vas -C-H), 3006 (vs =C-H), 1567 (vs C=C), 1591 (vs C=N). RMN: ¹H (ppm) δ : 1.87 (q, 2H, H-Ca), 2.50 (t, 2H, H-Cb, ²J_{H-Se}= 12.8 Hz), 2.90 (t, 2H, H-Cc, ²J_{H-Se}= 12.5 Hz), 3.07 (t, 2H, H-Cd), 7.20 (d, 1H, H-Cf), 7.28 (d, 1H, H-Ch), 7.69 (t, 1H, H-Cg), 8.48 (d, 1H, H-Ci); ¹³C (ppm) δ : 22.63 (Cc, ¹J_{C-Se}= -125.3 Hz), 23.50 (Cb, ¹J_{C-Se}= -122.5 Hz), 31.28 (Ca), 39.01 (Cd), 121.98 (Cf), 123.41 (Ch), 136.86 (Cg), 149.48 (Ci), 160.69 (Ce); ⁷⁷Se (ppm) δ : 160.65. EM-IE, (m/z, %): 412 (4%) [M]⁺, 414 (5%) [M+2]⁺, 106 (100%) [(C₅H₄N)(CH₂)₂]⁺.

BP4Se₂: 1,10-bis(2-piridin)-3,8-diselenodecano. Aceite amarillo. Rendimiento: 60 % (0.53 g). $\rho = 1.25 (\pm 0.02)$ g/mL. Análisis elemental (%) calculado para, 426.31 g/mol: C: 50.7, H: 5.7, N: 6.6, encontrado: C: 50.8, H: 5.9, N: 6.7. IR-FT, disco de KBr (cm⁻¹):

565 (vs -C-Se), 584 (vas -C-Se), 1473 (vs -C-H), 2927 (vas -C-H), 3006 (vs= -C-H), 1567 (vs C=C), 1591 (vs C=N). NMR: ^1H (ppm) δ : 1.63 (m, 2H, H-Ca), 2.53 (m, 2H, H-Cb, $^2\text{J}_{\text{H-Se}} = 12.0$ Hz), 2.89 (t, 2H, H-Cc, $^2\text{J}_{\text{H-Se}} = 12.7$ Hz), 3.07 (t, 2H, H-Cd), 7.21 (d, 1H, H-Cf), 7.29 (d, 1H, H-Ch), 7.69 (t, 1H, H-Cg), 8.49 (d, 1H, H-Ci); ^{13}C (ppm) δ : 22.52 (Cc, $^1\text{J}_{\text{C-Se}} = -125.6$ Hz), 23.08 (Cb, $^1\text{J}_{\text{C-Se}} = -121.2$ Hz), 30.51 (Ca), 39.03 (Cd), 121.98 (Cf), 123.43 (Ch), 136.87 (Cg), 149.48 (Ci), 160.76 (Ce); ^{77}Se (ppm) δ : 162.90. EM-IE, (m/z, %): 426 (2%) $[\text{M}]^{+}$, 228 (2%) $[\text{M}+2]^{+}$, 106 (100%) $[(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})(\text{CH}_2)_2]^{+}$.

2.3. Síntesis de compuestos de coordinación

En esta sección se describen las reacciones ocurridas en el proceso de formación de los compuestos de coordinación. La obtención de los compuestos mixtos se realizó mediante un proceso sintético que consta de tres reacciones. Primero se sintetizó la materia de partida, el $[\text{Ru}(\text{P}\Phi_3)_3\text{Cl}_2]$. Posteriormente se adicionó el selenoéter y al final se añadió el ligante bidentado derivado de la acetilacetona. Cabe resaltar que las reacciones con el compuesto BP3Se_2 tienen un comportamiento químico diferente al de las respectivas con BP4Se_2 y BPSe .

2.3.1. Síntesis de diclorotris(trifenilfosfina)rutenio(II) $[\text{Ru}(\text{P}\Phi_3)_3\text{Cl}_2]$

La síntesis de triclorotris(trifenilfosfina)rutenio(II) se realizó siguiendo un procedimiento similar a uno reportado previamente, el objetivo de las modificaciones fue una vez más aumentar los rendimientos y simplificar la purificación de los compuestos [155]. En un matraz bola de dos bocas se colocó tricloruro de rutenio $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (0.21 g, 1 mmol) y 50 mL de metanol. La mezcla se agitó y calentó hasta el reflujo. Se agregó un exceso de trifenilfosfina $\text{P}\Phi_3$ (1.58 g, 6 mmol). La reacción se mantuvo en esas condiciones por 4 h para luego enfriar a temperatura ambiente y filtrar. El precipitado café se lavó con porciones de éter etílico (3 x 10 mL). Para eliminar el remanente de trifenilfosfina que no reaccionó, se colocó el sólido en un vaso y se agregó 50 mL de éter etílico, la mezcla se conservó una hora en agitación. Se filtró el producto y se secó al vacío. El compuesto es un sólido cristalino café soluble en THF,

diclorometano, cloroformo y parcialmente soluble en alcoholes e insoluble en agua y éter. En la Tabla 2.6 se resumen algunos datos de esta transformación y luego se presentan los datos relevantes de la caracterización del compuesto.

Semireacción:



Tabla 2.6. Datos de obtención de $[\text{Ru}(\text{P}\Phi_3)_3\text{Cl}_2]$

Compuesto	R%	P. M. (g/mol)	% Esperado (C, H)	% Encontrado (C, H)	P. F. (°C)
$[\text{Ru}(\text{P}\Phi_3)_3\text{Cl}_2] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	95	1084.93	59.78, 5.48	59.71, 5.34	>250

$[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, diclorotristrifenílfosfinarutenio(II) heptahidratado:
 Rendimiento: 95 % (1.03 g). Análisis elemental (%) calculado para $\text{RuC}_{54}\text{H}_{59}\text{O}_7\text{P}_3\text{Cl}_2$, 1084.93 g/mol: C: 59.8, H: 5.5, encontrado: C: 59.7, H: 5.3. IR-FT, pastilla de KBr (cm^{-1}): 3050 (vs =C-H), 1450 (vs C=C), 1087 (vs =C-P), 696, 618 (vs =C-P). Λ (10^{-3} M, MeOH) = 4.2 μS . RMN (CDCl_3 , T. amb.): ^1H (ppm). δ (=C-H): 7.40, 7.25; ^{13}C (ppm). (C=C) 129.23 ($^1J_{\text{C-P}} = 25$ Hz), 129.47, 133.64, 137.06. ^{31}P (ppm) δ : 30.10. EM-FAB⁺ (m/z, %), [M] = 1394 (3%) $[(\text{RuCl}_2(\text{P}\Phi_3)_2)_2]^{++}$.

2.3.2. Síntesis de $[\text{Ru}(\text{BP3Se}_2)(\text{P}\Phi_3)\text{Cl}]\text{Cl}$

La síntesis de este compuesto se realizó en atmósfera de nitrógeno. El compuesto $[\text{Ru}(\text{P}\Phi_3)_3\text{Cl}_2] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1.08 g, 1 mmol) se disolvió en 25 mL de THF y se colocó en un matraz de dos bocas, se calentó hasta llegar al reflujo de la mezcla. Por otro lado, se disolvió el ligante BP3Se_2 en 5 mL del mismo disolvente y se agregó a la disolución del compuesto metálico poco a poco. La reacción se mantuvo en reflujo y agitación por 5 h. En el lapso de 1-4 h de la reacción se comenzó a formar un sólido cuyo color es difícil de observar debido a la oscuridad de la mezcla. Se dejó enfriar la mezcla y se filtró, se obtuvo un sólido verde y una solución café. El precipitado se mezcló con 25 mL metanol. Se separaron restos de un sólido morado y una disolución amarilla. Se evaporó el disolvente de esta disolución con la ayuda de vacío y se redisolvió en la menor cantidad de diclorometano (5 mL) y se provocó la precipitación con 30 mL de éter. Se

obtuvo un sólido amarillo que se lavó varias veces con éter (3 x 5 mL). El compuesto amarillo es soluble en diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, medianamente soluble en alcoholes e insoluble en THF, DMSO y agua, y descompone a 150°C. De la disolución café se precipitó con éter etílico y se obtuvo un compuesto café-verdoso que se lavó con éter etílico (3 x 5mL) El compuesto café-verdoso es soluble en alcoholes, THF, diclorometano, insoluble en éter y agua. El punto de fusión de los compuestos mixtos no pudo ser detectado con los equipos disponibles en el laboratorio ya que funden con descomposición entre 125-150 °C. La caracterización del compuesto amarillo (Tabla 2.7) mostró que posee una fórmula molecular $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{P}\Phi_3)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$. El compuesto café se analizará más adelante y el compuesto morado resultó ser insoluble en los disolventes disponibles en el laboratorio, debido a esto y a que se obtuvo una cantidad muy pequeña ($R_{\%}>10\%$) no se caracterizó.

Reacción



Tabla 2.7. Datos de obtención de $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{P}\Phi_3)\text{Cl}]\text{Cl}$

Compuesto	R _%	P. M. (g/mol)	% Esperado (C, N, H)	% Encontrado (C, N, H)	P. F. (°C)
$[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)\text{Cl}(\text{P}\Phi_3)]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$	59	864.56	48.62, 3.24, 4.54	48.87, 3.24, 4.64	Desc.

$[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)\text{Cl}(\text{P}\Phi_3)]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$: cloruro de 1,9-bis(2-piridil)-3,7-diselenononane-chlorotriphenilfosfinarutenio(II) monohidratado. Sólido amarillo. Rendimiento: 60% (0.51 g). Análisis elemental (%) calculado para $\text{RuC}_{35}\text{H}_{39}\text{ON}_2\text{Se}_2\text{PCl}_2$, 864.56 g/mol: C: 48.6, H: 4.5, N: 3.2, encontrado: C: 48.9, H: 4.6, N: 3.2. IR-FT, pastilla de KBr (cm^{-1}): 3047 (vs =C-H), 2850, 2923 and 2956 (vs -C-H), 1423 (vs =C-H), 1423 (vas -C-H), 698 and 523 (vas =C-P), 1479 (vs C=C), 1561 (vs C=N). Λ (10^{-3} M, MeOH) = 83.5 μS . RMN (CDCl_3 , T. amb.): ^1H (ppm). 1.54 (1H, ddd, $J_{\text{H-H}}$: 2.0, 5.6, 10.5 Hz), 2.14 (1H, td, $J_{\text{H-H}}$: 1.7, 13.0 Hz), 2.34 (1H, ddd, $J_{\text{H-H}}$: 1.7, 5.8, 15.3 Hz), 2.46 (1H, dd, $J_{\text{H-H}}$: 2.0, 10.4, 12.8 Hz), 2.51 (1H, ddd, $J_{\text{H-H}}$: 2.0, 7.0, 12.0 Hz), 2.66 (1H, ddd, $J_{\text{H-H}}$: 1.9, 5.6, 10.4 Hz), 3.02 (1H, m), 3.04 (1H, m), 3.07 (1H, m), 3.13 (1H, ddd, $J_{\text{H-H}}$: 2.4, 5.8, 13.0 Hz), 3.78 (1H, ddd, $J_{\text{H-H}}$: 1.9, 10.5, 12.8 Hz), 4.15 (1H, dd, $J_{\text{H-H}}$: 2.0, 9.7, 12.8 Hz), 4.25 (1H, ddd, $J_{\text{H-H}}$: 6.6, 9.5, 11.9 Hz), 5.15 (1H, ddd, $J_{\text{H-H}}$: 2.4, 13.0, 15.3 Hz), 6.40 (1H, ddd, $J_{\text{H-H}}$: 1.7,

6.1, 6.7 Hz), 6.98 (1H, dd, J_{H-H} : 1.7, 7.6 Hz), 7.09 (1H, ddd, J_{H-H} : 4.9, 7.7 Hz), 7.21 (1H, t, J_{H-H} : 7.5 Hz), 7.30 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.36 (1H, td, ddd, J_{H-H} : 2.0, 7.5 Hz), 7.55 (1H, td, J_{H-H} : 1.9, 7.7 Hz), 8.45 (1H, dd, J_{H-H} : 1.9, 4.9 Hz), 8.94 (1H, dd, J_{H-H} : 1.6, 6.1 Hz); ^{13}C (ppm): 20.30 ($^1J_{C-Se}$ = 125 Hz), 24.64 ($^1J_{C-Se}$ = 90 Hz), 24.90 ($^1J_{C-Se}$ = 85 Hz), 26.68, 30.59, 35.79, 36.92 ($^1J_{C-Se}$ = 110 Hz), 121.36, 123.50, 125.73 ($^1J_{C-P}$ = 40 Hz), 127.62, 129.23, 134.42 ($^1J_{C-P}$ = 35 Hz), 136.20, 136.50, 148.89, 159.91, 160.64, 162.90; ^{77}Se (ppm). 290.25, 253.60; ^{31}P (ppm). 49.15. EM-FAB⁺ (CH_2Cl_2) m/Z (I%): [I] = 156 (C_6H_5)₂ or ($\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$)₂, [M]⁺ = 811 (29%) $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)\text{Cl}(\text{PPh}_3)]^+$, 551 (37%) $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)\text{Cl}]^+$, 403 (15%) $[\text{RuCl}(\text{PPh}_3)]^+$, 136 (76%) $[\text{RuCl}]^+$. E⁰ (0.001 M, MeCN, V vs. Fc⁺|Fc): I = 0.585, II = -2.078 (E_{pa}).

2.3.3. Procedimiento general de síntesis de los compuestos mixtos $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{O-O})(\text{P}\Phi_3)]\text{Cl}$

Para la síntesis de estos compuestos se siguió el procedimiento reportado para el compuesto similar, derivado del ligante azufrado, *pdto* [156].

En un matraz de dos bocas mezcló $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{P}\Phi_3)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.3 mmol, 0.26 g) con 20 mL de metanol. Al calentar la mezcla, el compuesto comenzó a disolverse y se formó una disolución amarilla. Por otro lado, se formó una disolución de 0.3 mmol de la α,β -dicetona correspondiente (acetilacetona “*acac*”, 0.031 g, trifluoroacetilacetona “*tfa*”, 0.036 g y hexafluoroacetilacetona “*hfa*”, 0.043 g) con trietilamina *Et*₃*N* recién destilada (0.3 mmol, 0.042 mL) en 10 mL de metanol. La disolución de la α,β -dicetona se mantuvo en agitación por 10 min. Al terminar el tiempo, la dicetona se agregó lentamente a la disolución contenida en el matraz de dos bocas y se mantuvo a reflujo con agitación constante por 5h. Al finalizar el calentamiento, se concentró la mezcla de reacción en el rotavapor. Al agregar 20 mL de éter, precipitó un sólido que fue filtrado. De la disolución, se evaporó el disolvente y el sólido obtenido se redisolvió en una mínima cantidad de metanol purificado mediante cromatografía en columna. Se eluyó primero con diclorometano y luego con una mezcla 5:1 diclorometano:metanol. Los compuestos tienen colores que van del amarillo al naranja en diferentes tonos, son solubles en disolventes en la mayoría de los disolventes orgánicos e insolubles en agua y éter. Funden con descomposición en un intervalo de 130-150 °C.

Reacción:

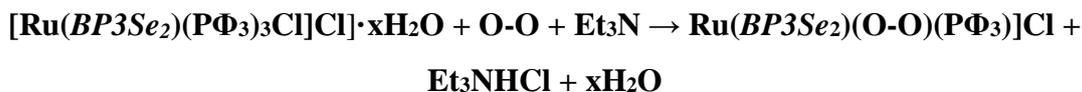


Tabla 2.8. Datos de obtención de los compuestos $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{P}\Phi_3)(\text{O}-\text{O})]\text{Cl}$

Compuesto	R _%	P. M. (g/mol)	% Esperado (C, N, H)	% Encontrado (C, N, H)	P. F. (°C)
$[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{acac})(\text{P}\Phi_3)]\text{Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	25	964.25	49.82, 5.22, 3.27	49.90, 4.91, 3.20	Desc
$[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{tfa})(\text{P}\Phi_3)]\text{Cl}$	16	964.17	49.82, 4.28, 2.90	50.02, 4.42, 3.06	Desc
$[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{hfa})(\text{P}\Phi_3)]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$	30	1036.16	46.36, 3.89, 2.70	47.08, 4.19, 2.91	Desc

$[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{acac})(\text{P}\Phi_3)]\text{Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: cloruro de 1,9-bis(2-piridil)-3,7-diselenononano-acetilacetato-trifenilfosfinarutenio (II) trihidratado. Rendimiento: 26% (0.24 g). Análisis elemental (%) calculado para $\text{RuC}_{40}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{N}_2\text{Se}_2\text{P}\text{Cl}$, 964.25 g/mol: C: 49.8, H: 3.3, N: 4.9, encontrado: C: 49.9, H: 3.2, N: 4.9. IR-TF, pastilla de KBr (cm^{-1}): 3072 (vs =C-H), 2925 (vs -C-H), 1423 (vs =C-H), 1423 (vas -C-H), 1089 (vas =C-P), 691 y 530 (vas =C-P), 1481 (vs C=C), 1515 (vs C=N), 1573 (vs C=O), 1157 (vsp C-H). Λ (10^{-3} M, MeOH) = 85.1 μS . RMN (CDCl_3 , R.T.): ^1H (ppm) δ : 1.51 (1H, dd, $J_{\text{H-H}}$: 4.4, 15.0 Hz), 1.79 (3H, s), 1.95 (3H, s), 2.21 (1H, t, $J_{\text{H-H}}$: 12.4 Hz), 2.42 (1H, m), 2.51 (1H, m), 2.61 (1H, t, $J_{\text{H-H}}$: 12.2 Hz), 2.64 (1H, m), 2.73 (1H, m), 2.76 (1H, m), 2.78 (1H, m), 2.95 (2H, m), 3.51 (2H, m), 3.87 (1H, dd, $J_{\text{H-H}}$: 10.4, 13.5 Hz), 5.23 (1H, S), 6.69 (1H, td, $J_{\text{H-H}}$: 1.4, 6.5 Hz), 7.03 (1H, d, $J_{\text{H-H}}$: 7.9 Hz), 6.98 (1H, dd, $J_{\text{H-H}}$: 1.7, 7.6 Hz), 7.14 (3H, td, $J_{\text{H-H}}$: 1.4, 8.0 Hz), 7.21 (1H, t, $J_{\text{H-H}}$: 7.6 Hz), 7.36 (6H, td, $J_{\text{H-H}}$: 1.4, 8.0 Hz), 7.44 (6H, td, $J_{\text{H-H}}$: 6.7, 8.0 Hz), 7.56 (1H, m), 7.62 (1H, dd, $J_{\text{H-H}}$: 1.4, 6.8 Hz), 7.67 (1H, td, $J_{\text{H-H}}$: 3.8, 7.6 Hz), 7.71 (1H, td, $J_{\text{H-H}}$: 1.4, 6.5 Hz), 8.48 (1H, dd, $J_{\text{H-H}}$: 3.8, 7.9 Hz); ^{13}C (ppm) δ : 19.69 ($^1J_{\text{C-Se}} = 120$ Hz), 23.48, 25.91 ($^1J_{\text{C-Se}} = 80$ Hz), 26.37, 27.33, 28.18, 32.65 ($^1J_{\text{C-Se}} = 75$ Hz), 35.13, 99.73, 121.18, 122.51, 123.27, 128.71 ($^1J_{\text{C-P}} = 35$ Hz), 129.28, 130.42, 131.91 ($^1J_{\text{C-P}} = 40$ Hz), 133.84 ($^1J_{\text{C-P}} = 25$ Hz), 136.69, 138.56, 149.56, 154.87, 159.36, 162.97, 186.68, 187.19; ^{77}Se (ppm) δ : 268.77, 248.58; ^{31}P (ppm) δ : 42.79. EM-FAB⁺ (CH_2Cl_2) m/Z (I%): [I] = 57 [$\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{-CH}_3$]⁺, [M] = 875 (72%) $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{acac})(\text{PPh}_3)]^+$, 513 (52%) $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{acac})\text{Cl}]^+$, 463 (7%) $[\text{Ru}(\text{acac})(\text{PPh}_3)]^+$. E⁰ (0.001 M, MeCN, V vs. $\text{Fc}^+|\text{Fc}$): I= 0.813, II= -1.726.

[Ru(*BP3Se2*)(*tfac*)(PPh₃)]Cl: Cloruro de 1,9-bis(2-piridil)-3,7-diselenononano-trifluoroacetilacetato-trifenilfosfina-rutenio (II). Sólido amarillo canario. Rendimiento 16% (0.15 g). Análisis elemental (%) calculado para RuC₄₀H₄₁O₂N₂Se₂PClF₃, 964.17 g/mol: C: 49.8, H: 2.9, N: 4.3, encontrado: C: 40.0, H: 3.1, N: 4.4. IR-TF, pastilla de KBr (cm⁻¹): 3055 (vs =C-H), 2923 (vs -C-H), 1446 (vs =C-H), 1423 (vas -C-H), 1089 (vs =C-P), 699 and 525 (vas =C-P), 1477 (vs C=C), 1541 (vs C=N), 1608 (vs C=O), 1256, 1203 (vs C-F), 1156 (vsp C-H). Λ (10⁻³ M, MeOH) = 100.4 μ S. RMN (CDCl₃, T. amb.): ¹H (ppm) δ : 1.09 (1H, m) 1.64 (1H, q, J_{H-H}: 11.6 Hz), 2.06 (3H, s) 2.31 (1H, td, J_{H-H}: 1.6, 13.0 Hz), 2.53 (1H, m), 2.62 (1H, d, J_{H-H}: 10.1 Hz), 2.72 (1H, m), 2.75 (1H,m), 2.87 (1H, m), 2.91 (1H, m), 3.07 (2H, m), 3.62 (1H, m), 3.98 (1H, dd, J_{H-H}: 9.4, 10.8), 5.63 (1H, s), 6.81 (1H, t, J_{H-H}: 6.3 Hz), 7.15 (1H, d, J_{H-H}: 7.6 Hz), 7.26 (6H, td, J_{H-H}: 1.2, 7.2 Hz), 7.34 (3H, td, J_{H-H}: 1.2, 8.1 Hz), 7.49 (6H, td, J_{H-H}: 7.2, 8.1 Hz), 7.51 (2H, d, J_{H-H}: 6,3 Hz), 7.66 (1H, m), 7.74 (2H, td, J_{H-H}: 1.4, 6.8 Hz), 7.82 (1H, dd, J_{H-H}: 1,4, 6.8 Hz), 8.59 (1H, d, J_{H-H}: 7.6 Hz); ¹³C (ppm) δ : 23.71 (¹J_{C-Se}= 110 Hz), 26.86 (¹J_{C-Se}= 100 Hz), 30.28, 30.67, 31.35 (¹J_{C-Se}= 80 Hz), 32.35, 36.41, 38.82 (¹J_{C-Se}= 125 Hz), 103.60 116.62, 125.74, 126.75, 132.11, 132.81 (¹J_{C-P}= 50 Hz), 132.91, 134,50, 134.99, 137.42 (¹J_{C-P}= 35 Hz), 141.08, 142.36, 153.49, 159.12, 163.75, 167.50, 191.12, 192.37; ⁷⁷Se (ppm) δ : 303.12, 249.25; ³¹P (ppm) δ : 42.43. EM-FAB⁺ (CH₂Cl₂) m/Z (I%): [I]= 154 [C₇H₇O₃N]⁺, [M]= 929 (22%) [Ru(*BP3Se2*)(*tfa*)(PPh₃)]⁺, 775 (27%) [Ru(*BP3Se2*)(PPh₃)]⁺. E⁰ (0.001 M, MeCN, V vs. Fc⁺|Fc): I= 0.924, II= -1.061.

[Ru(*BP3Se2*)(*hfac*)(PPh₃)]Cl·H₂O: Cloruro de 1,9-bis(2-piridil)-3,7-diselenononano-hexafluoroacetilacetato-trifenilfosfina-rutenio(II) monohidratado. Sólido naranja. Rendimiento: 30% (0.31 g). Análisis elemental (%) calculado para RuC₄₀H₄₀O₃N₂Se₂PClF₆, 1036.16 g/mol: C: 46.4, H: 2.7, N: 3.9, encontrado: C: 46.8, H: 2.9, N: 4.2. IR-TF, pastilla de KBr (cm⁻¹): 3060 (vs =C-H), 2935 (vs -C-H), 1438 (vs =C-H), 1091 (vs =C-P), 696 y 530 (vas =C-P), 1481 (vs C=C), 1548 (vs C=N), 1610 (vs C=O), 1257, 1213 (vs C-F), 1149 (vsp C-H). Λ (10⁻³ M, MeOH) = 125.3 μ S. RMN (CDCl₃, T. amb.): ¹H (ppm) δ : 1.44 (1H, q, J_{H-H}: 12.9 Hz), 1.81 (1H, s), 2.05 (1H, t, J_{H-H}: 12.9 Hz), 2.26 (1H, d, J_{H-H}: 12.2 Hz), 2.37 (1H, d, J_{H-H}: 6.5 Hz), 2.43 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.89 (1H, m), 2.98 (1H, m), 3.07 (1H, dd, J_{H-H}: 1.6, 12.2 Hz), 3.76 (1H, t, J_{H-H}: 11.9 Hz), 4.12 (1H, dd, J_{H-H}: 6.5, J_{H-H}: 11.9 Hz), 4.23 (1H, dd, 1.6, J_{H-H}: 10.4 Hz), 5.17 (1H, t, J_{H-H}: 10.4 Hz), 6.32 (1H, s), 6.47 (1H, t, J_{H-H}: 6.4 Hz), 7.06 (1H, d, J_{H-H}: 7.5 Hz),

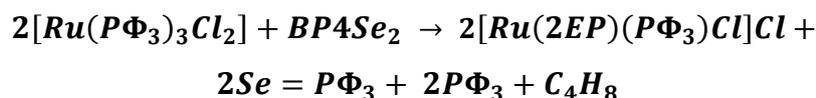
7.19 (1H, dd, J_{H-H} : 1.7, 7.0 Hz), 7.31 (6H, m), 7.34 (6H, m), 7.41 (1H, m), 7.44 (1H, m), 7.51 (1H, td, J_{H-H} : 2.6, 7.7 Hz), 7.64 (1H, td, J_{H-H} : 2.6, 7.7 Hz) 7.70 (1H, m), 8.65 (1H, d, J_{H-H} : 7.5 Hz), 9.16 (1H, d, 7.0 Hz), ^{13}C (ppm) δ : 21.11 ($^1J_{C-Se}$ = 120 Hz), 22.66, 23.69 ($^1J_{C-Se}$ = 80 Hz), 28.37, 31.24, 37.39, 38.64 ($^1J_{C-Se}$ = 75 Hz), 109.25, 118.53, 119.37, 123.62, 125.01, 127.72, 129,12 ($^1J_{C-P}$ = 35 Hz), 131.75 ($^1J_{C-P}$ = 45 Hz), 131.86, 133.87 ($^1J_{C-P}$ = 30 Hz), 137.08, 149.37, 155.04, 161.06, 161.08, 166.12, 169.97, 196.87, 198.53; ^{77}Se (ppm). 308.14, 263.16; ^{31}P (ppm). 42.53. EM-FAB⁺ (CH₂Cl₂) m/Z (I%): [I]= 154 [C₇H₇O₃N]⁺, [M]= 984 (17%) [Ru(BP3Se₂)(*hfac*)(PPh₃)]⁺, 775 (27%) [Ru(BP3Se₂)(PPh₃)]⁺. E⁰ (0.001 M, MeCN, V vs. Fc⁺|Fc): I= 1.043, II= -0.907.

2.4. Reacciones de [Ru(PΦ₃)₃Cl₂] con BPSe, BP4Se₂

Estas reacciones se realizaron con el mismo método que el descrito en la sección anterior. Los productos identificados son tres. Un sólido amarillento, identificado como trifenilfosfina, un sólido color blanco soluble en THF, diclorometano e insoluble en agua, identificado como selenuro de trifenilfosfina y un sólido café-verdoso soluble en THF, diclorometano y alcoholes e insoluble en agua y éter. Este último compuesto tiene las mismas características de uno de los productos de la reacción de BP3Se₂ con [Ru(PΦ₃)₃Cl₂]. Es identificado como [Ru(2EP)(PΦ₃)Cl₂], donde 2EP: 2-etilpiridina. Este último producto fue resultado de una adición oxidante, generando un compuesto organometálico de rutenio que es estable en condiciones normales de presión y temperatura. En la Tabla 2.9 se presentan algunos datos de caracterización de los compuestos identificados. En la sección 3.8 de los resultados y discusión se discute la caracterización adicional de estos compuestos.

Tabla 2.9. Caracterización inicial de Se=PΦ ₃ y [Ru(2EP)(PΦ ₃)Cl]Cl				
Compuesto	P. M. (g/mol)	% Esperado (C, N, H)	% Encontrado (C, N, H)	P. F. (°C)
Se=PΦ ₃ ·H ₂ O	359.26	60.17, 0.00, 4.76	59.83, -0.14, 4.45	185
[Ru(2-EP)(PΦ ₃)Cl ₂]	612.50	49.02, 2.28, 5.10	49.20, 2.44, 5.03	Desc

Reacciones:



[Ru(2-EP)(PΦ₃)Cl₂] · 4H₂O: 2-etilpiridil-dicloro-trifenilfosfinarutenio(III). Rendimiento: 43% (0.26 g). P.F.: >152 °C (descompone). Análisis elemental (%) calculado para RuC₂₅H₂₃NPCl₂, 612.50 g/mol: C: 49.0, H: 5.1, N: 2.3, encontrado: C: 49.2, H: 5.0, N: 2.4. IR-TF, pastilla de KBr (cm⁻¹): 3444 (vs -O-H), 3072 (vs =C-H), 2968 (vs -C-H), 1434 (vt -C-H), 1087 (vfp Ru-CH₂), 696 y 526 (vas =C-P), 1481 (vs C=C), 1602 (vs C=N), 1149 (vsp C-H). Λ (10⁻³ M, MeOH) = 45.3 μS. μ_{eff}: 1.68 M.B. EM-IE (CH₂Cl₂) m/Z (I%): [I]= 106 [C₇H₈N]⁺, [M]= 625 (2%) [Ru(2-EP)(PΦ₃)Cl₂]⁺, 470 (9%) [Ru(2-EP)(PΦ₃)-H]⁺, 363 (13%) [Ru(PΦ₃)-2H]⁺, 263 PΦ₃⁺. RMN ³¹P (ppm) δ: 29.15.

Se=PΦ₃·H₂O: selenuro de trifenilfosfina. Sólido blanco. P. F. 185 °C. IR-FT, pastilla de KBr (cm⁻¹): 3066 (vs =C-H), 1475 (vs C=C), 1089 (vas =C-P), 742, 696 (vs =C-P), 490 (vs P-Se). RMN (CDCl₃, T. amb.): ³¹P (ppm) δ: -6.90.

2.5. Voltamperometría cíclica

Los estudios se realizaron con una celda de tres electrodos. El electrodo de trabajo fue un electrodo de platino (BASi) de 2 mm de diámetro que fue cuidadosamente pulido con α-alúmina (0.3μm), ultrasonicado y lavado con acetona entre cada medición. El electrodo auxiliar fue también de platino. Un alambre de plata se utilizó como pseudoreferencia. Los potenciales fueron referenciados contra ferrocinio/ferroceno Fc⁺/Fc (ΔE_p= 65 mV, v= 0.1 V/s) de acuerdo a las recomendaciones de la IUPAC [157]. Se utilizaron soluciones 2.0 mM del compuesto analizado, 0.1 M de hexafluorofosfato de tetrabutilamonio (TBAPF₆) como electrolito soporte y DMSO como disolvente. Antes de cada medición las soluciones fueron purgadas burbujando nitrógeno por 2 min. Los voltamperogramas fueron obtenidos a una velocidad de barrido de 0.2 V/s.

2.6. Métodos computacionales

Los estudios computacionales se realizaron en Gaussian 09 [158], Multiwfn. Los compuestos se dibujaron con la interfaz gráfica GaussView 15 ®. Para verificar las geometrías se realizó un análisis de frecuencias. No se encontraron frecuencias imaginarias.

2.6.1. Compuestos organoselenados: selenocianatos y selenoéteres

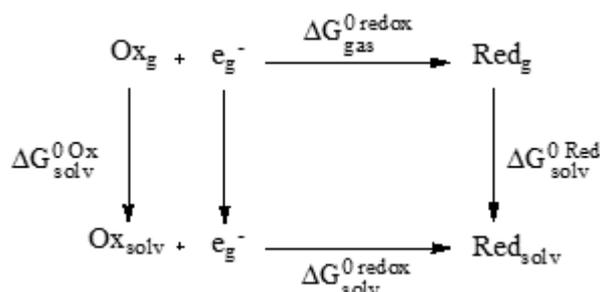
Las geometrías fueron optimizadas con un nivel de teoría BP3W91/6-311G(2df,p) [159,160] en conjunción con un modelo continuo de simulación del ambiente polar SMD [161] utilizando etanol y diclorometano como disolventes para los selenoéteres y los selenocianatos respectivamente. Se simularon los espectros de infrarrojo y de resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C y ^{77}Se , estos últimos utilizando el método GIAO [162]. Los espectros calculados se compararon con los obtenidos experimentalmente. Para estudiar la reactividad, se construyeron los diagramas de orbitales moleculares (HOMO-LUMO), de mapas de potencial electrostático (MPE) y los diagramas de la función de Fukui (Δf). Adicionalmente, para estudiar la fuerza del enlace C-Se, se realizaron cálculos de energía de disociación del enlace (EDE). Esta energía proviene de la diferencia entre la energía de punto cero (E_0) de molécula y la suma de las energías de los fragmentos radicales.

2.6.2. Compuestos de coordinación

Como geometrías iniciales se utilizaron las estructuras de rayos X del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(\text{P}\Phi_3)\text{Cl}]\text{Cl}$ [155] la cual fue modificada manualmente para obtener los diversos compuestos de coordinación estudiados. La optimización de las geometrías se realizó en fase gas con el funcional M06 [163] en conjunción con el potencial SDD [164] para describir el átomo de rutenio y la base 6311g(2df,p) [160] para describir los átomos de C, H, N, Se, P, Cl, F y O. Para estudiar la reactividad de los compuestos se realizaron los diagramas HOMO-LUMO y los MPE.

2.6.3. Determinación de los potenciales de media onda

Para calcular los potenciales redox de los compuestos de coordinación se siguió la metodología reportada anteriormente en varios trabajos [165-167]. Además de las geometrías optimizadas en fase gas, se utilizan las geometrías optimizadas en una simulación del ambiente polar provocado por el dimetilsulfoxido como ambiente polar con el modelo SMD [161]. En el cálculo del potencial redox E^0_{calc} se utiliza el diagrama de Born Haber del esquema 2.2, los cambios de energía libre de la reacción electroquímica (ecuación 1) y la ecuación de Nernst para el intercambio de un electrón (ecuación 2).



Esquema 2.2. Ciclo de Born Haber

$$\Delta G_{\text{solv}}^0 \text{ redox} = \Delta G_{\text{gas}}^0 \text{ redox} + \Delta G_{\text{solv}}^0 \text{ Red} - \Delta G_{\text{solv}}^0 \text{ Ox} \quad \text{ec. 1}$$

$$\Delta G_{\text{solv}}^0 \text{ redox} = -FE^0_{\text{calc}} \quad \text{ec. 2}$$

Donde F es la constante de Faraday. Los valores son doblemente referenciados con el electrodo normal de hidrógeno 4.60 V [168] y contra con el par Fc^+/Fc calculado con el mismo método. Todo eso para hacer el símil con las condiciones experimentales.

2.6.4. Estabilidad de los isómeros de coordinación

Tanto el compuesto $[\text{Ru}(2\text{-EtPi})(\text{P}\Phi_3)\text{Cl}_2]$ como los compuestos mixtos $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{O-O})(\text{P}\Phi_3)]\text{Cl}$ presentan isómeros. La estabilidad de los mismos se estudió mediante estudios de química computacional. Se optimizaron las geometrías en fase gas y se calculó la energía libre de Gibbs como parámetro indicativo de la estabilidad. Los isómeros del primer compuesto se estudiaron con el funcional M06

[163] en conjunción con el potencial SDD [164] para describir el átomo de rutenio y la base 6-31G(d,p) [169] para describir los átomos de C, H, N, P, y O. Para los compuestos mixtos se utilizó el mismo procedimiento y utilizando la base 6-311G(2df,p) [160] para describir los átomos de C, H, N, P, O, Se y F.

2.6.5. Propuesta del mecanismo de adición oxidativa

Todas las estructuras fueron optimizadas mediante la TFD con el funcional M06. Para simular al rutenio se utilizó el pseudopotencial SDD, el selenio se describió con la base 6-311G(2df,p) [160] y para los demás átomos, la base 6-311g(d,p) [169]. El efecto del disolvente fue tomado en cuenta con el modelo de solvatación SMD [161]. Los mínimos locales fueron identificados mediante la ausencia de frecuencias negativas en el análisis de frecuencias, mientras que la matriz Hessiana de los estados de transición posee solo una vibración negativa. Las energías de Gibbs fueron calculadas a 333.15 K, temperatura a la cual se lleva a cabo la reacción. Se realizó un análisis de coordenada de reacción intrínseca [170] para asegurar que los mínimos locales y los estados de transición están conectados entre sí.

2.7. Pruebas de citotoxicidad

En los ensayos de líneas tumorales humanas *HeLa* se probaron los selenocianatos y los compuestos de coordinación. Los selenoéteres no se probaron ya que no son solubles en la mezcla de disolventes utilizada en los ensayos de citotoxicidad celular y tinción con sulforrodamina B

2.7.1. Ensayo de tinción con sulforrodamina B

En una placa de 96 pozos se colocaron 2×10^4 células *HeLa* por pozo. Se agregaron 100 μL de medio de cultivo adicionado con 10% de suero fetal bovino y se incubaron a 37 °C con 5% CO_2 por 24 h. Después el medio se retiró y las células se expusieron a 10 μL de las soluciones de prueba a diferentes concentraciones de compuesto por otras 24 h a

las mismas condiciones. El crecimiento celular se determinó acorde con el ensayo de la sulforrodamina B [170, 171]. La absorbancia se midió a 564 nm con un lector de placas y el porcentaje de crecimiento celular (%_C) fue calculado como $\%_C = 100(T/C)$, donde T es la absorbancia de las células tratadas y C es la absorbancia de las células sin tratamiento. Al porcentaje de crecimiento celular se le restó el respectivo valor obtenido para la disolución control que consiste en una mezcla de DMSO:H₂O (1:9). Esta ecuación fue utilizada para calcular la concentración necesaria para inhibir el crecimiento en un 50% (CI₅₀). Los valores reportados de la CI₅₀ es el promedio de cuatro experimentos independientes.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

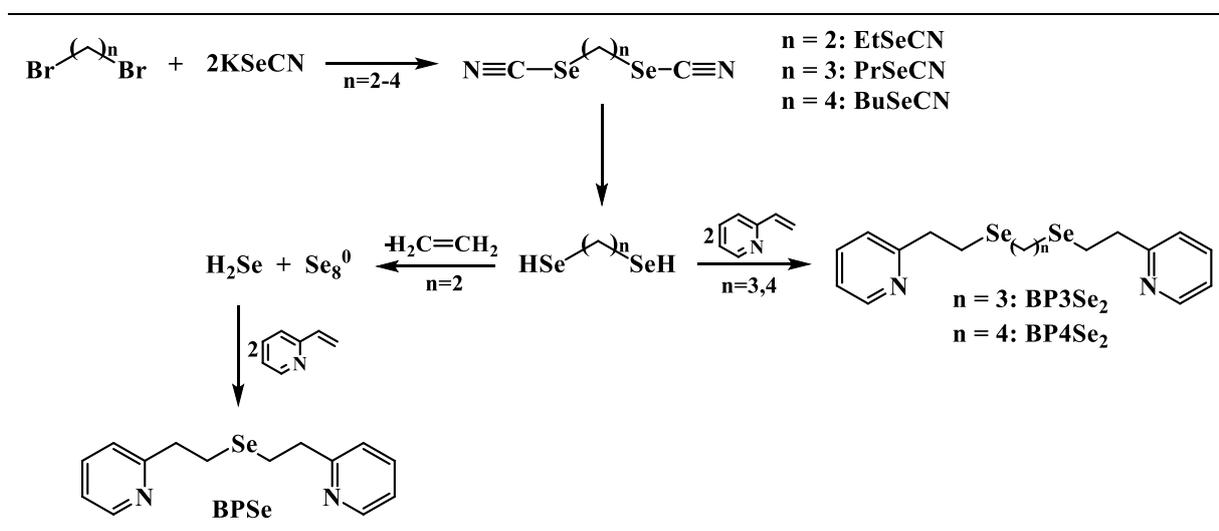
3.1. Síntesis de selenocianatos y selenoéteres

Se obtuvieron 6 compuestos organoselenados, 3 selenocianatos y 3 selenoéteres. Ambos tipos de compuestos fueron aislados y caracterizados completamente. La síntesis completa de los ligantes se muestra en el esquema 3.1.

El procedimiento de obtención de los precursores, diselenocianatos o simplemente selenocianatos de alquilo ha sido ampliamente reportado [147-151]. Las modificaciones hechas permitieron aumentar el rendimiento hasta alcanzar arriba del 90%, un 10% más que los rendimientos anteriormente informados [147-151] en la mitad del tiempo.

Para formar los diselenoles se realiza una reducción relativamente sencilla, sin embargo, su inestabilidad [147] a condiciones ambientales no permitió su aislamiento, purificación, ni caracterización. La adición de 2-vinilpiridina a los selenoles produce selenoéteres. Este método es novedoso y origina compuestos de elevada pureza (96-98%) con buen rendimiento (60-70%). Estos compuestos son líquidos color ámbar a temperatura ambiente que tienen densidades que rondan 1.2 g/mL.

El diselenoéter derivado de dos carbonos, el 1,8-bis((2-(piridin-2-il)etil)selenil)etano “BP2Se₂” no fue obtenido. Las condiciones de reacción provocan la desproporción del 1,2-diselenoetano en etileno, selenio elemental y ácido selenhídrico H₂Se que al reaccionar con la 2-vinilpiridina forma el BPSe.



Esquema 3.1. Síntesis de selenoéteres derivados de la 2-etilpiridina

3.2. Caracterización de los ligantes

En la parte experimental se reportan los datos de análisis elemental y densidad, para los selenoéteres y puntos de fusión para los selenocianatos. En esta sección, se presentan la caracterización adicional y el respectivo análisis de las técnicas utilizadas. Los selenocianatos y selenoéteres fueron caracterizados estructuralmente por espectroscopia de infrarrojo, resonancia magnética nuclear (^1H , ^{13}C y ^{77}Se) y espectrometría de masas. El compuesto *BPSe* fue transformado en clorhidrato mediante su reacción con HCl diluido, de esta reacción se obtuvieron monocristales adecuados para su análisis mediante difracción de rayos X.

3.2.1. Espectroscopia Infrarroja

Con la espectroscopia infrarroja (IR) es posible determinar la presencia de ciertos grupos funcionales en las moléculas. En la Figura 3.1 presenta el espectro IR del *PrSeCN*.

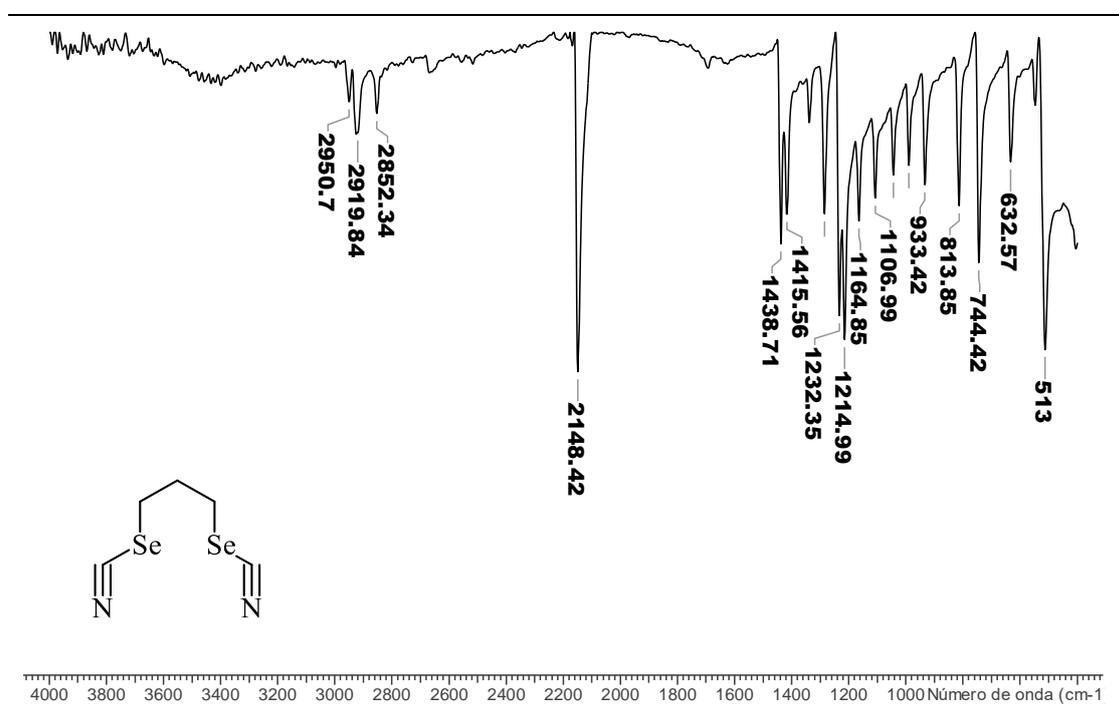


Figura 3.1. Espectro infrarrojo en pastilla de KBr de *PrSeCN*

Entre otras, se observan diversas señales alrededor de 1400 cm^{-1} y cerca de 2900 cm^{-1} , debidas a la flexión (ν_{as}) y al estiramiento (ν_{s}) respectivamente, de los enlaces C-H. Otra

señal característica en estos compuestos se encuentra en 2148 cm^{-1} , ésta posee una gran intensidad y es debida al estiramiento del enlace $\text{-C}\equiv\text{N}$. En la Tabla 3.1 se resumen los datos obtenidos para los todos los selenocianatos. Los de espectros obtenidos para los otros selenocianatos se encuentran en el anexo de este trabajo .

Tabla 3.1. Vibraciones en el IR de los selenocianatos			
Compuesto Vibración (cm^{-1})	<i>EtSeCN</i>	<i>PrSeCN</i>	<i>BuSeCN</i>
C-H (ν_{as})	1413	1415,1438	1423, 1456
C-H (ν_{s})	---	2852, 2919, 2950	2863, 2925, 2941
$\text{C}\equiv\text{N}$	2148	2148	2152

La forma de los espectros y la energía de las señales son similares. La diferencia radica en el número de señales. Para *EtSeCN* no se aprecian los estiramientos del enlace C-H y sólo se observa una señal originada por la flexión del mismo enlace. Para corroborar esta afirmación se calcularon los espectros IR mediante cálculos DFT con un nivel de teoría BP3W91/6-31g(2df,p), este método resultó adecuado en la simulación de la espectroscopía de los compuestos organoselenados. La comparación entre el espectro experimental y el simulado del *EtSeCN* se presentan en la Figura 3.2.

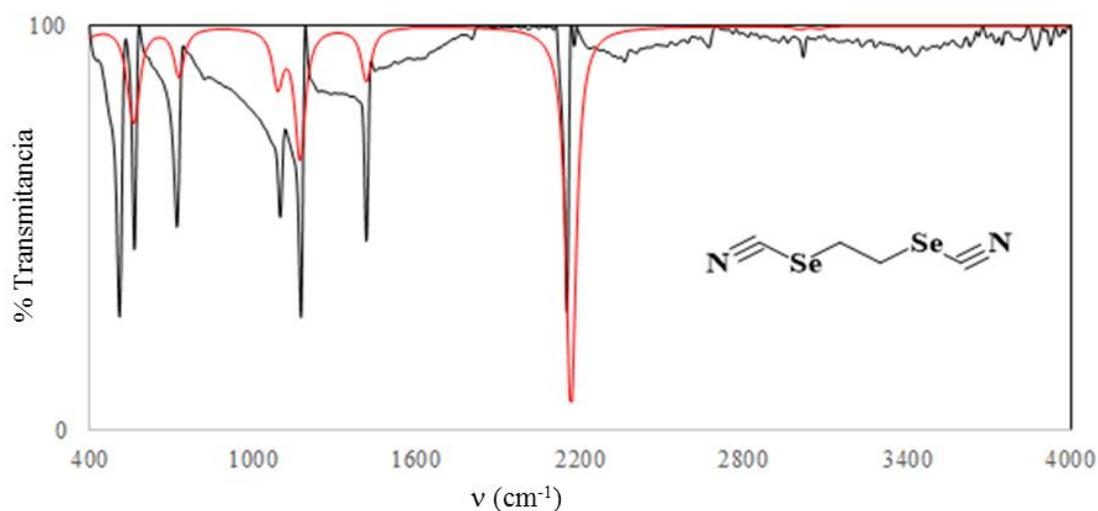


Figura 2. Espectro experimental (negro) vs. calculado (rojo) de *EtSeCN*

Como es posible apreciar, tanto la forma como la energía de ambos espectros empatan muy bien. El mismo caso se da con los otros compuestos cuyas comparaciones se presentan en el anexo de este trabajo.

En la espectroscopía de infrarrojo de los selenoéteres, los espectros también son similares entre sí. En la Figura 3.3 se presenta el espectro $BP3Se_2$.

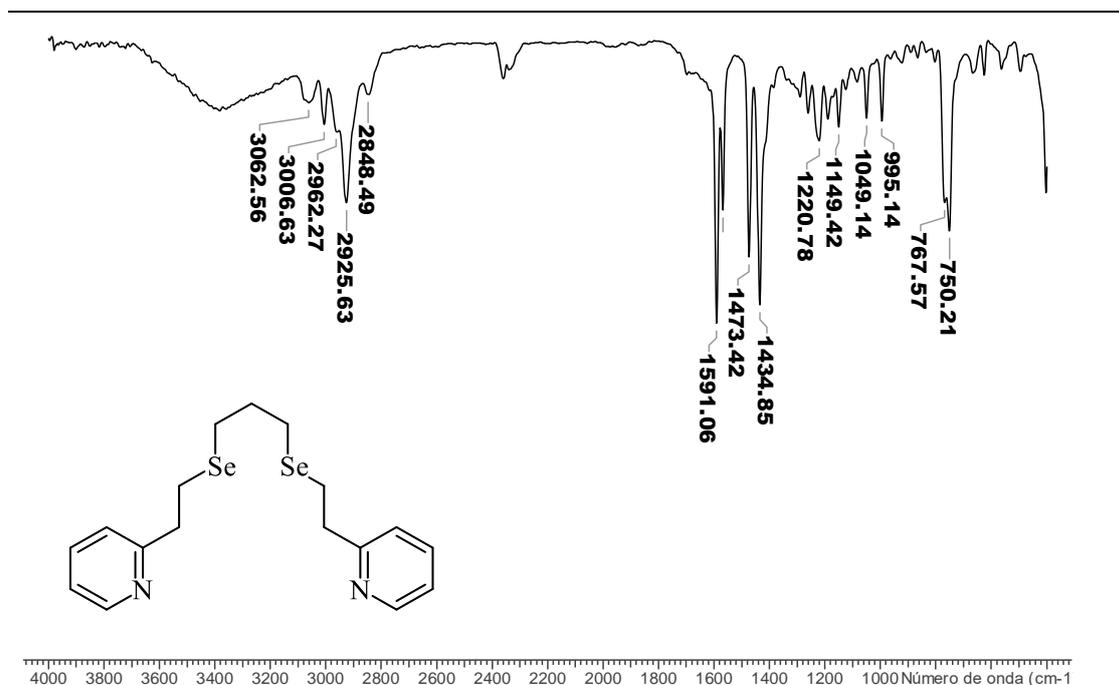


Figura 3.3. Espectro FTIR del compuesto $BP3Se_2$ en disco de KBr

Las señales en 1434 y 1473 cm^{-1} son atribuidas a la flexión de los enlaces C-H. Así mismo las bandas debajo de 3000 cm^{-1} son debidas a los estiramientos del mismo enlace. En una energía mayor, en 3006 y 3062 cm^{-1} están las señales de los estiramientos C-H de la piridina. Las vibraciones de C=C y C=N se observan a 1567 y 1591 cm^{-1} respectivamente. En la Tabla 3.2 se compilan las frecuencias de las vibraciones para los tres selenoéteres y, una vez más, los espectros de infrarrojo son presentados en el anexo.

Tabla 3.2. Vibraciones en el IR de los selenoéteres

Compuesto Vibración (cm^{-1})	$BPSe$	$BP3Se_2$	$BP4Se_2$
C-H (v_{as})	1434, 1473	1434, 1473	1434, 1473
C-H (v_s)	2848, 2927	2848, 2952, 2962	2844, 2927
=C-H (v_s)	3006, 3062	3006, 3062	3006, 3064
C=C, C=N	1567, 1589	1567, 1591	1567, 1589

El parecido entre los valores es interesante, el mayor desplazamiento entre señales es 4 cm^{-1} y en algunos casos sólo de 2 cm^{-1} , las demás señales aparecen en el mismo valor de energía. Esta similitud se debe a que la estructura y la conectividad atómica es la misma entre los selenoéteres.

En ambos tipos de compuestos, la señal debida a la vibración del enlace C-Se es de baja intensidad y energía debido a la labilidad de este enlace ($\text{C-Se} > 1.9\text{ \AA}$ [6]). La señal fue ubicada con ayuda de cálculos DFT alrededor de $560\text{-}580\text{ cm}^{-1}$ para los selenocianatos y $600\text{-}620\text{ cm}^{-1}$ para los selenoéteres, estos valores concuerdan con los reportados en la literatura especializada [172,173]. Una vez más, los espectros simulados empatan con los experimentales. Como ejemplo se muestran los espectros calculado y experimental del compuesto *BPSe* en la Figura 3.4, los demás espectros IR se encuentran en los anexos de este trabajo.

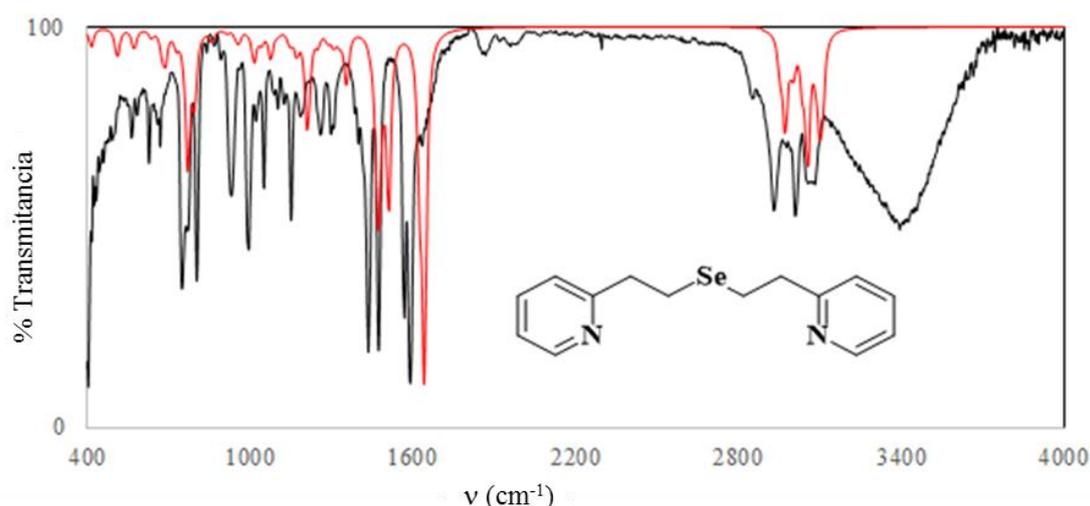


Figura 3.4. Espectro experimental (—) vs. calculado (—) de *BPSe*

3.2.2. Resonancia Magnética Nuclear, RMN

Otra técnica ampliamente utilizada en la caracterización estructural de moléculas orgánicas es la resonancia magnética nuclear, RMN. La caracterización de los compuestos selenados se realizó mediante estudios de diversos tipos de núcleos atómicos ^1H , ^{13}C y ^{77}Se . Los espectros del precursor *PrSeCN* y del ligante *BP3Se2* se muestran en las Figuras 3.5-3.10 respectivamente. Los demás espectros pueden ser consultados al final de este trabajo.

En el espectro RMN-¹H de la Figura 3.5 se observan tres señales. La señal en 2.51 ppm pertenece a los residuos de DMSO utilizado en la purificación del producto [174]. La señal que aparece en 2.33 ppm es un quintuplete (q) e integra para un protón (1H), por ello, es provocada por los protones metileno central. Los metilenos restantes están desprotegidos, al estar unidos a grupos electronegativos (-SeCN), por ello, la señal de sus protones sale a 3.16 ppm, tiene una multiplicidad triplete (t) e integra para dos protones (2H).

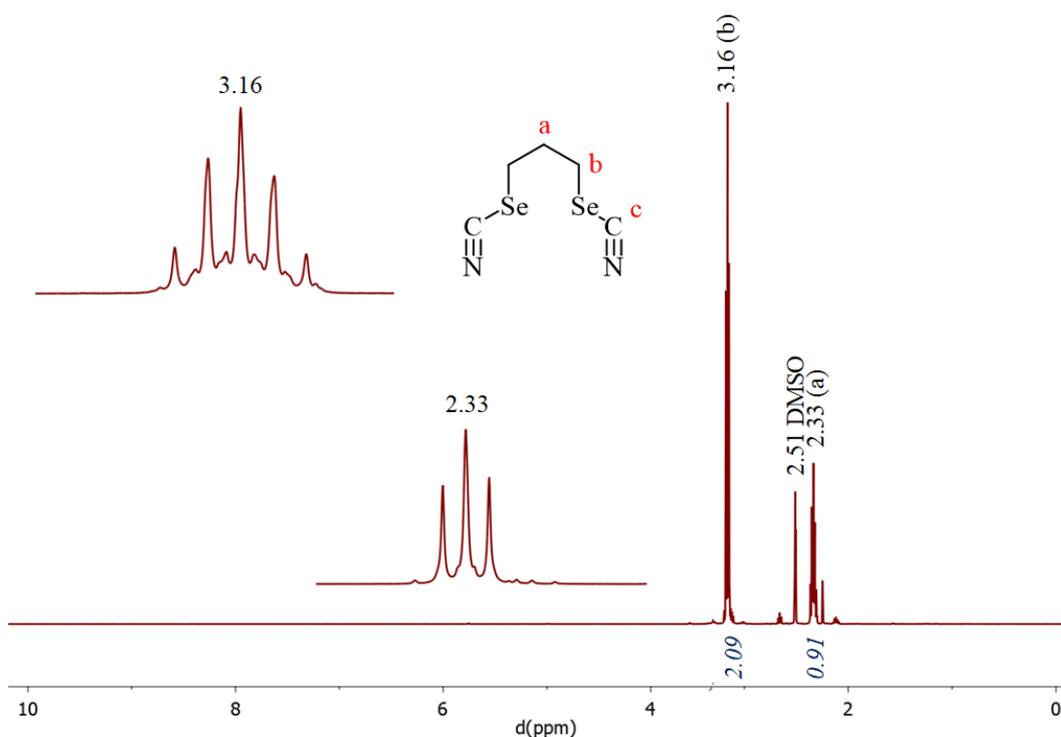


Figura 3.5. Espectro RMN-¹H en CDCl₃ del compuesto *PrSeCN*.

La asignación de las señales del espectro RMN-¹³C (Figura 3.6), se realizó con una lógica similar a la de las respectivas del espectro de proton. La señal a 32 ppm pertenece al carbono *sp*³ desprotegido, es decir, al del metileno unido al fragmento SeCN, mientras que las señales atribuidas a los protones del metileno central se encuentran a 29 ppm. El carbono *sp* del nitrilo, unido a dos átomos electronegativos, es el más desprotegido y su señal se encuentra a 105 ppm.

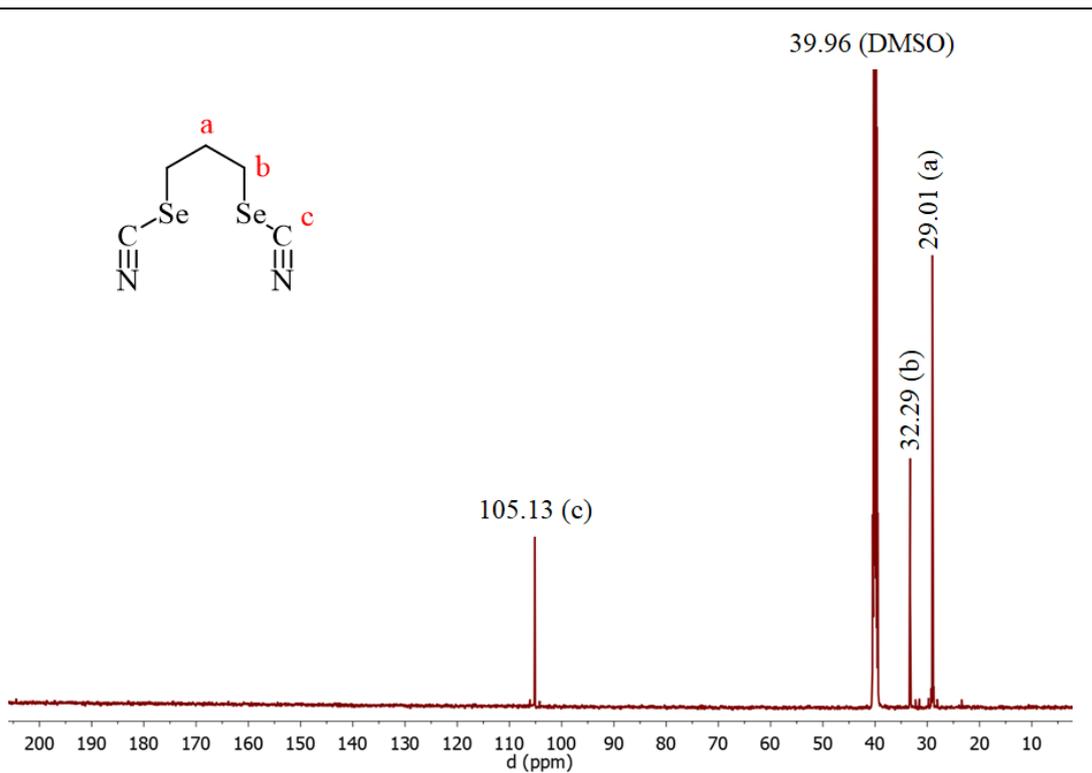


Figura 3.6. Espectro RMN-¹³C en CDCl₃ del compuesto *PrSeCN*

La región del espectro de RMN-⁷⁷Se en la que aparecen los selenocianatos (RSeCN) es amplia (100-650 ppm) [175]. En la parte baja de este campo se ubican los selenocianatos unidos a grupos muy electronegativos (F₃C-, 509 ppm) o voluminosos (^tbu-, 650 ppm). En el campo alto se encuentran moléculas pequeñas y poco electronegativas (H₃C-, 120 ppm). El grupo selenocianato del *PrSeCN* está unido a grupos alquilo, por lo tanto, debería aparecer en el campo bajo. No obstante, la presencia del otro grupo -SeCN provoca un fenómeno de desprotección que desplaza la señal hasta 220 ppm.

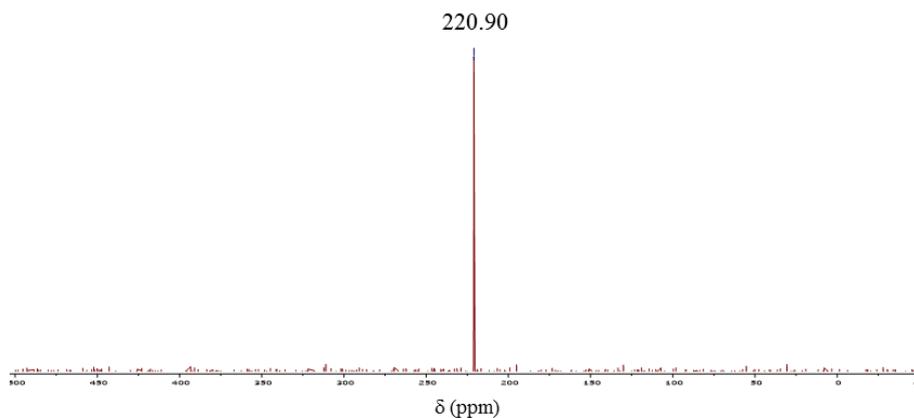
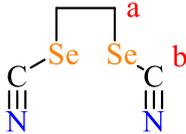
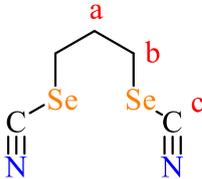
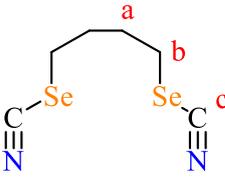


Figura 3.7. Espectro RMN-⁷⁷Se en CDCl₃ del compuesto *PrSeCN*

En la Tabla 3.3 están los datos de los selenocianatos de alquilo. La influencia de la estructura en los desplazamientos químicos es clara, cuanto más pequeña es la molécula, mayor es el efecto de los grupos -SeCN. La mayor desprotección o interacción con grupos electronegativos provoca que las señales aparezcan a campo más bajo en el compuesto *EtSeCN* que en sus análogos de cadena larga. En el caso de las señales en RMN-¹H la diferencia es de 0.3 y en ⁷⁷Se hasta de 40 ppm. En cuanto a los compuestos *PrSeCN* y *BuSeCN* la diferencia más significativa se da en la separación de las señales en ¹³C habiendo una diferencia de hasta 3 ppm.

Tabla 3.3. Datos de desplazamiento químico (d) y acoplamiento (J) RMN de los selenocianatos

Compuesto δ (ppm) J (Hz)	RMN- ¹ H [d (ppm); I (#H); M; J _{xy} (Hz)]	RMN- ¹³ C [d (ppm)]	RMN- ⁷⁷ Se [d (ppm); ⁿ J _{x-y}
<i>EtSeCN</i> 	a: 3.46; 1H; s	a: 29.99 b: 105.15	262.41 (³ J _{Se-H} = 5.1, ¹ J _{Se-C} =-111.6)
<i>PrSeCN</i> 	a: 2.33; 1H; q; 7.4 b: 3.16; 2H; t; 7.4	a: 29.01 b: 33.29 c: 105.13	220.90 (³ J _{Se-H} = 10.5, ² J _{Se-H} =15.9, ¹ J _{Se-C} =-69.6)
<i>BuSeCN</i> 	a: 1.95; 2H, qd; 6.9, 3.0 b: 3.13; 2H; td; 6.9, 3.0	a: 29.50 b: 30.55 c: 105.06	216.86 (³ J _{Se-H} = 9.7, ² J _{Se-H} =15.6, ¹ J _{Se-C} =-72.4)

s: singulete, t: triplete, q: quintuplete, td: triplete doble, qd: quintuplete doble

Las constantes de acoplamiento ¹J_{C-Se} tienen un valor negativo, esto indica que, cuando están directamente unidos, la interacción entre estos dos núcleos tiene su energía mínima cuando sus espines son opuestos ($\alpha\beta$ o $\beta\alpha$) [176,177]. Contrariamente, las ⁿJ_{H-Se} son positivas porque la interacción más favorecida se da cuando estos núcleos tienen espín paralelo ($\alpha\alpha$ o $\beta\beta$) [177,178]. Esta información es relevante ya que nos ayuda ofrecen perspectivas tanto de la estereoquímica como de la conformación de los compuestos en

solución, así como ser una herramienta más en la dilucidación de la estructura de los compuestos, particularmente en compuestos organoselenados [176-179] y otros compuestos organometálicos [180]. Se encontró que las constantes $^1J_{C-Se}$ poseen valores entre 65 - 115 Hz y las $^nJ_{H-Se}$ se encuentran en el intervalo de 5 - 15 Hz. La magnitud de estas constantes es similar al encontrado en otros selenocompuestos [179].

El espectro RMN- 1H del ligante $BP3Se_2$ se presenta en la Figura 3.8. Este espectro consta de cuatro señales en la zona alifática (recuadro derecho) y cuatro más en la zona aromática (recuadro izquierdo). La asignación de las señales se realizó con ayuda de los experimentos COSY y HSQC (Anexo al final de la tesis). Una vez más, los espectros de los demás ligantes se encuentran en el anexo de esta sección.

En la parte alifática del espectro, las dos señales a mayores ppm son pertenecientes a los protones de los metilenos encontrados entre los átomos de selenio (H_a y H_b). Las señales a bajo campo, corresponden a los protones metilénicos que están entre el anillo piridínico (H_c y H_d) y un átomo de selenio. Este efecto de desprotección se debe a la alta electronegatividad del anillo aromático en comparación con el calcógeno. En la parte aromática del espectro 1H , los átomos que están unidos a los carbonos orto (H_i) y para (H_g) al N-piridínico experimentan una desprotección mayor. Los hidrógenos en meta (H_f y H_h), se presentan a un campo más alto y a un desplazamiento químico similar en 122 y 123 ppm.

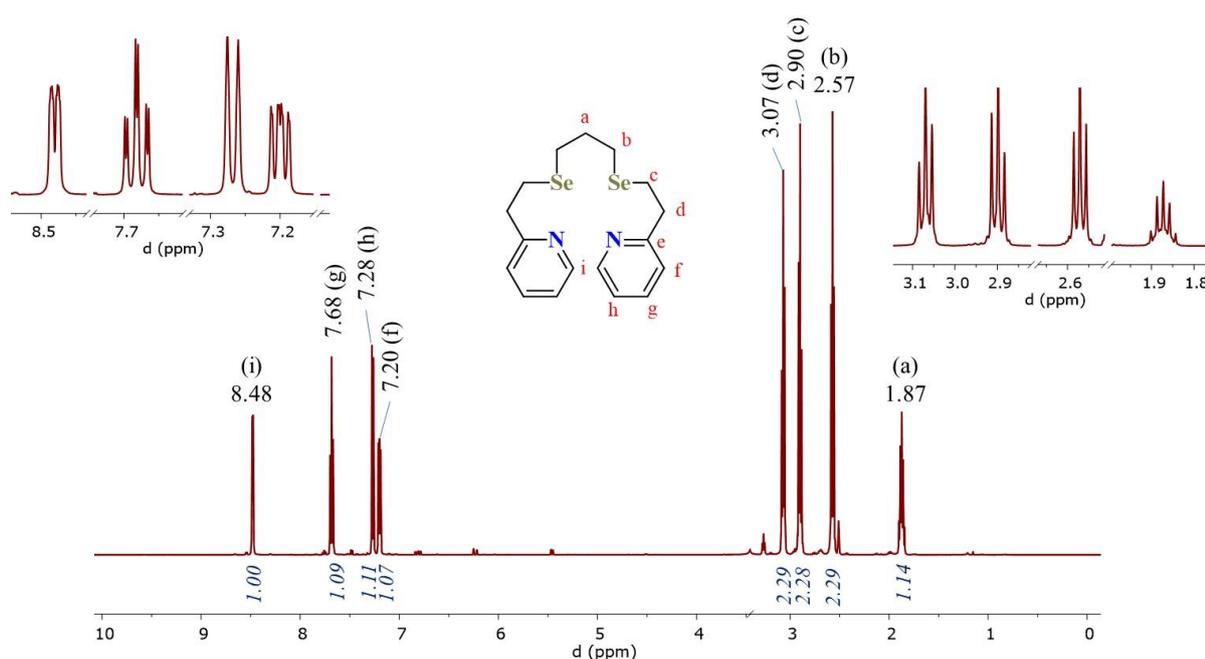


Figura 3.8. Espectro RMN- 1H en $CDCl_3$ de $BP3Se_2$

En la parte alifática del espectro de carbono (Figura 3.9), el metileno central de la molécula (C_a) tiene como vecinos a dos átomos de selenio a dos enlaces de distancia, esta señal se mueve al campo bajo de la región alifática en 31 ppm. Por su cercanía al anillo piridínico, C_d es el más desprotegido en esta zona, su señal aparece en 39 ppm. Los carbonos vecinos a los átomos de selenio (C_b y C_b) son los que están a campo más alto con un desplazamiento químico similar. En la región aromática se observa una señal adicional que corresponde al carbono cuaternario del anillo piridínico (C_e). La asignación de las demás señales se realizó utilizando los experimentos bidimensionales.

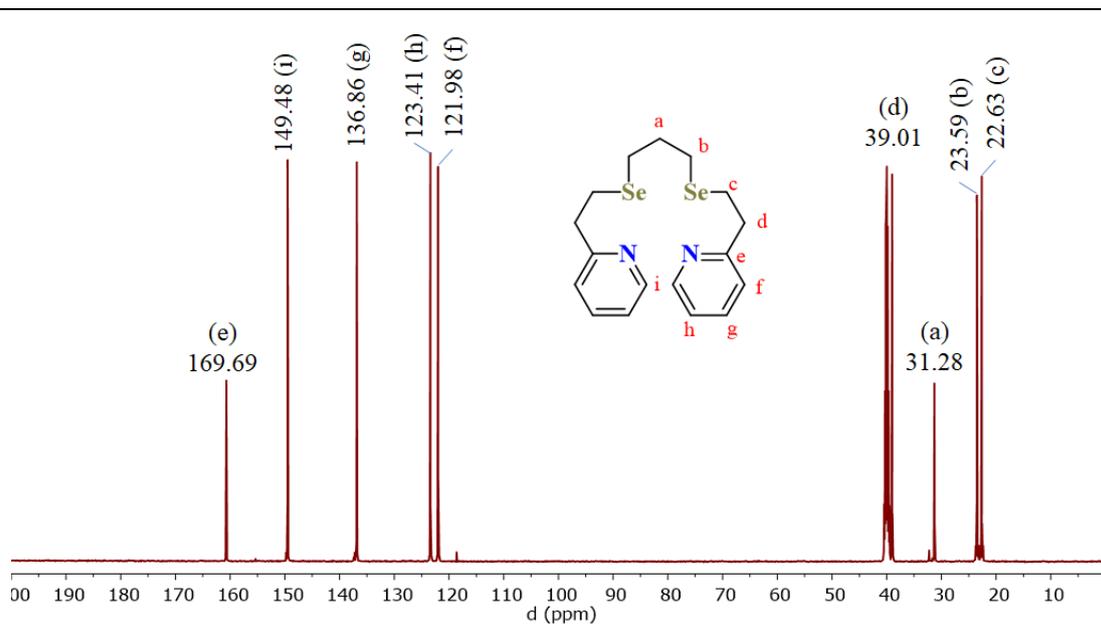


Figura 3.9. Espectro RMN- ^{13}C en CDCl_3 de $BP3Se_2$

El espectro RMN- ^{77}Se presenta una señal única en 160 ppm. En esa misma región del espectro se ha reportado la aparición de otros dialquilselenuros (R_2Se) como el metilbencilselenuro (173 ppm) [179] o el dibutilselenuro (168 ppm) [181]. La lejanía de los anillos aromáticos y el otro átomo de selenio tienen, en conjunto, un efecto protector pues el Et_2Se por sí sólo, presenta una señal en un campo menor a 217 ppm [182].

Debido a las similitudes estructurales de los selenoéteres, no se esperan diferencias significativas en los desplazamientos químicos. Para estudiar las diferencias y similitudes, se reporta, en la Tabla 3.4, un resumen las señales y las constantes de acoplamiento de los selenoéteres.

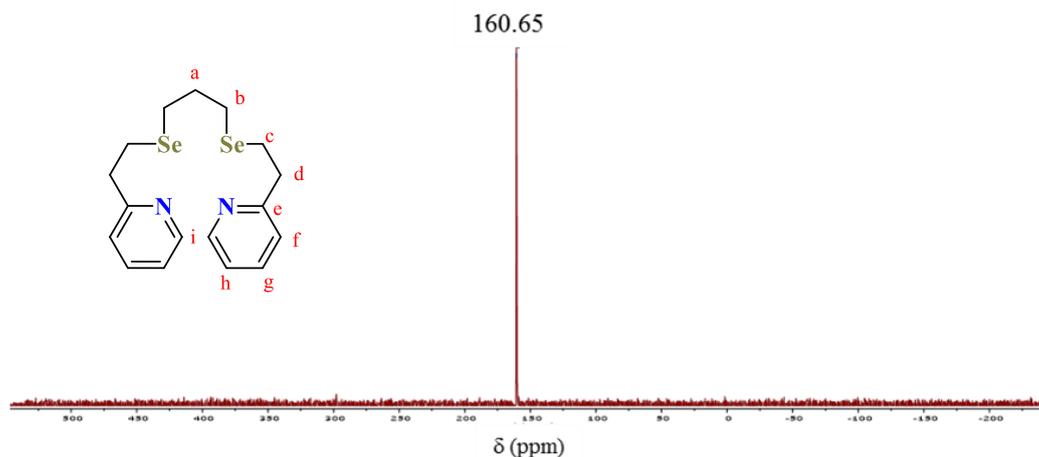
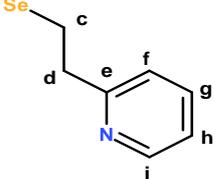
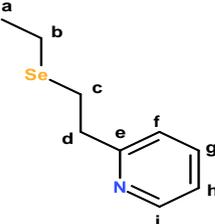
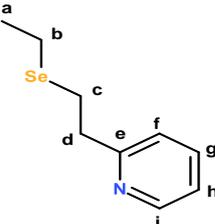


Figura 3.10. Espectro RMN-⁷⁷Se en CDCl₃ del compuesto BP₃Se₂

Tabla 3.4. Datos de desplazamiento químico (δ) y acoplamiento (J) RMN de los selenoéteres

Compuesto δ (ppm) J (Hz)	RMN- ¹ H [d (ppm); int; mult; J _{xy} (Hz)]	RMN- ¹³ C [d (ppm)]	RMN- ⁷⁷ Se [d (ppm); ³ J _{Se-H} , ² J _{Se-H} , ¹ J _{Se-C} (Hz)]
 BPSe	c: 2.90; 2H; t; 7.6 _{cd} d: 3.06; 2H; t; 7.6 _{cd} f: 7.21; 1H; dd; 7.5 _{fg} , 4.8 _{fi} g: 7.28; 1H; td; 7.7 _{gh} , 1.8 _{gi} h: 7.69; 1H; dd; 7.8 _{hg} , 0.9 _{hi} i: 8.49; 1H; ddd; 4.8 _{fi} , 1.8 _{gi} , 0.9 _{hi}	c: 22.69 d: 38.90 e: 160.72 f: 122.00 g: 136.91 h: 123.43 i: 149.46	172.94; 11.3, 12.6, - 72.6, -67.2 (² J, Se-C _d)
 BP ₃ Se ₂	a: 1.87; 1H; q; 7.2 _{ab} b: 2.50; 2H; t; 7.2 _{ab} c: 2.90; 2H; t; 7.3 _{cd} d: 3.07; 2H; t; 7.3 _{cd} f: 7.20; 1H; dd; 7.4 _{fg} , 4.9 _{fi} g: 7.68; 1H; td; 7.7 _{gh} , 1.8 _{gi} h: 7.28; 1H; dd; 7.7 _{hg} , 0.9 _{hi} i: 8.48; 1H; ddd; 4.9 _{fi} , 1.8 _{hi} , 0.9 _{hi}	a: 31.28 b: 23.50 c: 22.63 d: 39.01 e: 160.69 f: 121.98 g: 136.86 h: 123.41 i: 149.48	160.65; 12.8 (Se-H _b), 12.5 (Se-H _c), 122.5 (Se- C _b), 25.3 (Se-C _d)
 BP ₄ Se ₂	a: 1.63; 2H; m b: 2.53; 2H; m c: 2.89; 2H; t; 7.4 _{cd} d: 3.07; 2H; t; 7.4 _{cd} f: 7.21; 2H; dd; 7.5 _{fg} , 4.9 _{fi} g: 7.69; 2H; td; 7.7 _{gh} , 1.8 _{gi} h: 7.29; 2H; dd; 7.8 _{hg} , 0.9 _{hi} i: 8.49; 2H; 4.9 _{fi} , 1.8 _{hi} , 0.9 _{hi}	a: 30.51 b: 23.08 c: 22.52 d: 39.03 e: 160.76 f: 121.98 g: 136.87 h: 123.43 i: 149.48	162.90; 12.0 (Se-H _b), 12.7 (Se-H _c), -121.2 (Se-C _b), -125.6 (Se-C _d)

La mayor diferencia se da en el de los protones metilénicos centrales (H_a), siendo 0.26 ppm mayor en el $BP3Se_2$ que en $BP4Se_2$. La adición de un metileno adicional tiene un efecto de protección contra el átomo de selenio. La resolución del equipo permitió observar con detalle los acoplamientos entre los protones de la molécula. Dichos acoplamientos se dan principalmente en los anillos piridínicos, incluso a más de dos enlaces de distancia. La información anterior fue corroborada con el experimento bidimensional COSY y HSQC presentados en el anexo al final del trabajo.

Las constantes de acoplamiento son un poco menores (~ 0.2 Hz), los desplazamientos químicos en protón un poco mayores (~ 0.2 ppm) y los desplazamientos químicos en ^{13}C son similares (~ 1.0 ppm) y a los de la piridina libre [183], lo que indica una pobre influencia de la cadena intermedia. En el caso de los signos de las constantes de acoplamiento $J_{Se-C/H}$ en estos compuestos presentan el mismo comportamiento que el descrito para los selenocianatos. Los valores son similares a otros compuestos semejantes [175].

Mediante el método GIAO y la TDF se calcularon computacionalmente los desplazamientos químicos de las RMN de los selenoéteres. En la Figura 3.11 se presentan gráficos de correlación las correspondientes a RMN- 1H y RMN- ^{13}C para el compuesto $BPSe$ y en la Tabla 5 se presentan los datos obtenidos en la RMN- ^{77}Se . Es posible observar que las correlaciones tienen un factor alto de R^2 , estos resultados sugieren que el método de cálculo provee una herramienta confiable en la simulación de algunos parámetros de la RMN.

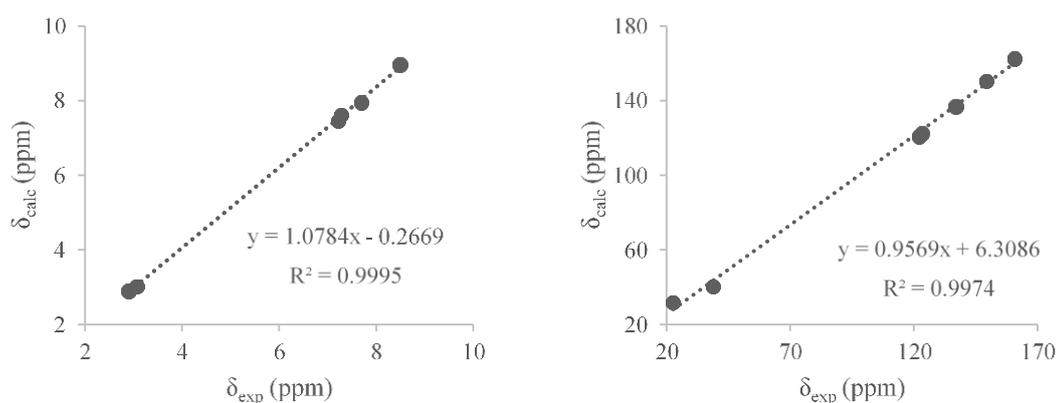


Figura 3.11. Gráficos de correlación para los desplazamientos químicos calculados y experimentales en RMN- 1H (izq.) y RMN- ^{13}C (der.) para el compuesto $BPSe$.

En cuanto a los desplazamientos químicos calculados para RMN-⁷⁷Se, existen pocos reportes y presentan errores cercanos al 30% utilizando metodologías de cálculo similares [184] a las de este trabajo. Aunque los errores son considerables (Tabla 3.5), esta metodología de cálculo ofrece resultados similares a los obtenidos con procesos computacionales complejos [185] con un relativo bajo costo computacional.

Tabla 3.5. Desplazamientos experimentales y calculados para RMN-⁷⁷Se-NMR

Compuesto	δ_{exp} (ppm)	δ_{calc} (ppm)	% error
<i>BPSe</i>	196.41	172.94	13.6%
<i>BP3Se₂</i>	182.78	160.65	13.7%
<i>BP4Se₂</i>	185.78	162.90	14.0%

3.2.3. Espectrometría de Masas

La espectrometría de masas por impacto electrónico (EM-IE) se utilizó para analizar a los compuestos selenados. En las Figuras 3.12 y 3.13 se muestran los espectros de *EtSeCN* y *BPSe* respectivamente. Los espectros de los demás compuestos se pueden consultar en los anexos. En todos los casos, el ion molecular [M] presenta picos isotópicos en [M-2], [M+2] y [M+4] debido a la presencia de los átomos de selenio [183].

En el espectro del compuesto *EtSeCN* se observa una señal en $m/z=238$ que corresponde a [M]. Después de la fragmentación distintas señales aparecen en valores de $m/z=134$ y 136 y corresponden a de $[(\text{CH}_2)_2\text{-SeCN}]^{+\cdot}$ y $[\text{SeCN}]^{+\cdot}$. Las fragmentaciones y el aumento en la intensidad de las señales indican que la estabilidad de los distintos fragmentos aumenta cuando se rompe el enlace $\text{H}_2\text{C-Se}$. Este mismo comportamiento se observa en los demás selenocianatos. Sin embargo, en estos dos compuestos es posible observar fragmentos en $m/z=55$, 41 , 27 que corresponden a $[\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CN}]^{+\cdot}$, $[\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CN}]^{+\cdot}$ y $[\text{H}_2\text{C}=\text{CH}]^+$ respectivamente. Estos resultados sugieren también la ruptura del enlace Se-CN, la posterior reorganización del grupo CN y la generación de etileno.

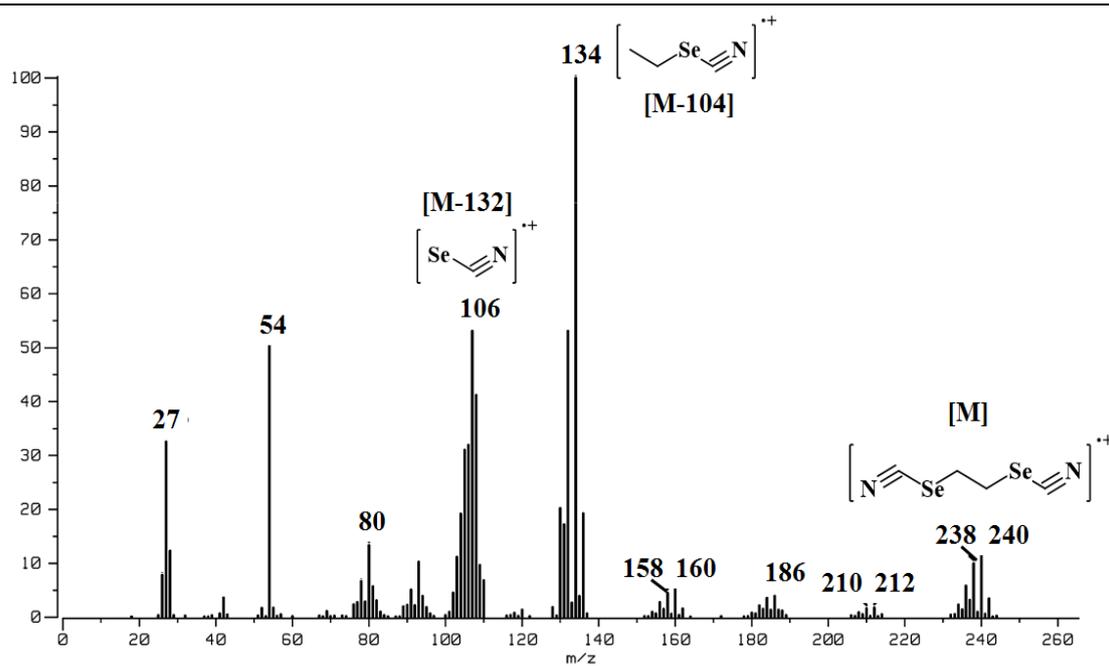


Figura 3.12. EM-IE de *EtSeCN*.

Para el compuesto *BPSe*, el espectro presenta un pico de baja abundancia relativa en una relación $m/z= 292$, este pico representa el ion molecular [M]. El pico base [I] se encuentra la región $m/z= 106$ y corresponde al fragmento 2-etilpiridinio [2EtPi]⁺⁺. Después de la fragmentación aparecen picos con mayor intensidad relativa, una de ellas en $m/z= [M-106] =186$ que corresponde al radical catión 2-selenoetilpiridinio [2SeEtPi]⁺⁺. Tanto [2EtPi] como [2SeEtPi]⁺⁺ son observados en los otros selenoéteres. Una vez más, la intensidad relativa de los distintos fragmentos indica que la estabilidad aumenta cuando se escinde el enlace C-Se. Más aún, la relación de abundancias relativas en los selenoéteres es 10:4:2 para *BPSe* : *BP3Se₂* : *BP4Se₂* respectivamente sugiriendo estabilidad de éstos disminuye a medida que su tamaño aumenta.

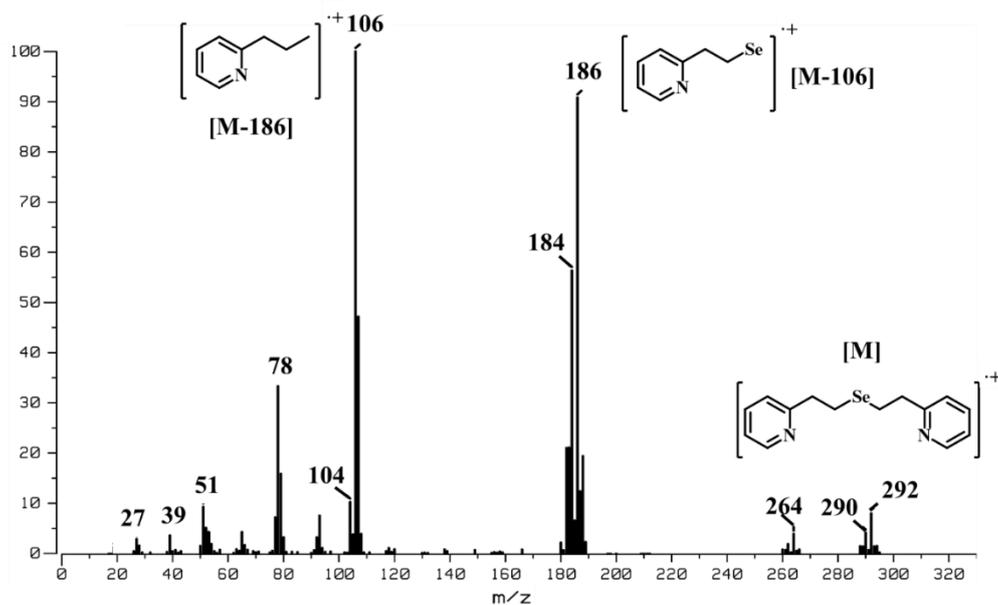


Figura 3.13. EM-IE de *BPSe*.

3.2.4. Estructura del compuesto $[H_2BPSe]Cl_2$

En la Figura 3.14 se muestra la celda unidad del clorhidrato de *BPSe* y en la Tabla 6 se muestran valores de distancias y ángulos seleccionados.

Los cristales de $[H_2BPSe]Cl_2$ fueron obtenidos evaporando lentamente la mezcla de reacción entre *BPSe* y HCl diluido utilizando como disolvente etanol. La estructura se obtuvo mediante difracción de rayos X de monocristal. La celda unitaria está constituida por cuatro cationes $[H_2BPSe]^{2+}$, 8 aniones Cl^- y 6 moléculas de H_2O . El ángulo diedro entre los anillos piridinio es de 21.82° , 13.14° , 24.63° y 12.42° para las moléculas 1 a 4 respectivamente mostrando una desviación de la coplanaridad. El ángulo C-Se-C tiene valores entre 96.95 y 100° . Los ángulos diedros y torsionales indican ligeras diferencias en la conformación de las cuatro moléculas del catión bis-(2-(2-piridinio)etil)selenio que conforman la celda.

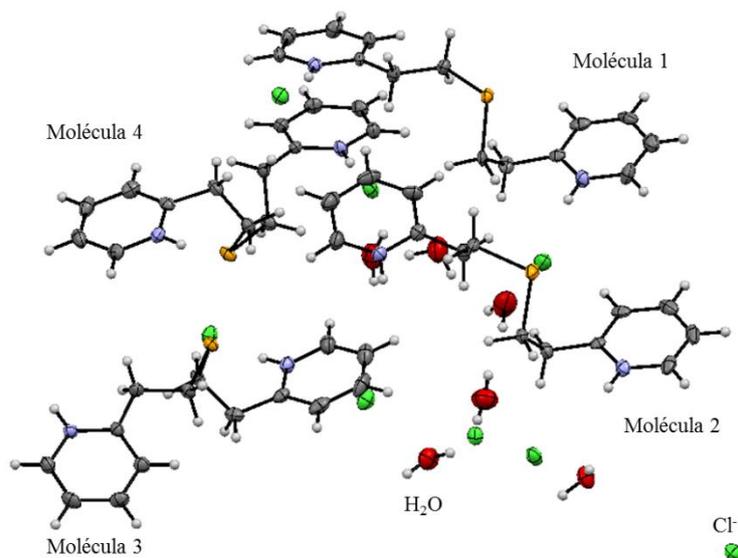


Figura 3.14. Celda unitaria del compuesto $[H_2BPSe]Cl_2$.

Tabla 6. Distancias [\AA] ángulos de enlace [$^\circ$] seleccionados de $[H_2(BPSe)]Cl_2$.

Enlace	[\AA]	Angulo de Torsion	[$^\circ$]
C(1)-C(2)	1.527(5)	Se(1)-C(1)-C(2)-C(3)	59.7(4)
C(1)-Se(1)	1.954(3)	C(1)-C(2)-C(3)-N(1)	56.5(4)
C(2)-C(3)	1.502(5)	C(1)-C(2)-C(3)-C(7)	-123.4(4)
C(3)-N(1)	1.341(4)	N(1)-C(4)-C(5)-C(6)	-0.6(6)
C(3)-C(7)	1.382(5)	Se(1)-C(8)-C(9)-C(10)	-170.3(2)
C(4)-N(1)	1.335(4)	Se(2)-C(15)-C(16)-C(17)	57.4(4)
C(15)-C(16)	1.524(5)	C(15)-C(16)-C(17)-N(3)	66.5(4)
C(15)-Se(2)	1.960(3)	C(15)-C(16)-C(17)-C(21)	-113.6(4)
C(16)-C(17)	1.499(5)	Se(2)-C(22)-C(23)-C(24)	178.9(2)
C(17)-N(3)	1.340(4)	C(22)-C(23)-C(24)-C(28)	106.5(4)
C(17)-C(21)	1.385(5)	N(4)-C(24)-C(28)-C(27)	-0.8(6)
C(31)-N(5)	1.346(4)	Se(3)-C(29)-C(30)-C(31)	170.7(3)
C(36)-C(37)	1.529(5)	C(29)-C(30)-C(31)-N(5)	-177.4(3)
C(36)-Se(3)	1.964(4)	N(5)-C(32)-C(33)-C(34)	1.0(6)
C(37)-C(38)	1.494(5)	Se(3)-C(36)-C(37)-C(38)	-61.4(4)
C(38)-N(6)	1.350(5)	C(36)-C(37)-C(38)-N(6)	-61.4(4)
C(38)-C(42)	1.374(5)	C(36)-C(37)-C(38)-C(42)	118.0(4)
C(43)-C(44)	1.527(5)	Se(4)-C(43)-C(44)-C(45)	180.0(2)
C(43)-Se(4)	1.948(3)	C(43)-C(44)-C(45)-N(7)	-71.2(4)
C(45)-N(7)	1.348(4)	Se(4)-C(50)-C(51)-C(52)	55.3(4)
C(45)-C(49)	1.373(5)	C(50)-C(51)-C(52)-N(8)	67.8(4)

El arreglo cristalino (Figura 3.15) lo mantienen diferentes interacciones de puente de hidrógeno (O—H···O, O—H···Cl and N—H···Cl). Las distancias de estas interacciones se encuentran en la Tabla 7.

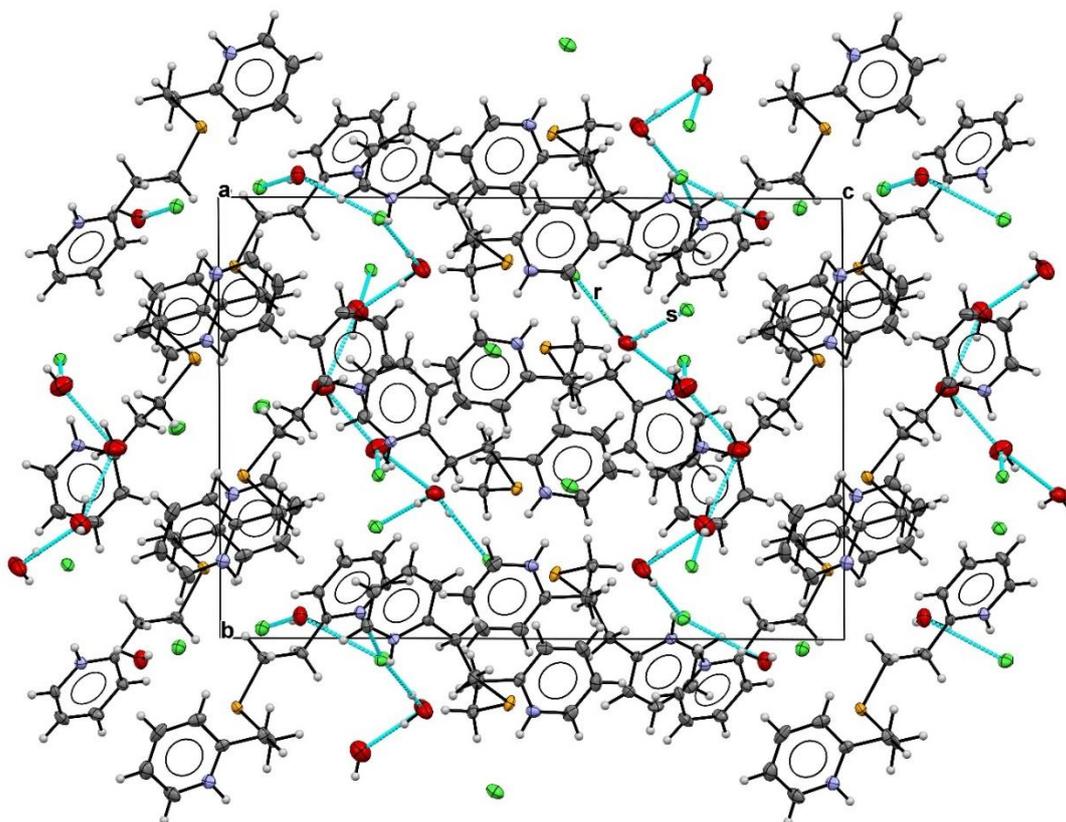


Figura 3.15. Arreglo cristalino del compuesto $[H_2BPSe]Cl_2$. Vista a lo largo del eje b, perspectiva de plano formado por los ejes a y c enfatizando los motivos $C^1_1(9)$, $R^1_1(6)$.

Los átomos de hidrógeno de las moléculas de agua presentan dos interacciones: una con los aniones (O4W—H4C···Cl4) y la segunda con otra molécula de agua (O4W—H4D···O3W). Además, los átomos de oxígeno interactúan con los átomos de hidrógeno del fragmento alquílico (O5W-H5C...O4W), formando motivos $D^2_2(5)$ y $D^2_2(4)$, mientras que el átomo de nitrógeno de los anillos piridinio actúan como donador de enlace de hidrógeno (N6—H6E···Cl7) un motivo $D^2_2(13)$. Esas son las interacciones que sostienen el arreglo cristalino. Todas las interacciones intermoleculares se encuentran en el plano b-c.

Tabla 3.7. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace de hidrógeno en $[H_2(BPSe)Cl_2]_2 \cdot 3H_2O$.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(1)-H(1E)...Cl(2)	0.931(18)	2.162(19)	3.083(3)	170(3)
N(2)-H(2E)...Cl(5)	0.896(18)	2.143(19)	3.035(3)	173(3)
N(3)-H(3E)...Cl(8)#5	0.927(18)	2.17(2)	3.085(3)	169(3)
N(4)-H(4E)...Cl(3)	0.919(18)	2.092(19)	3.006(3)	173(3)
N(5)-H(5E)...Cl(1)#6	0.910(18)	2.115(19)	3.011(3)	168(3)
N(6)-H(6E)...Cl(7)	0.921(18)	2.133(19)	3.052(3)	175(3)
N(7)-H(7E)...Cl(4)	0.904(18)	2.131(19)	3.028(3)	171(3)
N(8)-H(8E)...Cl(6)#8	0.901(18)	2.15(2)	3.039(3)	171(3)
O(1W)-H(1C)...Cl(8)#6	0.852(18)	2.321(18)	3.165(3)	171(3)
O(1W)-H(1D)...Cl(5)#9	0.849(18)	2.351(19)	3.174(3)	164(4)
O(2W)-H(2C)...O(6W)#5	0.856(19)	2.01(2)	2.842(5)	163(5)
O(2W)-H(2D)...Cl(3)	0.862(19)	2.330(19)	3.190(4)	176(4)
O(4W)-H(4C)...Cl(4)	0.860(19)	2.38(2)	3.203(3)	161(4)
O(4W)-H(4D)...O(3W)	0.858(19)	2.02(3)	2.841(5)	160(5)
O(5W)-H(5D)...Cl(5)#3	0.857(18)	2.355(19)	3.209(3)	174(5)
O(5W)-H(5C)...O(4W)	0.857(18)	1.96(2)	2.807(5)	169(5)
O(6W)-H(6D)...Cl(7)	0.842(18)	2.342(18)	3.175(3)	171(4)
O(6W)-H(6C)...Cl(1)#5	0.849(18)	2.219(19)	3.067(3)	177(5)

Transformaciones de simetría para generar átomos: #1 -x+1,-y+1,-z #2 -x+1,-y,-z+1 #3 x+1,y,z
#4 -x+1,-y+2,-z #5 -x+1,-y+1,-z+1 #6 -x,-y+1,-z+1 #7 x+1,y-1,z #8 x-1,y,z #9 x,y+1,z

3.3. Distribución de la densidad electrónica. Cálculos computacionales.

Con el fin de evaluar la distribución de la densidad electrónica y la reactividad de los compuestos selenados, se efectuaron cálculos con la TDF mediante un nivel de cálculo BP3PW91/6311G(2df,p). En la figura 3.16 se muestran, a modo de ejemplo, las optimizaciones, los mapas de potencial electrostático (MPE), el descriptor dual de Fukui (Δf) y los orbitales moleculares de *EtSeCN* y *BPSe*. Las figuras asociadas a los demás compuestos se encuentran en los anexos.

Las optimizaciones fueron corroboradas mediante un análisis de frecuencias sin obtener valores negativos. En el caso del compuesto *BPSe*, las distancias y los ángulos de enlace calculados guardan una buena correlación con los resultados arrojados por difracción de

rayos X. Esta correspondencia entre los valores estimados y los experimentales corrobora la validez del nivel de teoría utilizado y la metodología computacional.

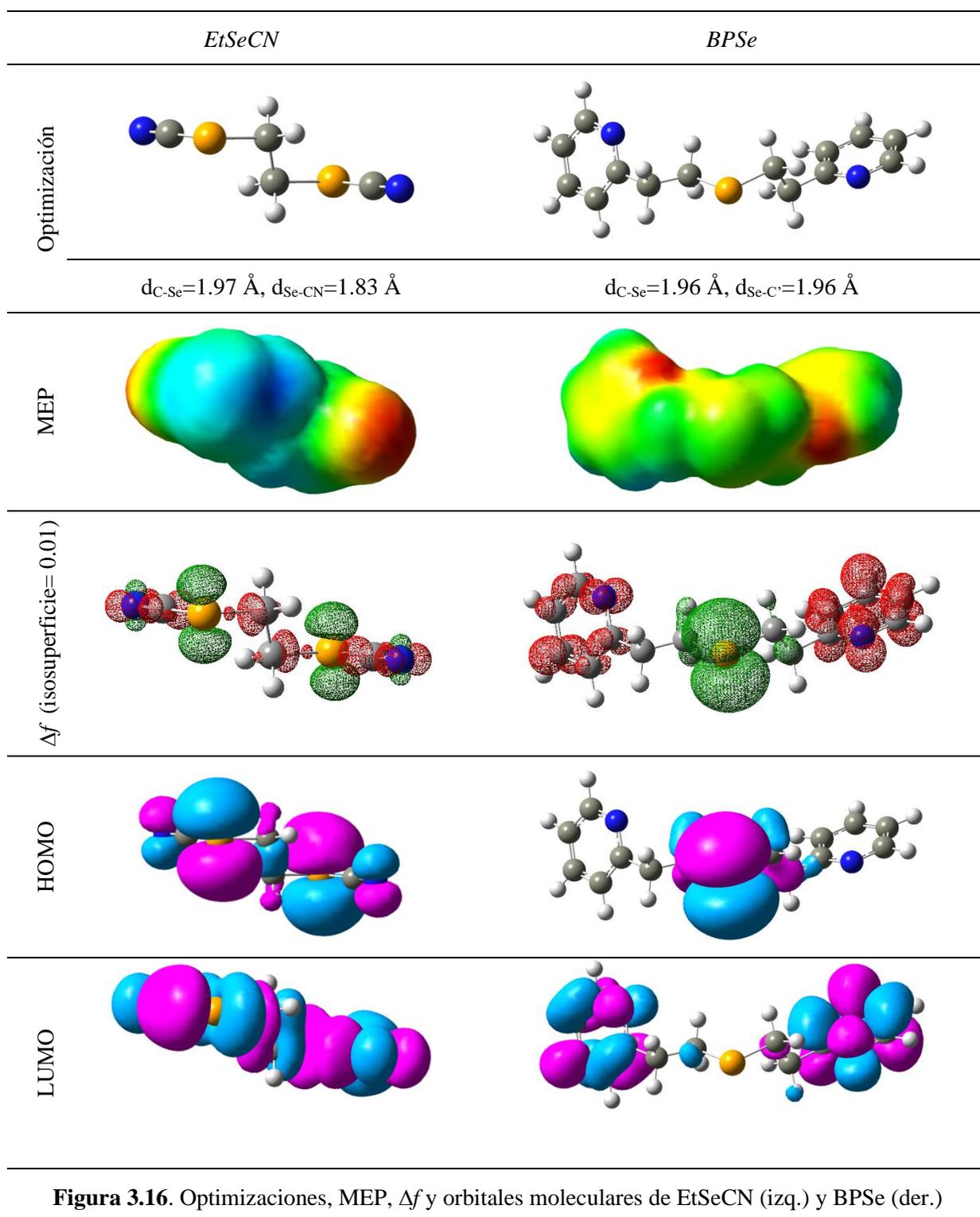


Figura 3.16. Optimizaciones, MEP, Δf y orbitales moleculares de EtSeCN (izq.) y BPSe (der.)

Los MPE nos permiten analizar las regiones de las moléculas que están positivamente (azul) o negativamente (rojo) cargadas, y consecuentemente las partes más susceptibles a ataques nucleofílicos o electrofílicos. Como era de anticiparse las partes reactivas de las moléculas corresponden a los átomos de selenio y nitrógeno, por lo tanto, esas son las zonas que están abiertas a ataques. La deficiencia de carga en el átomo de selenio (conocida como hueco σ) posibilita la formación de enlaces calcógeno intermoleculares y posibilita el reconocimiento de ciertos aniones [186,187]. Esta modulación de carga del átomo de selenio ya ha sido estudiada y utilizada en el ámbito del reconocimiento molecular [188-190]. Ambos sistemas presentan la misma tendencia, una carga neutral pequeña es localizada en la vecindad de los átomos de selenio y una carga negativa es situada tanto en los grupos ciano de los selenocianatos como en los anillos piridínicos de los selenoéteres.

En cuanto a la distribución de los orbitales moleculares podemos observar que para *EtSeCN* el HOMO está principalmente ubicado en los átomos de selenio y el LUMO se encuentra a lo largo de toda la molécula. En el caso de *BPSe*, el HOMO está en el calcógeno, mientras que LUMO se encuentra en los anillos piridínicos.

Al igual que los MPE, las funciones de Fukui permiten la ubicar las regiones propensas a ataques nucleofílicos o electrofílicos, pero en regiones locales, es decir, por átomo.

Primero, para *EtSeCN*, los ataques electrofílicos se darán preferentemente en el átomo de selenio (isosuperficies verdes) mientras que los demás átomos son propensos a ataques por nucleófilos (isosuperficies rojas). Sorprendentemente este modelo predice una pequeña probabilidad de ataques electrofílicos en el átomo de nitrógeno. Para *BPSe*, es claro que el selenio y su carbono vecino son propensos a ataques electrofílicos y el anillo a ataques nucleofílicos. Estas mismas observaciones para *EtSeCN* y *BPSe* son extrapolables a los demás selenocianatos y selenoéteres respectivamente.

3.4. Comportamiento redox de los compuestos organoselenados

Mediante experimentos de voltamperometría cíclica se analizó la reactividad o comportamiento redox de los selenoéteres y selenocianatos. En la Tabla 3.8 se presentan los voltamperogramas de los tres selenocianatos y los valores de potencial de pico catódico (E_{PC}) así como la energía de disociación de enlace (EDE).

La reducción total de los compuestos *PrSeCN* y *BuSeCN* lleva consigo la ruptura de ambos enlaces C-Se. En este tipo de compuestos, las escisiones se realizan de manera no selectiva a diferencia de los análogos con azufre y representan reducciones de dos electrones [191,192]. En el voltamperograma de *PrSeCN* se observan dos procesos irreversibles caracterizados por una transferencia electrónica lenta revelada por el comportamiento constante de la función corriente ($FC=i/v^{1/2}$) del pico catódico con velocidad de barrido (Figura 3.17). Con excepción del proceso II'_A , todos los procesos tienen el mismo comportamiento de la FC. El primer pico de reducción (I_C) corresponde a la ruptura del enlace $H_2C-SeCN$ y el segundo (II_C) a la de la unión $Se-CN$. El voltamperograma de *BuSeCN* tiene una forma similar, esto sugiere que presenta un comportamiento similar al *PrSeCN*.

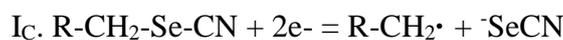
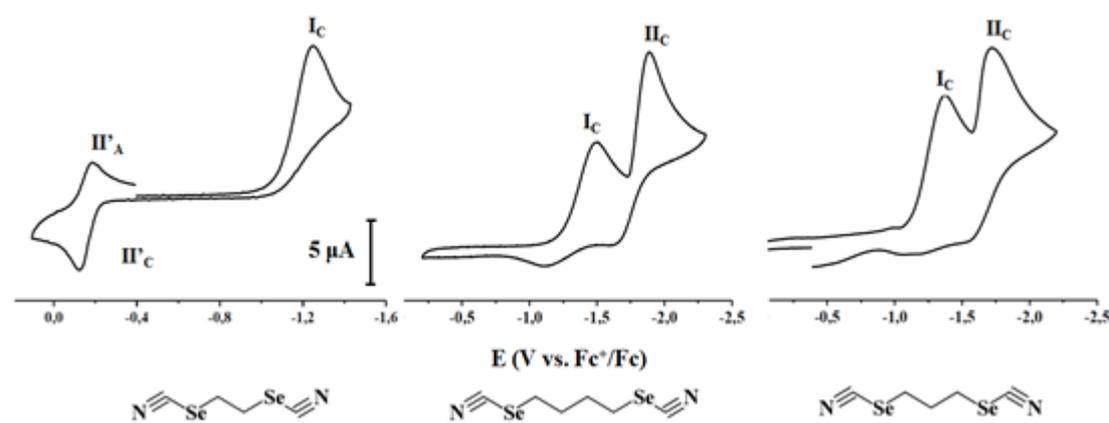


Tabla 3.8. Voltamperogramas de 0.001 M en DMSO and 0.1 M of TBAPF₆ con electrodo de Pt, $v=0.1V/s$, barrido catódico



Compuesto	E_{P,I_C} (V vs Fc ⁺ /Fc)	BDE_{C-SeCN} (kcal mol ⁻¹)	E_{P,II_C} (V vs Fc ⁺ /Fc)	BDE_{Se-CN} (kcal mol ⁻¹)
<i>EtSeCN</i>	-1.32	55.6	N. O.	96.4
<i>PrSeCN</i>	-1.41	56.0	-1.77	82.0
<i>BuSeCN</i>	-1.50	57.4	-1.89	82.9

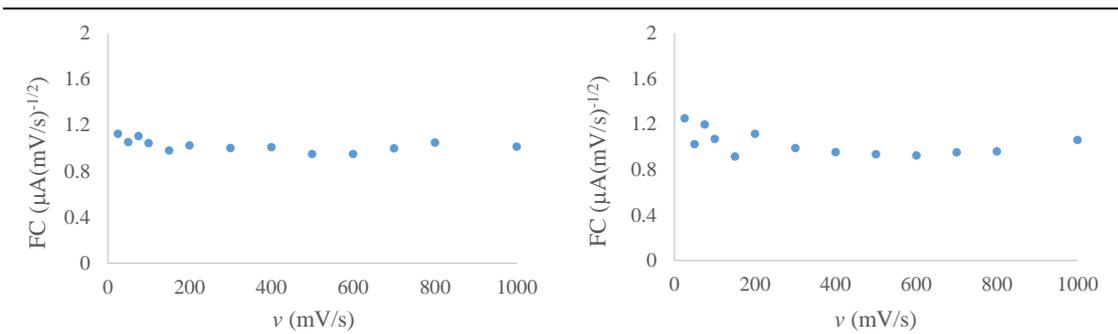


Figura 3.17. Comportamiento de la FC con la velocidad de barrido en *PrSeCN*, procesos I_c (izq.) y II_c (der.)

Una herramienta práctica que se puede estimar computacionalmente es la energía de disociación de enlace (EDE). Esta energía de disociación se puede relacionar con el potencial según el modelo de Marcus-Hush [193], donde la barrera del proceso depende de la disociación del enlace y de la energía de reorganización λ_0 y tiene la forma:

$$\Delta G_0^\ddagger = \frac{EDE + \lambda_0}{4}$$

Al observar los valores, se aprecia que la ruptura del enlace $H_2C-SeCN$ necesita una energía moderada (55-58 Kcal/mol), mientras que la ruptura $Se-CN$ cuesta más (aprox. 82 Kcal/mol). Las estimaciones de las EDE y los E_{PC} obtenidos concuerdan, además de reforzar la asignación de las señales, ofrecen una estimación de la fuerza de estos enlaces. La diferencia en la fuerza de los enlaces es de casi 30 Kcal (aprox. 650 mV), sin embargo, la diferencia en los potenciales es apenas de 300 mV (aprox. 14 kcal). Esta diferencia se compensa con la interacción carga-dipolo entre el radical $RSe\cdot$ y el anión $^-\dot{C}N$ generados, dicha interacción es que favorece la ruptura [192].

El compuesto *EtSeCN* presenta solo una onda de reducción (I_c) en el sentido catódico y una señal quasireversible (II'_A/II'_C) en potenciales positivos. La señal II no aparece cuando se hace un barrido catódico por lo que se presume que la especie generada en la reducción del compuesto es la que se oxida en el proceso II . De los compuestos anteriores se sabe que en la primera onda de reducción se rompe el enlace H_2C-Se y se genera el anión $^-\dot{SeCN}$, este anión a su vez tiene la capacidad de oxidarse para generar selenocianógeno, $(SeCN)_2$ [194]. Para confirmar la presencia del $^-\dot{SeCN}$ se adicionó una pequeña cantidad de $KSeCN$ a la celda electroquímica y se obtuvo un voltamperograma que se comparó con el original, el resultado indica la presencia del anión y se muestra en la Figura 3.18.

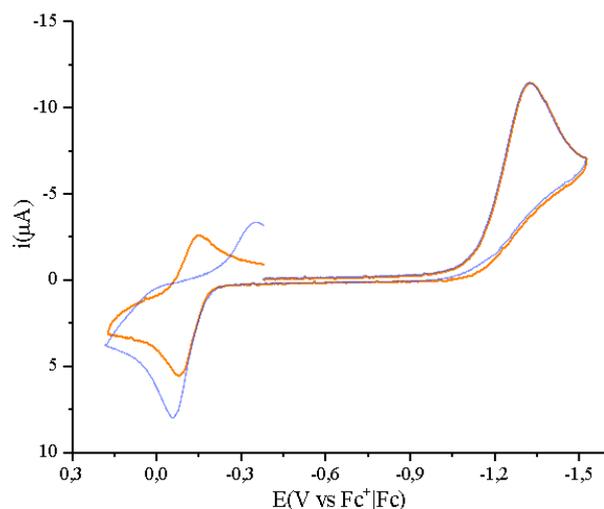


Figura 3.18. Voltamperogramas de *EtSeCN* (—) 0.001 M en DMSO 0.1 M of TBAPF₆ con electrodo de Pt, $v=0.1$ V/s y en las mismas condiciones con la adición de KSeCN (—)

En el voltamperograma, la señal debida a la ruptura del enlace Se-CN no se aprecia, esto puede ser debido a la alta EDE (96.4 Kcal/mol), mayor por 14 Kcal que la de sus congéneres, ya que la interacción radical-anión (aprox. 2.3 Kcal/mol [192]) no puede ser compensada. En este aspecto, se adquirió otra pista en el cálculo de la EDE. La optimización del NC-Se-CH₂-CH₂· (Figura 3.19) indica que éste dismuta en etileno y ·SeCN en un proceso muy similar al observado para el 1,2-diselenoetano en la síntesis del *BPSe*. Este resultado sugiere que la primera ruptura provoca la descomposición del compuesto. Ya sea por descomposición o por el costo de disociación, la ruptura de la unión Se-CN, no se lleva a cabo.

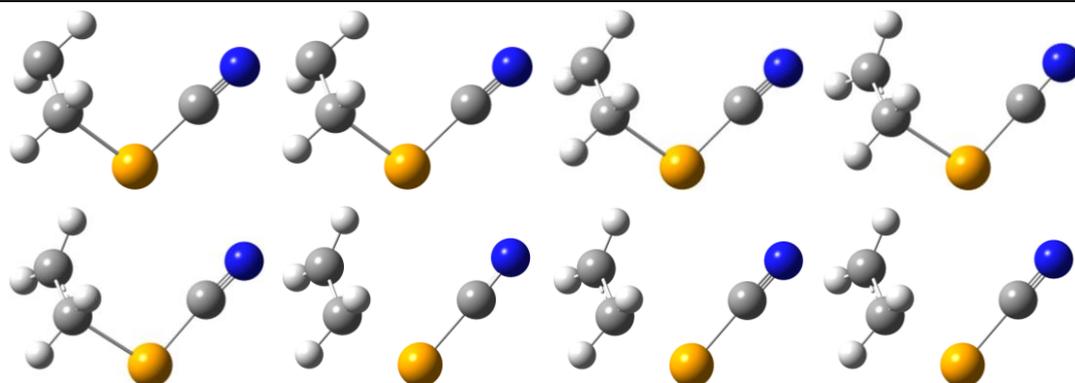
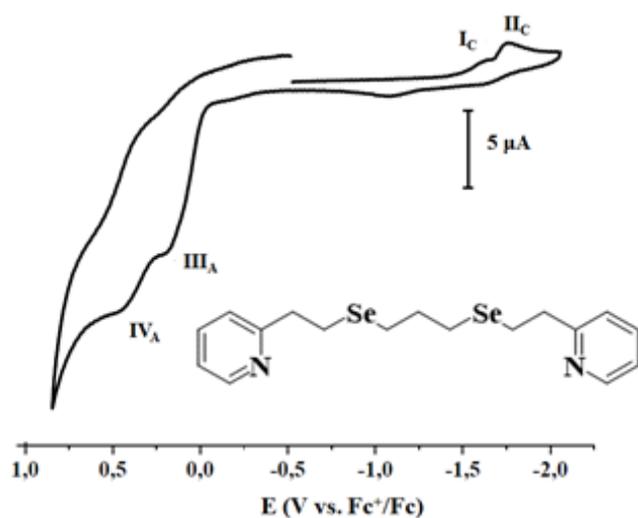


Figura 3.19. Primeros pasos de optimización del radical NCSe-(CH₂)₂·
(arriba: 1-4, abajo: 5-8)

En la Tabla 3.9 se presenta el voltamperograma del $BP3Se_2$ (en los anexos se encuentran los respectivos para $BPSe$ y $BP4Se_2$). En sentido catódico se visualizan picos irreversibles debidos a la ruptura del enlace C-Se. A potenciales positivos se visualizan ondas irreversibles de oxidación con una gran intensidad de corriente, asociados con las oxidaciones de 2 y 4e- típicas de los selenocompuestos [194,196]. $BP3Se_2$ y $BP4Se_2$ presentan dos reducciones (I_C/II_C), mientras que $BPSe$ solo una (I_C). En este último ambas rupturas son iguales, en cambio en $BP4Se_2$ y $BP3Se_2$, dos escisiones son posibles. La primera ruptura (Se- C_I) genera un radical etilpiridina $Pi(CH_2)_2^{\cdot}$ y un anión RSe^- . La segunda ruptura (Se- C_{II}) forma el anion selenoetilpiridina $Pi(CH_2)_2Se^-$ y un radical centrado en carbono R^{\cdot} . Como en el caso anterior, las EDE concuerdan con los potenciales redox e indican que se favorece la generación de $Pi(CH_2)_2^{\cdot}$ como lo habían revelado los experimentos de EM-IE. Los procesos de oxidación presentan potenciales de pico muy cercanos y un comportamiento similar entre los tres compuestos, es decir una intensidad de corriente elevada indicando un gran número de electrones involucrados.

Tabla 3.9. Voltamperograma de 0.001 M $BP3Se_2$ en 0.1 M $TBAPF_6$ en DMSO. Electrodo de Pt, $v=0.1V/s$, barrido catódico



Compuesto	E_{P,I_C} (V vs Fc^+/Fc)	BDE_{C_I-Se} ($kcal\ mol^{-1}$)	E_{P,II_C} (V vs Fc^+/Fc)	$BDE_{C_{II}-Se}$ ($kcal\ mol^{-1}$)
$BPSe$	N. O.	---	-1.75	45.1
$BP3Se_2$	-1.66	44.2	-1.78	46.2
$BP4Se_2$	-1.69	45.5	-1.82	48.1

3.5. Síntesis de los compuestos de coordinación de rutenio

Los compuestos mixtos se sintetizaron en una serie de tres pasos. La primera reacción comprende la formación del compuesto diclorotristrifenílfosfinarutenio(II) $[\text{RuCl}_2(\text{P}\Phi_3)_3]$ mediante modificaciones al proceso sintético reportado anteriormente [155]. Con las modificaciones se logró aumentar el rendimiento de la reacción (95%) y la pureza del producto (96%) a la vez que se redujeron tanto el tiempo de reacción como los pasos de purificación. En el segundo paso de síntesis se formó el compuesto de coordinación de rutenio con el ligante BP3Se_2 . Se utilizó una metodología de síntesis similar al reportado para los análogos de azufre [155]. Las modificaciones se realizaron debido a la baja estabilidad de los compuestos selenados, se utilizó THF como disolvente y atmósfera de nitrógeno para evitar la descomposición del selenoéter. Los tiempos de reacción ofrecen buenos rendimientos (60%) y un producto puro (97.5%) y estable en condiciones ambientales. La caracterización (véase la sección 3.6.2) de este compuesto sugiere una fórmula molecular $[\text{Ru}(\text{BP3Se}_2)(\text{P}\Phi_3)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$.

Los compuestos mixtos se formaron adicionando el ligante O-O al compuesto obtenido en el paso anterior. Las condiciones de reacción fueron similares a las análogas para el compuesto $[\text{Ru}(\text{pdt})(\text{acac})]\text{Cl}$ [156] solo con la implementación de una atmósfera inerte. Al igual que en los compuestos de Ru-pdto, se esperaba que la trifenílfosfina se sustituyera por el ligante bidentado, sin embargo, se mantiene unida al centro metálico. Las condiciones de la reacción ofrecen rendimientos bajos (15-10%), sin embargo, la pureza de los compuestos es aceptable (90-94%). La fórmula general de estos compuestos es $[\text{Ru}(\text{BP3Se}_2)(\text{O-O})(\text{P}\Phi_3)]\text{Cl}\cdot x\text{H}_2\text{O}$, donde $x=3, 0, 1$ para O-O= *acac*, *tfa* y *hfa* respectivamente.

En las reacciones del compuesto $[\text{Ru}(\text{P}\Phi_3)_3\text{Cl}_2]$ con los ligantes BP4Se_2 y BPSe se obtienen siempre los mismos productos, un compuesto organometálico de Ru(III) y 2-etilpiridina (2EP) de fórmula $[\text{Ru}(\text{2EP})(\text{P}\Phi_3)\text{Cl}_2]$, la trifenílfosfina y el selenuro de trifenílfosfina ($\text{Se}=\text{P}\Phi_3$). Se presume que esta reacción es una adición oxidante. Vale la pena resaltar que las condiciones fueron exactamente las mismas que para el ligante BP3Se_2 sin embargo, la reactividad de estas moléculas es diferente. De este tipo de reacciones existen un par de ejemplos, en compuestos de rutenio con ligantes selenados en la literatura [127,128] y se analizarán más adelante en la sección 3.8.

3.6. Caracterización de los compuestos de coordinación de rutenio con el ligante $BP3Se_2$.

Los compuestos de coordinación se caracterizaron con distintas técnicas. En el capítulo anterior (sección 2.3) se describió la caracterización primaria. Los compuestos presentados aquí son diamagnéticos. En esta sección se revisará la parte complementaria que consiste principalmente en técnicas espectroscópicas y conductividad y hará por el tipo de compuestos.

3.6.1. Materia prima de rutenio diclorotristrifenílfosfinarutenio(II) $[Ru(P\Phi_3)_3Cl_2]$

La caracterización del compuesto se ha reportado ampliamente desde su síntesis por Vaska, Ibers y Wilkinson [197,198]. Para los objetivos del presente trabajo, sólo se realizaron pruebas para identificar al compuesto. La caracterización se hizo mediante análisis elemental, punto de fusión, conductividad y espectrometría de infrarrojo y resonancia magnética nuclear de 1H y ^{13}C .

En la Figura 320 se muestra el espectro del compuesto en cuestión. Las señales son debidas a las vibraciones en el ligante trifenílfosfina.

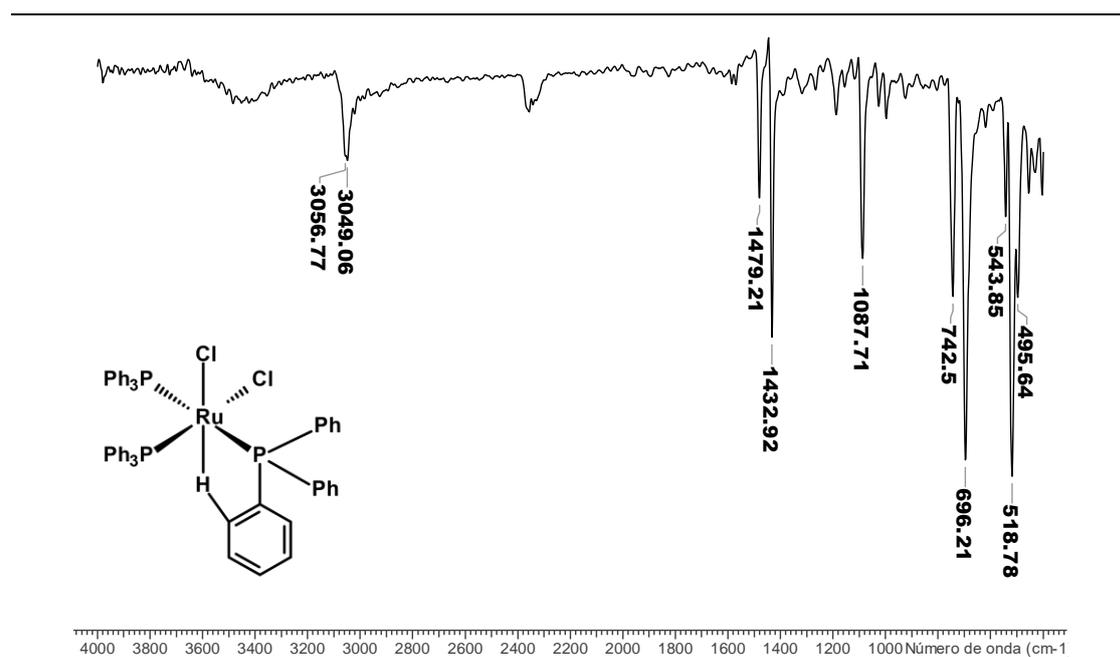


Figura 3.20. Espectro FT-IR de $[Ru(P\Phi_3)_3Cl_2]$ en pastilla de KBr

En la zona alrededor de 3050 cm^{-1} se observan señales que son atribuidas al estiramiento (ν_s) de los enlaces $=\text{C-H}$. Las señales cercanas a 1450 cm^{-1} son debidas a las ν_s de los enlaces C=C . Las señales en 1087 (ν_s Ar-P), 696 (ν_s C-P) y 518 cm^{-1} (ν_{as} C-P, as: estiramiento asimétrico) son debidas a las vibraciones de los enlaces entre el carbono y el fósforo. Todas estas señales se presentan desplazadas respecto a las análogas en el ligante libre debido a la coordinación con el ligante [199].

La conductividad se determinó en una disolución 10^{-3} M del compuesto en metanol a una temperatura de $25\text{ }^\circ\text{C}$. La medida de este parámetro arrojó un valor de $4.2\text{ }\mu\text{S}$. En este mismo disolvente, los compuestos con una relación electrolítica 1:1 presentan un intervalo de conductividad entre $80\text{-}115\text{ }\mu\text{S}$ [200]. La magnitud de la conductividad es muy baja, lo que nos indica que, en disolución, este sistema se comporta como un no electrolito. Esto es congruente con la fórmula molecular obtenida.

En la espectroscopia de resonancia magnética nuclear se realizaron experimentos de protón (RMN- ^1H , Figura 3.21) y de carbono 13 (RMN- ^{13}C , Figura 3.22).

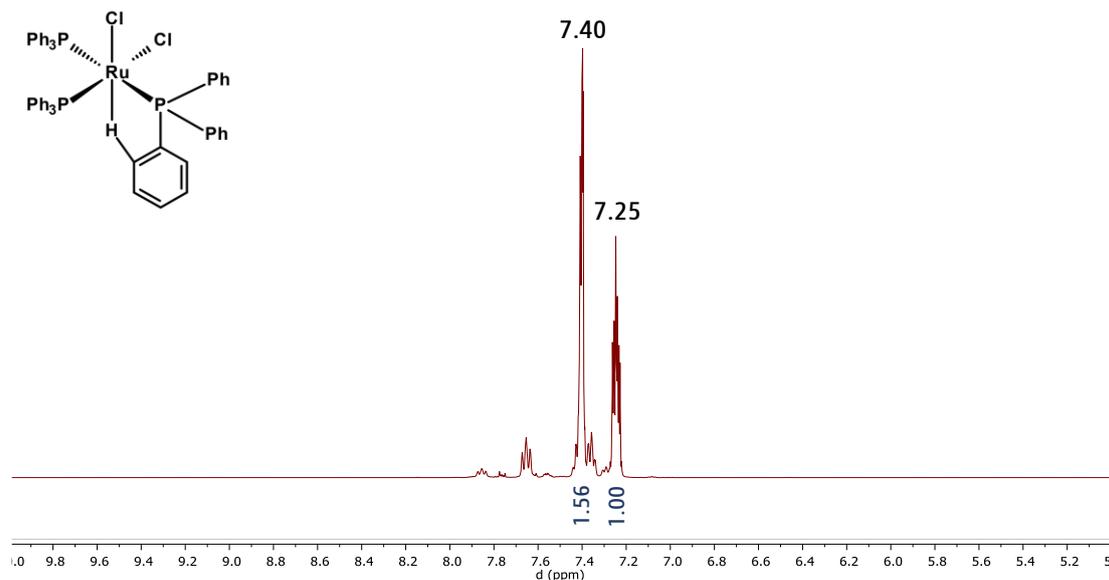


Figura 3.21. Espectro RMN- ^1H de $[\text{Ru}(\text{P}(\text{Ph})_3)_2\text{Cl}_2]$ en CDCl_3

El espectro del ligante libre presenta solo una señal en los diferentes experimentos disponibles en las bases de datos [201]. El espectro del compuesto RMN- ^1H presenta dos multipletes alrededor de 7.25 y 7.40 ppm, mientras que la molécula libre presenta solo una señal en 7.25 ppm. Los datos de la integración indican que la señal a menores ppm es generada por los protones *orto* al átomo de fósforo y la señal en 7.40 ppm es debida a los protones *meta* y *para*. Se sugiere que las pequeñas señales alrededor de 7.6

ppm son generadas por impurezas de un compuesto de Ru^{IV} generado en la reacción de obtención del compuesto. La diferencia en las señales se debe a la coordinación del ligante al rutenio. El enlace al metal retira densidad electrónica lo que se ve reflejado en la desprotección de algunos protones de la trifenilfosfina, además de la diferenciación del entorno magnético que provoca la aparición de una señal adicional.

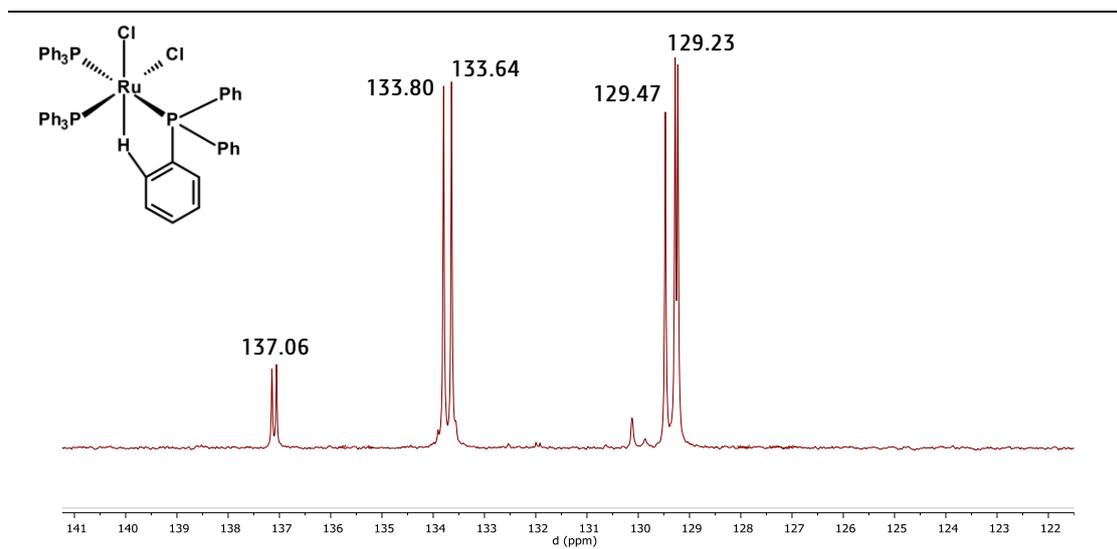


Figura 3.22. Espectro RMN-¹³C de [Ru(PΦ₃)₃Cl₂] en CDCl₃

En el espectro de ¹³C se aprecian tres grupos de señales distribuidas cerca de 129, 133 y 137 ppm. Resultado de la coordinación se observa una situación similar a la presentada para el espectro de protón. Es notable una diferenciación en las señales y una protección en las señales respecto a la señal de la trifenilfosfina libre (137.2 ppm).

Los datos presentados en la caracterización básica del [Ru(PΦ₃)₃Cl₂] muestran correspondencia con los resultados presentados en la literatura especializada. [197,198,202]

3.6.2. Compuesto [Ru(BP3Se₂)PΦ₃Cl]Cl

Como vimos en la introducción existe una cantidad limitada de información acerca de los compuestos de coordinación de rutenio con ligantes selenados. Igualmente, una caracterización primaria se presentó en la parte experimental en el capítulo anterior. Afortunadamente la composición de este tipo de compuestos permite una

caracterización profunda, sobre todo de tipo espectroscópico, esto permitió determinar su composición y estructura tridimensional.

En la Figura 3.23 se muestra el espectro de infrarrojo del compuesto. Afortunadamente, las bandas características de este compuesto pueden ser comparadas con la del compuesto $BP3Se_2$ libre, presentadas en la Tabla 3.2 (sección 3.2.1).

Los estiramientos simétricos del enlace $=C-H$ son observables en 3047 cm^{-1} . Entre 2850 y 2960 cm^{-1} se observan las bandas asignadas a la ν_s del enlace $C-H$ de las cadenas alifáticas del $BP3Se_2$. También se observan las bandas de la trifenilfosfina (descritas en el $[RuCl_2(P\Phi_3)]$). Las bandas de las vibraciones $C=C$ y $C=N$ (1479 y 1591 cm^{-1}) aparecen en la misma región, pero desplazadas 6 cm^{-1} . Por otro lado, las bandas originadas por la vibración del enlace $C-Se$ no pueden ser asignadas con precisión. En la región del espectro donde generalmente se ubican ($500-600\text{ cm}^{-1}$), están presentes una multitud de señales que dificultan su identificación. Dadas estas observaciones, la espectroscopía infrarroja no permite sugerir la coordinación del selenio al átomo de rutenio. Por último, la banda observada en 1727 cm^{-1} es un rastro de la acetona la que se purificó el material.

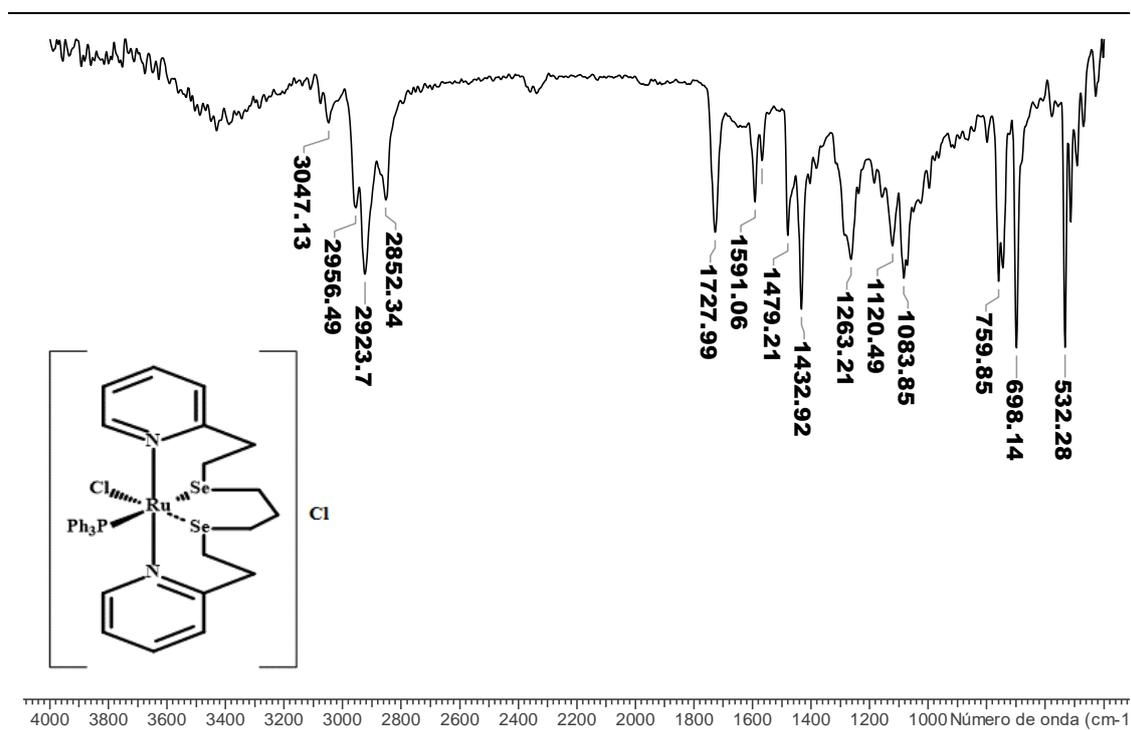


Figura 3.23. Espectro de infrarrojo del compuesto en $[Ru(BP3Se_2)P\Phi_3Cl]Cl$ pastilla de KBr

En disolución de metanol, el compuesto muestra una conductividad de $83.5\ \mu\text{S}$ para una concentración $1 \times 10^{-3}\text{ mol/L}$ de analito. Esta medida indica que, en estas condiciones, el

compuesto se comporta como un electrolito 1:1. El valor de la conductividad roza el límite inferior reportado para estas sales [200], lo que sugiere que un cloruro se encuentra coordinado y que la constante dieléctrica del metanol, no es lo suficientemente fuerte como para disociarlo.

Otra técnica de caracterización para estos compuestos fue la espectrometría de masas con ionización por bombardeo de átomos rápidos EM-FAB. El espectro obtenido se muestra en la Figura 3.24 y se indican algunos de los fragmentos identificados.

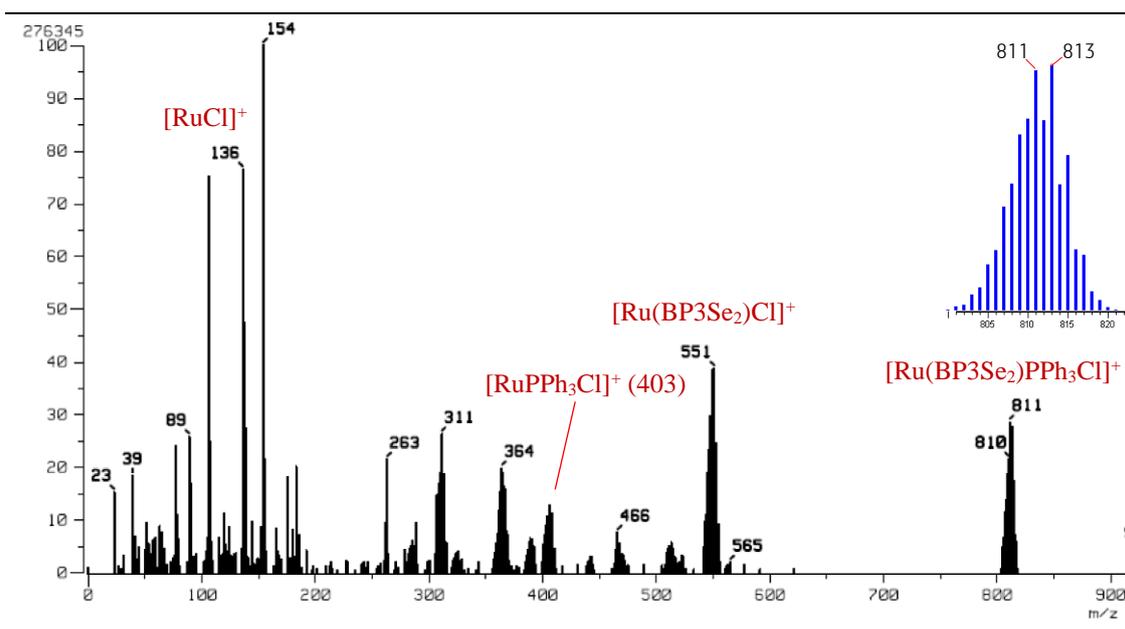


Figura 3.24. Espectro de masas FAB de $[\text{Ru}(\text{BP}_3\text{Se}_2)\text{P}\Phi_3\text{Cl}]\text{Cl}$

En el espectro, el pico base [I] se encuentra en un $m/z= 154$ corresponde a la matriz de alcohol nitrobenfílico. Los picos centrados en una relación $m/z= 811$, corresponde al catión $[\text{Ru}(\text{BP}_3\text{Se}_2)\text{P}\Phi_3\text{Cl}]^+$, [M]. En la esquina superior derecha se encuentra la simulación de la señal. Como en el caso de los ligantes, los picos isotópicos son influenciados por la abundancia natural de las especies de selenio [183], empero, los isótopos de rutenio [203] también tienen una contribución importante. Esta señal presenta una abundancia relativa de aproximadamente un tercio de [I]. Las señales ubicadas en las regiones $m/z= 551$ [M-260], 403 [M-408] y 136 [M-675] corresponden a los cationes generados por la pérdida del BP_3Se_2 , la trifenilfosfina y ambos ligantes respectivamente.

Desafortunadamente no se obtuvieron cristales de los compuestos de coordinación, por ello, sus geometrías y su conectividad atómica, no se determinaron con experimentos de

difracción de rayos X. No obstante, se echó mano de la caracterización disponible para proponer las estructuras de los complejos. La propuesta de la estructura del compuesto $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)\text{P}\Phi_3\text{Cl}]\text{Cl}$ se presentó en la Figura 20 y se realizó principalmente por el análisis de los espectros obtenidos con experimentos de resonancia magnética nuclear. Adicionalmente se realizaron cálculos computacionales (sección 3.9.1) para saber si la estructura propuesta es una conformación estable. En la Figura 3.25 se presentan los espectros RMN ^{31}P y ^{77}Se del compuesto de coordinación.

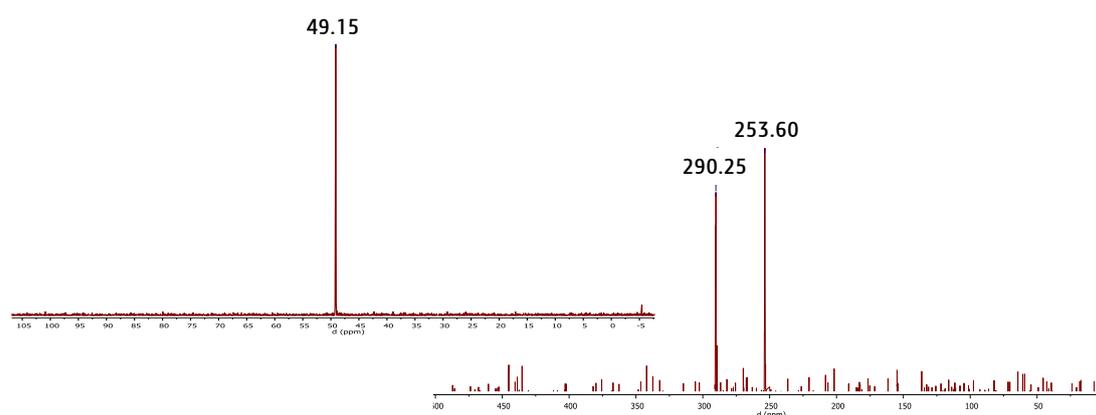


Figura 3.25. Espectros RMN- ^{31}P (izq.) y ^{77}Se (der.) de $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)\text{P}\Phi_3\text{Cl}]\text{Cl}$ en CDCl_3

Es conocido que la trifenilfosfina libre presenta un desplazamiento químico negativo con valores que dependen del disolvente donde se mide, en el caso del CDCl_3 es de aproximadamente -5 ppm [204]. Es de esperarse que al formar el enlace dativo $\text{M}\leftarrow\text{P}\Phi_3$, aumente la valencia del fósforo y haya una desprotección del mismo aumentando el desplazamiento químico.

En este caso hay un desplazamiento hacia el bajo campo del espectro de poco más de 50 ppm reflejando la formación del enlace Ru-P y la estabilidad del mismo. Basta comparar con el $\text{O}=\text{P}\Phi_3$ que presenta una señal centrada en 30 ppm [205].

En el espectro RMN de ^{77}Se se pueden observar dos señales centradas en 253 y 290 ppm, desplazamientos químicos similares han sido observados en otros complejos con ligantes selenados [206,207]. Con respecto al $\text{BP}3\text{Se}_2$ libre se aprecian desplazamientos hacia campo bajo de 93 y 130 ppm respectivamente. Primero, la aparición de dos señales indica que ambos átomos de selenio se encuentran en ambientes magnéticos diferentes. Segundo, ambas señales están desplazadas respecto al $\text{BP}3\text{Se}_2$ libre. La magnitud del desplazamiento indica una desprotección en ambos átomos, esta deficiencia electrónica puede ser explicada por la formación del enlace de coordinación Ru-Se. Uno de los

átomos de selenio experimenta una desproyección mayor y esto se puede explicar si se asume que el BP3Se₂ se enlaza de la misma forma que el *pdt* al rutenio en el compuesto [Ru(*pdt*)PΦ₃Cl]Cl [155]. En la estructura propuesta, uno de los átomos de selenio está *trans* a un átomo de cloro muy electronegativo que retira densidad electrónica, desprotegiéndolo y generando la señal a más bajo campo. El segundo átomo de selenio se encuentra *trans* a un átomo de fósforo menos electronegativo y por ello se ubica a menores ppm del espectro. El compuesto tiene una geometría y una esfera de coordinación similar al compuesto análogo de azufre. El ligante BP3Se₂ se enlaza tetradentadamente como donador N₂Se₂, completan la esfera de coordinación un cloruro y una molécula de trifenilfosfina (Figura 3.26).

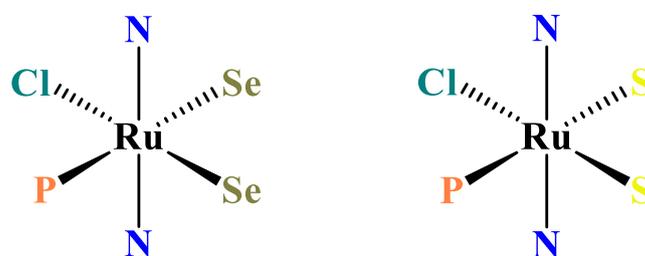


Figura 3.26. Geometría y esfera de coordinación de [Ru(BP3Se₂)ClPΦ₃]⁺ (izq.) y [Ru(*pdt*)ClPΦ₃]⁺ (der.)

Como se analizó anteriormente, la asimetría del compuesto genera señales diastereotópicas (respecto al BP3Se₂ libre) en el espectro de ⁷⁷Se y en los experimentos de ¹H y ¹³C, ocurre la misma situación. En las Figuras 3.27 y 3.28 se aprecian los espectros mencionados. Debido a la complejidad de los espectros se presentan divididos en la parte alifática y aromática.

La asignación se realizó con experimentos COSY y HSQC presentados en los anexos y con la integración y multiplicidad de los experimentos de RMN-¹H. En este compuesto, algunos protones que en el ligante libre son idénticos, se dividen en dos señales, algunas de ellas presentan diferencias de hasta 2 ppm con una media de las diferencias de 1 ppm.

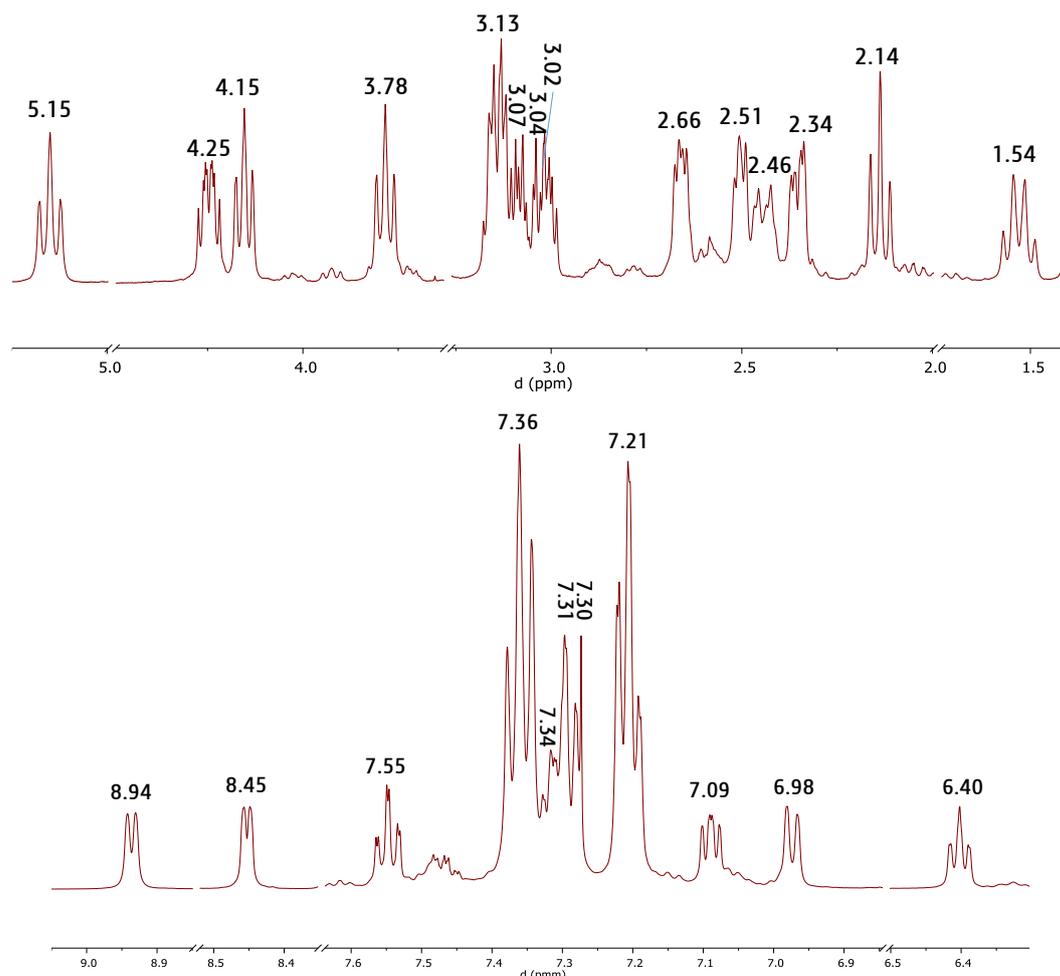


Figura 3.27. Espectro RMN- ^1H . Zona alifática (arriba) y aromática (abajo) de $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)\text{P}\Phi_3\text{Cl}]\text{Cl}$ en CDCl_3

Un comportamiento similar es apreciado en el espectro de RMN- ^{13}C . Las señales se desplazan y el número aumenta al doble respecto al $\text{BP}3\text{Se}_2$ libre. En la parte alifática se observan 7 señales y en la aromática 13, de estas últimas diez corresponden al $\text{BP}3\text{Se}_2$ y tres a la $\text{P}\Phi_3$. Las señales en 134 y 127 ppm son dobletes por la interacción de los núcleos de ^{13}C y ^{31}P con un valor de la constante $^1J_{\text{C-P}}$ de 35 Hz. De nueva cuenta, este valor indica la formación del enlace Ru-P, ya que, sin la coordinación, el acoplamiento en estos núcleos presenta valores negativos [208]

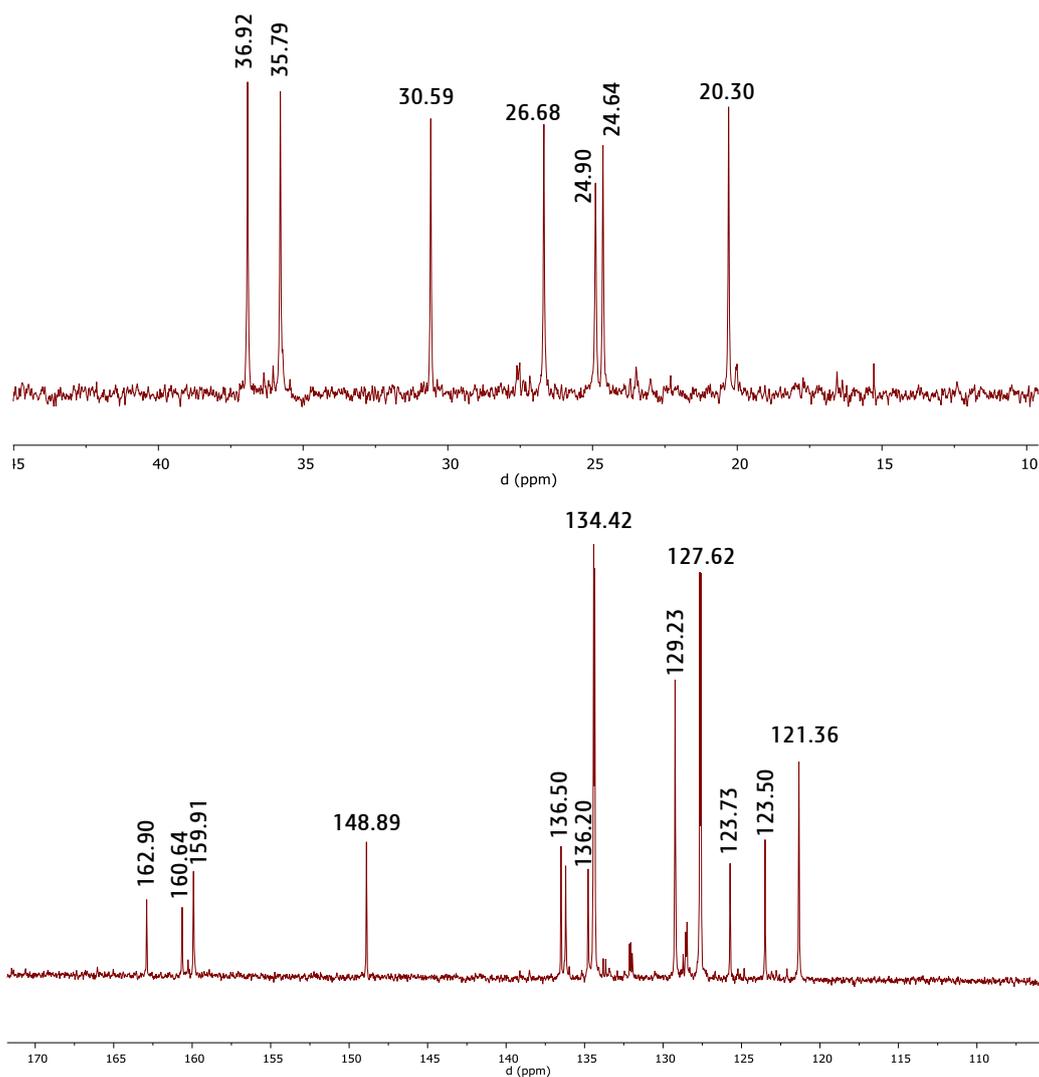
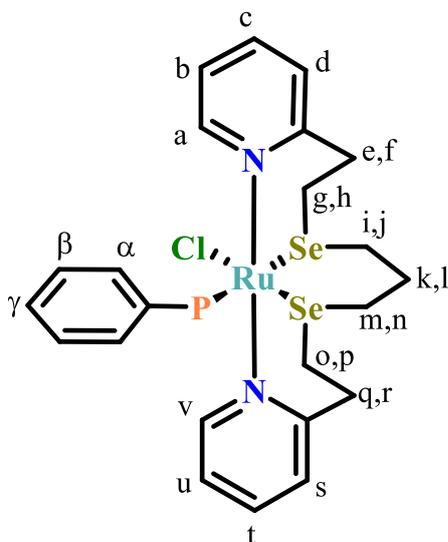


Figura 3.28. Espectro RMN- ^{13}C . Zona alifática (arriba) y aromática (abajo) de $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)\text{P}\Phi_3\text{Cl}]\text{Cl}$ en CDCl_3

Como en el experimento protón, en espectro de carbono 13 se observan diferencias de hasta 16 ppm en átomos de carbono similares. Los que más “resienten” el cambio en el ambiente magnético son los adyacentes a los átomos de selenio (o,p y g,h). Debido al enlace de coordinación, son estos metilenos los que mayor desplazamiento presentan respecto a la molécula libre. De acuerdo con la descripción anterior, en las Tablas 3.10 y 3.11 se presentan las asignaciones de las señales de los espectros de proton y carbono.

Tabla 3.10. Datos de desplazamiento químico (d), integración (I), multiplicidad (M) y constantes de acoplamiento (J_{xy}) del compuesto $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)\text{ClP}\Phi_3]\text{Cl}$ en NMR^{-1}H

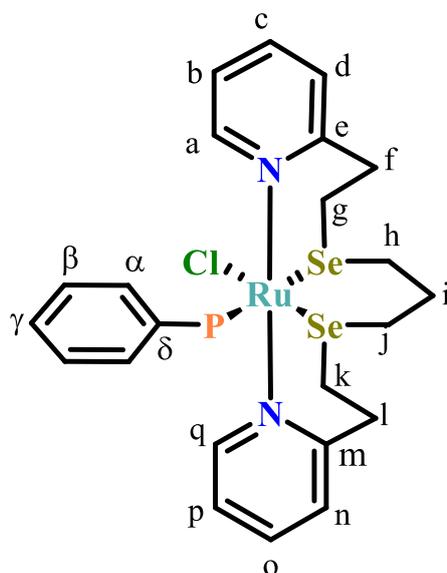


Nota: Por claridad se omitieron dos anillos bifenilo y el anión

Señal	d (ppm)	I (#H)	M	J_{xy} (Hz)	Señal	d (ppm)	I (#H)	M	J_{xy} (Hz)
a	8.94	1	<i>dd</i>	6.1, 1.6	n	4.15	1	<i>dd</i>	12.0, 9.7
b	6.40	1	<i>ddd</i>	6.7, 6.1, 1.7	o	2.13	1	<i>td</i>	13.0, 1.7
c	7.34	1	<i>m</i>	---	p	2.35	1	<i>ddd</i>	15.3, 5.8, 1.7
d	6.98	1	<i>dd</i>	7.6, 1.7	q	3.14	1	<i>dd</i>	13.0, 5.8
e	3.02	1	<i>m</i>	---	r	5.15	1	<i>ddd</i>	15.3, 13.0, 2.4
f	4.25	1	<i>ddd</i>	11.9, 9.5, 6.6	s	7.31	1	<i>m</i>	---
g	3.04	1	<i>m</i>	---	t	7.55	1	<i>td</i>	7.7, 1.9
h	3.07	1	<i>m</i>	---	u	7.09	1	<i>td</i>	7.7, 4.9
i	2.65	1	<i>dd</i>	10.4, 5.6	v	8.45	1	<i>dd</i>	4.9, 1.9
j	3.78	1	<i>ddd</i>	12.8, 10.5, 1.9	α	7.36	6	<i>td</i>	7.5, 2.0
k	2.44	1	<i>dd</i>	10.4, 2.0	β	7.21	6	<i>t</i>	7.5
l	1.51	1	<i>ddd</i>	10.5, 5.6, 2.0	γ	7.30	3	<i>m</i>	---
m	2.50	1	<i>dd</i>	12.0, 7.0	---	---	---	---	---

s, singulete, *d*: doblete, *t*: triplete, *dd*: doble de dobles, *td*: triplete doble, *ddd*: doble de dobles de dobles, *m*: multiplete

Tabla 3.11. Datos de desplazamiento químico (d) y constantes de acoplamiento (J_{xy}) para el compuesto $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{acac})\text{P}\Phi_3]\text{Cl}$ en RMN- ^{13}C



Señal	d (ppm)	Señal	d (ppm)	Señal	d (ppm)	Señal	d (ppm)	
a	159.94	f	30.59	k	20.30	p	121.34	
b	121.34	g	36.92	l	35.79	q	148.89	
c	136.20	h	24.64	m	162.90	α	129.23	
d	125.73	i	26.68	n	123.50	β	127.62	
e	160.64	j	24.90	o	136.50	γ	134.42	
$^1J_{\text{C}(k)\text{-Se}}$: 125, $^1J_{\text{C}(h)\text{-Se}}$: 90, $^1J_{\text{C}(j)\text{-Se}}$: 85, $^1J_{\text{C}(g)\text{-Se}}$: 110, $^2J_{\text{C}(\alpha)\text{-P}}$: 43 y $^1J_{\text{C}(\delta)\text{-P}}$: 45 Hz							δ	134.77

3.6.3. Complejos mixtos $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{O-O})(\text{P}\Phi_3)]\text{Cl}$; O-O: *acac*, *tfa* y *hfa*

En esta sección se aborda la síntesis y caracterización de los complejos mixtos. De inicio se describe el complejo derivado de *acac* para posteriormente estudiar los efectos de la adición de grupos fluorados del *tfa* y *hfa* en los resultados obtenidos.

Las reacciones de síntesis de los tres compuestos ocurrieron de la misma forma. Se obtuvieron rendimientos bajos (20-30%) en los tres casos. Los compuestos tienen tonalidades que van del amarillo (*acac*) al naranja (*hfa*). Una caracterización previa se mostró en la sección experimental de este trabajo.

Existen informes sobre un compuesto con fórmula $[\text{Ru}(\text{pdt})\text{acac}]\text{Cl}$ [58,156]. En este complejo, el *pdt* (análogo azufrado del $\text{BP}3\text{Se}_2$) actúa como un ligante tetradentado, las dos piridinas se unen en posiciones *trans* y los átomos de azufre en posiciones *cis*,

el *acac* ocupa las posiciones restantes. Esta conformación se conoce como *cis-α* [209]. La síntesis de este compuesto se resume en la ecuación (1).



La forma de enlazarse del *pdto* al rutenio y el efecto quelato del acetilacetonato provocan la sustitución de ambos ligantes monodentados. Existen reportes de distintos compuestos del *pdto* con otros metales [58] donde siempre sucede esta sustitución. Sin embargo, en los compuestos con el ligante selenado *BP3Se₂*, esta situación no se presenta. La caracterización indica que esta síntesis produce compuestos donde la $\text{P}\Phi_3$ permanece coordinada y sólo se sustituye el ligante cloro, como se representa en la ecuación 2.



En la Figura 3.29 y en los anexos de este trabajo se incluyen los espectros de infrarrojo de estos compuestos, adicionalmente en la Tabla 3.12 se resumen las vibraciones más importantes y sus respectivas asignaciones.

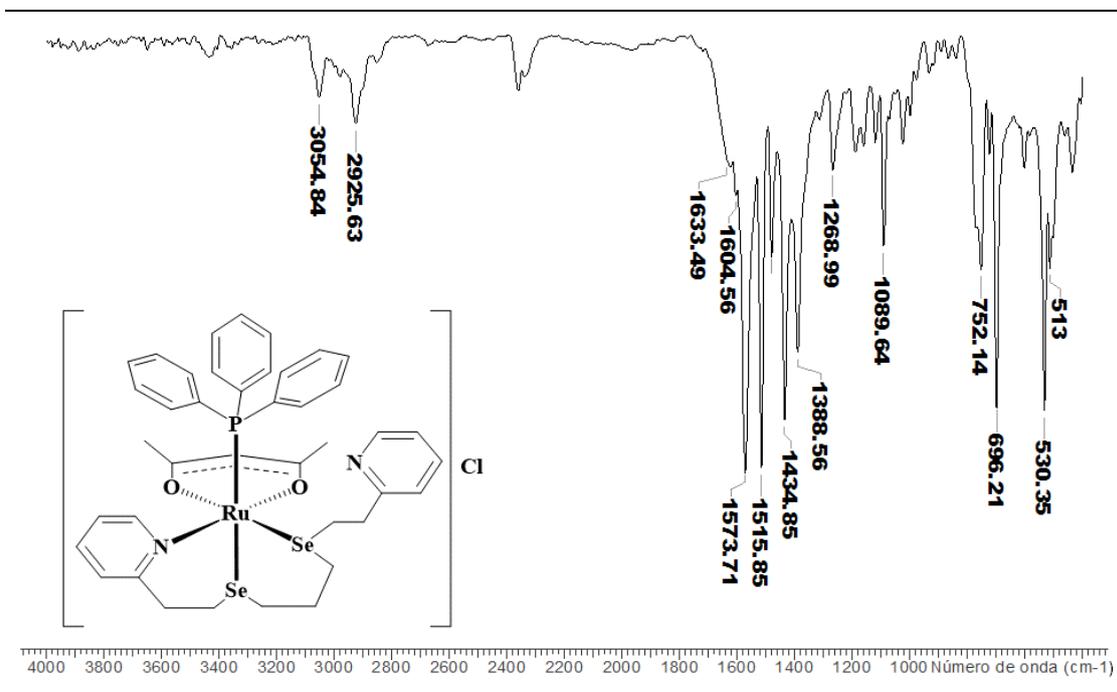


Figura 29. Espectro IR de $[\text{Ru}(\text{BP3Se}_2)(\text{acac})\text{P}\Phi_3]\text{Cl}$ en pastilla de KBr

Como puede observarse, los espectros tienen las bandas asociadas a las vibraciones de los enlaces de la trifenilfosfina. Estas bandas están desplazadas respecto a la $P\Phi_3$ libre lo cual sugiere la unión al metal. Así mismo se observan las bandas de los estiramientos C-F, C=O y la vibración de estiramiento en el plano de los ligantes bidentados. El desplazamiento respecto a las moléculas O-O libres [210]. La semejanza con otros complejos con este tipo de ligantes [211] da cuenta de la coordinación al rutenio. Adicionalmente, se observan las bandas del $BP3Se_2$, por ejemplo, las bandas C=N, se encuentra desplazada, lo que sugiere el enlace al rutenio.

Tabla 3.12. Frecuencias de vibración en el IR de $[Ru(BP3Se_2)(O-O^*)P\Phi_3]Cl$

Vibración	<i>acac</i>	<i>tfa</i>	<i>hfa</i>
-C-H (ν_s)	2925, 1434	2923, 1436	2935, 1438
=C-H (ν_s)	3072	3055	30601
C=O (ν_s)	1573	1608	1610
C=N (ν_s)	1515	1541	1548
C=C (ν_s)	1481	1477	1475
C-P	530, 691, 1089	525, 699, 1089	530, 696, 1091
C-F (ν_s)	---	1256, 1203	1257, 1213
C-H (ν_{sp})	1157	1156	1149

* Sólo se colocó el ligante bidentado pero se entiende que se trata del compuesto mixto

El efecto de los sustituyentes electroattractores es apreciable en la frecuencia de vibración del grupo carbonilo. En esta, la masa reducida tiene una relación directa con la energía de la vibración [211] de acuerdo con lo esperado. En este punto vale la pena preguntarse sobre la conformación del complejo. Si los ligantes utilizaran completamente su denticidad, el metal central tendría un número de coordinación de 7, lo cual en rutenio es raro. En general los compuestos de este metal poseen un número de coordinación de 6 y forman conformaciones preferentemente octaédricas. Con la caracterización adicional se resolverán las dudas que surgen a este respecto y a la estructura propuesta.

Los compuestos presentan una conductividad de 85.1, 100.4 y 125.3 μS en disoluciones 10^{-3} mol/L para los derivados de *acac*, *tfa* y *hfa* respectivamente, cuando se utiliza metanol para disolverlos. Estas mediciones indican que los compuestos se comportan como electrolitos 1:1 en este disolvente. El análogo con mayor grado de fluoración

rebase por algunas unidades el límite establecido [200], sin embargo, no llega a comportarse como un electrolito 1:2, cuyo intervalo está establecido entre 160 y 220 μS . Los espectros de masas de estos compuestos se presentan a continuación. La técnica de ionización utilizada fue FAB^+ debido que la técnica de impacto electrónico presenta inconvenientes por la preparación de la muestra y la masa molecular (>850 Da) de los compuestos. En los espectros se analizan el ion molecular detectado, así como algunas de las fragmentaciones encontradas.

En la Figura 3.30 se muestra el ion molecular $[\text{M}]$ del compuesto $[\text{Ru}(\text{BP3Se}_2)(\text{acac})\text{P}\Phi_3]\text{Cl}$. Se encuentra en una relación m/z de 875 y corresponde al catión complejo. Tiene una intensidad relativa de 72% lo que indica que es un fragmento estable. Los picos isotópicos de $[\text{M}]$ concuerdan con lo calculado (mostrado en la esquina superior izquierda de la imagen). Al igual que en los ligantes, la forma de estos picos se ven influenciado por las especies de selenio, es decir, son evidentes las señales en $[\text{M}-2]$ $[\text{M}+2]$ y $[\text{M}+4]$. También, el centro metálico con sus isótopos más abundantes $[212]$ (^{99}Ru , ^{100}Ru , ^{101}Ru , ^{102}Ru y ^{104}Ru) promueve el patrón obtenido.

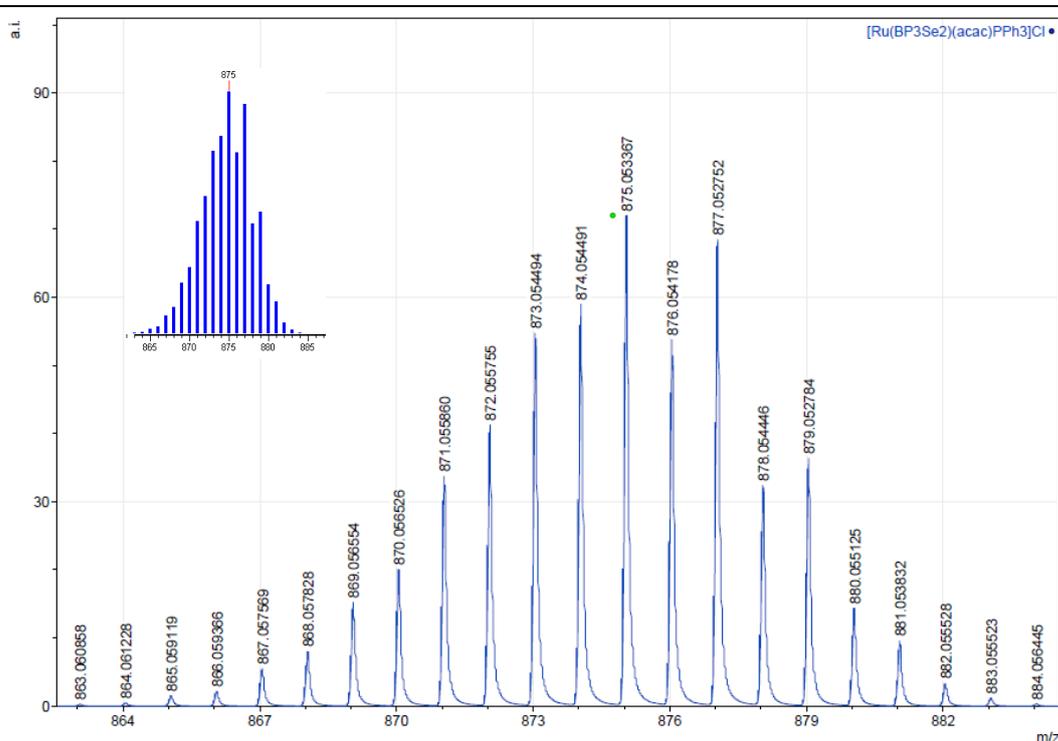


Figura 3.30. Ion molecular del compuesto $[\text{Ru}(\text{BP3Se}_2)(\text{acac})\text{P}\Phi_3]\text{Cl}$ obtenido por espectrometría de masas FAB^+ en CHCl_3 .

Otro fragmento importante se encuentra en una relación $m/z=613$ $[\text{M}-262]$ y se asocia con a la pérdida de la trifenilfosfina. Este pico tiene una abundancia relativa de 52%. El

pico base [I] de este espectro corresponde al fragmento $[\text{CH}_2\text{-C(O)-CH}_3]^+$ en $m/z=57$ y es debido a la fragmentación del ligante *acac*.

Los iones moleculares de los derivados del *hfa* y *tfa* se pueden encontrar en los anexos de este mismo capítulo. Presentan el mismo patrón isotópico, aunque desplazados en $m/z=929$ [M] y 984 [M+1], respectivamente. La abundancia relativa de las señales disminuye drásticamente a cerca del 20% (22%-*tfa*, 17%-*hfa*) indicando una disminución en la estabilidad de los fragmentos. En estos espectros se encontró el pico [M-263] correspondiente a la pérdida de la trifenilfosfina [M-262], en su lugar se observan fragmentos en la zona de $m/z=775$ correspondientes a la pérdida de un electrón y el ligante bidentado para generar la especie radical-catión $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)\text{P}\Phi_3]^+$. Así mismo, en ambos casos el pico base se encuentra en $m/z=154$ y es debido a la matriz de alcohol nitrobenílico.

La RMN ayudó a dilucidar la conformación de los complejos y la manera en que los ligantes se unen al metal. Con estos resultados y el análisis de computacional de los isómeros (realizado por TDF) se propuso la geometría indicada en la figura 3.31, al pie del espectro IR. Se discutirán primero los resultados del compuesto derivado del *acac* y se comentarán las diferencias con los compuestos con sustituyentes halogenados.

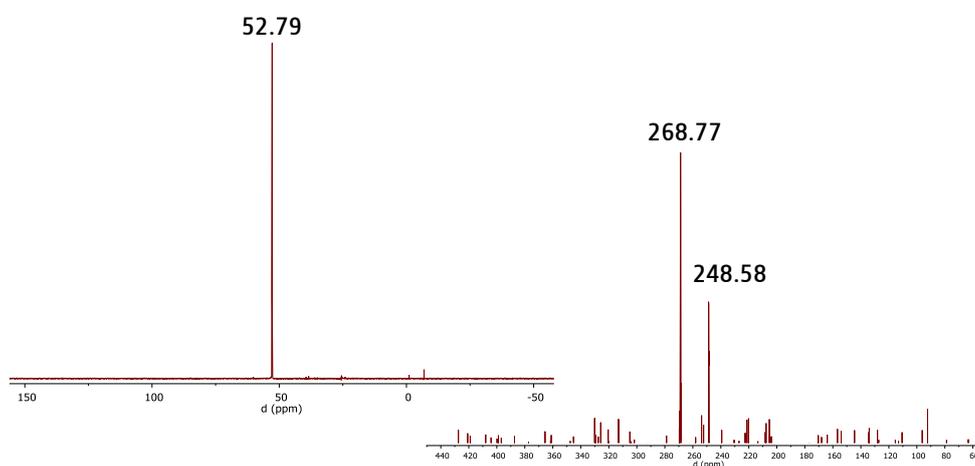


Figura 31. Espectros RMN- ^{31}P (izq.) y ^{77}Se (der.) de $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{acac})\text{P}\Phi_3]\text{Cl}$ en

Como en $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)\text{P}\Phi_3\text{Cl}]\text{Cl}$, la trifenilfosfina se encuentra desplazada hacia valores positivos del campo, evidenciando la unión de ésta al centro metálico. En el espectro de ^{77}Se se vuelven a observar dos señales, una en 268 y otra en 248 ppm. El desplazamiento respecto al ligante libre nos indica la coordinación de ambos átomos de selenio que además se encuentran en diferentes entornos químicos. Comparando estos valores con

los obtenidos para el compuesto $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)\text{P}\Phi_3\text{Cl}]\text{Cl}$, una de ellas se mantiene casi en la misma posición y otra se desplaza poco más de 20 ppm a campo alto. Una explicación a esto es que la señal en 248 corresponde a un átomo que está *trans* al P de la fosfina y por ello tienen casi el mismo desplazamiento químico ($\Delta d = 5\text{ppm}$). La señal en 268 ppm se debe al átomo de selenio que ahora se encuentra *trans* un átomo de oxígeno del donador bidentado. Este oxígeno, al ser menos electronegativo, no es capaz de causar la misma desprotección que el cloruro, esto deviene en una señal a campo alto, respectivamente.

Las asignaciones de los espectros RMN- ^1H y RMN- ^{13}C se realizaron con la ayuda de experimentos bidimensionales HSQC y COSY (Anexo). Al igual que en el compuesto $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)\text{P}\Phi_3\text{Cl}]\text{Cl}$, la asimetría del complejo $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{acac})\text{P}\Phi_3]\text{Cl}$ provoca diferencias en el entorno químico y por ende la visualización de átomos diastereotópicos. En las Figuras 3.32 y 3.33 se muestran los espectros, en las Tablas 3.13 y 3.14 se presenta un resumen de la asignación de las señales y la estructura propuesta para este complejo. En los anexos se presentan las figuras respectivas para los otros compuestos mixtos.

El espectro de RMN- ^1H muestra las señales debidas al *acac* como singuletes que integran para 3 y 1 átomos de hidrógeno. La señal en 5.23 ppm es debida al protón central y se encuentra a campo alto debido a la desprotección ocasionada por dos grupos carbonilo. En el caso del éter selenado, la mayoría de las señales se encuentran desplazadas respecto su contraparte no coordinada. Sin embargo, las señales asignadas a uno de los fragmentos alifáticos y el anillo piridínico adyacente a éste, se encuentran en ubicados en desplazamientos químicos cercanos al *BP}3\text{Se}_2* no enlazado ($\Delta d_{\text{promedio}} = 0.09\text{ ppm}$). Por lo anterior, se propone que uno de los nitrógenos piridínicos no se encuentran unido al metal y el ligante se enlaza tridentadamente como un donador NSe_2 .

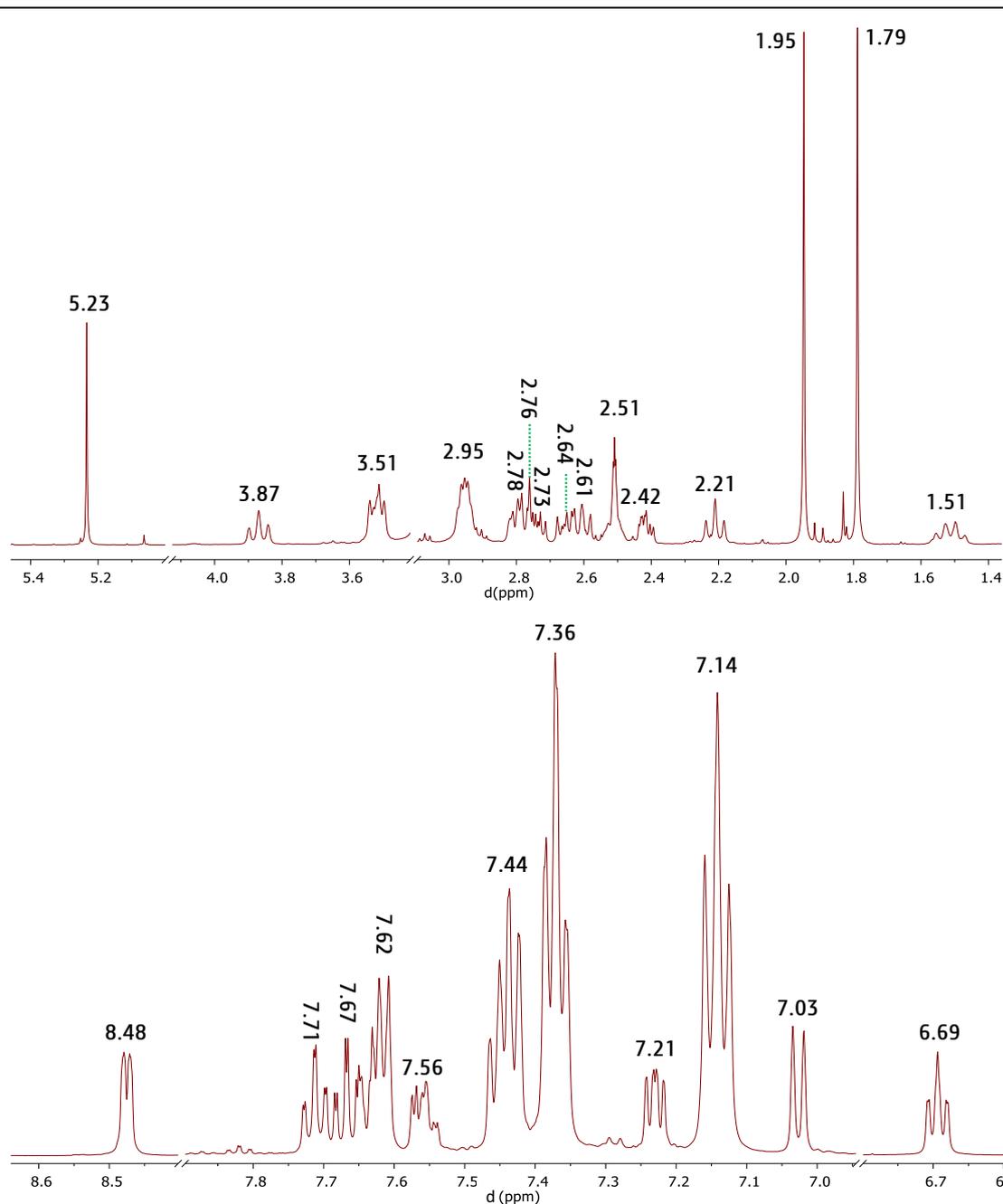


Figura 3.32. Espectro RMN- ^1H . Zona alifática (arriba) y zona aromática (abajo) de $[\text{Ru}(\text{BP3Se}_2)(\text{acac})\text{P}\Phi_3]\text{Cl}$ en

Un comportamiento similar al descrito en los experimentos con el núcleo ^1H fue observado también en los espectros de ^{13}C . Las señales de la parte “suelta” del ligante selenado se encuentran en desplazamientos químicos similares al del BP3Se_2 . Esta evidencia experimental soporta la propuesta del modo de enlace tridentado del compuesto selenado. En este mismo experimento se pudieron observar las constantes de acoplamiento $J_{\text{C-P}}$ de entre 35-40 Hz que indican que la $\text{P}\Phi_3$ se mantiene coordinada.

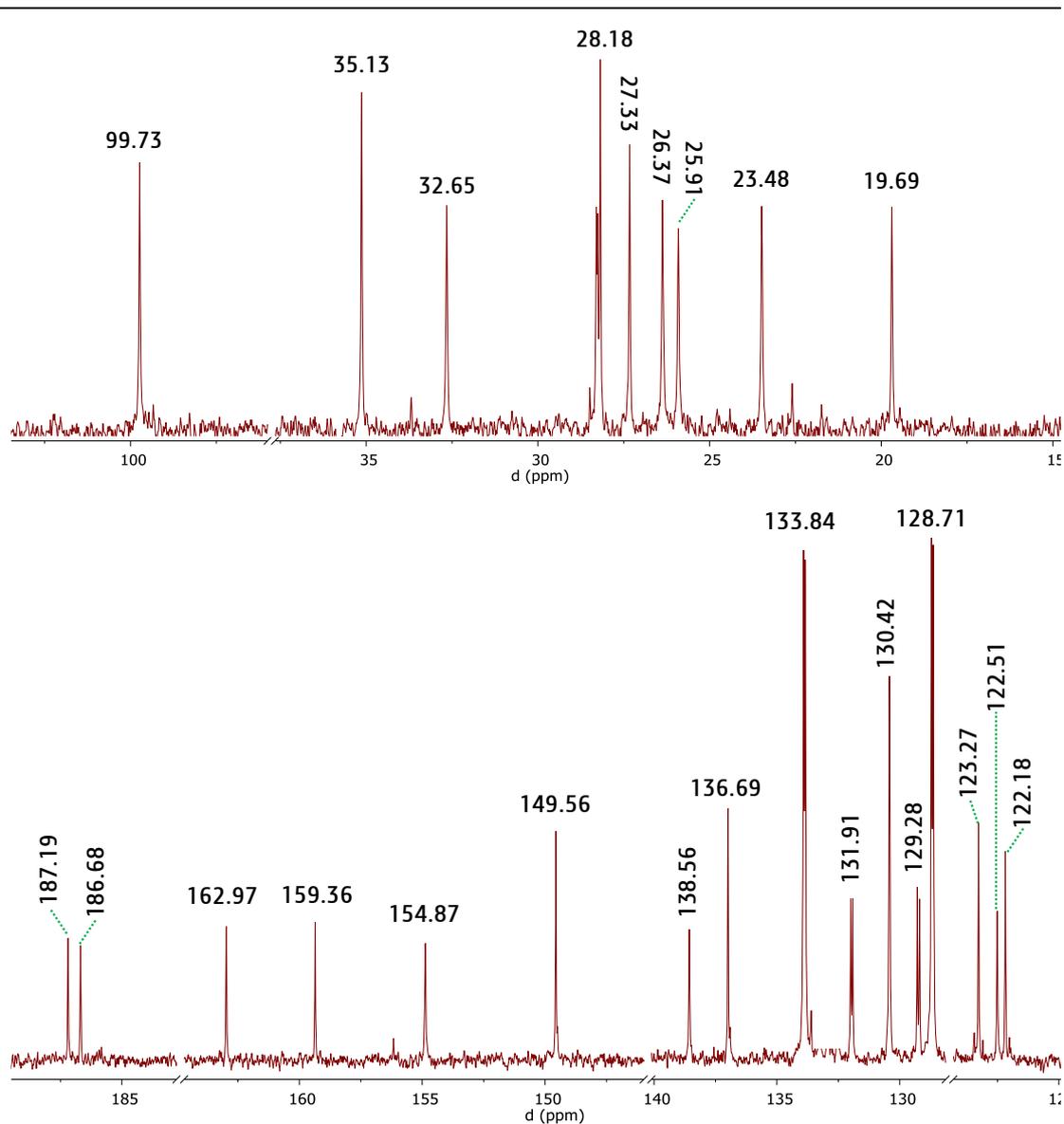
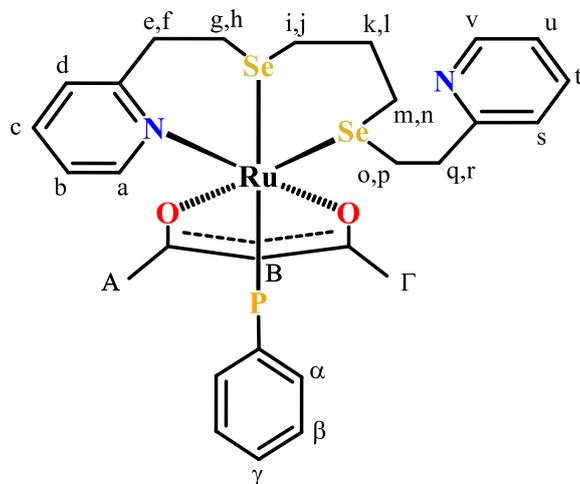


Figura 3.33. Espectro RMN-¹³C. Zona alifática (arriba) y zona aromática (abajo) de [Ru(BP3Se₂)(acac)PΦ₃]Cl en

Los compuestos mixtos con los ligantes *tfa* y *hfa* presentan patrón similar al descrito anteriormente para el *acac* (Anexos). Algunas diferencias en los espectros nos ofrecen pistas sobre la coordinación y la conformación de los complejos. Algunas de las señales asignadas piridina coordinada se encuentran desplazadas. Se encontraron diferencias considerables en los desplazamientos tanto del protón como del carbono alfa ($\text{H-C}=\text{N}_{\text{pi}}$) al nitrógeno piridínico entre los compuestos derivados del *hfa* y *acac*, no así entre este último y el *tfa*.

Tabla 3.13. Datos de desplazamientos químicos (δ), integración (I), multiplicidad (M) y constantes de acoplamiento (J_{xy}) del compuesto $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{acac})\text{P}\Phi_3]\text{Cl}$ en NMR^{-1}H

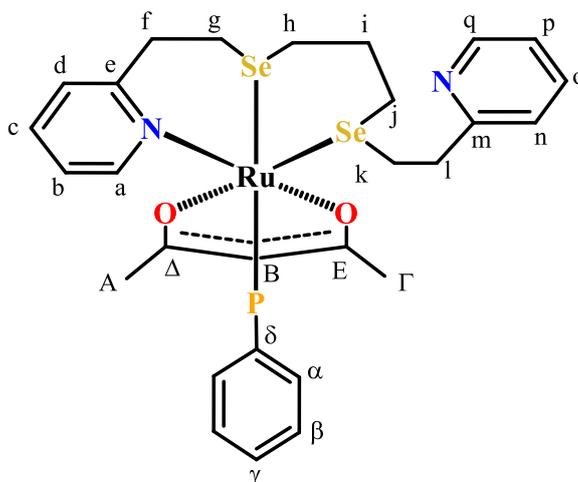


Nota: Por claridad se omitieron el anión y 2 anillos fenilo de la $\text{P}\Phi_3$

Señal	δ (ppm)	I (#H)	M	J_{xy} (Hz)	Señal	δ (ppm)	I (#H)	M	J_{xy} (Hz)
a	7.71	1	<i>td</i>	6.5, 1.4	o	2.73	1	<i>m</i>	---
b	6.69	1	<i>td</i>	6.8, 1.4	p	2.76	1	<i>m</i>	---
c	7.62	1	<i>dd</i>	6.8	q	2.95	2	<i>m</i>	---
d	3.51	2	<i>m</i>	---	r	2.95	2	<i>m</i>	---
e	2.78	1	<i>m</i>	---	s	7.21	1	<i>m</i>	---
f	2.64	1	<i>m</i>	---	t	7.67	1	<i>td</i>	7.6, 3.8
g	3.87	1	<i>t</i>	13.9	u	7.03	1	<i>d</i>	7.9
h	2.64	1	<i>m</i>	---	v	8.48	1	<i>dd</i>	7.9, 3.8
i	3.87	1	<i>t</i>	13.5	A	1.79	3	<i>s</i>	---
j	3.51	2	<i>m</i>	---	B	5.23	1	<i>s</i>	---
k	2.51	1	<i>m</i>	---	Gamma	1.95	3	<i>s</i>	---
l	1.51	1	<i>ddd</i>	15.0, 12.2, 4.4	alpha	7.14	6	<i>dd</i>	14.8, 6.7, 8.0
m	2.61	1	<i>d</i>	12.2	beta	7.36	6	<i>td</i>	14.8, 8.0, 1.4
n	2.21	1	<i>t</i>	4.4	gamma	7.44	3	<i>td</i>	6.7, 8.0

s, singulete, *d*: doblete, *t*: triplete, *dd*: doble de dobles, *td*: triplete doble, *ddd*: doble de dobles de dobles, *m*: multiplete

Tabla 3.14. Datos de desplazamiento químico (d) y constantes de acoplamiento (J_{xy}) para el compuesto $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{acac})\text{P}\Phi_3]\text{Cl}$ en RMN- ^{13}C



Señal	d (ppm)	Señal	d (ppm)	Señal	d (ppm)	Señal	d (ppm)
a	138.36	h	23.48	o	136.69	A	28.18
b	122.51	i	26.37	p	123.27	B	99.73
c	154.87	j	25.91	q	149.56	Γ	28.32
d	129.28	k	19.69	α	133.84	Δ	186.68
e	159.36	l	35.13	β	128.71	E	187.19
f	27.33	m	162.97	γ	130.42	---	---
g	32.65	n	122.18	δ	131.91	---	---

$${}^1J_{\text{C}(k)\text{-Se}} = 120 \text{ Hz}, {}^1J_{\text{C}(j)\text{-Se}} = 80 \text{ Hz}, {}^1J_{\text{C}(g)\text{-Se}} = 76 \text{ Hz}, {}^1J_{\text{C}(h)\text{-Se}} = 109 \text{ Hz}, {}^2J_{\text{C}(\alpha)\text{-P}} = 43 \text{ Hz} \text{ y } {}^1J_{\text{C}(\delta)\text{-P}} = 49 \text{ Hz}$$

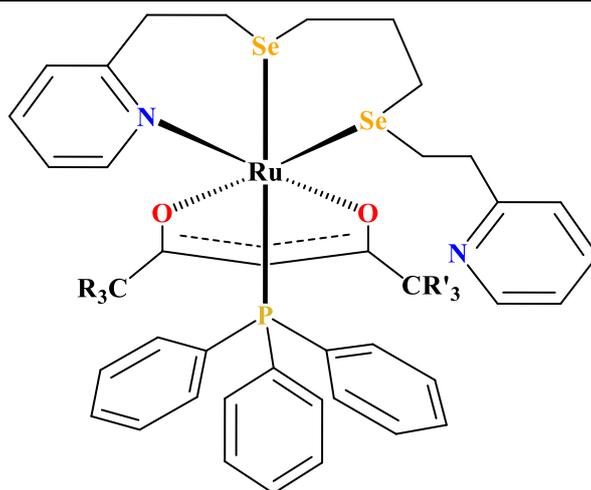
Otro hecho interesante es el desplazamiento químico de una de las señales generadas por los átomos de selenio (Se_2), mientras que la otra (Se_1) permanece prácticamente en la misma posición. Por su parte, los espectros de ^{31}P de los tres complejos presentan desplazamientos muy pequeños. Toda esta información se resume en la Tabla 3.15.

Tabla 3.15. Desplazamientos químicos ^1H , ^{13}C , ^{77}Se , ^{31}P (ppm) seleccionados de los compuestos mixtos.

Asignación*	<i>acac</i>	<i>tfa</i>	<i>hfa</i>
$^1\text{H-C=N}_{\text{pi}}$	7.71	7.82	9.16
$\text{H-}^{13}\text{C=N}_{\text{pi}}$	138.56	142.36	155.04
$\text{Ru-}^{77}\text{Se}_1$	248.58	249.25	263.16
$\text{Ru-}^{77}\text{Se}_2$	268.77	303.00	308.14
$\text{Ru-}^{31}\text{P}$	52.79	42.43	42.53

* El átomo marcado con negritas es el que genera la señal en RMN

La forma y el número de posibles enlaces de los ligantes posibilitan la formación de isómeros. Como veremos más adelante, son posibles 4 isómeros para los derivados de *acac* y *hfa* y 8 para el *tfa*. Los hallazgos encontrados en cuanto al desplazamiento químico de las señales permiten proponer una estructura para los compuestos mixtos. Primero, el que el átomo Se1 permanezca en la misma posición en todos los compuestos (incluso en el que no tiene ligante O-O) nos sugiere que está prácticamente en el mismo ambiente magnético, en todos los casos, y la constante en todos los compuestos es el ligante $P\Phi_3$, esto nos hace suponer que ese selenio se encuentra *trans* al átomo donador de fósforo. Esta situación puede cambiar en el derivado de *hfa* pues, aunque pequeño hay un desplazamiento hacia mayor campo, este efecto también podría ser causado por la gran cantidad de átomos electroattractores en una interacción magnética espacial. Esta propuesta se ve reforzada las mediciones realizadas en la RMN- ^{31}P . Por otro lado, el movimiento a campo bajo de la señal detectada para el centro magnético del Se2, esta desprotección puede ser debida a que *trans* a éste se encuentre el átomo de oxígeno unido a los grupos CF_3 . Por último, el cambio en el desplazamiento químico en ^{13}C y 1H , indican que en el compuesto con *hfa*, el anillo piridínico se encuentra disminuido en su densidad electrónica, no así en su contraparte con *tfa*. Este descubrimiento permite proponer que, en este último, el nitrógeno piridínico se encuentra *trans* al oxígeno cuyo carbonilo se encuentra unido a CH_3 .



acac: R y R'=H; *tfa*: R=F y R'=H, *hfa*= R y R'=F

Figura 3.34. Estructura genérica propuesta para los complejos $[Ru(BP3Se_2)(O-O)P\Phi_3]^+$

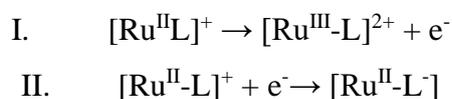
Los experimentos RMN, resultaron ser una herramienta clave en la propuesta de las posibles geometrías de los compuestos. Para los compuestos mixtos, la propuesta de

estructura es idéntica a la presentada en la Figura 3.24, en la Tabla 3.11 y que ahora en la Figura 34 se vuelve general.

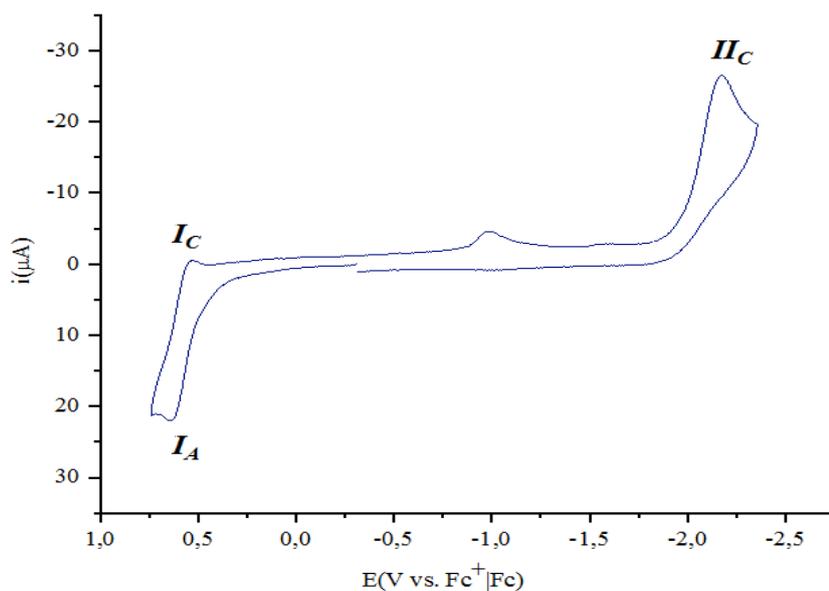
3.7. Determinación de los potenciales redox de los compuestos de coordinación

Como parte de la caracterización y del análisis de la reactividad de los compuestos de coordinación, se determinaron los potenciales de media onda mediante experimentos de voltamperometría cíclica. Para realizar las corridas fue necesario intercambiar los aniones ya que el ion cloruro es capaz de oxidarse y producir Cl₂ gaseoso. En trabajos previos [58,155,156] se ha observado que esta señal interfiere en la visualización del potencial redox de los complejos. El intercambio se hizo con NH₄PF₆. Para obtener los voltamperogramas, se realizaron tanto barridos anódicos como catódicos, iniciando desde el potencial de circuito abierto, en ambos casos se obtuvo la misma forma. Se utilizó MeCN anhidro como disolvente, excepto en el caso del compuesto [Ru(BP3Se₂)PΦ₃Cl]PF₆, debido a problemas de solubilidad, se añadió un 5% de DMSO también anhidro para alcanzar la homogeneidad.

El voltamperograma del [Ru(BP3Se₂)PΦ₃Cl]PF₆ se presenta en la Figura 3.35. Son observables dos procesos. El primero de ellos (I) es atribuido a la oxidación del complejo centrada en el metal. La segunda señal (II) es debida a la reducción del complejo. De acuerdo a los valores obtenidos, similares al del BP3Se₂ libre (Tabla 3.9, Sección 3.4) y la irreversibilidad del proceso, se atribuye la señal mencionada a la reducción del complejo centrada en el ligante.



Mientras que la reacción de oxidación tiene un comportamiento quasi-reversible ($\Delta E_p = 106\text{mV}$, $i_{pa}/i_{pc} = 0.52$), la señal de reducción presenta una conducta claramente irreversible (la onda anódica no es detectable en estas condiciones y la pendiente de $FC = f(v)$ es constante). Esta irreversibilidad en el proceso es esperada al reconocer que la reducción del ligante involucra su escisión.

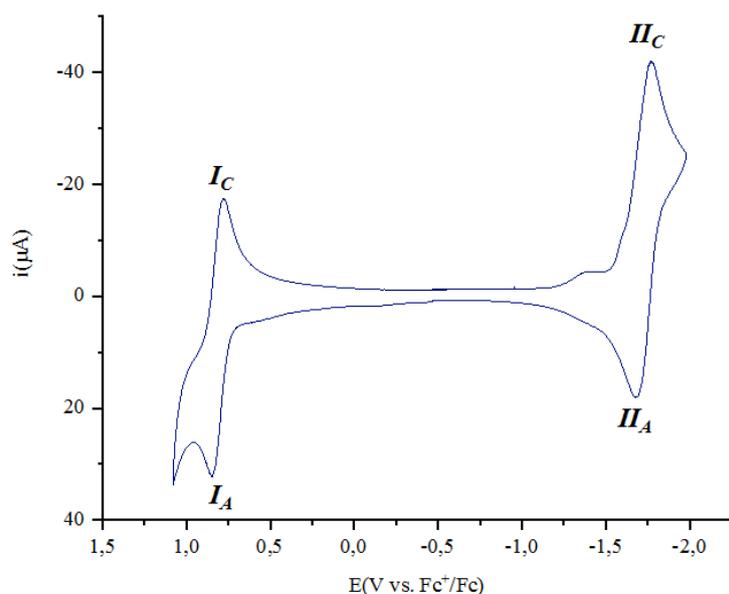


0.001 M en TBAPF₆ 0.1 M/MeCN:DMSO (95:5), $v = 0.2$ V/s. E_T: Pt, E_A:Pt, E_{PR}=Ag. Barrido anódico.

Figura 3.35. Voltamperograma del compuesto [Ru(BP3Se₂)PΦ₃Cl]PF₆.

En los ensayos con los compuestos mixtos se pueden apreciar algunas diferencias significativas. En la Figura 3.36 se muestra el voltamperograma del compuesto derivado del *acac* (los del *hfa* y *tfa* se pueden consultar en los anexos). Al igual que en el caso anterior, se observan dos procesos electroquímicos. Las asignaciones son las mismas, sin embargo, hay una diferencia crucial. La adición del ligante bidentado parece estabilizar la reducción del compuesto. Como indican los valores de la Tabla 3.16, ambas transferencias electrónicas tienden a la reversibilidad. La naturaleza pseudoaromática de estas α,β -dicetonas, las vuelve capaces de distribuir la densidad electrónica (adquirida en el proceso de reducción) agilizando proceso y evitando la ruptura del enlace C-Se.

Otro hecho interesante es que estos ligantes son capaces de modular la densidad electrónica a través de sus sustituyentes. Mientras mayor es el número de átomos de flúor que posee, el potencial del proceso de oxidación del complejo se vuelve mayor, mientras que la energía requerida para llevar a cabo la reducción disminuye. Los sustituyentes electroattractores dificultan el proceso de oxidación, al retirar densidad electrónica del rutenio y al mismo tiempo facilitarían el proceso de reducción distribuyendo los electrones a lo largo del compuesto de coordinación y más sobre sí mismos.



0.001 M en TBAPF₆ 0.1 M/MeCN, $v = 0.2$ V/s. E_T: Pt, E_A:Pt, E_{PR}=Ag. Barrido anódico

Figura 3.36. Voltamperograma del compuesto [Ru(BP3Se₂)(acac)PΦ₃]PF₆.

Tabla 3.16. Datos de voltamperometría cíclica de los compuestos mixtos

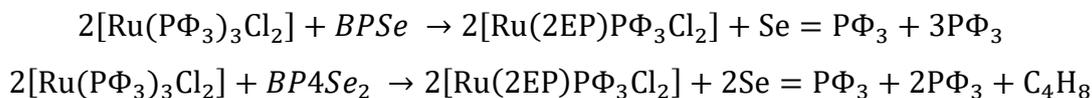
Compuesto	I			II		
	E _{1/2} (V)	ΔE (mV)	i _{pa} /i _{pc}	E _{1/2} (V)	ΔE (mV)	I _{pc} /i _{pa}
[Ru(BP3Se ₂)PΦ ₃ Cl]PF ₆	0.585	106	0.52	-2.078*	---	---
[Ru(BP3Se ₂)(acac)PΦ ₃]PF ₆	0.813	71	0.88	-1.726	0.92	0.92
[Ru(BP3Se ₂)(tfa)PΦ ₃]PF ₆	0.924	72	0.87	-1.061	59	0.73
[Ru(BP3Se ₂)(hfa)PΦ ₃]PF ₆	1.043	70	0.74	-0.907	59	0.60

Adelante, en este trabajo, se retomará el comportamiento redox de los complejos mixtos analizando la distribución de la densidad electrónica con medios computacionales.

3.8. Reacciones de adición oxidante (AO).

Hasta aquí se presentaron y analizaron las reacciones del rutenio con el BP3Se₂ y los compuestos resultados de estas transformaciones. Como se mencionó, se prepararon dos éteres selenados más, el compuesto BPSe y el BP4Se₂. Con ambas moléculas, el rutenio reacciona de una manera diferente a como lo hace con el BP3Se₂. En las mismas condiciones de reacción (THF, N₂ y 60°C), se obtienen un compuesto de color olivo y

dos compuestos incoloros. En la presente sección se presenta la caracterización del compuesto verdoso y algunas pruebas análogas para los compuestos incoloros. Las reacciones propuestas para las reacciones mencionadas son las siguientes:



De acuerdo a las reacciones propuestas y a la caracterización de los productos, el rutenio experimenta una AO con ambos “ligantes” selenados. Este tipo de reacciones se han observado en compuestos similares [213,214]. En esta transformación se desplazan dos moléculas de trifenilfosfina del reactivo y se produce un compuesto organometálico de Ru^{III} , $\text{Se}=\text{P}\Phi_3$ y, en el caso de BP4Se_2 , el 2-butenos.

La caracterización del producto metálico se realizó mediante las técnicas de análisis elemental, conductimetría, susceptibilidad magnética, espectroscopia IR, EM-IE y RMN^{-31}P . Parte de esta caracterización se presenta en la Tabla 3.17.

Tabla 3.17. Caracterización de $[\text{Ru}(\text{2EP})(\text{P}\Phi_3)\text{Cl}_2]$

Fórmula	PM (g/mol)	Anal. Elem. Calc (Exp)	Λ (μS)	μ_{eff} (MB)
$[\text{Ru}(\text{2EP})(\text{P}\Phi_3)\text{Cl}_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	612.50	49.0% C, 5.1% H, 2.4% N 49.2% C, 5.0% H, 2.3% N	45.3 (MeOH)	1.68 d^5 (Ru^{III})

El análisis elemental corresponde para la fórmula $[\text{Ru}(\text{2EP})\text{P}\Phi_3\text{Cl}_2]$, (2EP= 2-etil piridina) con 4 moléculas de hidratación. Tiene un peso molecular de 612.50 g/mol. Su conductividad en metanol es baja, se comporta como un compuesto neutro. La conductividad observada puede explicarse por la disociación de algunos iones cloruro, no obstante, no alcanza el límite inferior de un electrolito 1:1 en este disolvente (85 μS). El resultado más significativo es el comportamiento paramagnético que el complejo presenta, tiene un momento magnético efectivo de 1.68 MB. Coincide con un compuesto con simetría axial y un electrón desapareado (Ru^{III} , d^5). Esta medición es similar a otros compuestos de rutenio con ligantes cloruro y fosfina [215] y está disminuida respecto al caso de solo espín, debido acoplamiento espín-orbita característico de los compuestos del segundo y tercer periodo de transición [216].

En la Figura 3.37, se muestra el espectro IR del compuesto organometálico. Los estiramientos O-H_{agua} tienen una frecuencia de vibración de 3444 cm⁻¹. En el espectro también pueden observarse las bandas debidas a las vibraciones simétricas (ν_s) de los enlaces C=C, C=N, -C-H, =C-H en 1481, 1602, 2968 y 3072 cm⁻¹ respectivamente. Las señales de la PΦ₃ se pueden observar en 696 y 526 cm⁻¹. Adicionalmente, se identifican dos vibraciones características del C-H metileno, la de tijera ν_t, en 1434 cm⁻¹ y la vibración asimétrica fuera del plano ν_{fp}, en 1087 cm⁻¹, observadas también en compuestos organometálicos con enlaces Ru-CH₂ [217].

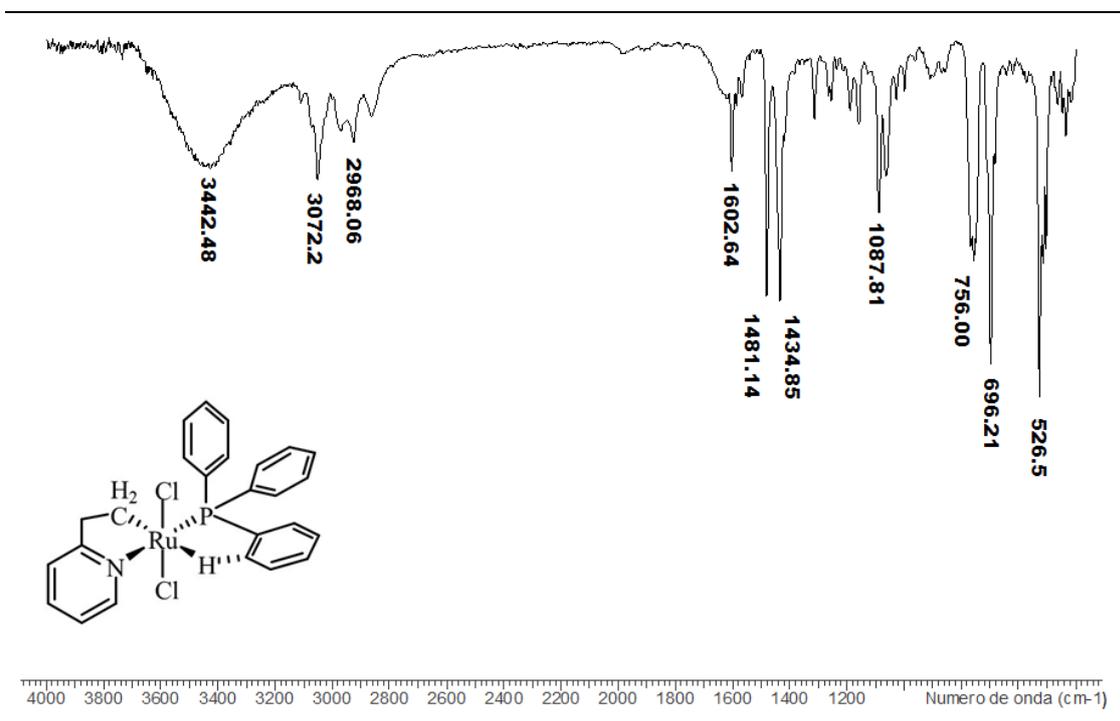


Figura 3.37. Espectro IR del [Ru(2EP)PΦ₃Cl₂] en pastilla de KBr

En la Figura 3.38 se muestra el EM-IE. En este espectro, se distinguen las diferentes fragmentaciones del compuesto. En una relación m/Z=625 se observa el ion molecular [M] = [Ru(2EP)PΦ₃Cl₂]⁺. La baja abundancia relativa de la señal (35) revela que esta especie es poco estable en las condiciones del experimento. Después de las fragmentaciones se observan diversos picos en m/Z= 470 [Ru(2EP)PΦ₃-H]⁺, 363 [Ru(2EP)PΦ₃-2H]⁺, 263 PΦ₃⁺, y 106 2EP⁺ [I].

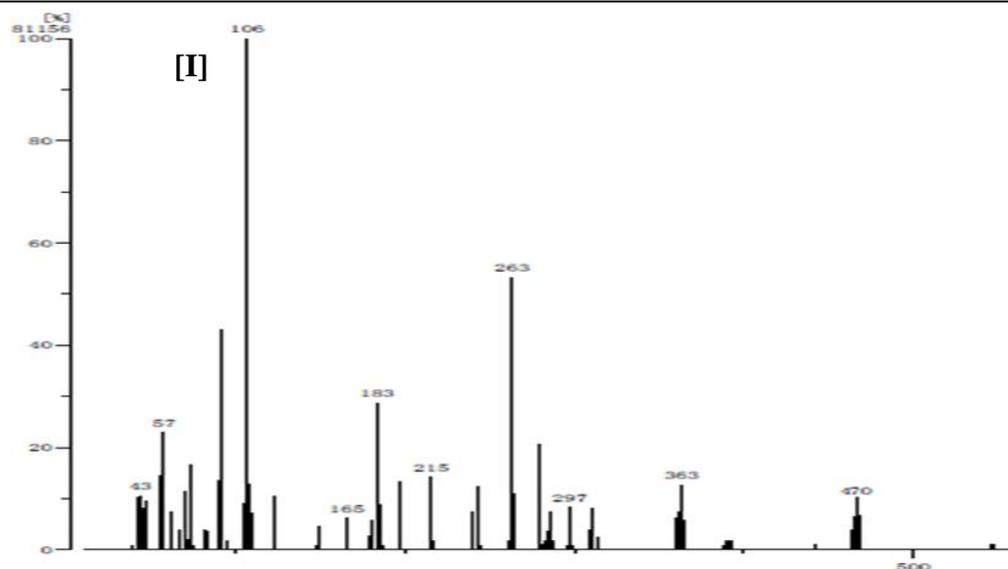


Figura 3.38. Espectro de impacto electrónico de $[\text{Ru}(2\text{EP})\text{P}\Phi_3\text{Cl}_2]$ en CH_2Cl_2

Aunque tiene un comportamiento paramagnético, fue posible observar el núcleo de ^{31}P en experimentos de resonancia magnética nuclear. La señal está ubicada en un desplazamiento químico de 29.15 ppm, lo indica que la $\text{P}\Phi_3$ está unida al rutenio. Los espectros de ^{13}C y ^1H no presentan la resolución adecuada para su análisis.

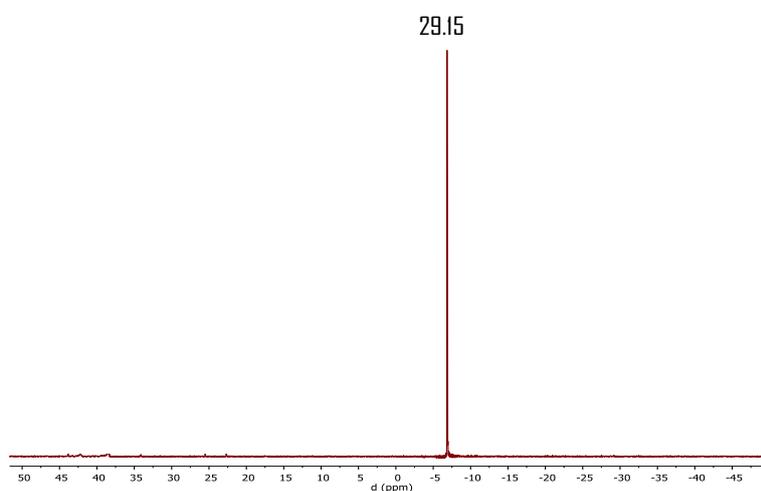


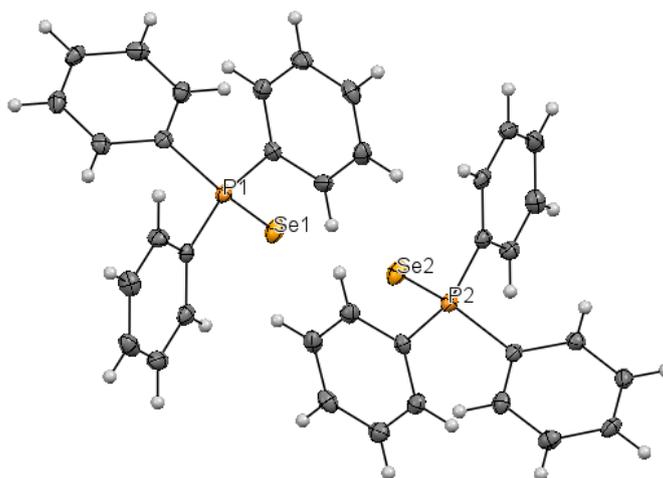
Figura 3.39. Espectro ^{31}P -NMR del $[\text{Ru}(2\text{EP})\text{P}\Phi_3\text{Cl}_2]$ en CDCl_3

Como un subproducto de la reacción se obtiene un producto blanco cuyo espectro de IR y ^{31}P -RMN se presentan en los anexos de este trabajo. La forma y los desplazamientos obtenidos concuerdan con los de la $\text{P}\Phi_3$.

En la purificación del compuesto, se obtuvieron cristales de un compuesto color beige, posteriormente identificados como selenuro de trifenilfosfina ($\text{Se}=\text{P}\Phi_3$), adecuados para

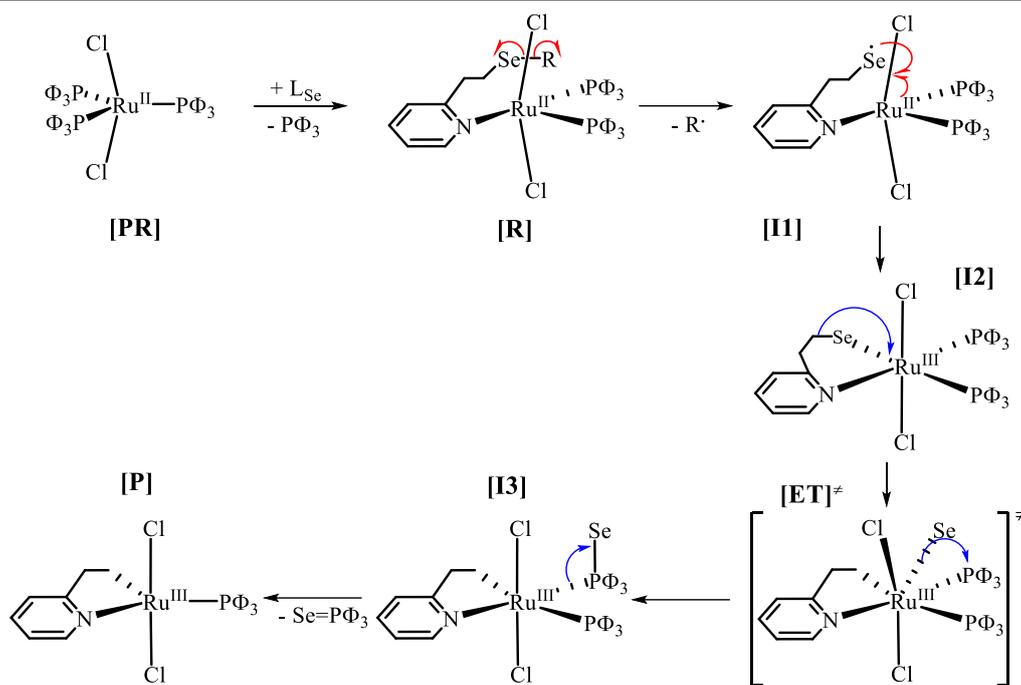
su análisis por difracción de rayos X. En la Tabla 3.18 se presenta la estructura, así como algunas distancias y ángulos de enlace. Las dimensiones obtenidas son muy parecidas a las anteriormente reportadas [218] para este compuesto.

Tabla 3.18. Datos estructurales del compuesto $\text{Se}=\text{P}\Phi_3$



Enlace	Distancia (Å)	Enlaces	Ángulo (°)
Se-P	2.1146(8)	Se-P-C	111.72
P-C	1.817(3)	C-P-C	103.19
C-C	1.407(3)	P-C-C	120.11

Las reacciones AO, generalmente conllevan el aumento en dos unidades en la carga del compuesto organometálico y la adición de un ligante en un sitio vacante, por ello, típicamente se dan en complejos de número de coordinación 4 ó 5 en un estado de oxidación bajo [216]. Aunque son menos comunes, también son posibles las AO de un solo electrón e involucran radicales libres y rupturas homolíticas [219-223]. De acuerdo a lo anterior y aunado a que la reactividad de los selenocompuestos radica en la labilidad del enlace C-Se y por ende la generación de especies radicalarias, es posible proponer un mecanismo, dicho proceso se presenta en la Figura 3.40.



*Las flechas rojas indican movimientos de $1e^-$ y las azules de $2e^-$

Figura 3.40. Mecanismo propuesto para la adición oxidante.

Con el fin de facilitar los cálculos computacionales y simular los hallazgos experimentales sobre la reactividad de las moléculas involucradas, se propone que la reacción comienza con un pre-reactivo **[PR]**, el $[\text{Ru}(\text{P}\Phi_3)_3\text{Cl}_2]$. Este compuesto tiene un número de coordinación formal de 5 en una geometría pseudooctaédrica. La sexta posición de coordinación está bloqueada por un enlace agóstico a un átomo de hidrógeno [197]. Para lograr un espacio vacante, es necesaria la liberación de ligante. En el primer paso de la reacción, el ligante selenado se coordina al centro metálico, forma **[R]** y libera una molécula de trifenilfosfina. La reacción se lleva a cabo en atmósfera inerte y con temperatura de aproximadamente 70°C . La energía proporcionada por el calentamiento provoca la ruptura homolítica del enlace C-Se y la liberación de radicales, uno centrado en carbono $\text{R}\cdot$ y uno centrado en selenio, que es el primer intermediario **[II]**. Como ya se demostró anteriormente, estas especies son comunes y pueden ser estabilizadas por los átomos de selenio, además de que han sido detectados por diferentes vías en este trabajo. Los radicales son necesarios para la AO de un electrón [219-223] y se forman en el segundo paso de la reacción. La oxidación del metal se da en el tercer paso del mecanismo, donde el electrón reactivo del selenio y un electrón proporcionado por el metal forman el sexto enlace de coordinación en un segundo intermediario **[I2]**. En el cuarto paso consiste en la formación del estado de transición **[ET]**[‡]. Este ET es una

especie de rutenio trivalente heptacoordinado. La escisión del enlace C-Se, la oxidación del rutenio y la formación del enlace Ru-C, dan origen a este complejo activado. En esta conformación, el selenio se ubica cerca de una $P\Phi_3$ a la que se une en el tercer intermediario [I3]. Finalmente, la liberación del selenuro de trifenilfosfina origina el compuesto organometálico $[P] = [Ru(2EP)P\Phi_3Cl_2]$.

En el mecanismo con el compuesto $BPSe$, la especie $R\cdot$ puede reaccionar con otra molécula de $[Ru(P\Phi_3)_3Cl_2]$ para formar $[Ru(2EP)P\Phi_3Cl_2]$ y liberar otra $P\Phi_3$. En el caso del $BP4Se_2$, el radical generado repite el proceso y forma otra molécula de $Se=P\Phi_3$ y 2-butenio, en un proceso similar a la dismutación de $EtSeCN$ tratada en las secciones 3.1 y 3.4. Estas descripciones concuerdan con las ecuaciones químicas propuestas para la adición oxidante y las observaciones experimentales. En la sección 3.9.3 se dedicarán comentarios adicionales sobre la propuesta del mecanismo basados en experimentos de química computacional.

3.9. Estudios computacionales de los compuestos de coordinación

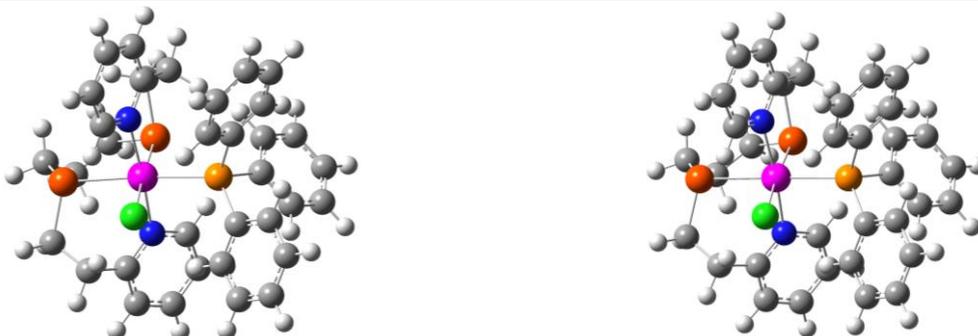
Estos estudios se realizaron con la TDF y un nivel M06/LanL2DZ. Esta metodología ha demostrado certeza en la reproducción de parámetros experimentales de compuestos metálicos [58,224,225]. Sin experimentos de difracción de rayos X, las optimizaciones de geometría, complementadas con las técnicas de caracterización, ofrecen propuestas confiables de estructura y conformación de los compuestos. Adicionalmente se determinaron parámetros fisicoquímicos útiles para entender la reactividad de los compuestos y que son de uso común en la descripción de la actividad biológica, catalítica, etc. [58,226]

3.9.1. Optimización y evaluación de la estabilidad de los isómeros

Las optimizaciones se realizaron tanto en fase gas como en fase condensada (THF y MeOH), de acuerdo al disolvente utilizado en la obtención de los compuestos. En la tabla 3.19 se presentan las geometrías obtenidas para el catión complejo $[Ru(BP3Se_2)P\Phi_3Cl]^+$.

La estructura se construyó a partir de la del compuesto de azufre $[\text{Ru}(\text{pdto})\text{P}\Phi_3\text{Cl}]^+$ y se modificó manualmente hasta reproducirla. Los resultados obtenidos en fase gas y fase solvatada no muestran diferencias apreciables en distancias y ángulos de enlace.

Tabla 3.19. Optimización M06/LanL2DZ de $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)\text{P}\Phi_3\text{Cl}]^+$ en fase gas (izq.) y THF (der.)



Código de colores: Ru=Violeta, Se=Naranja, P=Amarillo, N=Azul, Cl=Verde, O=rojo

Enlace	Distancia (Å)	Enlaces	Ángulo (°)	Enlace	Distancia (Å)	Enlaces	Ángulo (°)
Ru-N	2.212	N-Ru-N'	176.1	Ru-N	2.208	N-Ru-N'	174.6
Ru-N'	2.158	Cl-Ru-Se'	177.3	Ru-N'	2.166	Cl-Ru-Se'	175.5
Ru-Se	2.544	P-Ru-Se	169.6	Ru-Se	2.553	P-Ru-Se	171.8
Ru-Se'	2.527	Se-Ru-Se'	95.2	Ru-Se'	2.527	Se-Ru-Se'	94.3
Ru-P	2.409	Cl-Ru-P	82.3	Ru-P	2.407	Cl-Ru-P	82.3
Ru-Cl	2.519	P-Ru-Se'	95.0	Ru-Cl	2.571	P-Ru-Se'	93.3

Tanto los compuestos mixtos como el compuesto $[\text{Ru}(\text{2EP})\text{P}\Phi_3\text{Cl}_2]$, tienen la capacidad de generar isómeros. Para discernir cuál es más estable, se optimizaron las estructuras de los isómeros y se calculó su energía electrónica total E_{tot} . En la Tabla 3.20 se muestran las representaciones de los isómeros, así como las energías obtenidas.

Para los compuestos mixtos se encontraron 4 isómeros marcados como A, B, C y D. En el caso de los compuestos con *tfa* los isómeros se duplican de acuerdo a la orientación de los grupos CF_3 y CH_3 . En el derivado de *acac*, el isómero D es el más estable, sin embargo, lo es por menos de 1 kcal/mol, lo que indica que los otros isómeros también pueden formarse. Esa configuración está termodinámicamente favorecida y concuerda con el análisis RMN de los núcleos ^1H , ^{13}C , ^{31}P y ^{77}Se . En el caso de los compuestos *tfa* y *hfa*, también la configuración D es la más favorecida con una diferencia de energía de más de 10 kcal/mol. Esto sugiere en estos compuestos existe una restricción conformacional ocasionada por átomos fluorados. De hecho, en especies orgánicas, una

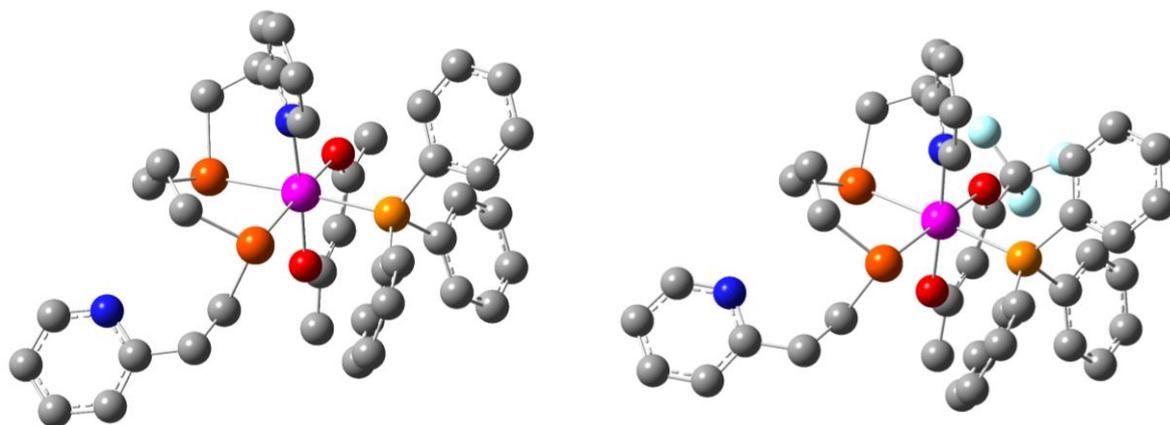
característica de este elemento es su capacidad para limitar el número de isómeros [227], en los compuestos de coordinación, esta propiedad parece heredarse.

Tabla 3.20. Isómeros de enlace de los compuestos de rutenio seleccionados

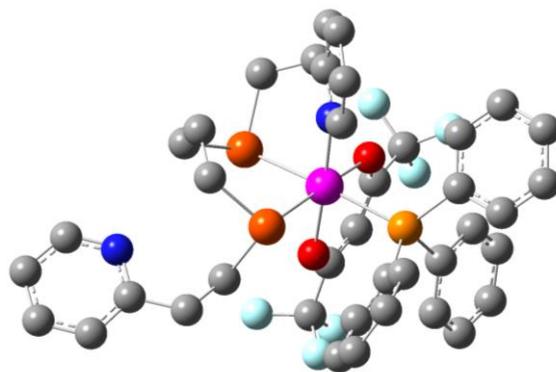
$[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{O}-\text{O})\text{P}\Phi_3]^+$			
Isómero	<i>acac</i>	<i>tfa</i> [#]	<i>hfa</i>
A	0.00	0.00 (0.00)	0.00
B	0.38	9.95 (11.01)	12.54
C	1.13	12.07 (10.49)	11.87
D	3.63	13.78 (13.16)	15.08
$[\text{Ru}(2\text{EP})\text{P}\Phi_3\text{Cl}_2]$			
C1	T1	T2	
8.58	14.97	0.00	
<p>*Los valores de energía están en kcal/mol [#] En <i>tfa</i> hay 8 valores porque hay 8 isómeros posibles debido a la orientación de los grupos CF_3</p>			

Las geometrías de los isómeros más estables se presentan en la Tabla 3.21.

Tabla 21. Optimización M06/LanL2DZ de $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{O}-\text{O})\text{P}\Phi_3]^+$



Enlace	Distancia (Å)	Enlaces	Ángulo (°)	Enlace	Distancia (Å)	Enlaces	Ángulo (°)
Ru-N	2.116	N-Ru-O1	176.3	Ru-N	2.117	N-Ru-O1	176.8
Ru-Se1	2.566	Se2-Ru-O2	176.2	Ru-Se1	2.567	Se2-Ru-O2	175.6
Ru-Se2	2.561	Se2-Ru-P	171.4	Ru-Se2	2.449	Se2-Ru-P	171.3
Ru-O1	2.092	Se1-Ru-Se2	91.3	Ru-O1	2.096	Se1-Ru-Se2	91.6
Ru-O2	2.104	Se2-Ru-P	92.9	Ru-O2	2.002	Se2-Ru-P	93.5
Ru-P	2.443	P-Ru-O2	87.3	Ru-P	2.451	P-Ru-O2	87.7

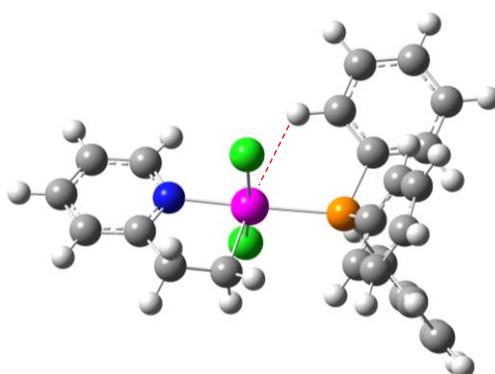


Enlace	Distancia (Å)	Enlaces	Ángulo (°)
Ru-N	2.009	N-Ru-O1	176.9
Ru-Se1	2.574	Se2-Ru-O2	175.2
Ru-Se2	2.456	Se2-Ru-P	170.2
Ru-O1	1.979	Se1-Ru-Se2	91.6
Ru-O2	1.996	Se2-Ru-P	94.1
Ru-P	2.465	P-Ru-O2	87.1

Estos compuestos son octaedros levemente distorsionados. La facultatividad del $BP3Se_2$ se pone de manifiesto. Este ligante se enlaza de forma tridentada con donadores NSe_2 . En los complejos del *pdto* se han observado conformaciones similares. Un ejemplo es el complejo $[Cu(pdto)(TCQN)]^+$ [228], donde el ligante actúa como un donador NS_2 tridentado. Otro dato interesante es que la presencia de los sustituyentes electro-atractores reduce las distancias de los enlaces Ru-O. Este efecto a la vez disminuye las distancias entre el metal y el heteroátomo en posición *trans* a ese oxígeno, en tanto que las otras distancias permanecen casi sin alteración.

En el caso de la especie organometálica, se presenta la estructura obtenida para el isómero T1 (más estable) del complejo $[Ru(2EP)P\Phi_3Cl_2]$.

Tabla 3.22. Optimización M06/LanL2DZ de $[Ru(2EP)P\Phi_3Cl_2]$



Enlace	Distancia (Å)	Enlaces	Angulo (°)
Ru-N	2.090	N-Ru-P	178.3
Ru-Cl1	2.404	Cl1-Ru-Cl2	159.4
Ru-Cl2	2.419	C-Ru-P	99.7
Ru-P	2.339	N-Ru-C	79.8
Ru-C	2.075	Cl1-Ru-N	88.4
R---H	2.740	Cl2-Ru-P	91.7

La optimización, indica que el compuesto posee una geometría similar al compuesto $[Ru(P\Phi_3)_3Cl_2]$ [197] y al análogo $[Ru(2EP)(P\Phi_3)_2Cl]$. Tiene un número de coordinación 5. Los cloruros se mantienen en posición *trans* y los ligantes restantes están en el plano ecuatorial. La geometría del compuesto es pseudotetraédrica con la sexta posición de coordinación bloqueada por un enlace H agóstico a 2.7 Å. Los enlaces Ru-N y R-P son

ligeramente más pequeños que los encontrados en las optimizaciones de los compuestos mixtos. El enlace organometálico tiene una distancia de 2.07 Å, muy similar a los 2.02 Å encontrados en el [Ru(2EP)(PΦ₃)₂Cl] [229].

3.9.2. Estudios computacionales de la reactividad de los compuestos de coordinación.

Para estudiar la reactividad de los complejos se determinaron distintos parámetros de reactividad electrónicos, en la Tabla 3.23 se encuentran enlistados y como comparación se anexa el potencial formal de reducción experimental E⁰_{exp}.

Tabla 3.23. Índices electrónicos de reactividad de los complejos

Compuesto*	μ _D [#]	HOMO	LUMO	ΔE _{H-L}	PI	AE	ω	χ	E ⁰ _{calc} ^{&}	E ⁰ _{exp} ^{&}
Cl	4.26	-4.90	-4.88	0.03	5.98	2.92	3.24	4.45	0.62	0.58
acac	7.33	-5.03	-4.97	0.06	8.34	2.65	2.65	5.51	0.82	0.81
tfa	8.95	-5.04	-4.96	0.08	9.95	1.87	2.16	5.91	1.04	0.92
hfa	11.43	-5.06	-4.97	0.09	11.79	1.16	1.97	6.47	1.10	1.04

*Complejo derivado de (O-O), [#] momento dipolar en (D), [&]El potencial formal está en V vs.Fc⁺|Fc, las demás energías se encuentran en eV

Estos parámetros nos hablan en su conjunto de la reactividad electrónica de los sistemas. Entre los más importantes y conocidos se encuentran el potencial de ionización (PI) y la energía de afinidad electrónica (AE). Estos fueron obtenidos con cálculos energéticos de punto simple de las especies que han ganado un electrón [A⁻], la especie neutra [N] y la especie que ha perdido un electrón [C⁺]. Así:

$$PI = [N] - [C^+]$$

$$AE = [A^-] - [N]$$

Con estos parámetros, es posible calcular otros índices globales como la electronegatividad (χ) o la electrofilicidad (ω), ésta última es una medida de la estabilización de la energía cuando el sistema adquiere carga electrónica [230].

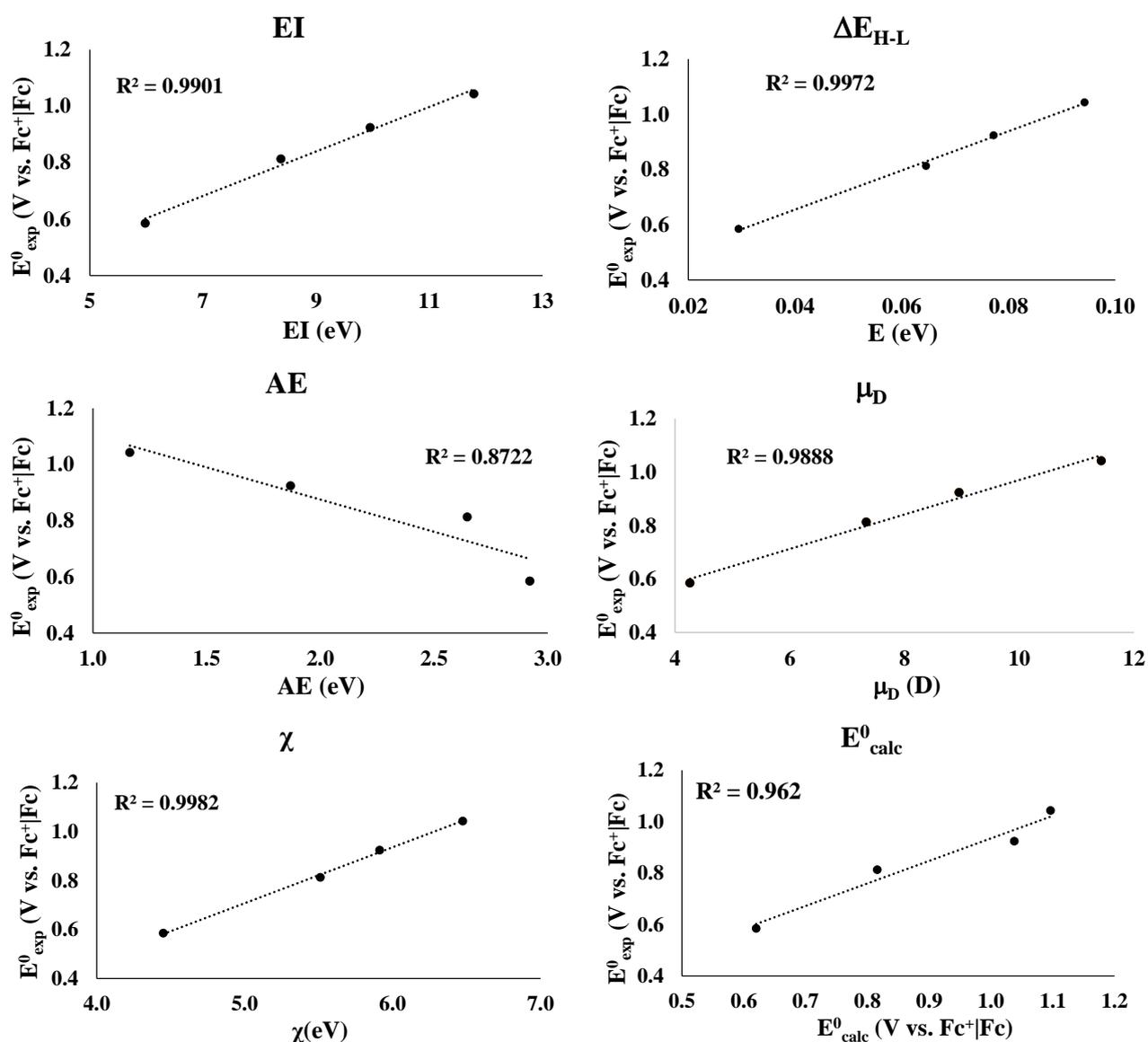
$$\chi = -\frac{1}{2}(PI - AE)$$

$$\omega = \frac{(PI + AE)^2}{8(PI - AE)}$$

Además de que permiten análisis de reactividad, este tipo de índices han sido empleados con éxito como descriptores de la toxicología y de la actividad biológica [231,232].

La regularidad de estos índices es remarcable. Se ven influenciados tanto por la naturaleza de los ligantes, así como por el número de sustituyentes electroattractores. En la tabla 3.24 se presentan algunas de las correlaciones encontradas en este trabajo.

Tabla 3.24. Relaciones entre propiedades electrónicas calculadas y el potencial redox



Observemos por un momento la diferencia de energía entre los orbitales frontera ΔE_{H-L} . La diferencia es mayor en el derivado de *acac* respecto al complejo que contiene el ligante Cl. Es decir, aumenta cuando se adiciona el ligante bidentado. En los derivados de *tfa* y *hfa* crece aún más con la presencia de los sustituyentes fluorados. Esta tendencia se vuelve regular para todas las propiedades. Esta aparente regularidad en el comportamiento redox se debe al ligante bidentado (α,β -dicetona), a la pseudoaromaticidad generada al perder un protón y enlazarse al rutenio, y a la gran comunicación electrónica con sus sustituyentes.

En este caso, es posible observar cómo las diferentes propiedades electrónicas calculadas correlacionan con el E^0_{exp} y nos podrían dar una muy buena idea del mismo. El proceso de oxidación implica la pérdida de un electrón y habría que esperar una relación con el PI. Así mismo, se espera que la reducción lo haga con la AE. También se ha visto que existen relaciones entre los E^0_{exp} y las energías orbitales, calculadas computacionalmente, de diferentes moléculas [233] entre ellas, complejos con α,β -dicetonas [234].

Una herramienta útil para visualizar la densidad electrónica y su distribución son los diagramas de orbitales moleculares. La interpretación de estos diagramas ofrece información sobre la reactividad. En la figura 3.41 se muestran los HOMO y LUMO, así como el volumen molar (V_M) y el coeficiente de reparto octanol-agua ($\log P$) calculados.

En $[Ru(BP3Se_2)P\Phi_3Cl]^+$ el HOMO se distribuye a lo largo del eje que conforman las piridinas y el átomo metálico. Al agregar el donador O-O, en los compuestos $[Ru(BP3Se_2)(O-O)P\Phi_3]^+$, la distribución de la densidad se ubica en esa parte del compuesto. Más aún, en los ligantes con sustituyentes fluorados, la presencia del orbital aumenta en la dicetona. Dadas estas observaciones se puede aseverar que la modulación en la distribución de la densidad electrónica, provista por el ligante O-O, es el origen del comportamiento redox y de la tendencia en las medidas de los potenciales del proceso Ru^{II}/Ru^{III} . Cuanta más densidad atrae hacia sí el ligante O-O, más se dificulta el proceso de oxidación y esto se refleja en potenciales de onda mayores.

En el LUMO sucede una situación particular. En el compuesto $[Ru(BP3Se_2)P\Phi_3Cl]^+$, la densidad electrónica de este orbital ubica en la cadena propilénica y los dos átomos de selenio. Mientras que en los compuestos mixtos se ubica a lo largo de todo el compuesto. Esto indica que, la inclusión del ligante dicetona provoca una deslocalización de la

densidad electrónica a lo largo del complejo. Recordando la reactividad redox, el LUMO se puede relacionar con el proceso de reducción y que este proceso es irreversible en el $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)\text{P}\Phi_3\text{Cl}]^+$ provocando la ruptura del enlace en la zona de alta demanda electrónica, es decir, donde se ubica el orbital. Sin embargo, en los complejos $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{O}-\text{O})\text{P}\Phi_3]^+$, la reducción es reversible. Esta diferencia en la reactividad de los complejos tiene su origen en la distribución de la densidad electrónica, debido a que, en estos complejos, la introducción del electrón se distribuye a lo largo del complejo por la acción del ligante O-O.

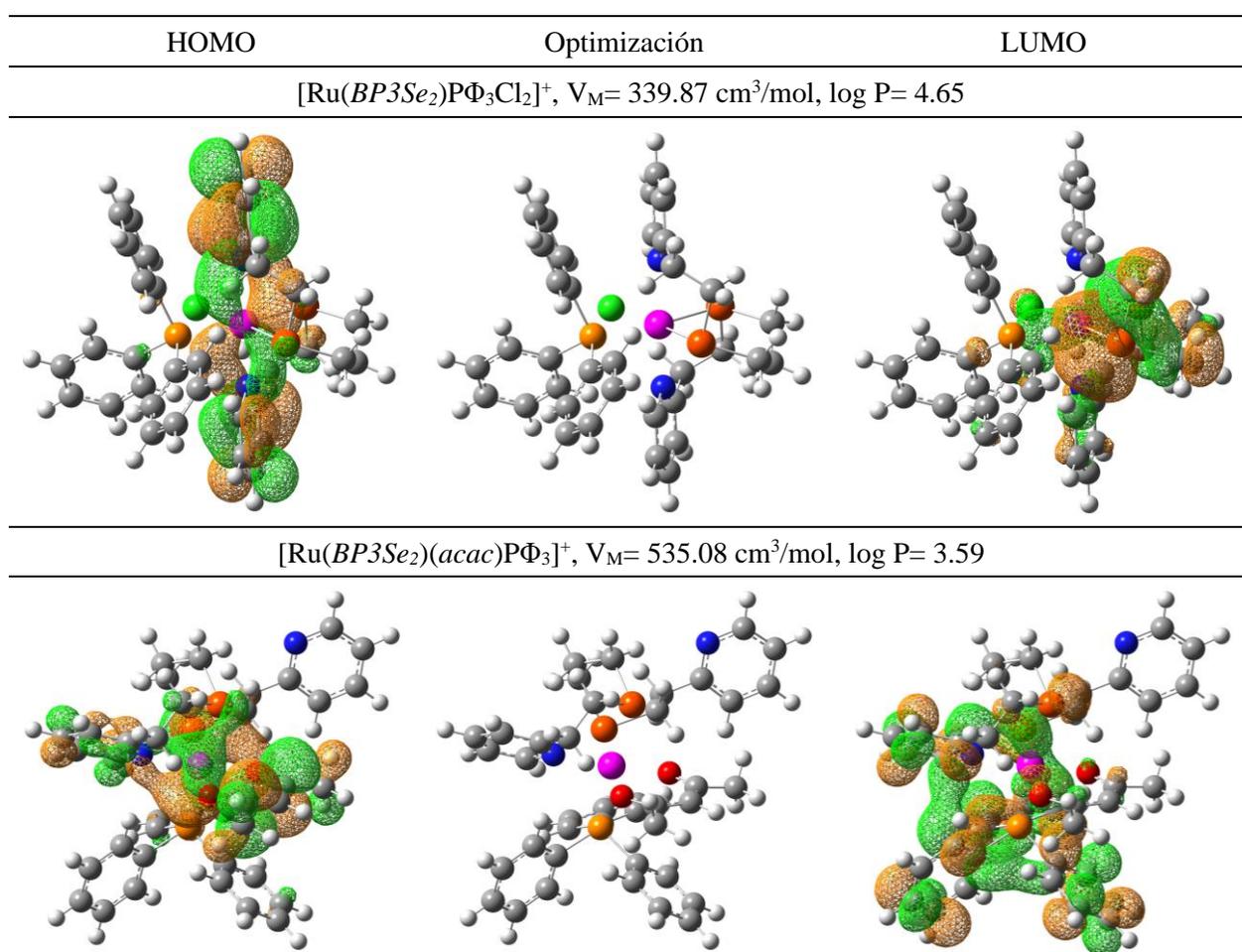
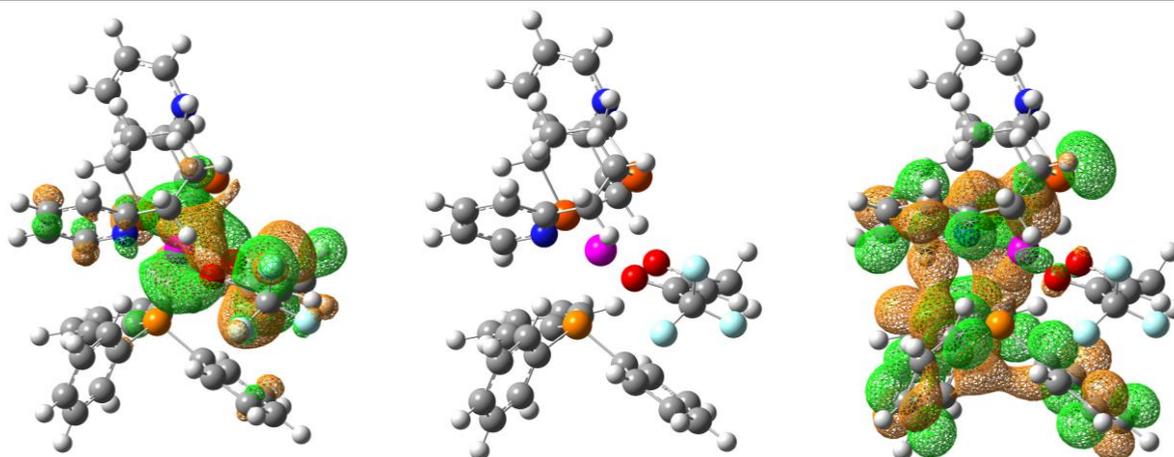


Figura 3.41. Orbitales frontera de los cationes de coordinación. La representación de en medio debe ser utilizada para ubicar las regiones de la densidad electrónica

$[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{tfa})\text{P}\Phi_3]^+$, $V_M = 551.63 \text{ cm}^3/\text{mol}$, $\log P = 3.87$



$[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{hfa})\text{P}\Phi_3]^+$, $V_M = 554.29 \text{ cm}^3/\text{mol}$, $\log P = 3.89$

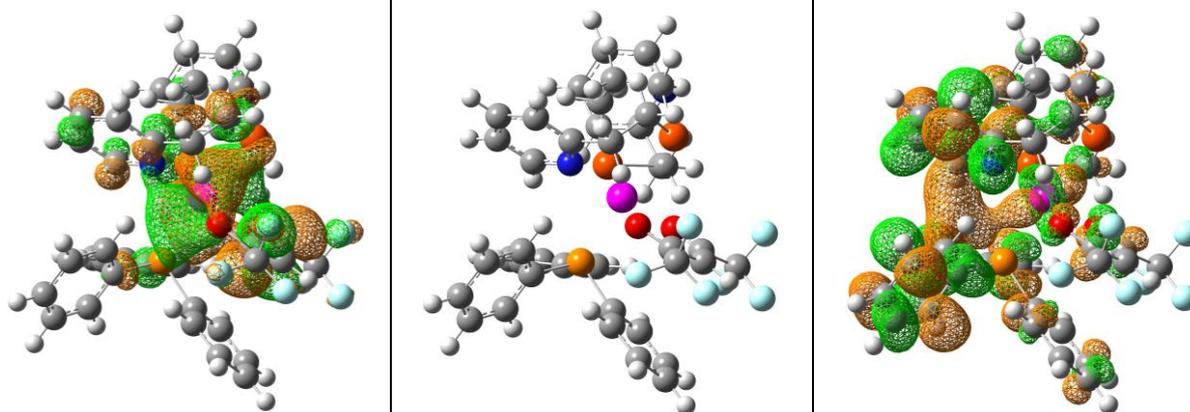


Figura 3.41. Orbitales frontera de los cationes de coordinación. La representación de en medio debe ser utilizada para ubicar las regiones de la densidad electrónica. Continuación...

Hasta aquí hemos visto la utilidad de los cálculos computacionales de diferentes parámetros electrónicos y los diagramas de orbitales moleculares en el entendimiento de la reactividad redox de los complejos. Sin embargo, la química computacional tiene un alcance mayor. Como ejemplo, en las siguientes secciones se utilizarán los índices calculados para tratar como índices de la actividad citotóxica de los compuestos mixtos y mediante esta misma técnica fortalecer la propuesta del mecanismo de la adición oxidante con perfiles energéticos y cálculos del estado de transición.

3.9.3. Mecanismo de la adición oxidante

Para fortalecer la propuesta del mecanismo de reacción (Figura 3.40, sección 3.8) se realizaron cálculos computacionales. Este tipo de cálculos han demostrado confiabilidad

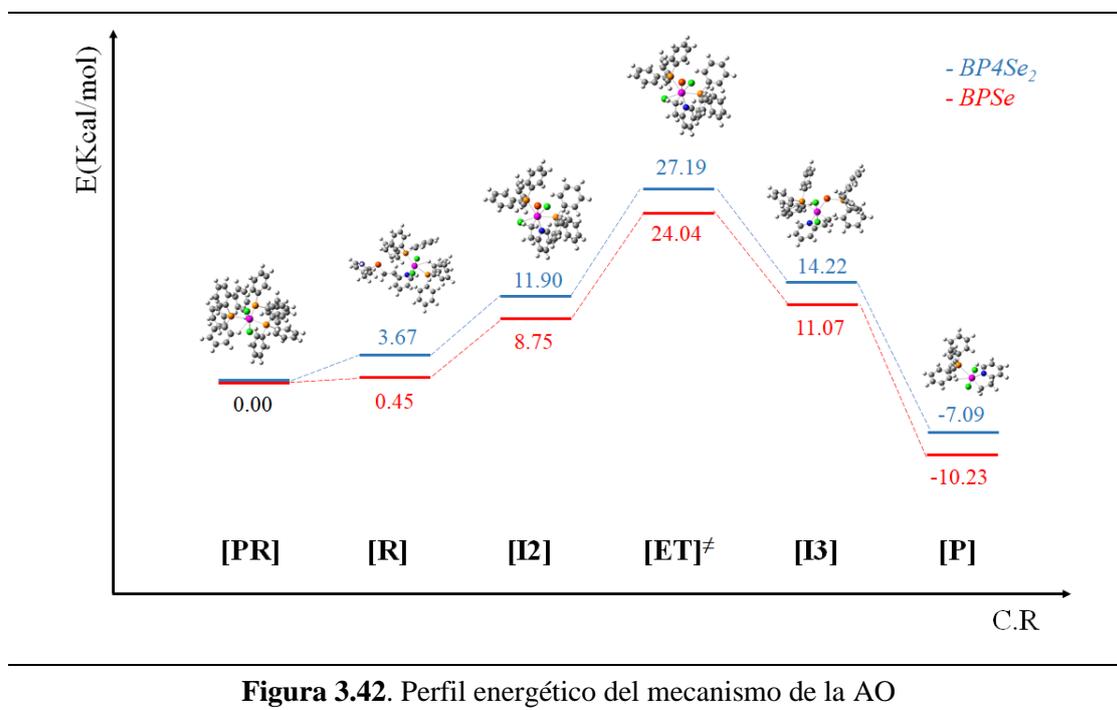
en la determinación de barreras de activación y mecanismos de reacción en reacciones que involucran compuestos de coordinación [235] y adiciones oxidativas [236,237].

Como se mencionó anteriormente, los mecanismos de AO de un electrón, generalmente se dan vía especies radicalarias [219-223]. En estos sistemas se ha visto que la labilidad del enlace C-Se produce estas especies y se han detectado experimentalmente en la síntesis, la espectrometría de masas y la voltamperometría cíclica.

Para estudiar el mecanismo se consideraron las condiciones experimentales, utilizando el THF como disolvente y modelándolo con el método solvatación continua universal, SMD [161]. También se tomó en cuenta la temperatura a la cual las reacciones fueron realizadas ($T = 66^{\circ}\text{C} = 339.15\text{ K}$, $T_{\text{eb}} \text{ THF}$). Se realizaron las optimizaciones de las especies involucradas y se determinaron las energías de Gibbs (G) de los intermediarios y el estado de transición con el fin realizar un perfil energético y determinar la factibilidad termodinámica del mismo.

En las Figuras 3.42, 3.43 y 3.44 se presenta el gráfico de coordenada de reacción de la AO, el mecanismo modificado y las estructuras optimizadas de los complejos, respectivamente.

Como se puede ver en el perfil del mecanismo de reacción. Las reacciones comienzan de una manera ligeramente distinta.



Mientras que el reactivo y pre-reactivo en los procesos con $BP4Se_2$ tienen una estabilidad diferente, en los análogos de $BPSe$, esto no sucede, prácticamente el mecanismo comienza en **[R]** para $BPSe$, mientras que para la reacción con $BP4Se_2$ comienza con la especie **[PR]**. En este paso se define la diferencia energética entre ambas transformaciones ya de ahí en adelante, presentan los mismos intermediarios, estado de transición y productos. Tanto termodinámicamente como cinéticamente la reacción más favorecida es con el compuesto $BPSe$ ya que presenta el mayor valor de diferencia de energía libre de reacción, ΔG_r y la menor energía de activación, EA^* , aun así, las diferencias en ambos procesos son de 3.15 Kcal/mol. Aunque las barreras de activación son relativamente altas, al considerar las condiciones de tiempo y temperatura y como la ganancia termodinámica ($\Delta G_r > 0$), se puede inferir que el mecanismo de AO es plausible.

En cuanto al mecanismo propuesto en la sección 3.8, el estudio computacional y la optimización de las especies involucradas llevaron a la modificación de algunos de los pasos. En el primer paso, la remoción del ligante $P\Phi_3$ y la coordinación del nitrógeno piridínico se mantienen la pentacoordinación y el enlace agóstico (2.7 Å) al pasar de **[PR]** a **[R]**. Una de las modificaciones encontradas fue que la eliminación del radical $R\cdot$ y la oxidación del metal se dan en un paso concertado **[R]** \rightarrow **[I2]** por lo que no es necesario el paso por la especie **[I1]** que fue removida del mecanismo.

El paso más endergónico es llegar al **[ET]**[‡] heptacoordinado. Aquí se lleva a cabo la ruptura del enlace C-Se y la formación de la unión Ru-C. Esta estructura tiene una geometría de bipirámide de base pentagonal (bpp), lo cual, aunque debería disminuir la repulsión electrónica, mantiene aún una carga estérica fuerte. Uno de los ligantes PF_3 se encuentra a una distancia de 3 Å, indicando la inestabilidad y la necesidad de liberar la repulsión estérica. Esta demanda disminuye al llegar a **[I3]** y se refleja en una reducción considerable de la energía (-13 Kcal/mol) respecto al estado de transición. En este punto, la optimización sugiere una condición diferente a la postulada, la unión Ru-Se se conserva y se libera la fosfina para formar un enlace Se- $P\Phi_3$.

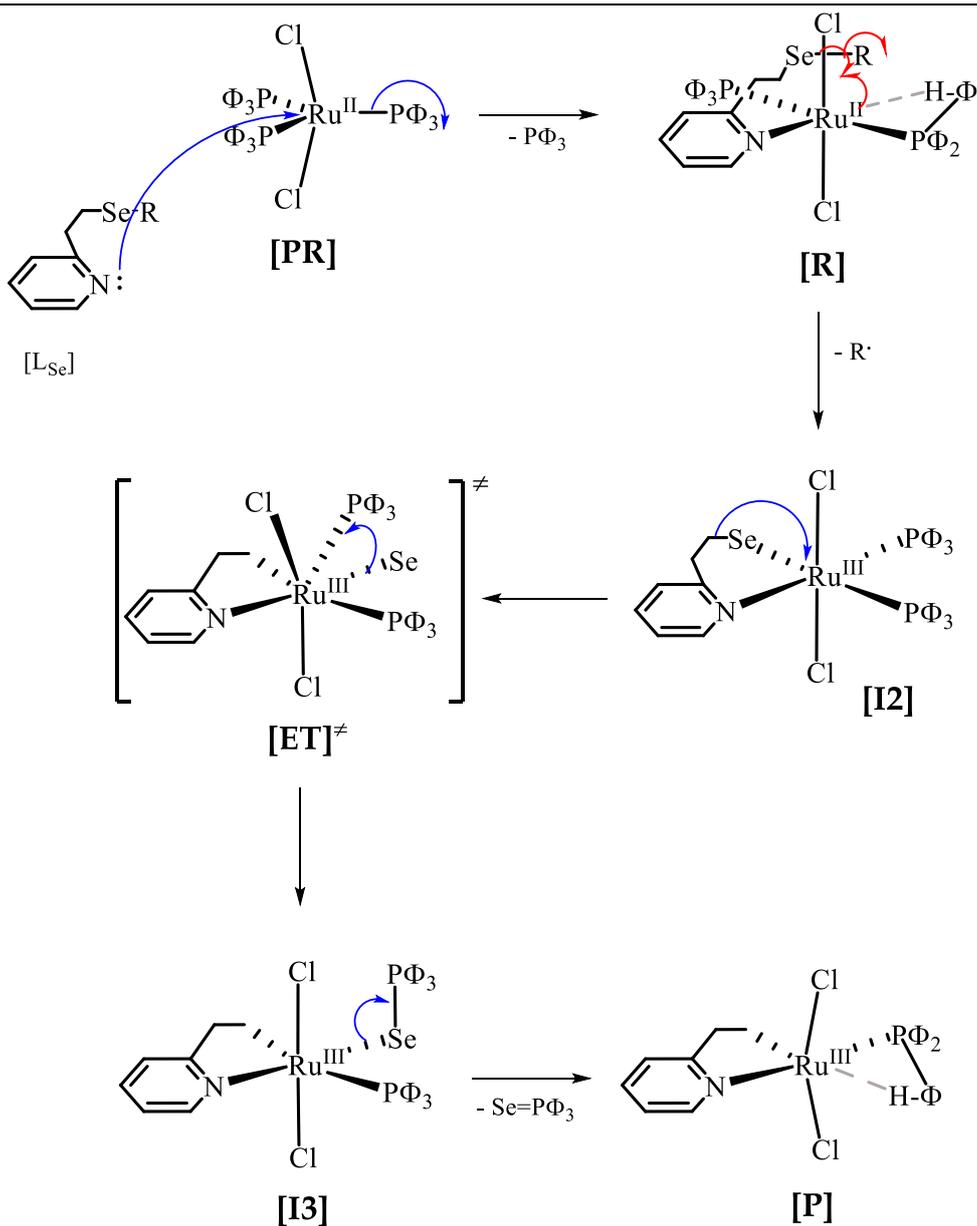


Figura 3.43. Mecanismo modificado de la AO. M06/LanL2dz. THF, 339.15 K.

$\text{L}_{\text{Se}} = \text{BPSe} \Rightarrow \text{R}\cdot = 2\text{EP}\cdot$; $\text{L}_{\text{Se}} = \text{BP4Se2} \Rightarrow \text{R}\cdot = 2\text{-(BuSe)EP}\cdot$

*Las flechas rojas indican movimientos de $1e^-$ y las azules de $2e^-$

Cabe resaltar que también se investigó la posibilidad de mantener el enlace Ru-P y que fuera el selenio quien se liberara para unirse al fósforo, no obstante, la estructura optimizada siempre convergía en el complejo con el enlace Ru-Se. El complejo **[I3]** aún es inestable, la oxidación del centro metálico aumenta la dureza, al tiempo que disminuye la afinidad de éste por el calcógeno y la estabilidad del complejo. Por ello, en el último paso ocurre la liberación del selenuro de la fosfina y el complejo organometálico **[P]**, ambos procesos son la fuerza motriz para de la reacción de AO y el paso más exergónico del mecanismo (-20.3 Kcal/mol).

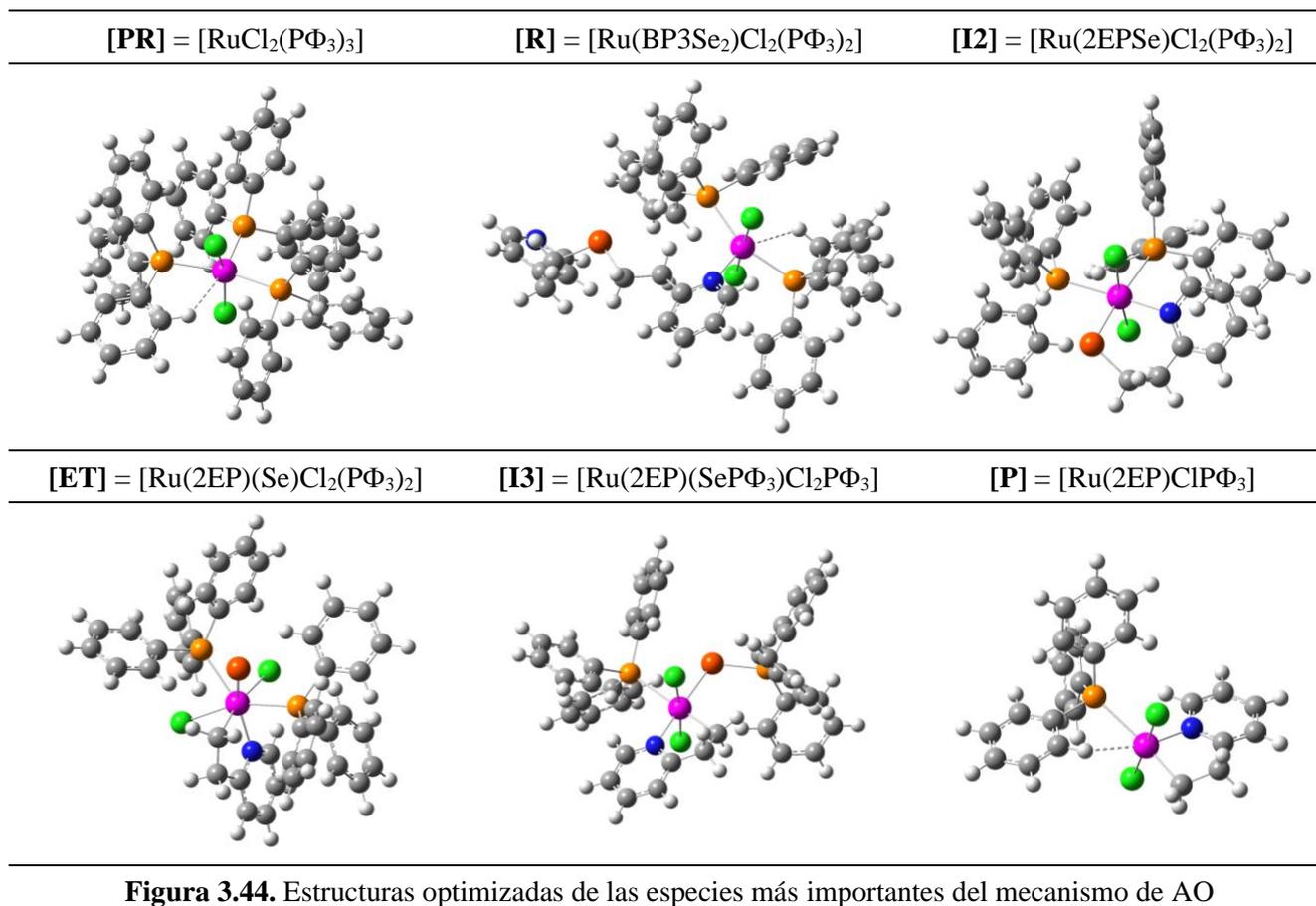


Figura 3.44. Estructuras optimizadas de las especies más importantes del mecanismo de AO

3.10. Actividad anticancerosa

La actividad anticancerosa de los compuestos se determinó en ensayos de tinción con sulforrodamina B en líneas celulares de cérvix *HeLa*. Se realizaron ensayos donde se midió la proliferación celular y la actividad se reporta como la concentración inhibitoria media (CI_{50}), definida como la concentración necesaria para, en este caso, inhibir el 50% de la proliferación celular.

Los selenoéteres no se probaron debido a que no son miscibles en la mezcla DMSO:H₂O (9:1) en que se realiza el ensayo.

Para determinar la CI_{50} se grafica el porcentaje de inhibición en función del logaritmo de la concentración. La extrapolación en la regresión sigmoïdal (Figura 3.45) al valor del 50% de proliferación, ofrece el valor del parámetro mencionado.

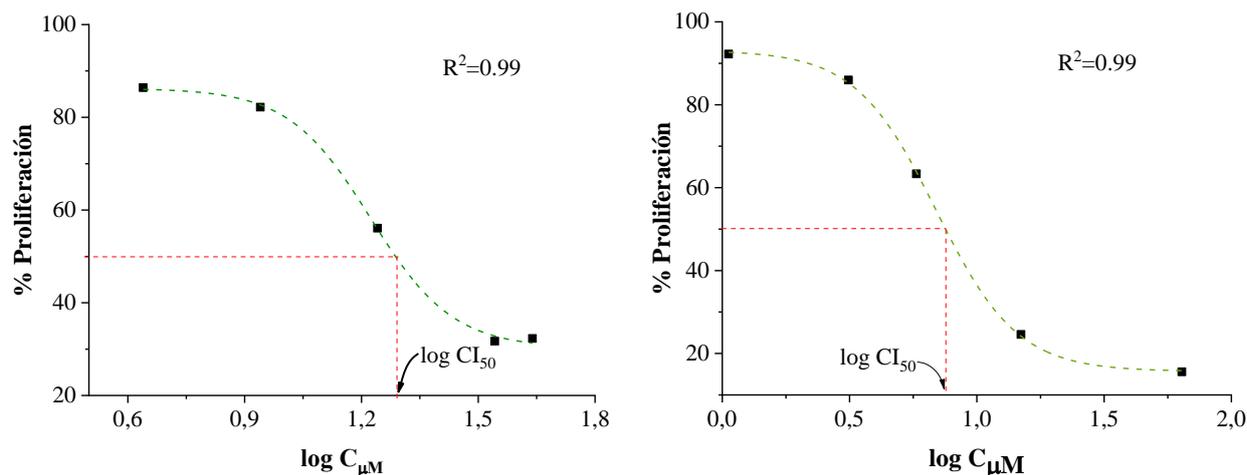


Figura 3.45. Determinación de la CI_{50} para *EtSeCN* (izq.) y $[Ru(BP3Se_2)(tfa)P\Phi_3]Cl$ (der.)

En la Tabla 3.25 se muestran los datos de CI_{50} . Para los compuestos $[Ru(P\Phi_3)_3Cl_2]$ y $[Ru(2EP)P\Phi_3Cl_2]$ no fue posible detectar dicho parámetro debido a que en el intervalo de concentraciones probadas no muestran una actividad citotóxica apreciable.

Tabla 3.25. Concentraciones inhibitorias medias de los compuestos

Compuesto	CI_{50} (μM)	Compuesto	CI_{50} (μM)
<i>EtSeCN</i>	16.76 ± 0.46	$[Ru(2EP)P\Phi_3Cl_2]$	N. A. [#]
<i>PrSeCN</i>	11.48 ± 0.57	$[RuCl(BP3Se_2)(P\Phi_3)]Cl$	37.4 ± 0.51
<i>BuSeCN</i>	10.47 ± 1.07	$[Ru(acac)(BP3Se_2)(P\Phi_3)]Cl$	10.71 ± 0.17
Selenoéteres	N. D.*	$[Ru(tfa)(BP3Se_2)(P\Phi_3)]Cl$	9.55 ± 0.19
$[RuCl_2(P\Phi_3)_3]$	N. A. [#]	$[Ru(hfa)(BP3Se_2)(P\Phi_3)]Cl$	2.81 ± 0.04

*N. D.: No determinado. [#]N. A.: No activo, $CI_{50} > 100 \mu M$

Los selenocianatos son poco menos activos que el cisplatino ($5.1 \mu M$) en condiciones similares [138]. Aun así, estos selenocompuestos son activos en concentraciones del mismo orden de magnitud que este fármaco de uso común en la práctica clínica.

Es bien conocido que el selenio puede presentar actividad antioxidante, sin embargo, también puede funcionar como un potente prooxidante. El comportamiento depende fuertemente de la concentración y la especiación [238]. En cuanto a la actividad anticancerosa, las especies orgánicas y redox activas son las que han presentado una mayor citotoxicidad [238]. Estos compuestos pueden generar sustancias capaces de interaccionar y oxidar compuestos tiolados endógenos como el glutatión y diversos aminoácidos [239]. Estas sustancias se conocen como especies reactivas de selenio

(ERSe) y son el anión HSe^- (biselenuro), radicales centrados en selenio (RSe^\bullet), nanopartículas de selenio rojo (Se_{NP}), entre otras [240]. Todas estas especies han sido detectadas, como productos en la síntesis de los compuestos (Sección 3.1), en la caracterización por espectrometría de masas (Sección 3.2.3) y en la voltamperometría cíclica (Sección 3.4). Debido a lo anterior, el mecanismo propuesto para la generación de la citotoxicidad es el estrés oxidante promovido por las ERSe. Adicionalmente, se sabe que la longitud de la cadena es un factor en la actividad anticancerosa de los selenocianatos. Un hallazgo interesante es que el efecto antiproliferativo aumenta con la longitud de la cadena, tentativamente debido al aumento de la lipofilidad. Este efecto ha sido revelado en estudios de estructura-actividad [241], en éstos, al igual que en el presente trabajo, se señala a $n=4$ como una longitud de cadena óptima para fomentar la actividad biológica.

En los compuestos de coordinación, ni la materia prima $[\text{RuCl}_2(\text{P}\Phi_3)_3]$, ni el compuesto organometálico promovieron la citotoxicidad en este ensayo. Al contrario de lo que se esperaba, el compuesto $[\text{Ru}(2\text{EP})\text{Cl}_2\text{P}\Phi_3]$ no presentó una citotoxicidad apreciable en las concentraciones analizadas. Al parecer, la poca estabilidad del compuesto no le permite participar en procesos redox ni interactuar con biomoléculas presentes en este linaje celular, por tanto, su citotoxicidad es muy baja.

Por otro lado, los compuestos metálicos con BP3Se_2 tienen un comportamiento definido y modulado aparentemente, al igual que las propiedades electrónicas. Presentan una actividad apreciable en las condiciones del ensayo. El $[\text{Ru}(\text{BP3Se}_2)\text{P}\Phi_3\text{Cl}]$ tiene una citotoxicidad moderada de casi un orden de magnitud mayor a la del cisplatino. La adición del ligante bidentado disminuye en más de tres veces la CI_{50} y los derivados con los sustituyentes fluorados presentan las actividades aún más altas, siendo el análogo hexafluorado el más activo de todos.

Es conocido que los compuestos organoselenados tienen actividades biológicas superiores a las que presentan los análogos de azufre. Esto es cierto en cuanto a las propiedades antioxidante [242,243] y prooxidante [244,245], es decir, en cuanto a su capacidad para prevenir el cancer como para tratarlo. En los compuestos de coordinación esta tendencia se mantiene [131,246]. Datos preliminares de actividad citotóxica, en este tipo de compuestos, revelan que los compuestos selenados son más activos que los análogos de azufre. El compuesto de coordinación $[\text{Ru}(\text{pdt})(\text{acac})]\text{Cl}$ tiene una

concentración inhibitoria media de 63.47 μM , unas seis veces mayor a la reportada para el derivado de BP3Se₂.

En cuanto el mecanismo biológico probable, diversas investigaciones se han dedicado a la acción citotóxica de los compuestos de rutenio [247-249]. En la mayoría de ellos, se propone que éstos son agentes que provocan la citotoxicidad mediante diferentes mecanismos, los más importantes son la interacción con ADN y diversas proteínas, así como la generación de estrés oxidante promovido por las especies reactivas de oxígeno (ERO). Estos mismos mecanismos se conservan en los agentes anticancerosos de rutenio-selenio [127,130,131]. Por ello, se cree los complejos sintetizados aquí actuarían de la misma forma. Por otro lado, ha sido poco estudiado el papel de los sustituyentes fluorados en la actividad farmacológica de los compuestos metálicos. Los resultados presentados aquí muestran que la actividad biológica se potencia debido a la presencia de átomos de flúor. Como en los compuestos orgánicos, la juiciosa introducción de este tipo de sustituyentes puede afectar productivamente las propiedades de los compuestos y potenciar su actividad [250]. Entre los factores que pueden promover la citotoxicidad, están el aumento de la lipofilidad [251] y el incremento en las interacciones intermoleculares con las especies presentes en el ambiente biológico como el ADN y distintas proteínas [252].

3.10.1 Descriptores de la actividad citotóxica

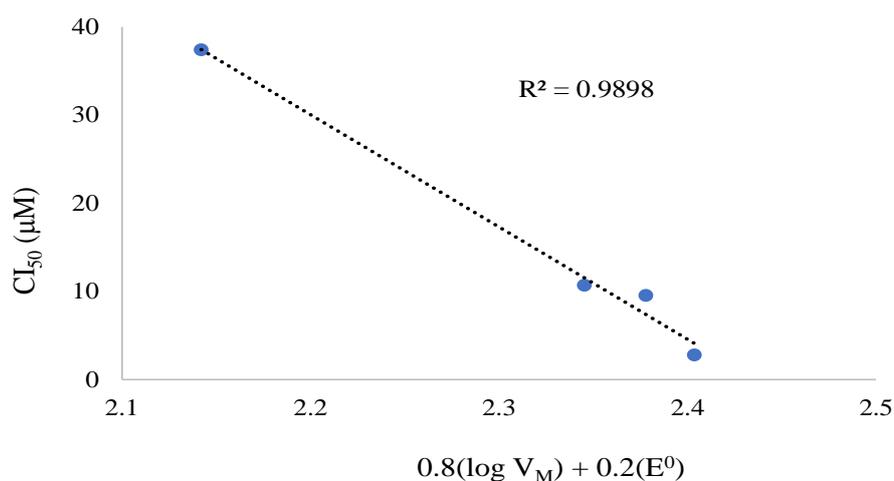
Tradicionalmente, en estudios de estructura-actividad de compuestos de coordinación, se utiliza el potencial redox como un índice de la actividad biológica [138]. Por otro lado, en el diseño de fármacos, otra propiedad que suele tomarse en cuenta para predecir la eficiencia es el coeficiente de reparto como una medida de la lipofilidad [253]. Recientemente se ha volcado la atención al tamaño de las moléculas en diversos estudios de estructura-actividad [58,254]. Para describir la actividad citotóxica de los compuestos de coordinación presentados aquí, se determinaron diversos parámetros fisicoquímicos como el potencial redox experimental y estimaciones del volumen molar y el coeficiente de reparto calculados computacionalmente. En la Tabla 3.26 se presentan, los valores de estos parámetros.

Tabla 3.26. Índices fisicoquímicos de los complejos mixtos

Compuesto	E^0 (V vs $\text{Fc}^+ \text{Fc}$)	V_M (cm^3/mol) (calculado)	$\log P$ (calculado)	CI_{50}
$[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)\text{P}\Phi_3\text{Cl}]\text{Cl}$	0.585	339.9	4.65	37.4
$[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{acac})\text{P}\Phi_3]\text{Cl}$	0.813	535.1	3.59	10.71
$[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{tfa})\text{P}\Phi_3]\text{Cl}$	0.924	551.4	3.87	9.55
$[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{hfa})\text{P}\Phi_3]\text{Cl}$	1.043	554.3	3.89	2.81

En las secciones 3.7 y 3.9.2 se analizó cómo el ligante secundario modula las propiedades electrónicas, sobre todo su influencia en las medidas del potencial redox. Es observable también la modulación de las propiedades estéricas y lipofílicas. La inclusión del ligante secundario aumenta considerablemente el volumen de los compuestos, esto se debe también a la forma en la que se acomoda el donador selenado, en estos compuestos. Adicionalmente, los sustituyentes fluorados aumentan el volumen, no de forma significativa. En el caso del coeficiente de reparto, es notable la lipofilicidad de todos los compuestos, siendo el más lipofílico el compuesto con el ligante cloro. La adición del ligante secundario disminuye este factor y vuelve aumentar por la presencia de los sustituyentes flúor.

Se analizaron los parámetros y se encontró que la mejor descripción posible, considerando una relación lineal, la ofrecen el logaritmo del volumen molar y el potencial redox. El gráfico encontrado está en la Figura 4.46.

**Figura 4.46.** Índices de la actividad citotóxica

Como se puede apreciar en la figura anterior, el volumen calculado y el potencial experimental ofrecen una buena descripción de la actividad biológica, mientras más grande es el compuesto y mayor es el valor del E^0 , mayor citotoxicidad presenta. Cuando se intenta incluir el coeficiente de reparto en la ecuación, disminuye el grado de correlación. De este resultado inferimos que la lipofilidad podría no influir en el proceso citotóxico o al menos, no en el mecanismo principal por el cual se presenta la actividad. Sin embargo, es notable la tendencia en el aumento de la actividad con la adición de los ligantes fluorados, de aquí podemos sugerir que, aunque este aumento en la lipofilidad podría favorecer el paso a través de la membrana celular, el principal factor sería el aumento en las interacciones formadas con alguna biomolécula, con el aumento de los átomos de flúor. Y éste sería el mecanismo principal de acción de los compuestos, la interacción con alguna biomolécula y la interferencia de procesos celulares importantes para su supervivencia. Este mecanismo es consistente con la ecuación obtenida. Cabe resaltar que este tipo de ecuaciones han sido obtenidas en análisis de estructura-actividad de compuestos de Ru-*pdt* con actividad antiparasitaria [58]. En la relación, el potencial redox tiene una influencia pequeña, sin embargo, el factor primordial es el tamaño de la molécula. Mientras más grande, mayor sería el grado de interacción con la diana biológica (Figura 3.47).

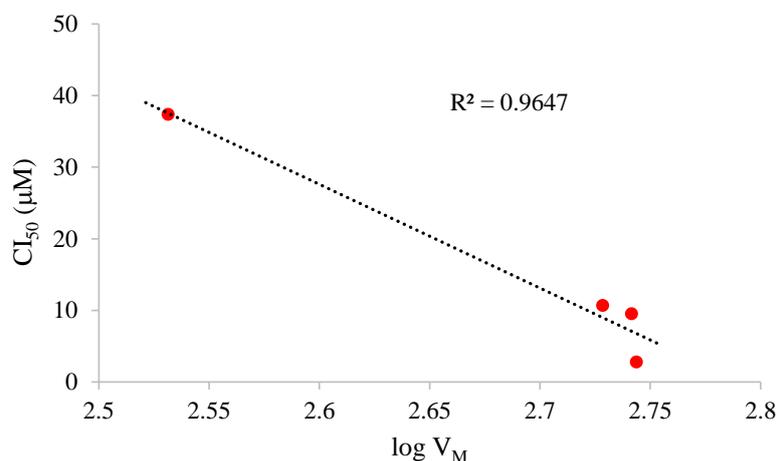


Figura 3.47. Actividad citotóxica en función de la actividad biológica

CONCLUSIONES

Se sintetizaron y caracterizaron 6 compuestos organoselenados. Tres de ellos son diselenocianatos: *EtSeCN*, *PrSeCN* y *BuSeCN* y tres éteres selenados derivados de la 2-etilpiridina: *BPSe*, *BP3Se₂* y *BP4Se₂*. Mediante modificaciones a las rutas sintéticas reportadas se logró obtener alto rendimiento en las reacciones y productos de alta pureza. Estos compuestos fueron caracterizados mediante distintas técnicas analíticas y se logró aislar el clorhidrato de *BPSe*, el $H_2(BPSe)Cl_2$, de este compuesto se obtuvo la estructura cristalina mediante difracción de rayos X de monocristal.

Se sintetizaron 7 compuestos metálicos de rutenio. El precursor de rutenio fue el compuesto $[RuCl_2(P\Phi_3)_3]$. Se reportan por primera vez los compuestos de este metal con el ligante *BP3Se₂*, una materia prima $[Ru(BP3Se_2)P\Phi_3Cl]Cl$ y los compuestos mixtos $[Ru(BP3Se_2)(O-O)P\Phi_3]Cl$, donde O-O: acetilacetato, hexafluoroacetilacetato y trifluoroacetilacetato. En el primero de ellos el ligante parece tener una coordinación tetradentada mientras que, en los compuestos mixtos, se adapta y se enlaza de forma tridentada de forma NSe_2 . Adicionalmente se obtuvo el producto de la adición oxidante entre el precursor de rutenio y los ligantes *BPSe* y *BP4Se₂*, el compuesto organometálico de Ru^{III} , $[Ru(2EP)Cl_2P\Phi_3]Cl$. Todos los compuestos se caracterizaron con técnicas espectroscópicas, conductimetría, análisis elemental, entre otras formas de análisis.

En cuanto al análisis de la reactividad, los compuestos orgánicos de selenio le deben su química al enlace C-Se, en la reducción, este enlace se rompe y provoca la aparición de radicales. Mientras, los compuestos mixtos tienen una reactividad que está modulada por el ligante auxiliar (O-O). Los estudios computacionales revelaron que mientras más sustituyentes electroattractores tenga el complejo, el potencial redox aumenta hacia regiones oxidantes. No solo el potencial se ve modulado, también otras propiedades como la lipofilia y el volumen molar son afectados por la adición de la α,β -dicetona. Las reacciones de adición oxidante son promovidas por la ruptura del enlace C-Se del éter selenado. La fuerza motriz de la transformación es la formación del compuesto organometálico y la formación del selenuro de trifenilfosfina. Se dio una propuesta mecanística de estas reacciones mediante las observaciones experimentales y cálculos computacionales.

Por último, tanto los diselenocianatos como los complejos mixtos tienen actividad citotóxica contra líneas celulares HeLa, esta actividad se midió como la CI_{50} . Una vez más, la adición del ligante y de los sustituyentes fluorados aumenta la eficacia antiproliferativa. El compuesto con mayor citotoxicidad es el $[Ru(BP3Se_2)(hfa)P\Phi_3]Cl$ con una actividad unas dos veces mayor que el cisplatino. Se propuso un mecanismo citotóxico promovido por especies reactivas de selenio para los diselenocianatos. Su actividad antiproliferativa puede ser descrita por el potencial redox y la longitud de su cadena alifática que poseen. Para los complejos mixtos se sugiere que actúan como interrumpiendo procesos celulares fundamentales mediante su interacción con biomoléculas. La actividad de estos compuestos puede ser descrita con el potencial redox y el volumen molar.

PERSPECTIVAS

El presente trabajo abre una nueva área de investigación en compuestos de coordinación con ligantes selandos. El abanico de posibilidades es amplio y depende de la creatividad de los investigadores interesados en este tema. Entre otras actividades se pueden realizar las enlistadas a continuación:

- Encontrar las condiciones sintéticas para obtener el diselenoéter análogo del *pdt*, el $BP2Se_2$.
- Utilizar otra materia prima de rutenio como $[Ru(dmsO)_4Cl_2]$ o el $[Ru(p-Cy)Cl_2]_2$ al realizar las reacciones con los ligantes selenados a fin de evitar la adición oxidante y la coordinación con la trifenilfosfina en los complejos mixtos.
- Identificar el mecanismo de acción de los complejos. Para ello se pretenden realizar experimentos de interacción con ADN u otras biomoléculas y evaluar la producción de especies reactivas de oxígeno y selenio.
- Realizar las pruebas de citotoxicidad con los clorhidratos de los éteres selenados sintetizados en este trabajo.
- Formar compuestos análogos con telurio y revisar su reactividad frente a rutenio.
- Revisar la reactividad de los éteres selenados frente a metales divalentes de la primera y segunda series de transición

REFERENCIAS

- [1] Werner, A. *Zeitschrift für Anorganische Chemie*, 1893, 3, 267–330.
- [2] Mjos, K. D. y Orvig, C. *Chemistry Reviews*, 2014, 114, 4540–4563.
- [3] Haas, K. L. y Franz, K. J. *Chemistry Reviews*, 2009, 109, 4921–4960.
- [4] Maruta, H. *Drug Discovery Therapy*. 2009, 3, 37–40.
- [5] Strebhardt, K. and Ullrich, A. *Nature Reviews Cancer*, 2008, 8, 473–480
- [6] Hodgkinson, V. y Petris, M. J. *Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287, 13549–13555.
- [7] Huaizhi, Z. y Yuantao, N. *Gold Bulletin*, 2001, 34, 24–29.
- [8] Parascandola, J. *King of Poisons: A History of Arsenic; Potomac Books Incorporated*, 2012.
- [9] Desoize, B. *Anticancer Research*, 2004, 24, 1529–1544.
- [10] Antman, K. H. *Oncologist*, 2001, 6, 1–2.
- [11] Rosenberg, B.; VanCamp, L.; Trosko, J. E. y Mansour, V. H. *Nature*, 1969, 222, 385–386.
- [12] Lebowitz, D. y Canetta, R. *European Journal of Cancer*, 1998, 34, 1522–1534.
- [13] Kelland, L. *Nature Reviews Cancer*, 2007, 7, 573–584.
- [14] Johnstone, T. C.; Suntharalingam, K. and Lippard, S. J. *Chemistry Reviews*, 2016, 116, 3436–3486
- [15] Barry, N. P. y Sadler, P. J. *Chemical Communications*, 2013, 49, 5106–5131.
- [16] Bruijninx, P. C. y Sadler, P. J. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2008, 12, 197–206.
- [17] Viganor, L.; Howe, O.; McCarron, P.; McCann, M. and Devereux, M. *Current Tropical Medicinal Chemistry*, 2017, 17, 1280–1302.
- [18] Colotti, G.; Ilari, A.; Boffi, A. y Morea, V. *Mini Reviews Medicinal Chemistry*, 2013, 13, 211–221.
- [19] Dragutan, I.; Dragutan V.; y Démonceau A. *Molecules*, 2015, 20, 17244–17274
- [20] Storr, T. *Ligand Design in Medicinal Inorganic Chemistry*; John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, UK, 2014.
- [21] Crabtree, R.H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 6th ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2014.

- [22] Gade, L.H. y Hofmann, P. *Molecular Catalysts: Structure y Functional Design*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2014.
- [23] Wang, D. y Astruc, D. *Chemistry Reviews*, 2014, 114, 6949–6985
- [24] Prier, C.K.; Rankic, D.A. y MacMillan, D.W.C. *Chemistry Reviews*, 2013, 113, 5322–5363
- [25] Gunanathan, C. y Milstein, D. *Chemistry Reviews*, 2014, 114, 12024–12087.
- [26] Tönnemann, J.; Scopelliti, R. y Severin, K. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2014, 2014, 4287–4293.
- [27] Ablialimov, O.; Kędziołek, M.; Malińska, M.; Woźniak, K. y Grela, K. *Organometallics*, 2014, 33, 2160–2171.
- [28] Mukherjee, T.; Ganzmann, C.; Bhuvanesh, N. y Gladysz, J.A. *Organometallics*, 2014, 33, 6723–6737.
- [29] Schindler, J.; Traber, P.; Zedler, L.; Zhang, Y.; Lefebvre, J.; Kupfer, S.; Gräfe, S.; Demeunynck, M.; Chavarot-Kerdilou, M. y Dietzek, B. *Journal of Physical Chemistry A*, 2018, 122, 32, 6558–6569
- [30] Kajouj, S.; Marcelis, L.; Lemaur, V.; Beljonne D. y Moucheron C. *Dalton Transactions*, 2017, 46, 6623–6633
- [32] Abid, M.; Shamsi, F.; y Azam, A. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2016, 16, 10, 772–86.
- [32] Kegnæs, S.; Mielby, J.; Mentzel, U. V.; Christensen, C.; Riisager, A. *Green Chemistry*, 2010, 12, 1437–1441
- [33] Strasser, S.; Pump, E.; Fischer, R.C. y Slugovc, C. *Monatshefte für Chemie*, 2015, 146, 1143–1151.
- [34] Walsh, J. L. y Yancey C. C. *Polyhedron*, 1989, 8, 1223–1226
- [35] Kratz, F y Messori, L. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 1993, 49, 79–82
- [36] Kubanik, M; Kandioller, W.; Kim, K.; Anderson, R. F.; Klapproth, E.; Jakupec, M. A.; Roller, A.; Söhnle, T.; Keppler, B. K. y Hartinger, C. G. *Dalton Transactions*, 2016, 45, 13091–13103
- [37] Asalenko, S. S.; Matczuk, M.; Lu, X.; Footeva, L. S.; Pawlak, K.; Timerbaev, A. R. y Jarosz, M. *Metallomics*, 2013, 5, 955–963.
- [38] Bergamo, A.; Zorzet, S.; Gava, B.; Sorc, A.; Alessio, E.; Iengo, E. y Sava, G. *Anti-Cancer Drugs*, 2000, 11, 665–672.
- [39] Meier-Menches, S. M.; Gerner, C.; Berger, W.; Hartinger, C. G.; Keppler, B. K. *Chemical Society Reviews*, 2018, 47, 909–928.

- [40] Babak, M. V.; Meier, S. M.; Huber, K. V. M.; Reynisson, J.; Legin, A. A.; Jakupec, M. A.; Roller, A.; Stukalov, A.; Gridling, M.; Bennett, K. L.; Colinge, J.; Berger, W.; Dyson, P. J.; Superti-Furga, G.; Keppler, B. K. y Hartinger, C. G. *Chemical Science*. 2015, 6, 2449–2456.
- [41] Yang, Y.; Liao, G. y Fu, C. *Polymers*, 28, 10, 650-662
- [42] Liao, G.; Ye, Z.; Liu, Y.; Fu, B. y Fu, C. *PeerJ*, 5:e3252
- [43] Barbosa, M. I. F.; Corrêa, R. S.; Pozzi, L. V.; Lopes, E. O.; Pavan, F. R.; Leite, C. Q. F.; Ellena, J.; Machado, S. P.; Von Poelhsitz, G. y Batista, A. A. *Polyhedron*, 2015, 85, 376-382.
- [44] Li, A.; Turro, C. y Kodanko, J. J. *Chemical Communications*. 2018, 54, 1280–1290.
- [45] Gorle, A. K.; Li, X.; Primrose, S.; Li, F. F.; Feterl, M.; Kinobe, R. T.; Heimann, K.; Warner, J. M.; Keene, F. R. y Collins, J. G. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2016, 71, 1547–1555.
- [46] Gorle, A. K.; Feterl, M.; Warner, J. M.; Wallace, L.; Keene, F. R.; Collins, J. G. *Dalton Transactions*, 2014, 43, 16713–16725.
- [47] Clarke, M. J.; Zhu, F. C. y Frasca, D. R. *Chemical Reviews*, 1999, 99, 2511–2533.
- [48] Nguyen, A.; Vessieres, A.; Hillard, E. A.; Top, S.; Pigeon, P. y Jaouen, G. *Chimia*, 2007, 61, 716–724.
- [49] Weder, J.E.; Dillon, C.T.; Hambley, T.W.; Kennedy, B.J.; Lay, P.A.; Biffin, J.R.; Regtop, H.L.; Davies, N.M. *Coordination Chemistry Reviews*, 2002, 232, 95–126.
- [50] Dougan, S. J.; Habtemariam, A.; McHale, S. E.; Parsons, S. y Sadler, P. J. *Proceedings of National Academy of Sciences USA*, 2008, 105, 11628–11633
- [51] DeRosa, M. C. y Crutchley, R. J. *Coordination Chemistry Reviews*, 2002, 233, 351–371
- [52] Athar, F.; Husain, K.; Abid, M.; Agarwal, S. M.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Maurya, M. R. y Azam, A. *Chemistry & Biodiversity*, 2, 2005, 1320-1330
- [53] Costa, M. S.; Gonçalves, Y. G.; Nunes, D. C. O.; Napolitano, D. R.; Maiad, P. I. S.; Rodrigues, R. S.; Rodrigues, V. M.; Von Poelhsitz, G. y Yoneyama K. A. G. *Journal of Bioinorganic Chemistry*, 2017, 105, 225-231
- [54] Miserachs, H. G.; Cipriani, M.; Graua, J.; Vilaseca, M.; Lorenzo, J.; Medeiros, E.; Comini, M. A.; Gambino, D.; Otero, L. y Moreno, V. *Journal of Bioinorganic Chemistry*, 2015, 150, 38-47
- [55] Jelk, J.; Balmer, V.; Stibal, D.; Giannini, F.; Süss-Fink, G. Bütikofer, P.; Furrer, J. y Hemphill, A. *Experimental parasitology*, 2019, 205, 107753

- [56] Iniguez, E.; Sánchez, A.; Vasquez, M. A.; Martínez, A.; Olivas, J.; Sattler, A.; Sánchez-Delgado, R. A. y Maldonado, R. A. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 2013, 18, 779-790.
- [57] Toledano-Magaña, Y.; García-Ramos, J. C.; Torres-Gutiérrez, C.; Vázquez-Gasser, C.; Esquivel-Sánchez, J. M.; Flores-Alamo, M.; Ortiz-Frade, L.; Galindo-Murillo, R.; Nequiz, M.; Gudiño-Zayas, M.; Laclette, J. P.; Carrero, J. C. y L. Ruiz-Azuara. M.; Gudiño-Zayas, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, 60, 899–912
- [58] Cedillo-Gutiérrez, E. L.; Hernández-Ayala, L. F.; Torres-Gutiérrez, C.; Reina, M.; Flores-Alamo, M.; Carrero, J. C.; Ugalde-Saldívar, V. M. y Ruiz-Azuara, L. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2020, 189, 112084.
- [59] Dixneuf, P.H. y Bruneau, C. *Ruthenium in Catalysis*; Springer: Berlin, Germany, 2014.
- [60] Baraut, J.; Massard, A.; Chotard, F.; Bodio, E.; Picquet, M.; Richard, P.; Borguet, Y.; Nicks, F.; Demonceau, A. y Le Gendre, P. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2015, 2671–2682.
- [61] Okamura, M. y Masaoka, S. *Chemistry an Asian Journal*, 2015, 10, 306–315.
- [62] Di Giovanni, C.; Vaquer, L.; Sala, X.; Benet-Buchholz, J. y Llobet, A. *Inorganic Chemistry*, 2013, 52, 4335–4345.
- [63] Laine, T.M.; Kärkäs, M.D.; Liao, R.-Z.; Åkermark, T.; Lee, B.-L.; Karlsson, E.A.; Siegbahn, P.E.M. y Åkermark, B. *Chemical Communications*, 2015, 51, 1862–1865.
- [64] Artz, J.; Mallmann, S. y Palkovits, R. *ChemSusChem*, 2015, 8, 672–679.
- [65] Mariconda, A.; Longo, P.; Agovino, A.; Guadagno, L.; Sorrentino, A. y Raimondo, M. *Polymers*, 2015, 69, 330–342
- [66] Balaraman, E. y Milstein, D. *Hydrogenation of polar bonds catalysed by ruthenium-pincer complexes. In Ruthenium in Catalysis*; Editores: Dixneuf, P.H. y Bruneau, C.; Springer: Berlin, Alemania, 2014; Capítulo 2, pp. 19–43.
- [67] Suresh, P.; Munisamy, V. y Prabusankar, G. *Indian Journal of Chemistry*, 2015, 54A, 588–595.
- [68] Chen, T.; Li, H.; Qu, S.; Zheng, B.; He, L.; Lai, Z.; Wang, Z. X. y Huang, K. W. *Organometallics*, 2014, 33, 4152–4155.
- [69] Huff, C. A. y Sanford, M. S. *ACS Catalysis*. 2013, 3, 2412–2416.
- [70] Rezayee, N.M.; Huff, C. A. y Sanford, M. S. *Journal of American Chemical Society*, 2015, 137, 1028–1031.

- [71] Aho, A.; Roggan, S.; Eränen, K.; Salmi, T. y Murzin, D. Y. *Catalysis Science & Technology*, 2015, 5, 953–959.
- [72] Ogba, O. M.; Warner, N. C.; O’Leary, D. J. y Grubbs, R. H. *Chemical Society Reviews*, 2018, 47, 4510-4544.
- [73] Novak, B. M. y Grubbs, R. H. *Journal of American Chemical Society*, 1988, 110, 7542-7543.
- [74] Fu, G. C.; Nguyen, S. T. y Grubbs, R. H.; *Journal of American Chemical Society*, 1993, 115, 9856–9857.
- [75] Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; y Ziller, J. W.; *Journal of American Chemical Society*, 1992, 114, 3974–3975.
- [76] Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. y Ziller, J. W. *Journal of American Chemical Society*, 1993, 115, 9858–9859.
- [77] Stoianova, D.; Johns, A. y Pederson, R. *Handbook of Metathesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2015, pp. 699–726.
- [78] USA, Environmental protection agency, EPA. *Green chemistry*, <https://www.epa.gov/greenchemistry>, consultado: 13/Feb/2020
- [79] Sun, L.; Berglund, H.; Davidov, R.; Norrby, T.; Hammarström, L.; Korall, P.; Börja, A.; Philouze, C.; Berg, K.; Tran, A.; Andersson, M.; Strnhagen, G.; Martensson, J.; Almgren, M.; Styring, S. y Akermark, B. *Journal of American Chemical Society*, 1997, 119, 6966-7004
- [80] Heim, L. E.; Vallazza, S.; van der Waals, S. y Prechtel, M. H. C. *Green Chemistry*, 2015, 18, 1469-1474.
- [81] Kaloglu, M.; Gürbüz, N.; Sémeril, D. y Özdemir, I. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2018, 10, 1236-1243
- [82] Kumar, P.; Bansawal, A.; Labhsetwar, N. y Jain, S. L. *Green Chemistry*, 2015, 17, 1605-1609
- [83] Melo, C. I.; Rente, D.; Nunes da Ponte, M.; Bogel-Lukasik, E. y Branco, L.C. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering*, 2019, 7, 11963-11969
- [84] Patterson, E. L., Milstrey, R., y Stokstad, E. L. R. *Experimental Biology and Medicine*. 1957, 95, 617–620.
- [85] Cummings, L. M. y Kimira, E. T. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1971, 20, 89-96
- [86] Huber, R.E. y Criddle, R.S. *Archive of Biochemistry and Biophysics*, 1967, 122, 164–173.

- [87] Jacob, C., Giles, G. I., Giles, N. M. y Sies, H. *Angewandte Chemie International Edition*. 2003, 42, 4742–4758.
- [88] Singh, F.V. y Wirth, T. *Catalysis Science & Technology*, 2019, 9, 1073-1091.
- [89] Frizon, T.E.; Rafique, J.; Saba, S.; Bechtold, I.H.; Gallardo, H. y Braga A.L. *European Journal of Organic Chemistry*, 2015, 16, 3470-3476.
- [90] Bashin, A.K.K.; Jacob, C.; Sasse, F.; Bashin, K.K.; Metha, S.K.; Alka Sharma y Rishu. *Journal of Organometallic Chemistry*, 2015, 785, 19-25.
- [91] Reich, H.J. y Hondal, R.J. *ACS Chemical Biology*. 2016, 11,4, 821-841.
- [92] Weekley, C.M y Harris, H.H. *Chemical Society Reviews*, 2013, 42, 8870-8894.
- [93] Bhabak, K.P. y Mugesh, K.P. *Accounts of Chemical Research*, 2010, 43, 1408-1419
- [94] Lee, B. C., Péterfi, Z., Hoffmann, F. W., Moore, R. E., Kaya, A., Avanesov, A., Tarrago, L., Zhou, Y., Weerapana, E., Fomenko, D. E., Hoffmann, P. R. y Gladyshev, V. N. *Molecular Cell*, 2013, 51, 397–404.
- [95] Jakob, F.; Becker, K.; Paar, E.; Ebert-Duemig, R. y Schütze, N. *Methods in Enzimology*, 2001, 347, 168-179
- [96] Raisbeck, M. F. *Veterinary Clinics in North America: Food and Animal Practice*, 2000, 16, 3, 465-480
- [97] MaqFarquhar, J. K.; Broussard, D. L.; y Melstrom, P. *JAMA, Internal Medicine*, 2010, 170, 3, 256-261
- [98] Picado, C.; Deulofeu, R.; Lleonart. R.; Agustí, M.; Mullol, J. y Quinto, L. *Allergy*, 2001, 56, 1, 43-49.
- [99] Giovannucci, E. *Lancet*, 1998, 5, 755-756.
- [100] Yoshizawa, K.; Willet, W. C.; Morris, S. J.; Stampfer, M. J.; Spigelman, D. y Rimm, E. B. *Journal of National Cancer Institut*, 1998, 90, 1219-1224.
- [101] Clark, L. C.; Combs, G. F.; Jr., Turnbull, B. W.; Slate, E. H.; Chalker, D. K.; Chow, J.; Davis, L. S.; Glover, R. A.; Graham, G. F.; Gross, E. G.; Krongrad, A.; Leshner, J. L.; Jr., Park, H. K.; Sanders, B. B.; Jr., Smith, C. L. y Taylor, J. R. *Journal of American Medical Asociation*, 1996, 276, 1957–1963.
- [102] Rayman. M. P. *Lancet*, 2000, 356, 233-241.
- [103] Davis, C.A. *Current Nutrition Reports*, 2012, 1, 16–23.
- [104] Fairweather-Tait, S.J.; Bao, Y.; Broadley, M.R.; Collings, R.; Ford, D.; Hesketh, J.E. y Hurst, R. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2011, 14, 1337–1383.
- [105] Tiekink, E.R.T. *Dalton Transactions*, 2012, 41, 6390–6395.

- [106] Zimmerman, M. T.; Bayse, C. A.; Ramoutar, R.R. y Brumaghim, J. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2015, 145, 30-40.
- [107] Hatfield, D.L.; Yoo, M.H.; Carlson, B.A. y Gladyshev, V.N. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2009, 1790, 1541–1545.
- [108] Nilsson, G.; Sun, X.; Nyström, C.; Rundlöf, A.K.; Fernandes, A.P.; Björnstedt, M. y Dobra, K. *Free Radical Biology Medicine*, 2006, 41, 874–885.
- [109] Fernandes, A. P. y Gandin, V. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2015, 1850, 1642-1660.
- [110] Pinto, J.T.; Sinha, R.; Papp, K.; Facompre, N. D.; Desai, D. y El-Bayoumy, K. *International Journal of Cancer*, 2007, 120, 1410–1417.
- [111] Li, Z.; Meng, J.; Xu, T. J.; Qin, X.Y. y Zhou, X.D. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2013, 17, 2166–2171.
- [112] Feng, Y.; Su, J.; Zhao, Z.; Zheng, W.; Wu, H.; Zhang, Y. y Chen, T. *Dalton Transactions*, 2014, 43, 1854–1861.
- [113] Ye, S.; Yang, Y.; Wu, L.; Ma W. y Zeng, H. *Journal of Zhejiang University SCIENCE-B*, 2017, 18, 5, 373-382.
- [114] Roland, E.; Bernhardt, W. y H. Vahrenkamp. *Chemische Berichte*, 1986, 119, 2566-2581
- [115] Chakrabarty, D.; Hossain, M. y Kumar, R. K. *Journal of Organometallic Chemistry*, 1991, 410, 143-148
- [116] Champness, N. R.; Levanson, W.; Preece, S. R. y Webster, M. R. *Polyhedron*, 1994, 13, 881-886
- [117] Zhang, Q.; Cheung, F. K. M.; Wong, W.; Williams, I. D. y Leung, W. *Organometallics*, 2001, 20, 3777-3781
- [118] Pasynskii, A. A.; Semenova, N. I.; Torubaev, Y. V.; Belousov, P. V.; Galustyan, A. R. y Lyssenko, K. A. *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, 52, 2003, 944-951.
- [119] Levanson, W.; Nirwan, M.; Ratnani, R.; Reid, G.; Tsoureas, N. y Webster, M. *Dalton Transactions*, 2007, 439-448.
- [120] Huang, J.; Chunbang, Li. Y Nolan, S. P. *Organometallics*, 1998, 17, 3516-3521
- [121] Nagarajaprakash, R.; Ramakrishna, B.; Mahesh, K.; Mobin, S. M. y Manimaran, B. *Organometallics*, 2013, 32, 7292-7296.
- [122] Rupp, E.; Nowak, F.; Fiechter, S.; Reck, G.; Eyert, V.; Alonso-Vante, N. y Tributsch, H. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2001, 2489-2495.

- [123] Saleem, F.; Kumar Rao, G.; Kumar, A., Mukherjee, G. y Singh, A. K. *Organometallics*, 2013, 32, 13, 3595-3603.
- [124] Kumar S.; Saleem, F. y Singh, A. K. *Dalton Transactions*, 2016, 45, 11445-11458
- [125] Das, P.; Singh, P.; Singh, M. y A. K. Sing. *Dalton Transactions*, 2010, 39, 10876–10882.
- [126] Ashaks, J.; Bankovsky, Y.; Shestakova, I.; Donracheva, I.; Nesterova, A. y Lukevics, E. *Chemistry of Heteroleptic Compounds*, 2004, 40, 776-780
- [127] Sudhamani, C. N.; Bhojya Naik, H. S. y Giraja, D. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, 2012, 42, 518–524.
- [128] Jonhpeter, J. P.; Gupta, G.; Kumar, J. M.; Sinvas, G.; Najesh, N. y Terrien, B. *Inorganic Chemistry*, 2013, 52, 13663–13673.
- [129] Mitra, R.; Pramadik, A. K. y Samuelson, A. G. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2014, 5733–5740
- [130] Zhao, Z.; Gao, P.; You, Y. y Chen, T. *Chemistry a European Journal*, 2018, 24, 13, 3289-3298.
- [131] Molter, A.; Kathrein, S.; Kircher, B. y Mohr, F. *Dalton Transactions*, 2018, 47, 5055
- [132] IUPAC, *Glossary of terms used in physical organic chemistry. IUPAC Recommendations* 1994, 1994, 66, 1077, 1120.
- [133] Lever, A. B. P. *Inorganic Chemistry*, 1990, 29, 1271-1285.
- [134] Shee, N. K. *Spectrochimica Acta A*, 2012, 97, 1111-1114.
- [135] L. Ruiz-Azuara, *Process to obtain new mixed copper aminoacidate from methylate phenanthroline complexes to be used as anticancerigenic agents*, Pat. No. 5,576,326. 19/11/1996, 1992.
- [136] Carvallo-Chaigneau, F.; Trejo-Solís, C.; Gómez-Ruiz, C.; Rodríguez-Aguilera, E.; Macías-Rosales, L.; Cortés-Barberena, E.; Cedillo-Peláez, C.; Gracia-Mora, I.; Ruiz-Azuara, L.; Madrid-Marina, V. y Constantino-Casas, F. *Biometals*, 2008, 21, 17-28.
- [137] COFEPRIS. *Protocolo Confidencial*, 2020.
- [138] Bravo-Gómez, M. E.; García-Ramos, J. C.; Gracia Mora, I. y Ruiz Azuara, L. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2009, 103, 299-309.
- [139] Bencini, A. y Lippolis, V. *Coordination Chemistry Reviews*, 2010, 254, 2096-2180.

- [140] Hernández-Ayala, L. F.; Toledano-Magaña, Y.; Ortiz-Frade, L.; Flores-Alamo, M.; Galindo-Murillo, R.; Reina, M.; García-Ramos, J. C. y Ruiz-Azuara, L. *Journal of Bioinorganic Chemistry*, 2020, DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2020.111043.
- [141] Hernández Ayala Luis Felipe. *Síntesis y caracterización de compuestos de Co(II) y Ni(II) con el ligante 1,8-bis(2-piridil)3,6-ditiooctano*. Tesis para obtener el grado de Licenciatura en Química. Facultad de Química, UNAM, 2013, 122 págs.
- [142] Meanwell, N. A. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, 61, 5822–5880
- [143] Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donelli, D. J. y Meanwell, N. A. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, 58, 8315–8359.
- [144] Boiko, V. N. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2010, 6, 880–921
- [145] Miller, P. W.; Long, N. J. y Vilar, R.; Gee, A. D. *Angewandte Chemie International Edition*. 2008, 47, 8998–9033
- [146] D. Bradley, G. Williams y M. Lawton, *Journal of Organic Chemistry*. 75 (24), 2010, 8351.
- [147] W. Levanson, C. A. McAuliffe y S. G. Murray, *Journal of Chemical Society Dalton Transactions*. 1976, 269.
- [148] L.R.M. Pitombo, E. Flumignan y Y. Umemura, *Revista Latinoamericana de Química*. 13, 1982, 108.
- [149] M. Clarembeau, A. Crevador, W. Dumont, L. Hevesi, A. Krief, A. Lucchetti y D. Van Ende. *Tetrahedron*. 41 (21), 1985, 4793.
- [150] A. Kermagoret, G. Morgant, J. d'Angelo, A. Thomas, P. Roussel, G. Bastian, P. Collery y D. Desmaële, *Polyhedron*. 30, 2011, 347.
- [151] L. Li, L. Cheng, M. Wang, Q. Li y H. Song. *Organometallics*. 30, 2011, 4899.
- [152] S. Shaaban, M. A. Arafat y W. S. Hamama. *Archive for Organic Chemistry*. 2014 (i), 470.
- [153] A. Krief. *Tetrahedron*. 36, 1980, 2531.
- [154] H. A. Goodwin y F. Lions. *Journal of American Chemical Society*. 82, 1960, 5013.
- [155] L. A. Ortiz-Frade, L. Ruiz-Ramírez, I. González, A. Marín-Becerra, M. Alcarazo, J. G. Alvarado-Rodríguez y R. Moreno-Esparza. *Inorganic Chemistry*. 42, 2003, 1825.
- [156] Y. Toledano-Magaña, J. C. García-Ramos, C. Torres-Gutiérrez, C. Vázquez-Gasser, J. M. Esquivel-Sánchez, M. Flores-Alamo, L. Ortiz-Frade, R. Galindo-Murillo, M. Nequiz, M. Guidiño-Zayas, J. P. Laclette, J. C. Carrero y L. Ruiz-Azuara. *Journal of Medicinal Chemistry*. 60, 2017, 899.
- [157] G. Gritzner, J. Küta. *Pure Applied Chemistry*. 4, 1984, 466.

- [158] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, N. J. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, (2009) Gaussian 09. Gaussian Inc, Wallingford. [14] T. Lu y F. Chen. *Journal of Computational Chemistry*. 33, 2012, 580.
- [159] A.D. Becke. *Journal of Chemical Physics*. 98 (1993) 5648e5652.
- [160] K. Burke, J. P. Perdew, Y. Wang, Derivation of a generalized gradient approximation: the PW91 density functional. *Electronic Density Functional Theory*, Springer, Boston, MA, 1998, pp. 81e111.
- [161] A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar. *Journal of Physical Chemistry B*. 113, 2009, 6378.
- [162] J. R. Cheeseman, G. W. Trucks, T. A. Keith, and M. J. Frisch. *Journal of Chemical Physics*. 104, 1996, 5497.
- [163] Y. Zhao, D. G. Truhlar. *Theoretical Chemistry Accounts*. 120, 2008, 215.
- [164] W. R. Wadt, P. J. Hay. *Journal Chemistry Physics*. 82, 1985, 284.
- [165] L. Yan, Y. Lub, X. Lia. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 18, 2016, 5529
- [166] M. M. Flores-Leonar; R. Moreno-Esparza; V. M. Ugalde-Saldívar; C. Amador-Bedolla. *Computational and Theoretical Chemistry*. 1099, 2017, 167
- [167] P. Zerón; J. Carmona-Espíndola; M. M. Flores-Leonar; J. L. Gázquez; I. González; C. Amador-Bedolla; V. M. Ugalde-Saldívar. *Chemistry Select*, 3, 2018, 7541.
- [168] S. Trasatti. *Pure and Applied Chemistry*. 58 (7), 1986, 955.
- [169] R. Ditchfield, W. J. Hehre, and J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, 54, 1971, 724.
- [170] C. Gonzalez, H. B. Schlegel, *J. Chem. Phys.* 90 (4), 1989, 2154.
- [170] L.V. Rubinstein, R.H. Shoemaker, K.D. Paull, R.M. Simon, S. Tosini, P. Skehan, D. A. Scudiero, A. Monks, M.R. Boyd. *Journal of National Cancer Institute*. 82, 1990, 1113.

- [171] P. Skehan, R. Storeng, D. Scudiero, A. Monks, J. McMahon, D. Vistica, J.T. Warren, H. Bokesch, S. Kenney, M.R. Boyd, *Journal of National Cancer Institute*. 82, 1990, 1107.
- [172] D. Vien, N. Cotthup, W. Fatoley, J. Crasselli, *The Handbook of infrared and raman characteristic frequencies of organic molecules*. Academic Press, 1991, Orlando, Florida, pp. 1 - 502
- [173] Jensen, K. A. Infrared spectra of complex organic selenium compounds. *Annals of New York Academy of Sciences*. 1972, 192, 115.
- [174] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg. *Organometallics*. 29, 2010, 2176.
- [175] Duddeck, H. *Progress on Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. 1995, 27, 1.
- [176] W. MacFarlane, *Molecular Physics*, 1967, 12 43
- [177] B. Wrackmeyer, R. Köster, y G. Seidel, *Magnetic Resonance in Chemistry*, 1995, 33, 493.
- [178] K. E. Kövér, A. A. Kumar, Y. Y. Rusakov, L. B. Krivdin, T. Z. Illyés, L. Szilágyi. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 2011, 49, 190.
- [179] W. McFarlane, D. S. Rycroft. *Journal of Chemical Society Chemical Communications*. 1973, 10.
- [180] M. G. Partridge, B. A. Messerie, L. D. Field, *Organometallics*, 1995, 14, 7, 3527.
- [181] H. Duddeck. *Annual Reports on NMR Spectroscopy*. 52, 2004, 105.
- [182] K. Tan, A. P. Arnold, D. L. Rabenstein. *Canadian Journal of Chemistry*. 66, 1988, 54.
- [183] E. Pretsch, P. Bühlmann, M. Badertscher. *Structure Determination of organic compounds. Tables of spectral data*. 4th revised and enlarged edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009.
- [184] C. A. Bayse. *Journal of Chemical Theory and Computation*. 1, 2005, 1119.
- [185] Demko, B. A.; Eichele, K.; Wasylishen. R. E. *Journal of Physical Chemistry A*. 110, 2006, 13537.
- [186] Kumar, V.; Leroy, C.; Bryce, D. L. *Crystal Engineering Communications*. 2018, 20, 6406-6411.
- [187] Huynh, H.; Jeannin, O.; Fourmigue M. *Chemical Communications*. 2017, 53, 8467-8469.

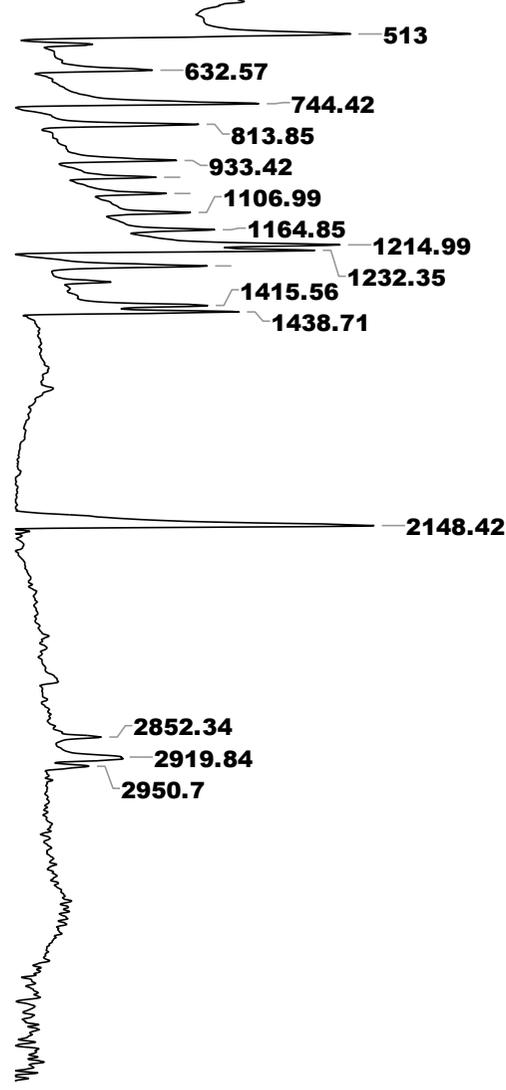
- [188] Valkenier, H.; Judd, L. W.; Li, H.; Hussain, S.; Sheppard, D. N.; Davis, A. P. *Journal of American Chemical Society*. 2014, 136, 12507-12512.
- [189] Spooner, M. J.; Gale, P. A. *Supramolecular Chemistry*. 2018, 30, 514-519.
- [190] Musthafa, M.; Aneesrahman, K. N.; Perumalsamy, B.; Ramasamy, T.; Ganguly, R.; Sreekanth, A. *Journal of Molecular Structure*. 2019, 1180, 585-594.
- [191] Otero, M. D.; Batanero, B.; Barba, F. *Tetrahedron*, 2004, 60, 4609-4612.
- [192] Bouchet, L. M; Peñeñori, A. B.; Robert, M.; Argüello, J. E. *RSC Advances*, 2015, 5, 11753-11760.
- [193] Savéant, J.M. en *Advances in Physical Organic Chemistry*, ed. T. T. Tidwell, Academic Press, New York, 2000, vol. 35, pp. 117-192.
- [194] Martins, M. E.; Castellano, C. E.; Calandra, A. J.; Arvia, A. J. *Anal. Chem.* 1978, 50, 2, 229
- [195] Frizon, T. E.; Rafique, J.; Saba, S.; Bechtold, I. H.; Gallardo, H.; Braga, A. L. *European Journal of Organic Chemistry*. 2015, 16, 3470-3476.
- [196] Saji, V. S.; Lee, C. W. *RSC Advances*. 2013, 3, 10058-10077.
- [197] La Placa S. J.; Ibers, J. A. *Inorganic Chemistry*, 1965, 4, 778
- [198] Stephenson T. A.; Wilkinson, G. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 1966, 28, 945
- [199] Clark, R. J. H.; Flint, C. D.; Hempleman, A. J. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy*, 1987, 43(6), 805.
- [200] Geary, W. G. *Coordination Chemistry Reviews*, 1971, 7, 81.
- [201] John Wiley & Sons, Inc. Base de Datos de Espectroscopia. Compuesto: Trifenilfosfina. ID=KxSa0z9fi65 <https://spectrabase.com/compound/KxSa0z9fi65>
Revisado: 15 de Enero 2021
- [202] Hallman, P. S.; Stephenson, T. A.; Wilkinson, G. *Inorganic Syntheses*, 1970, 12.
- [203] Hopp, T.; Fischer-Gödde, M.; Klien, T. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 2016, 31, 1515.
- [204] Schralm, J.; Capka, M.; Blechta, V. *Magnetic Resonance Chemistry*. 1992, 30 (6), 544.
- [205] Albright, T. A.; Freeman, W. J.; Schweizer, E. E. *Organic Chemistry*, 1975, 40, 23, 3437
- [206] White, C. J.; Angelici, R. J. *Organometallics*, 1995, 14, 332
- [207] Wu, W.; Rehe, D.; Hrobárik, P.; Kornienko, A. Y.; Emje, T. J.; Brenan J. G. *Inorganic Chemistry*, 2018, 57, 23, 14821

- [208] Varshavskii, Y. S.; Cherkasova, T. G.; Galnding, M. R.; Gindin, V. A.; Podkorytov, I. S.; Sizova, O. V.; Smirnov, S. N.; Nikolski, A. B. *Russian Journal of General Chemistry*, 2013, 83, 567.
- [209] Castineiras, A.; Díaz, G.; Florencio, F.; García-Blanco, S.; Martínez-Carrera, S. *Journal of Crystallographic and Spectroscopic Research*, 1988, 18, 395
- [210] Spectral Database for Organic Compounds, SDBS. National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST). No.: 1030 (acetilacetona), 3965 (trifluoroacetilacetona) y 5356 (hexafluoroacetilacetona). https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi Consultado: 18/02/2021.
- [211] Morris, M. L.; Moshier, R. W.; Siervers, R. E. *Inorganic Chemistry*, 1963, 2, 2, 411.
- [212] Mejía, J.; Coplen, T. B.; Berglund, M.; Brand, W. A.; De Bievre, P.; Gröning, M.; Holden, N. E.; Irrgeher, J.; Loss, R. D.; Walczyk, T.; Prohaska, T. *Pure and Applied Chemistry*. 2016, 88, 3, 265.
- [213] Huang, J.; Li, C.; Nolan, S. P. *Organometallics*, 1998, 17, 3516
- [214] Nagarajaprakash, R.; Ramakrishna, B.; Mahesh, K., Mobin, S. M.; Manimaran, B. *Organometallics*, 2013, 32, 7292
- [215] Sathiyaraj, S.; Butcher, R. J.; Jayabalakrishnan, C. *J. Coord. Chem.* 2013, 66, 4, 589
- [216] Huheey, J. E., Química Inorgánica. Principios de estructura y reactividad, 4a ed, New York, Harper / Row, 1999
- [217] George, P. M.; Avery, N. R.; Weinberg, W. H.; Tebbe, F. N. *J. A. Chem. Soc.*, 1983, 105, 1393
- [218] Chauhan, R. S.; Prahbu, C. P.; Phadnis, P. P.; Kedarnath, G.; Galon, J. A.; Rheingold, A. L.; Jain, V. K. 2013, 723, 163
- [219] Tejel, C.; Ciriano, M. A.; López, J. A.; Jiménez, S.; Bordonaba, M.; Oro, L. A. *Chem. Eur. J.*, 2007, 13, 2044.
- [220] Gansäuer, A.; Fleckhaus, A.; Lafont, M. A.; Okkel, A.; Kotsis, K.; Anoop, A.; Neese, F. *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131, 16989.
- [221] Hubner, R.; Weber, S.; Strobel, S.; Sarkar, B.; Zális, S.; Kaim, W. *Organometallics*, 2011, 30, 1414.
- [222] Labinger, J. A. *Organometallics*, 2015, 34, 4784
- [223] Zhang, M.; Wang, Y.; Lu, L.; Xiao, W. *Trends Chem.*, 2020, 2, 8, 764

- [224] Assefa, M. K.; Devera, J. L.; Brathwaite, A.D.; Mosley, J. D.; Duncan, M. A. *Chem. Phys. Let.* 2015, 640, 175
- [225] Rahmouni, N. T.; Bensiradj, N. H.; Megatli, S. A.; Djebbar, F.; Baitich, B. O. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2019, 213, 235.
- [226] Vogiatzis, K. D.; Polynski, M. V.; Kirkland, J. K.; Townsend, J.; Hashemi, A.; Liu, C.; Pidko, E. A. *Chem. Rev.* 2019, 119, 4, 2453.
- [227] Hills, P. E., Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donelli, D. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.*, 2015, 58, 8315–8359
- [228] Humphery, D. G.; Fallon, G. D.; Murray, K. S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1988, 1356.
- [229] Zhang, L.; Dang, L.; Wen, T. B.; Sung, H.; Williams I. D.; Lin Z.; Jia, G. *Organometallics*, 2007, 26, 2849.
- [230] H. Charmette. *Journal of Computational Chemistry*, 1999, 20, 129
- [231] J. Padmanabhan, R. Parthasarathi, V. Subramanian, P. K. Chattaraj, *Chemical Research in Toxicology*, 2006, 19, 3, 356.
- [232] J. Padmanabhan, R. Parthasarathi, V. Subramanian, P. K. Chattaraj, *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 2006, 14, 21.
- [233] Nematollahi, D.; Taherpour, A.; Jameh-Bozorghi, S.; Mansouri, A.; Dadpou, B. *International Journal of Electrochemistry Science*, 2010, 5, 867.
- [234] Eschwege, K. G.; Conradie, J. *South African Journal of Chemistry*, 2011, 64, 203.
- [235] Tsipis, A. C. *Coordination Chemistry Reviews*. 2014, 272, 1.
- [236] Kégl, T. R.; Kollár, L.; Kégl, T. *Advances in Chemical Physics*, 2015, DOI:10.1155/2015/985268
- [237] Gooßen, L. J.; Koley, D.; Hermman, H.; Thiel, W. *Chemical Communications*, 2004, 2141
- [238] Fernandes, A. P.; Gandin, V. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2015, 1850, 1642.
- [239] Kharma, A.; Misak, A.; Grman, M.; Brezova, V.; Kurakova, L.; Baráth, P.; Jacob, C.; Chovanec, M.; Ondrias, K.; Domínguez-Álvarez, E. *New Journal of Chemistry*, 2019, 43, 11771.
- [240] Nasim, M. J.; Ali, W.; Domínguez-Álvarez, E.; da Silva Jr., E. N.; Saleem, R. S. Z.; Jacob, C. *Capítulo 10: Reactive Selenium Species: Redox Modulation, Antioxidant, Antimicrobial and Anticancer Activities*, del libro: *Organoselenium Compounds in Biology and Medicine: Synthesis, Biological and Therapeutic Treatments*. Royal Society of Chemistry, 2018. DOI: 10.1039/9781788011907.

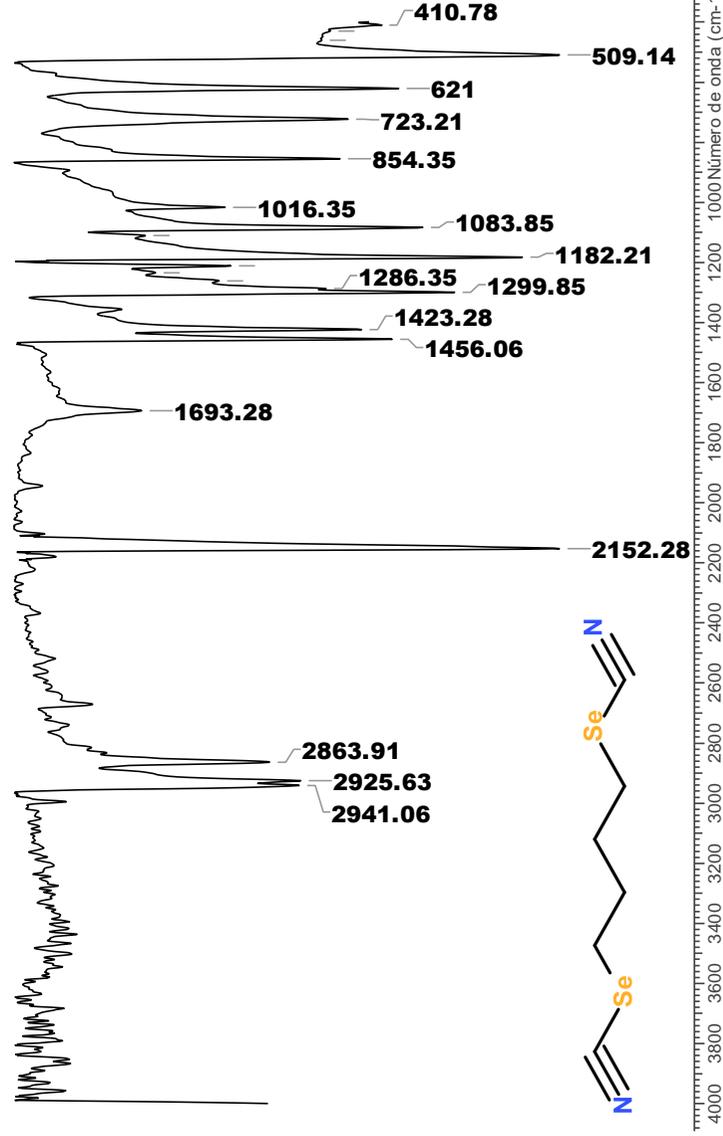
- [241] Sharma, A.K.; Sharma, A.; Desai, D.; Madhunapantula, S.V.; Huh, S.J.; Robertson, G.P.; Amin, S. *Journal of Medicinal Chemistry* 2008, 51, 7820.
- [242] Ip, C.; Ganther, H. E.; *Carcinogenesis*, 1992, 13, 7, 1167.
- [243] Wessjohann, L. A.; Schneider, A.; Abbas, M.; Brandt, W. *Journal of Biological Chemistry*, 2007, 388, 977.
- [244] Spallholz J.E. *Selenomethionine and Methioninase: Selenium Free Radical Anticancer Activity*. Methionine Dependence of Cancer and Aging. Methods in Molecular Biology. Editor: Hoffman R. (2019) vol 1866. Humana Press, New York, NY.
- [245] Ramoutar, R.R.; Brumaghim, J. L. *Cell Biochememistry and Biophysics*, 2010, 58, 1.
- [246] Stadelman, B. S.; Kimani, M. M.; Bayse, C. A.; McMillen, C. D.; Brumaghim, J. L. *Dalton Transactions*, 2016, 45, 4697.
- [247] Romero-Canelón, I.; Sadler, P. J. *Inorganic Chemistry*, 2013, 52, 21, 12276.
- [248] Zeng, L.; Gupta, P.; Chen, Y.; Wang, E.; Ji, L.; Chao, H.; Chen, Z. *Chemical Society Reviews*, 2017, 46, 5771.
- [249] Kenny, R. G.; Marmion, C. J. *Chemical Reviews*, 2019, 119, 1058.
- [250] Gills, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanweall, N. A. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, 58, 8315.
- [251] Jeffries, B.; Wang, Z.; Felstead, H. R.; Le Questel, J.; Scott, J. S.; Chiarparin, R.; Graton, J.; Linclau, B.; *Journal of Medicinal Chemistry*, 2020, 63, 1002.
- [252] Kirk, K. L. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2006, 6, 1447.
- [253] Ullah, H.; Previtali, V.; Mihigo, H. B.; Twamly, B., Rauf, M. K.; Javed, F.; Waseem, A.; Baker, R. J.; Rozas, I. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2019, 181, 111544
- [254] Hernández-Ayala, L.F., Toledano-Magaña, Y., Ortiz-Frade, L.; Flores-Alamo, M.; Galindo- Murillo, R.; Reina, M.; Garcia-Ramos, J. C.; Ruiz-Azuara, L. *Journal of Bioinorganic Chemistry*, 2020, 206, 111043.

ANEXOS



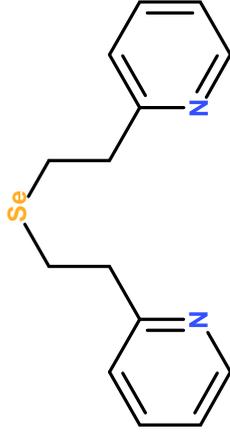
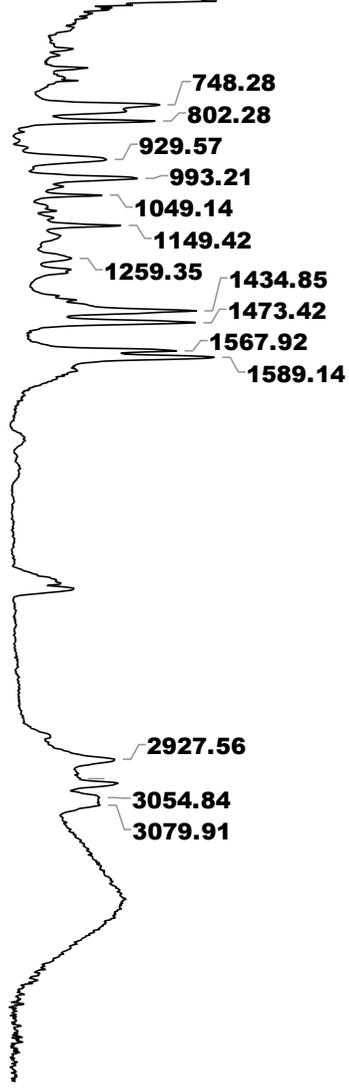
4000 3800 3600 3400 3200 3000 2800 2600 2400 2200 2000 1800 1600 1400 1200 1000 Número de onda (cm^{-1})

FTIR del compuesto $(NCSe)_2Pr$ en pastilla de KBr



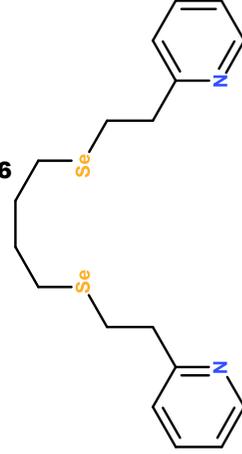
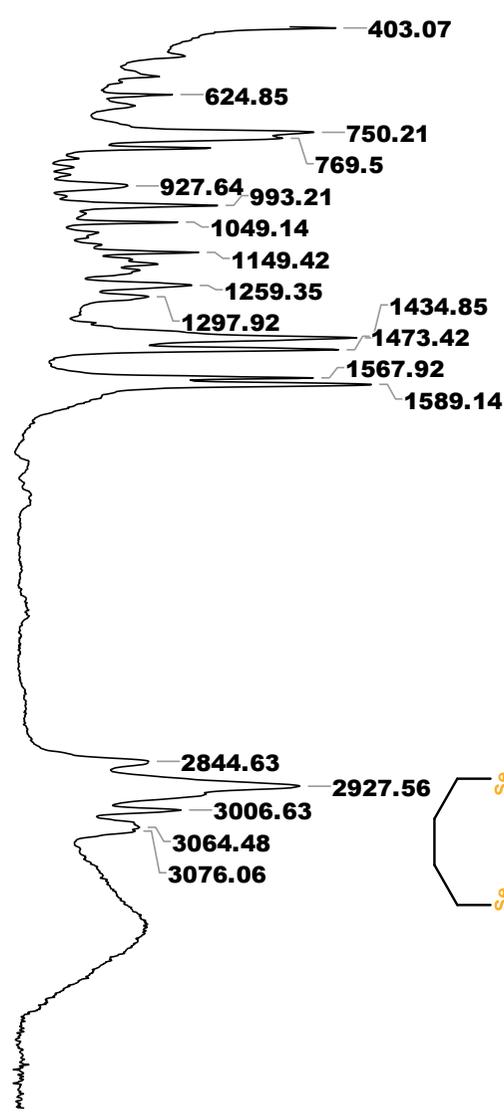
4000 3800 3600 3400 3200 3000 2800 2600 2400 2200 2000 1800 1600 1400 1200 1000 Número de onda (cm^{-1})

FTIR del compuesto $(NCSe)_2Bu$ en pastilla de KBr



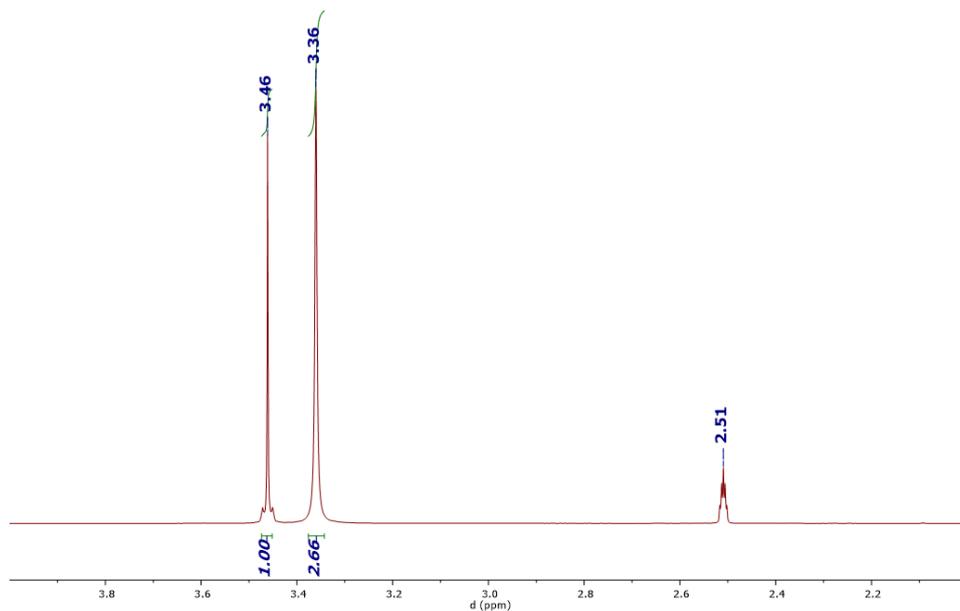
Número de onda (cm-1)

FTIR del compuesto *psp* en disco de KBr

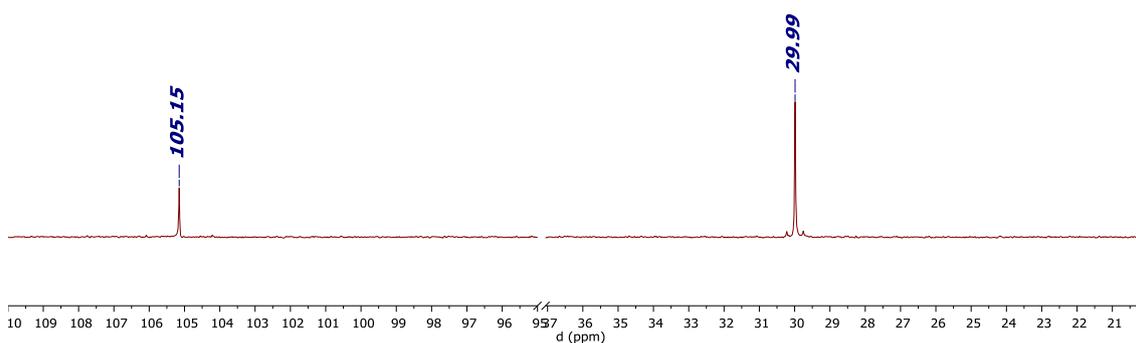


Número de onda (cm-1)

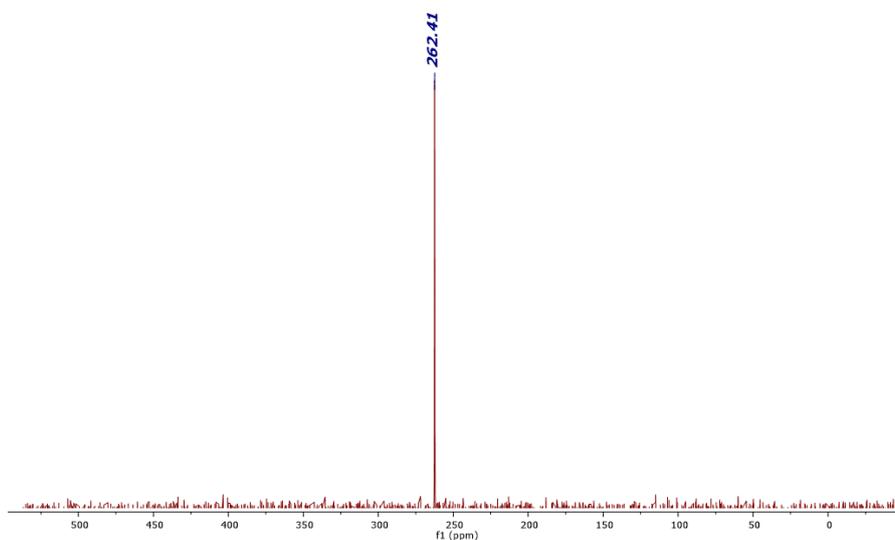
FTIR del compuesto *pdsd* en disco de KBr



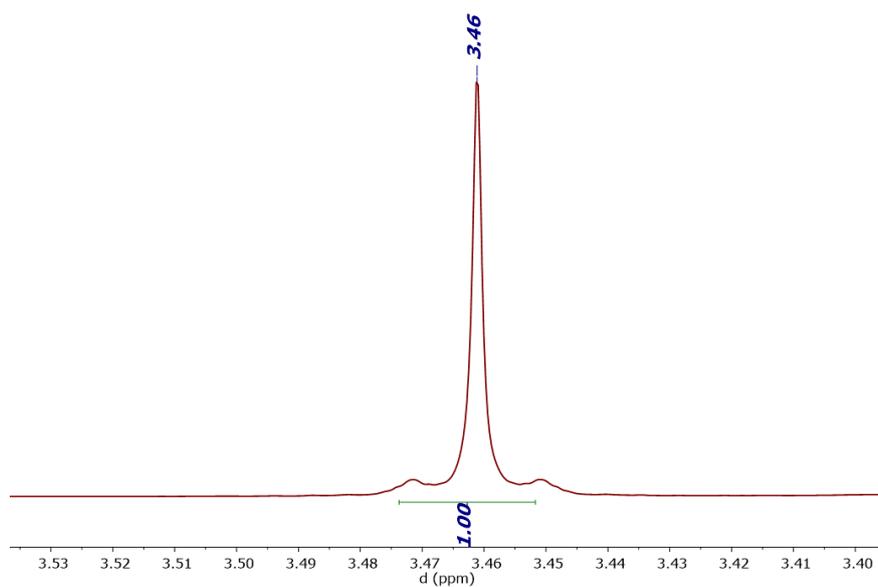
Espectro RMN- 1H en $CDCl_3$ del compuesto $(NCSe)_2Et$



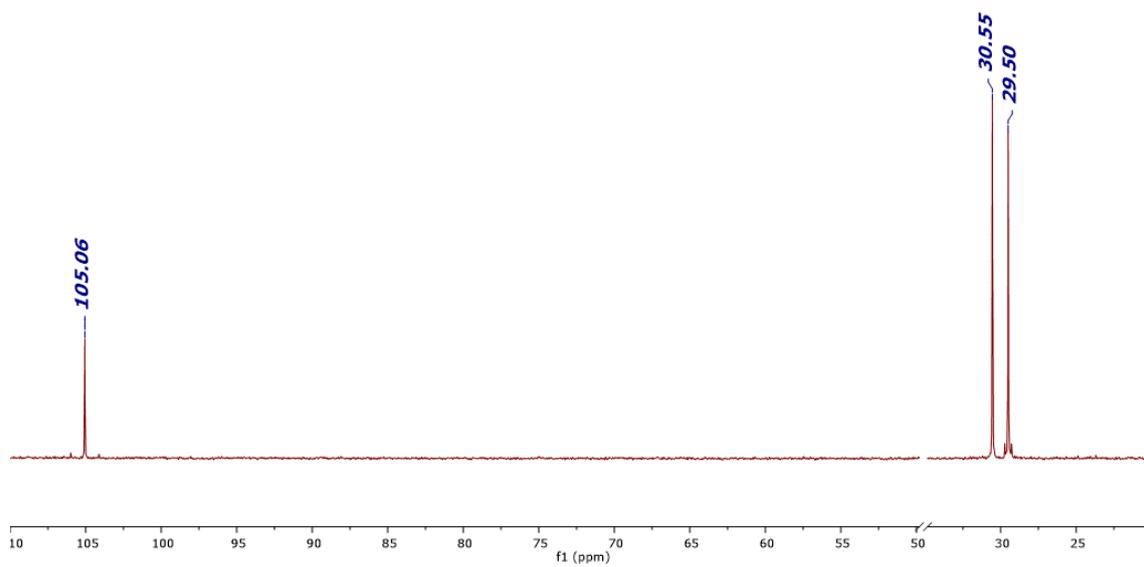
Espectro RMN- ^{13}C en $CDCl_3$ del compuesto $(NCSe)_2Et$



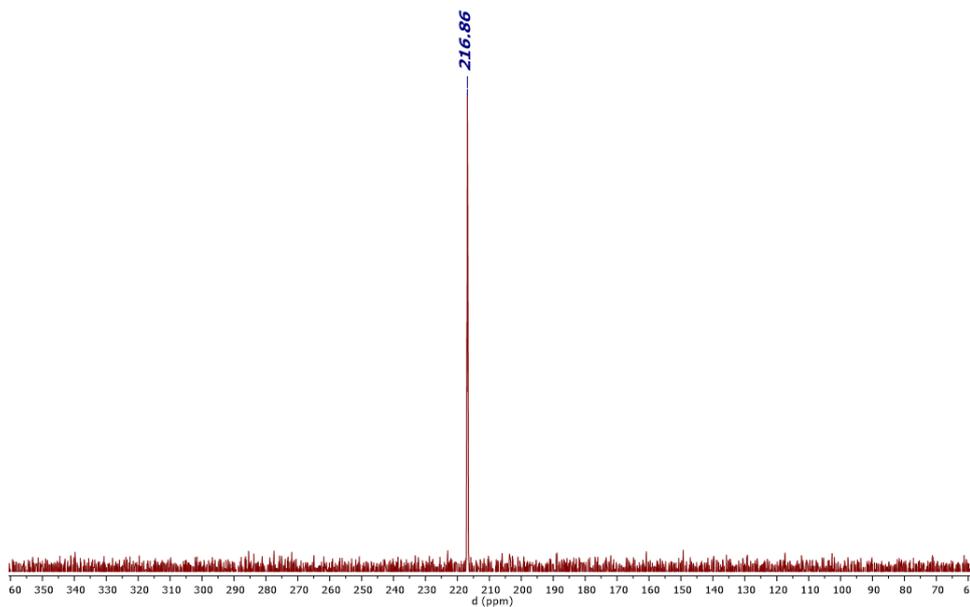
Espectro RMN- ^{77}Se en $CDCl_3$ del compuesto $(NCSe)_2Et$



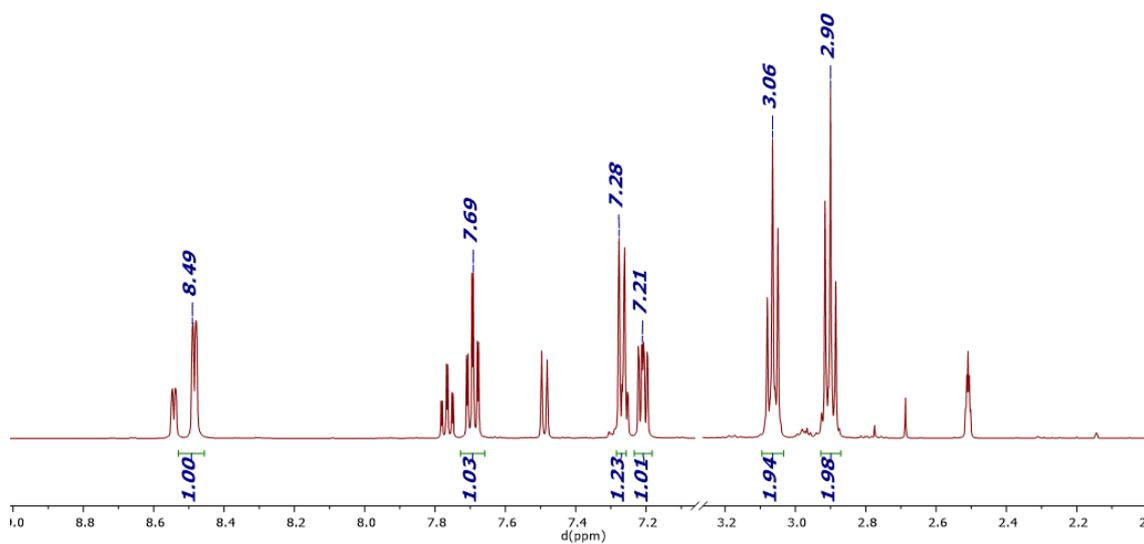
Espectro RMN-¹H en CDCl₃ del compuesto (NCSe)₂Et



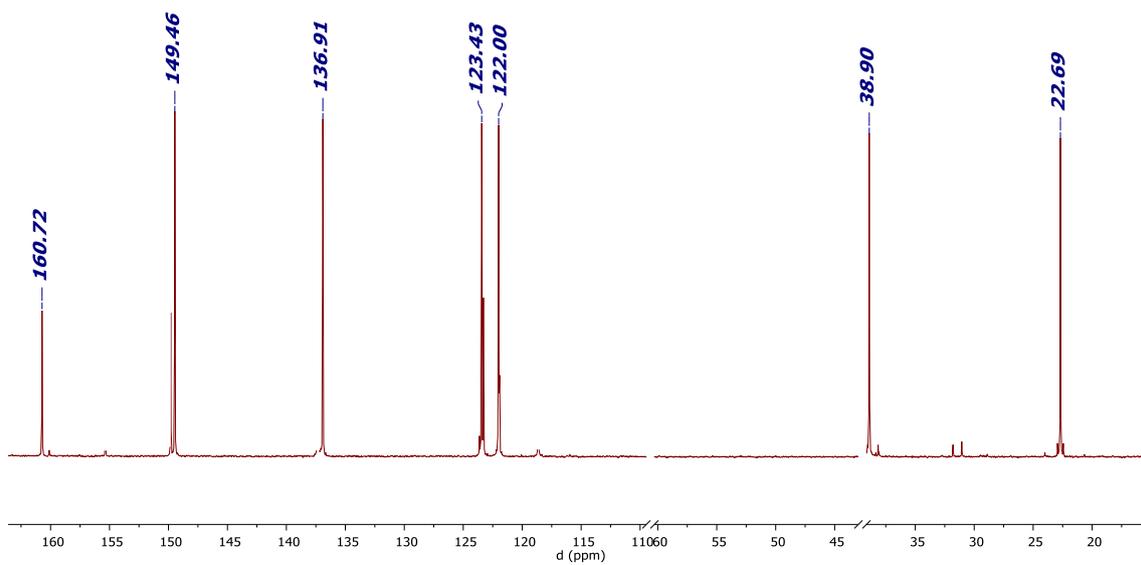
Espectro RMN-¹³C en CDCl₃ del compuesto (NCSe)₂Bu



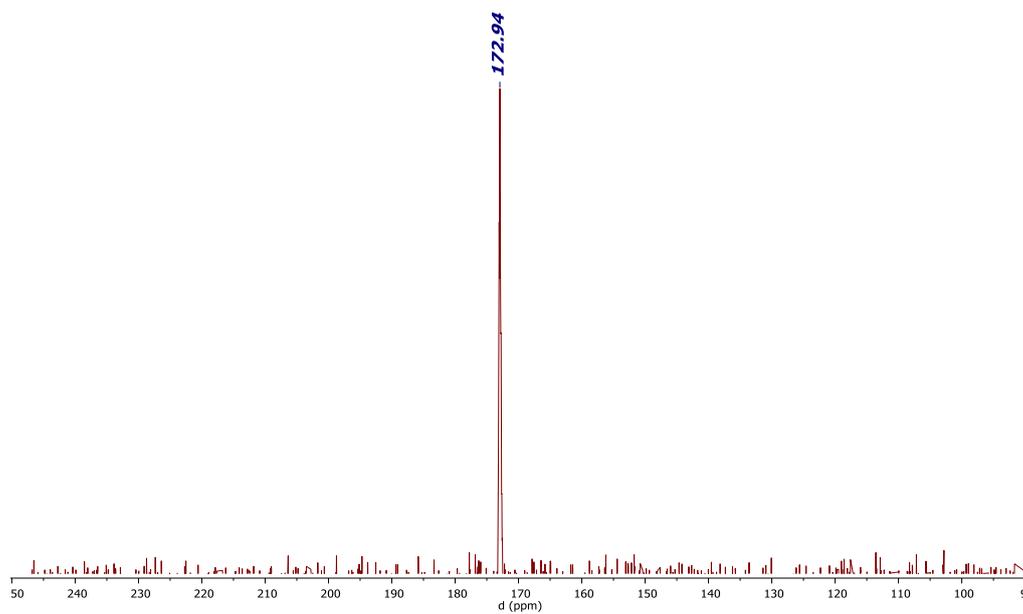
Espectro RMN-⁷⁷Se en CDCl₃ del compuesto (NCSe)₂Bu



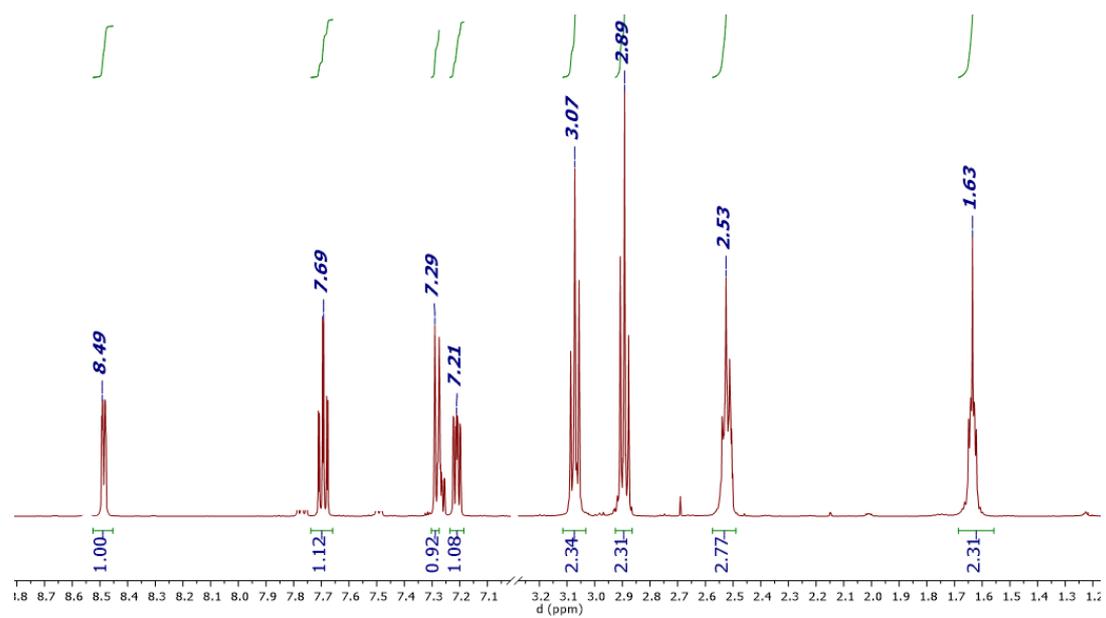
Espectro RMN-¹H en CDCl₃ del compuesto *psp*



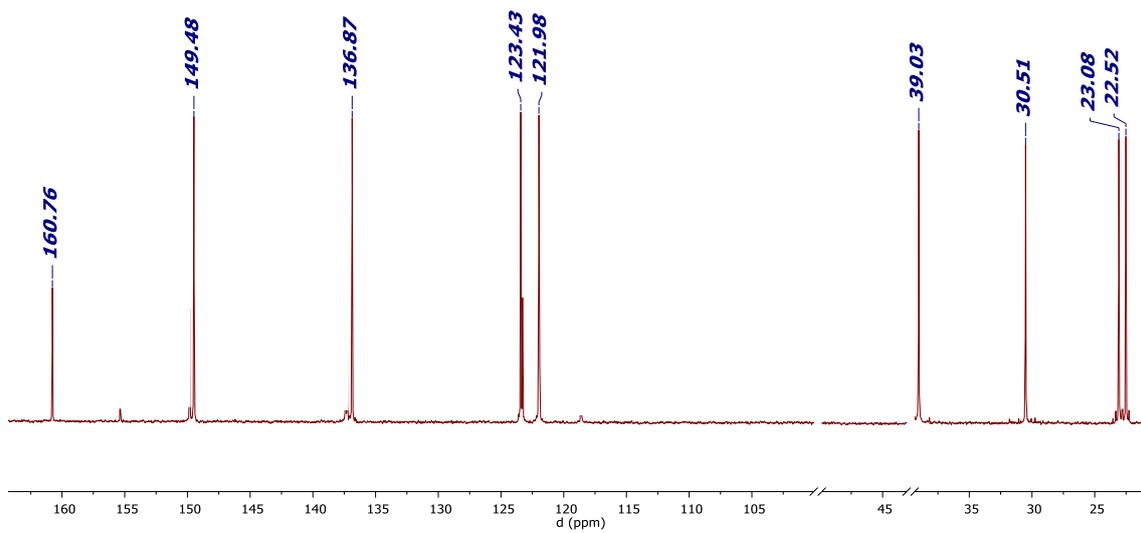
Espectro RMN-¹³C en CDCl₃ del compuesto *psp*



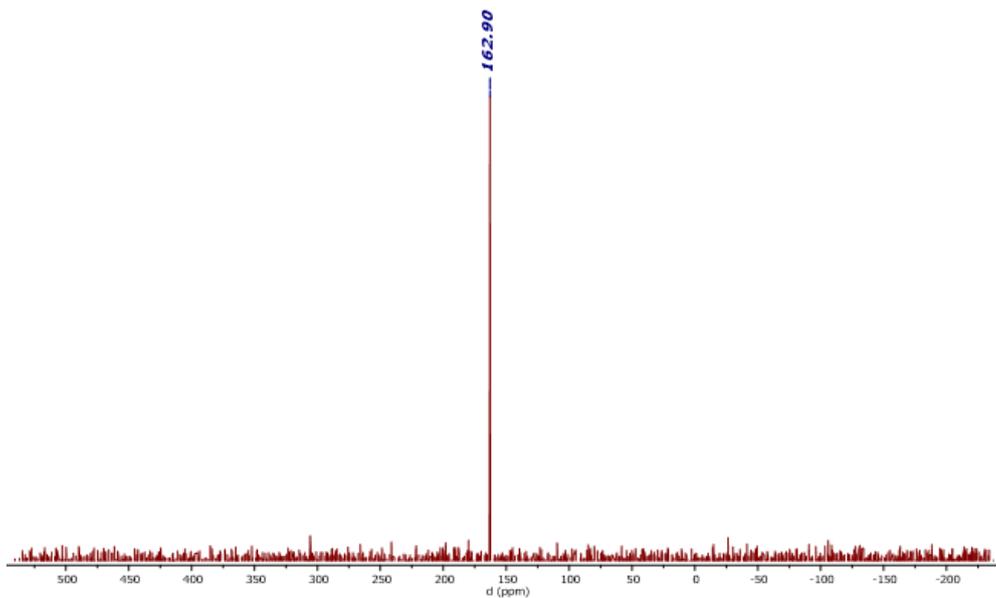
Espectro RMN-⁷⁷Se en CDCl₃ del compuesto *psp*



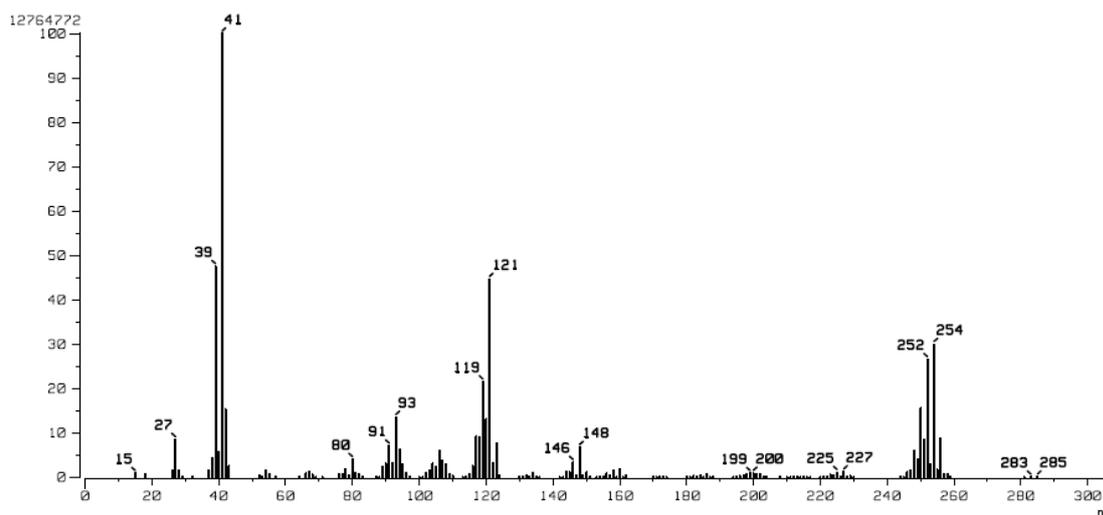
Espectro RMN-¹H en CDCl₃ del compuesto *pdsd*



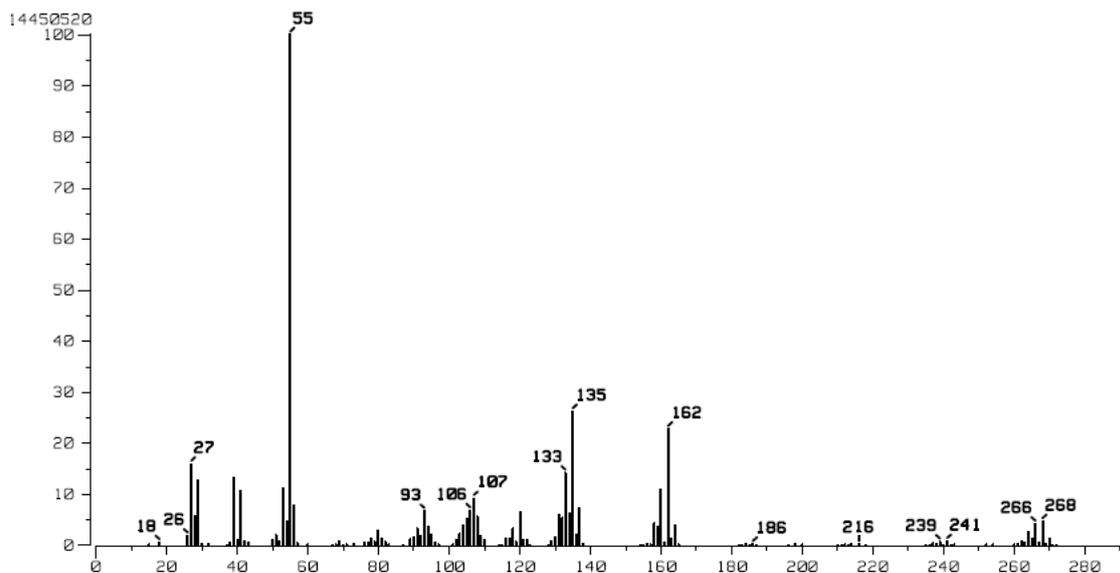
Espectro RMN-¹³C en CDCl₃ del compuesto *pdsd*



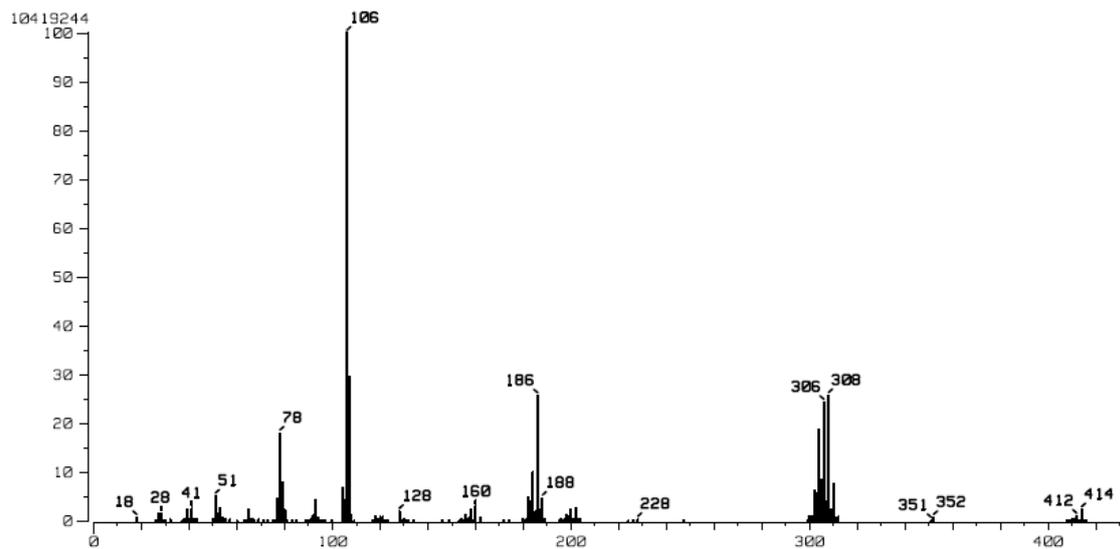
Espectro RMN- ^{77}Se en CDCl_3 del compuesto *pdsd*



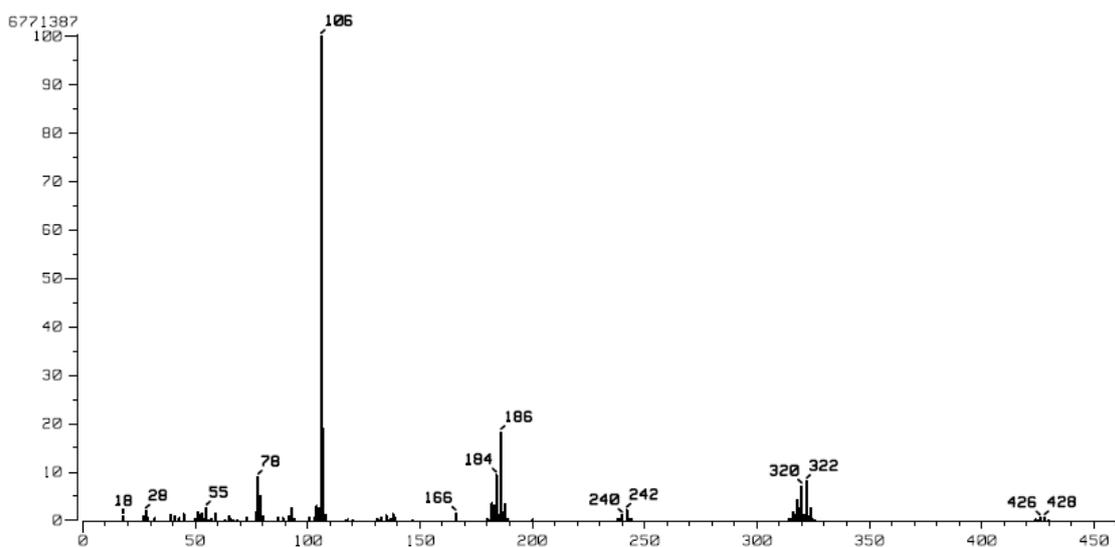
Espectro de masas por impacto electrónico del compuesto *PrSeCN*



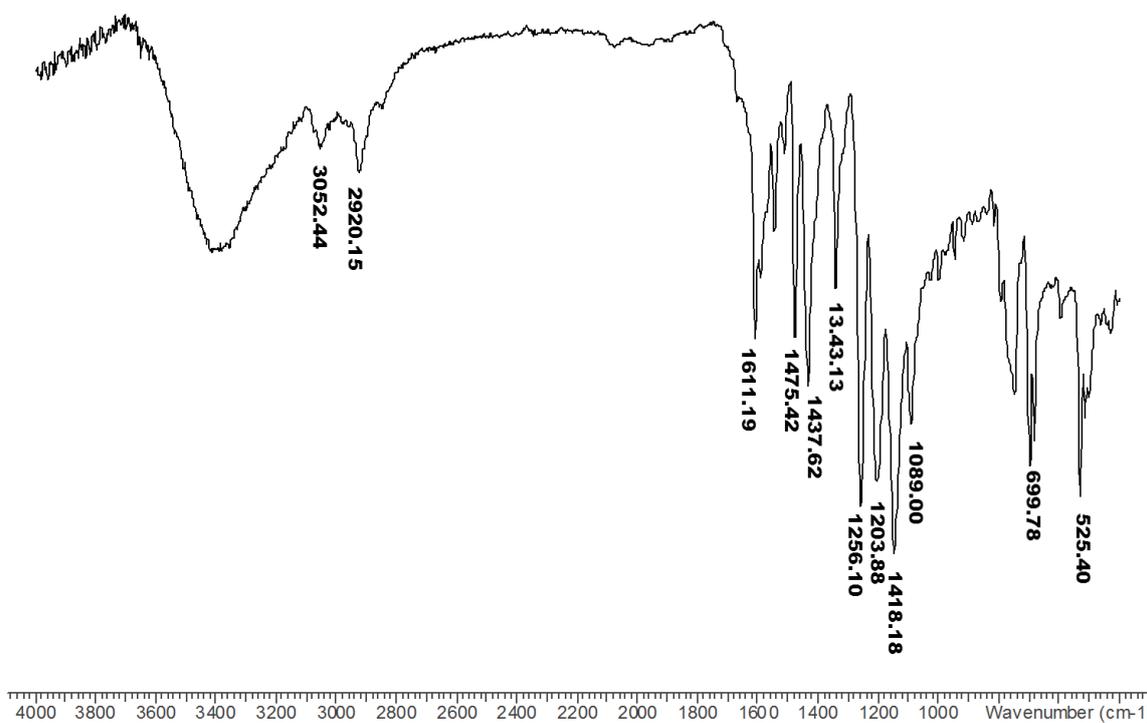
Espectro de masas por impacto electrónico del compuesto *BuSeCN*



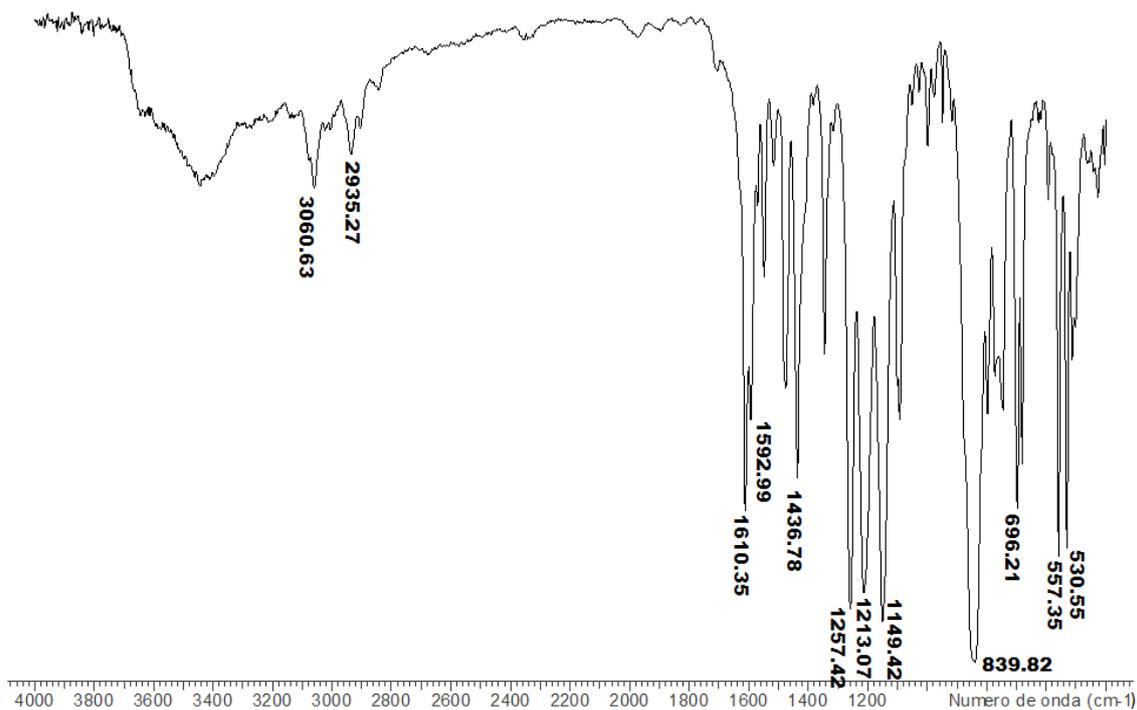
Espectro de masas por impacto electrónico del compuesto *BP3Se2*



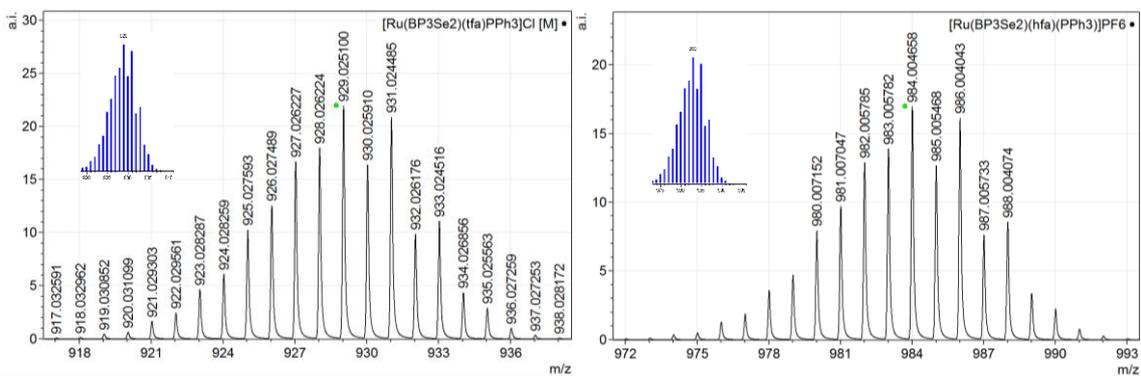
Espectro de masas por impacto electrónico del compuesto BP_3Se_2



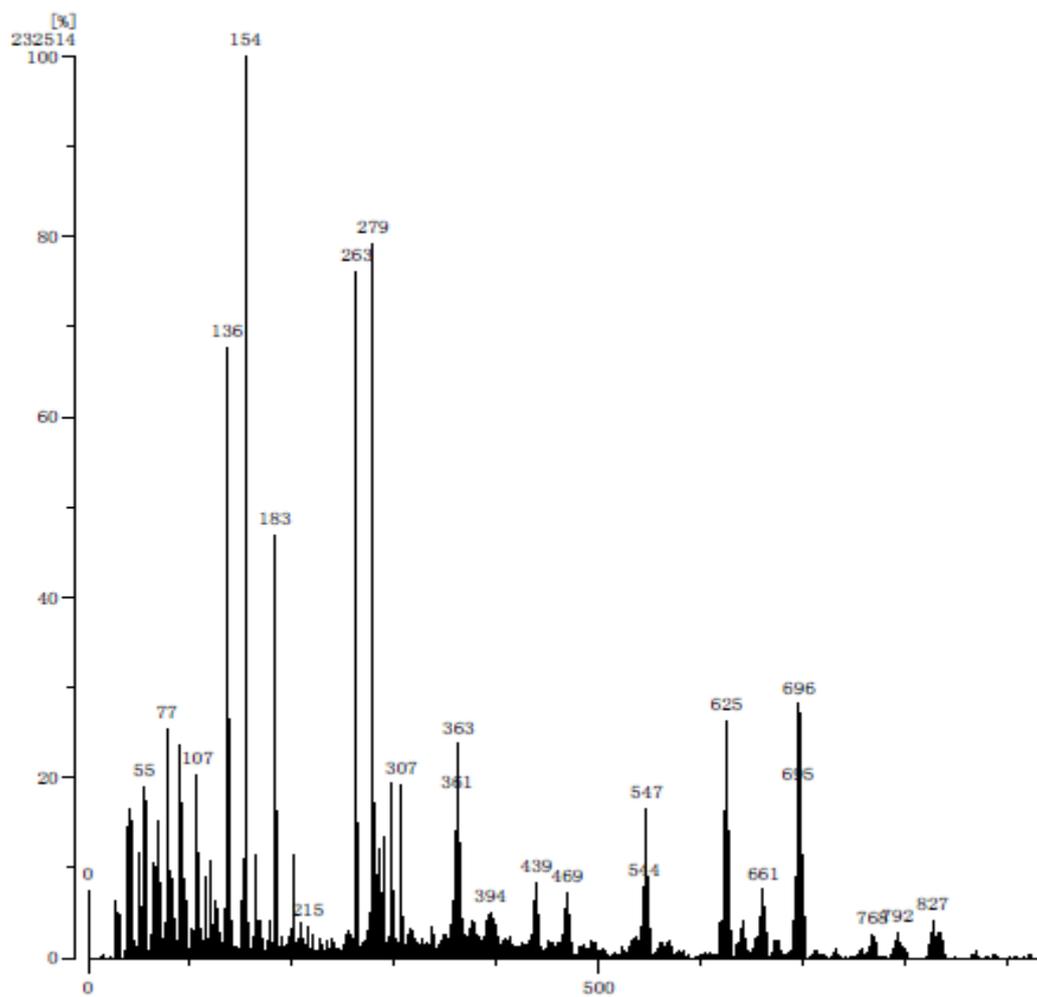
Espectro IR del compuesto $[Ru(BP_3Se_2)(tfa)P\Phi_3]Cl$ en pastilla de KBr



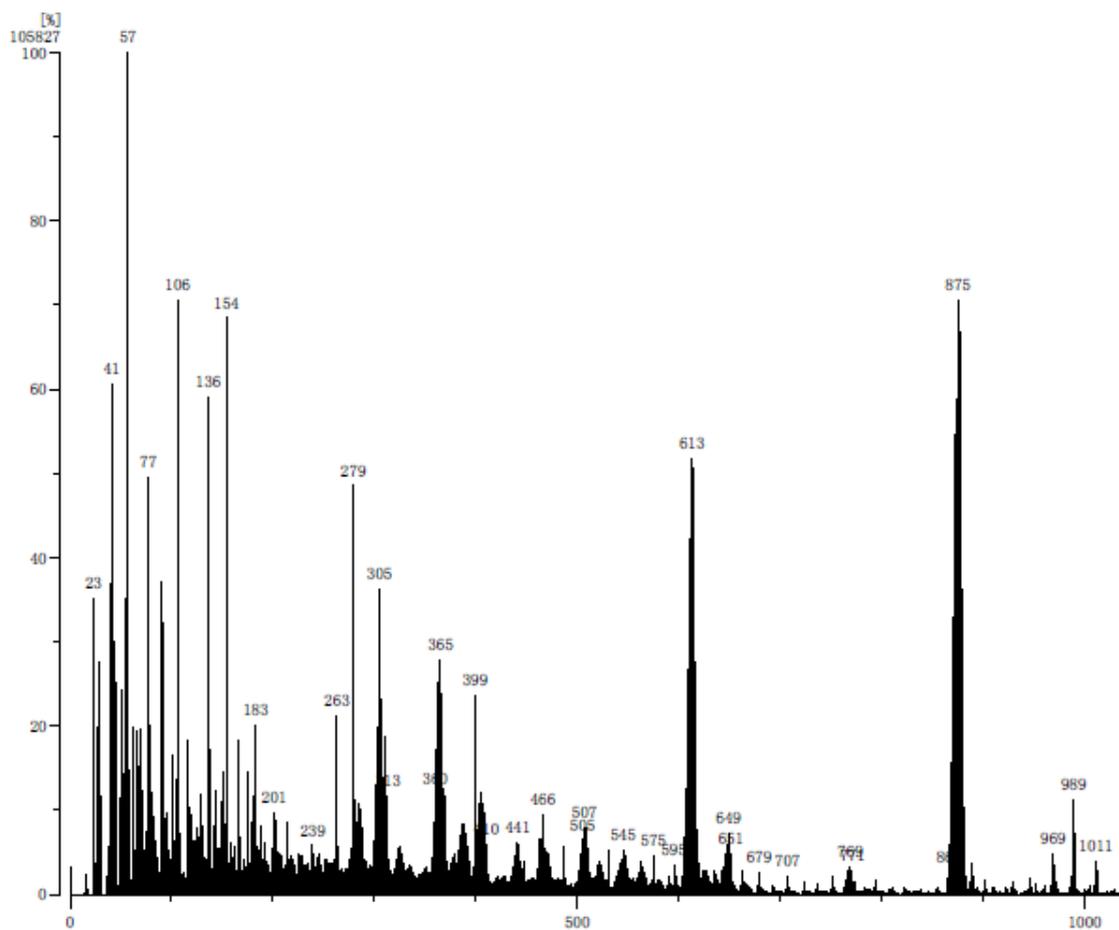
Espectro IR del compuesto $[\text{Ru}(\text{BP3Se}_2)(\text{hfa})\text{P}\Phi_3]\text{PF}_6$ en pastilla de KBr



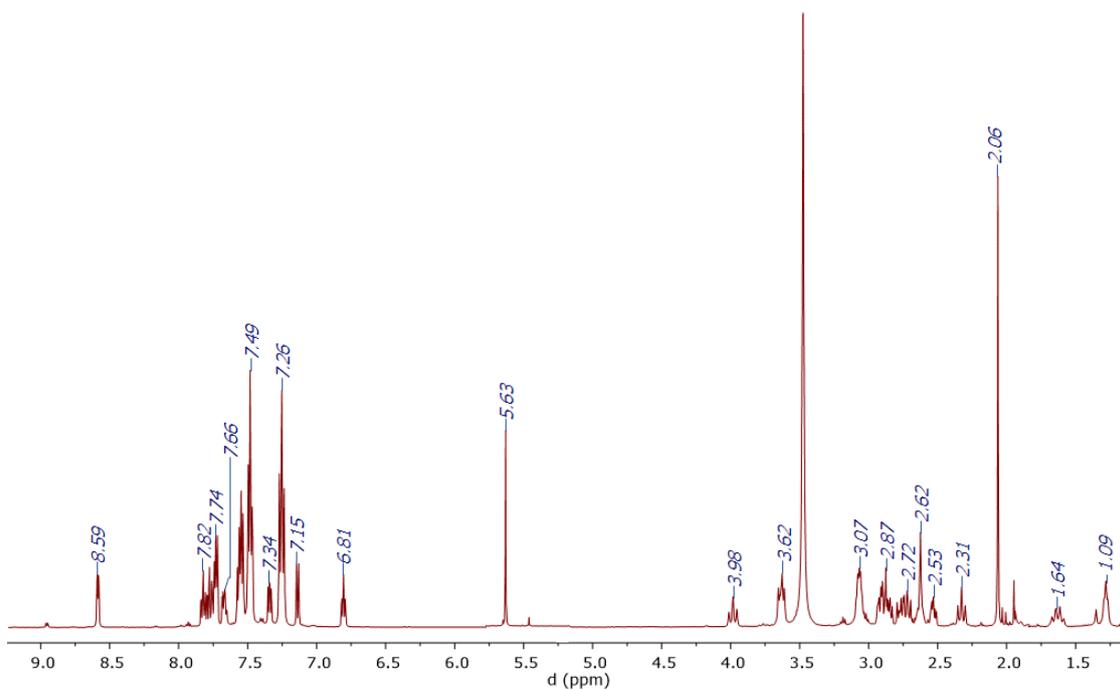
Ion molecular de los espectros IR de los compuestos $[\text{Ru}(\text{BP3Se}_2)(\text{O-O})\text{P}\Phi_3]\text{Cl}$ obtenidos por FAB⁺ en CHCl_3 . O-O: *tfa* (izq.) y *hfa* (der).



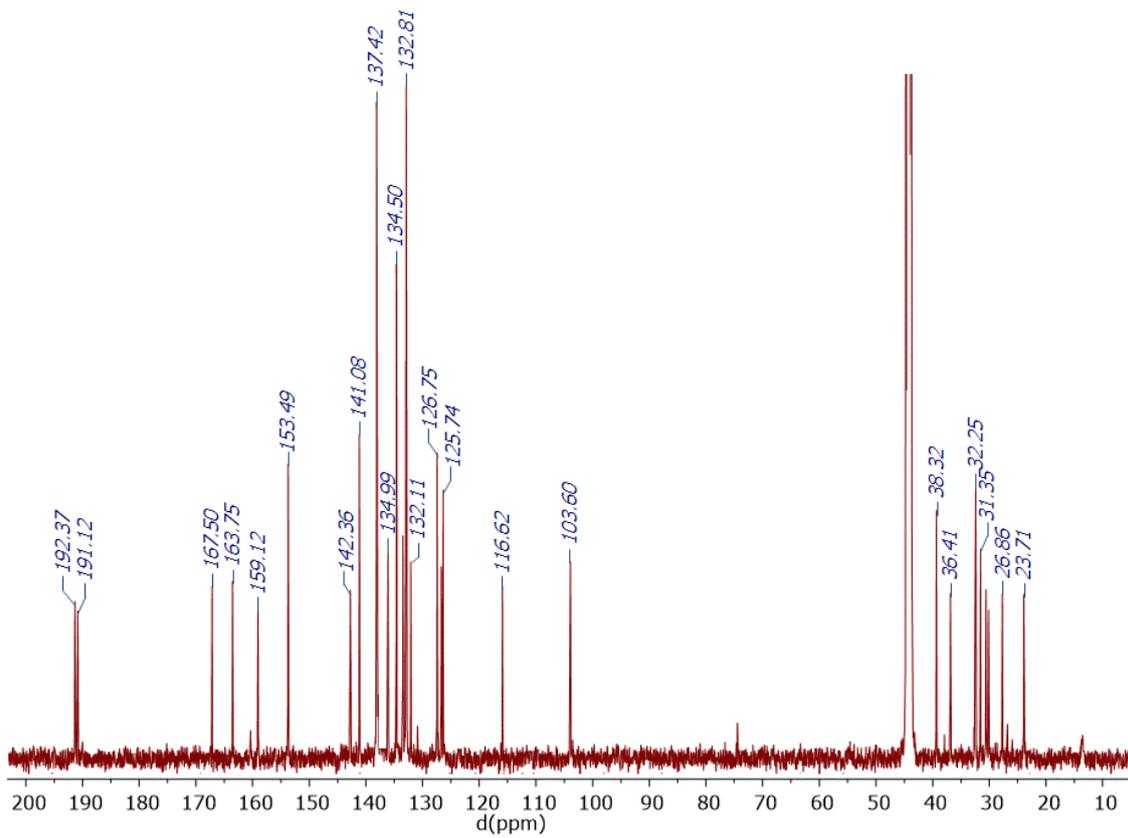
Espectro de masas FAB⁺ del compuesto [RuCl₂(PPh₃)₃]



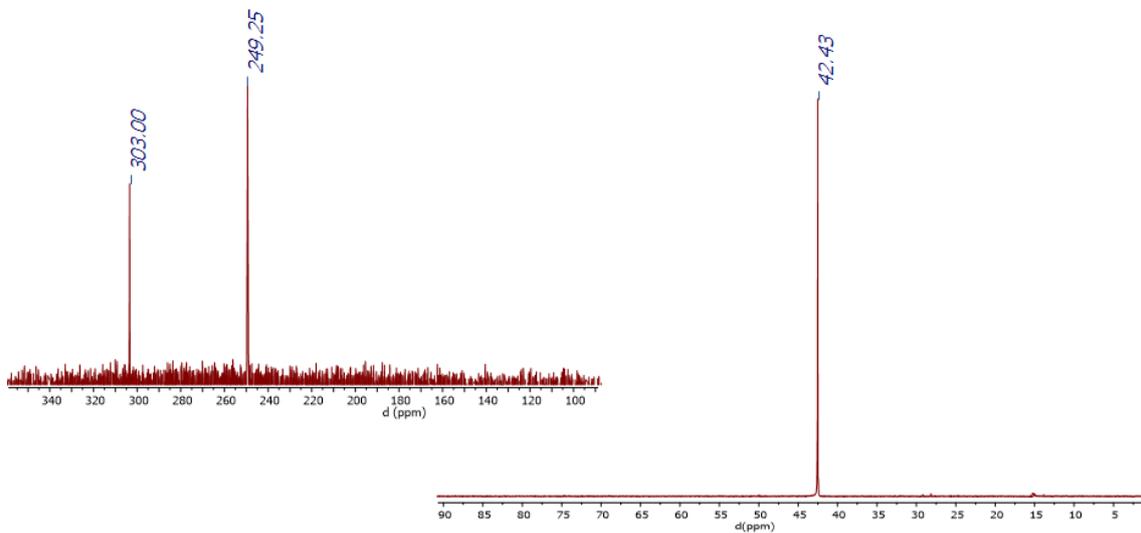
Espectro de masas FAB⁺ del compuesto [Ru(BP3Se₂)(acac)PΦ₃]Cl



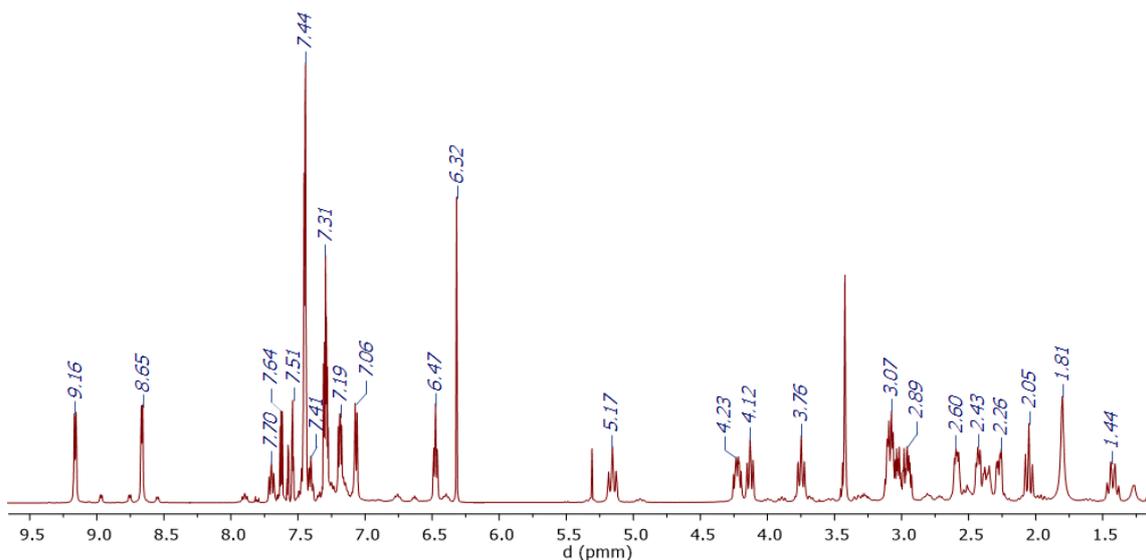
Espectro RMN-¹H del compuesto [Ru(BP3Se₂)(tfa)PΦ₃]Cl en CDCl₃



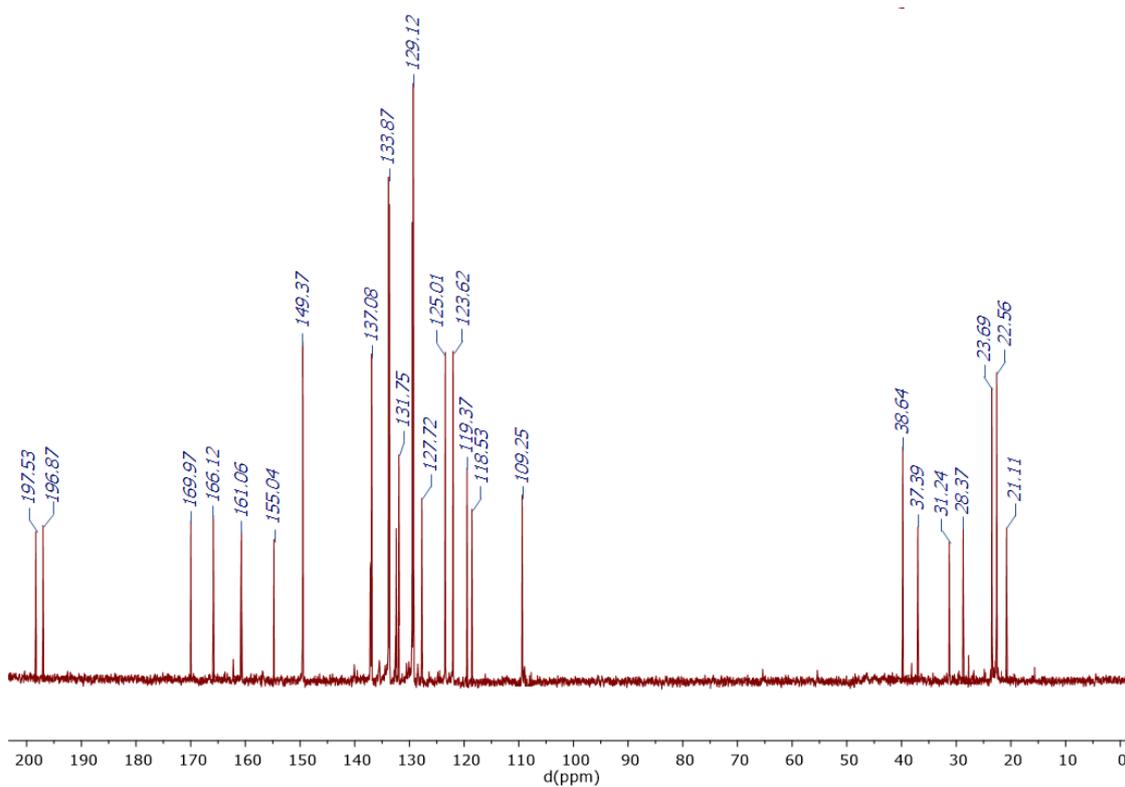
Espectro RMN- ^{13}C del compuesto $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{tfa})\text{P}\Phi_3]\text{Cl}$ en CDCl_3



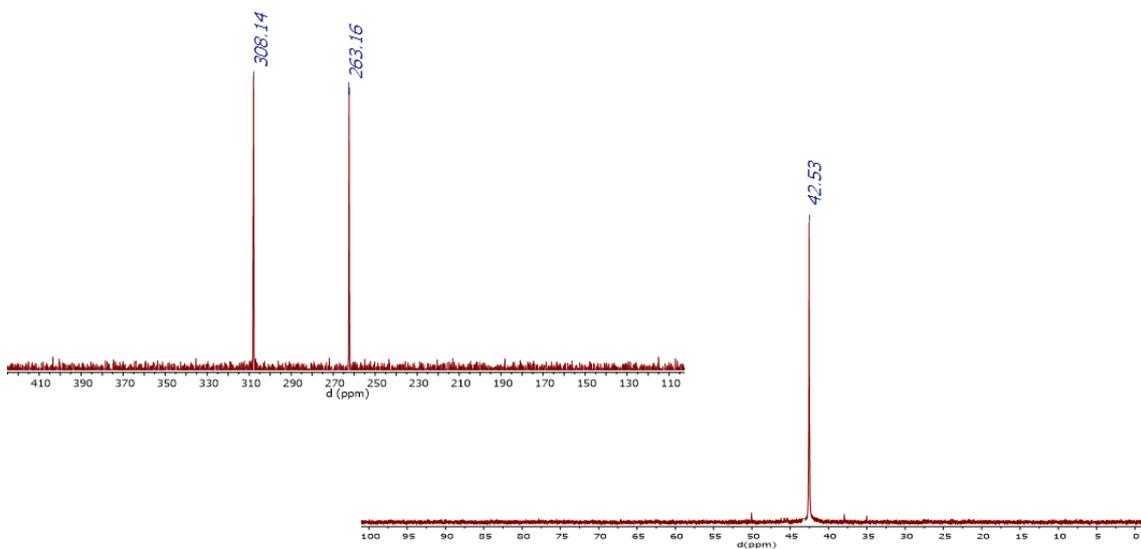
Espectros RMN- ^{77}Se (der.) y ^{31}P (izq.) del compuesto $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{tfa})\text{P}\Phi_3]\text{Cl}$ en CDCl_3



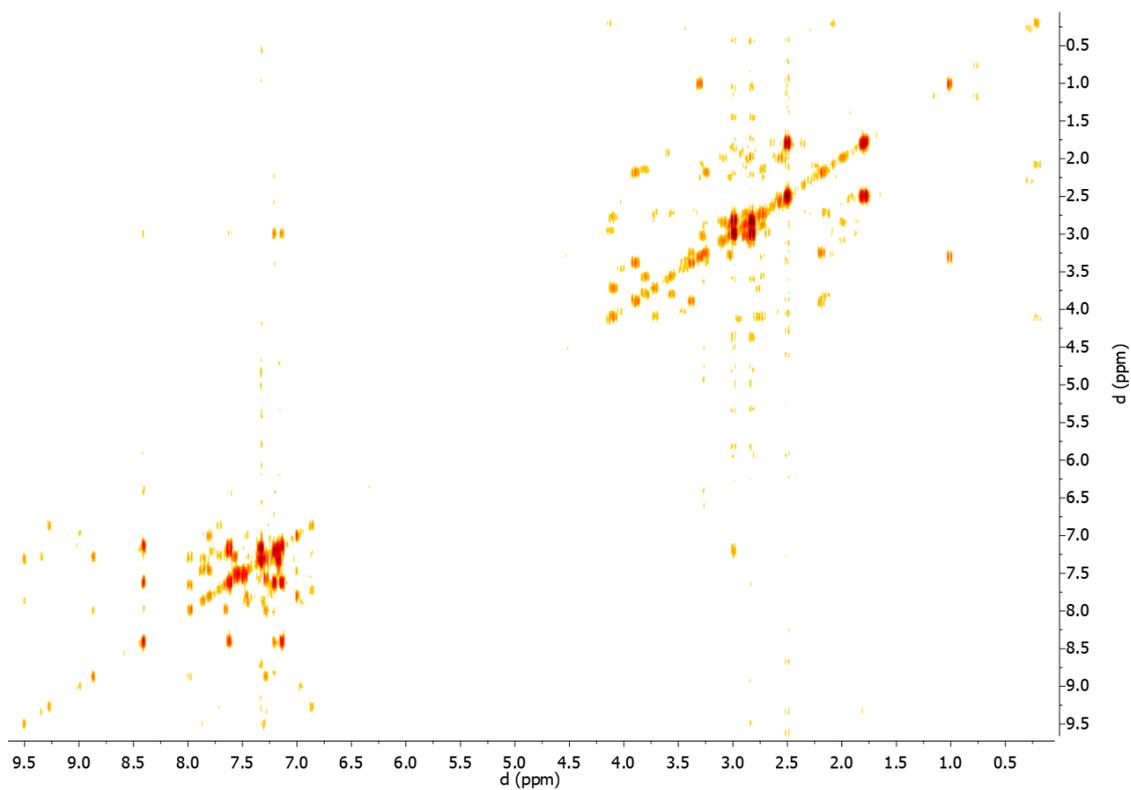
Espectro RMN-¹H del compuesto [Ru(BP3Se₂)(hfa)PΦ₃]Cl en CDCl₃



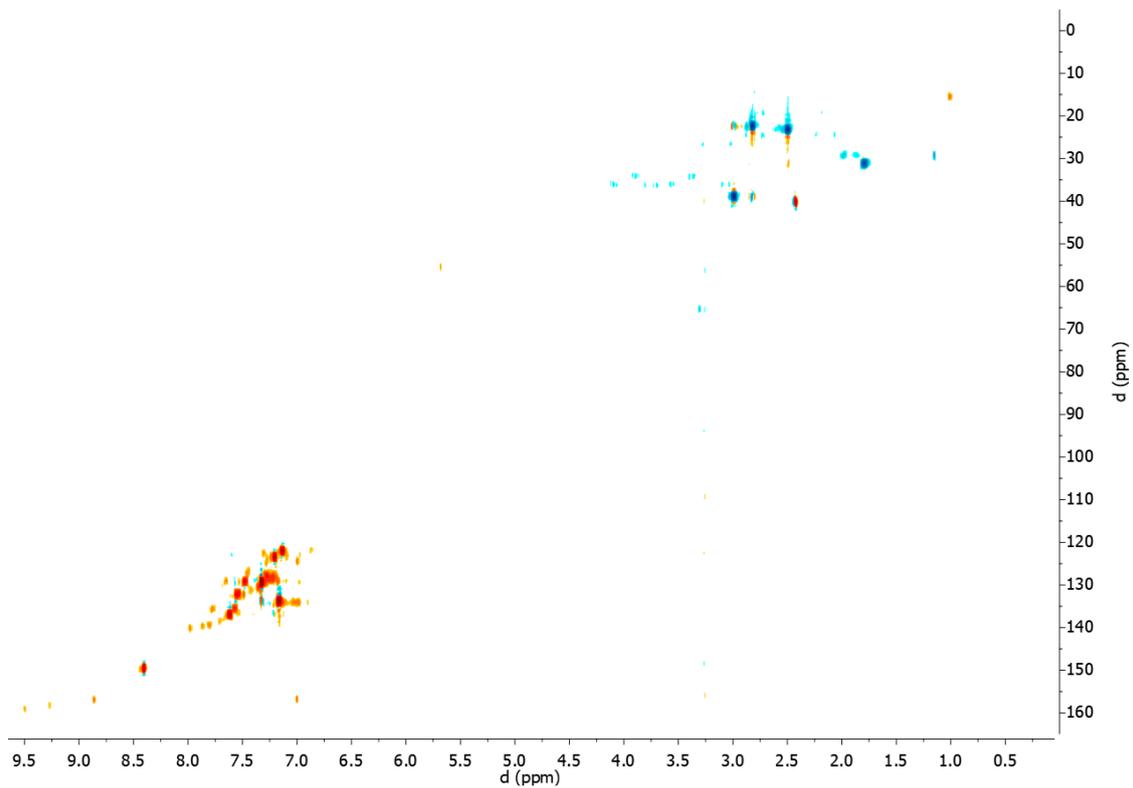
Espectro RMN-¹³C del compuesto [Ru(BP3Se₂)(hfa)PΦ₃]Cl en CDCl₃



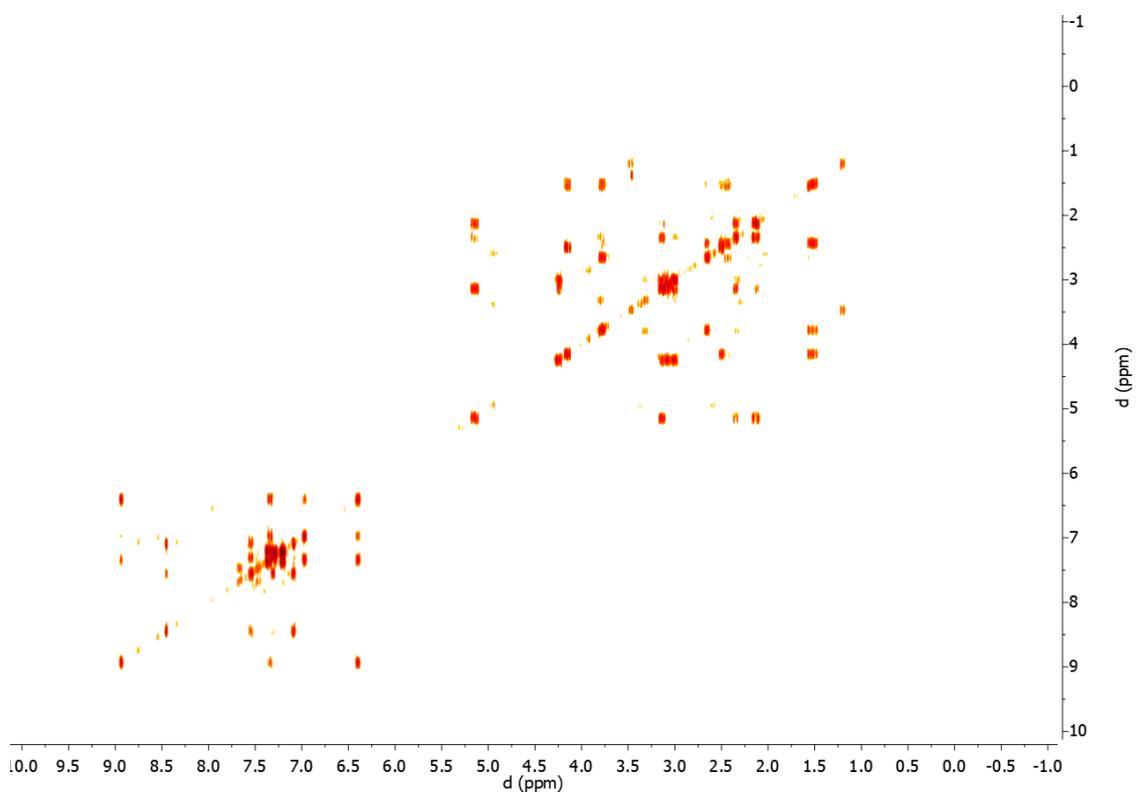
Espectros RMN- ^{77}Se (der.) y ^{31}P (izq.) del compuesto $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{hfa})\text{P}\Phi_3]\text{Cl}$ en CDCl_3



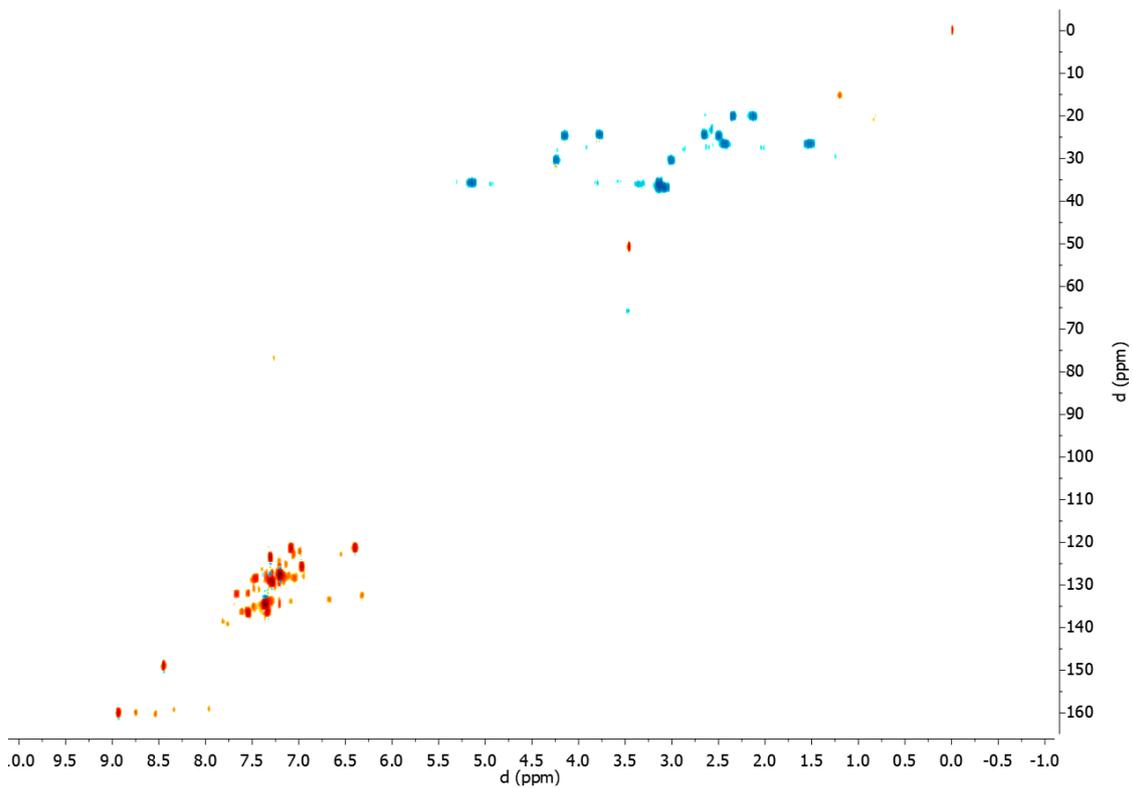
Espectro COSY del compuesto $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)\text{ClP}\Phi_3]\text{Cl}$ en CDCl_3



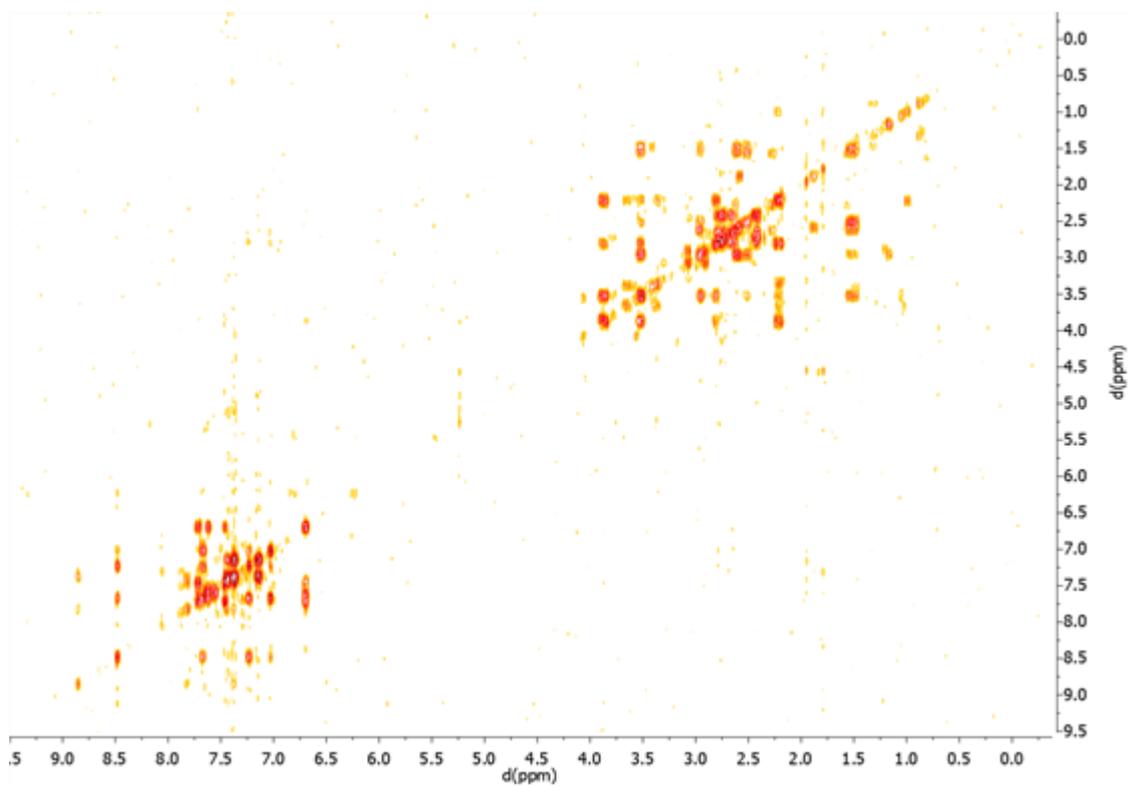
Espectro HSQC del compuesto $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)\text{ClP}\Phi_3]\text{Cl}$ en CDCl_3



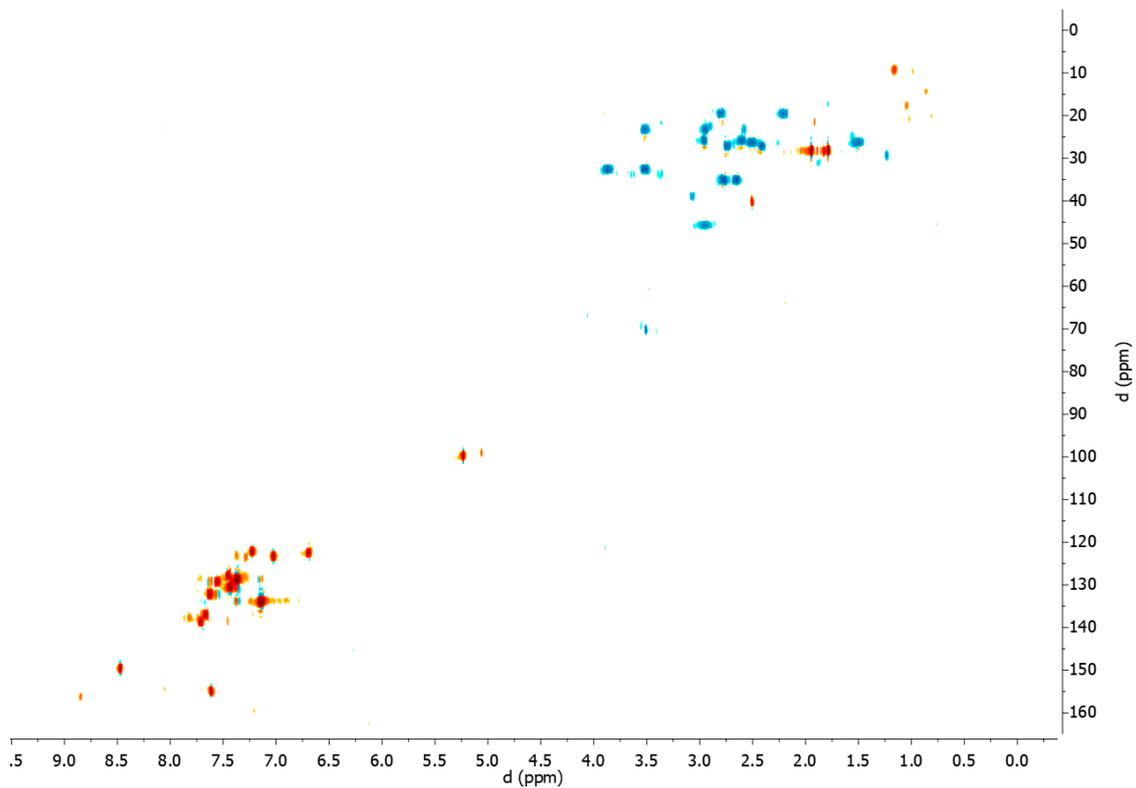
Espectro COSY del compuesto $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{acac})\text{P}\Phi_3]\text{Cl}$ en CDCl_3



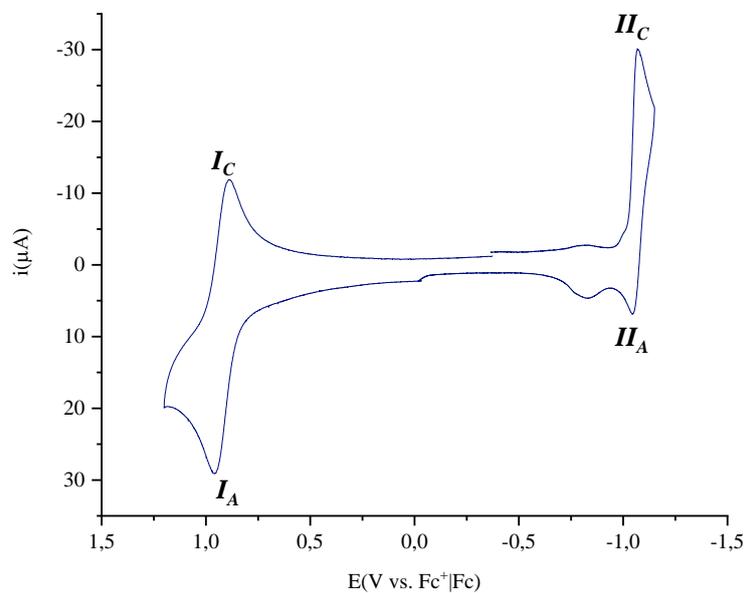
Espectro HSQC del compuesto $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{acac})\text{P}\Phi_3]\text{Cl}$ en CDCl_3



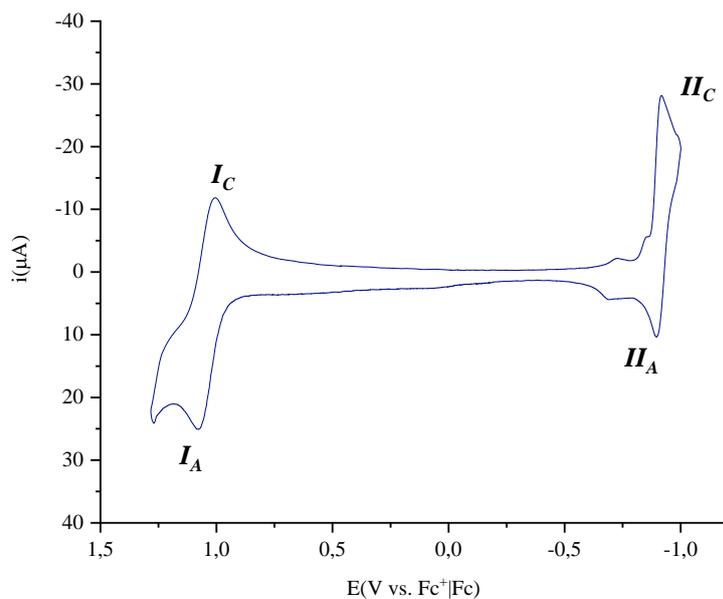
Espectro COSY del compuesto $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{tfa})\text{P}\Phi_3]\text{Cl}$ en CDCl_3



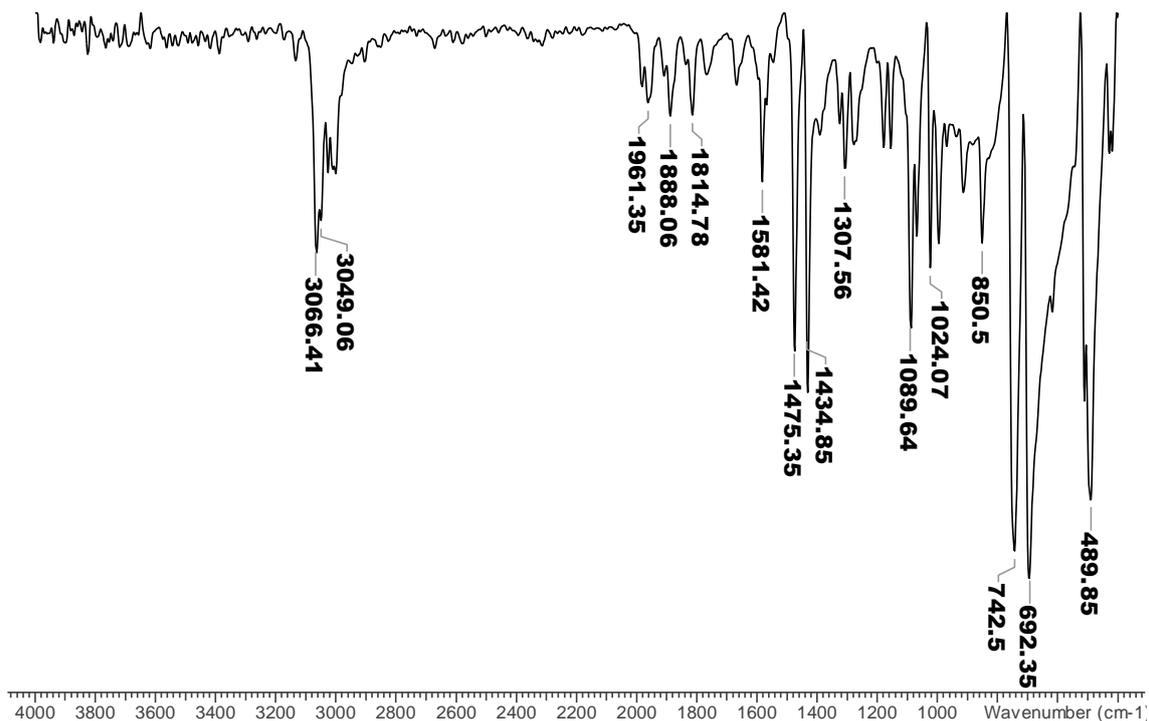
Espectro HSQC del compuesto $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{tfa})\text{P}\Phi_3]\text{Cl}$ en CDCl_3



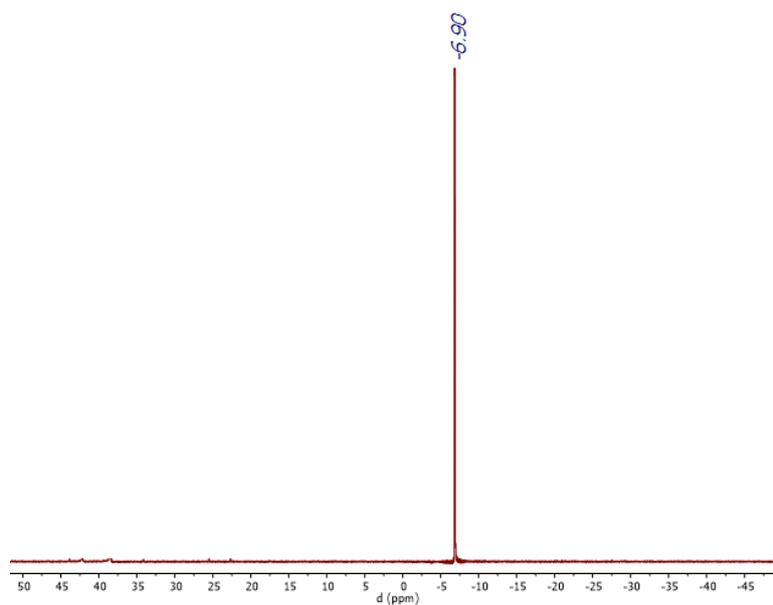
Voltamperograma de $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{tfa})\text{P}\Phi_3]\text{Cl}$ 0.001 M en TBAPF_6 0.1 M / MeCN ,
 $v = 0.2$ V/s. E_T : Pt, E_A : Pt, E_{PR} : Ag



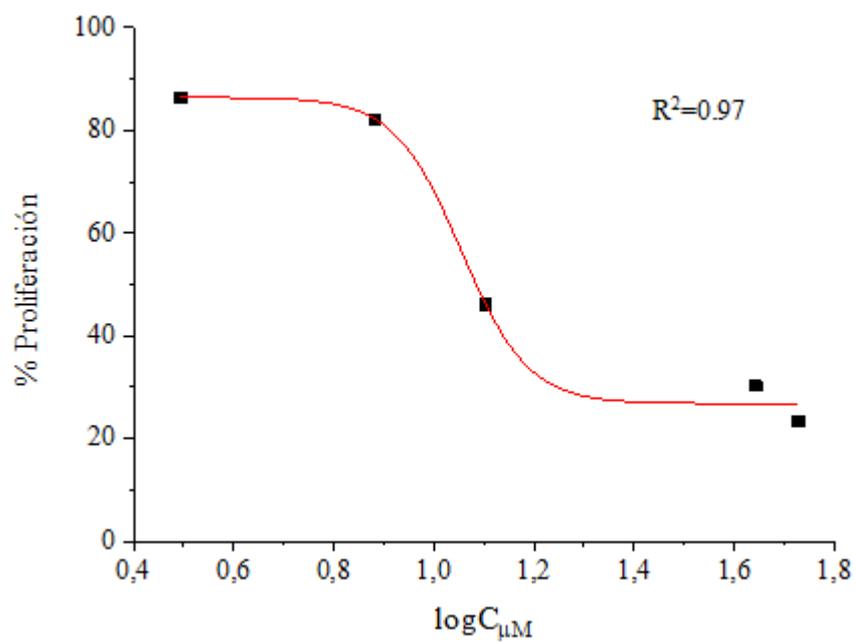
Voltamperograma de $[\text{Ru}(\text{BP}3\text{Se}_2)(\text{hfa})\text{P}\Phi_3]\text{Cl}$ 0.001 M en TBAPF_6 0.1 M / MeCN , $v = 0.2$ V/s. E_T : Pt, E_A :Pt, E_{PR} =Ag



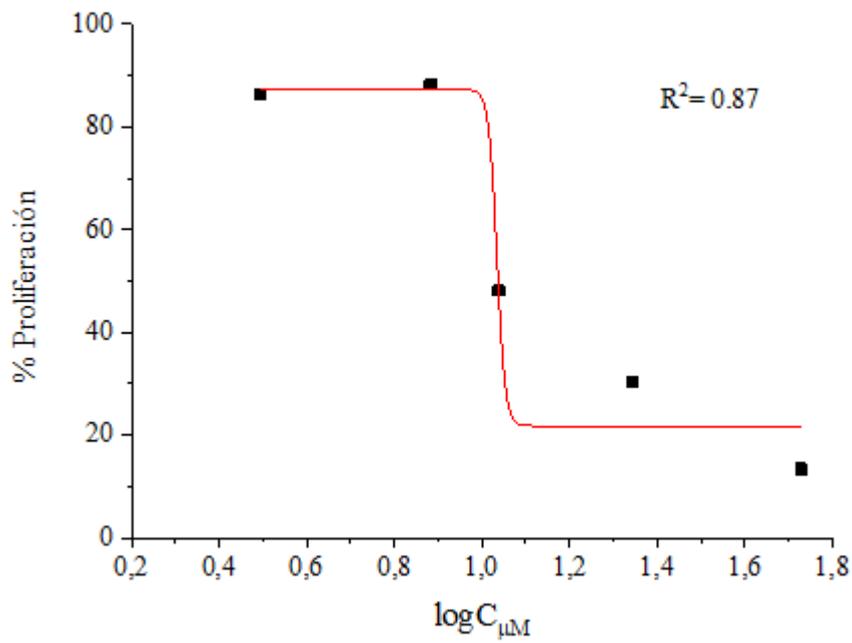
Espectro IR del compuesto $\text{Se}=\text{P}\Phi_3$ en pastilla de KBr



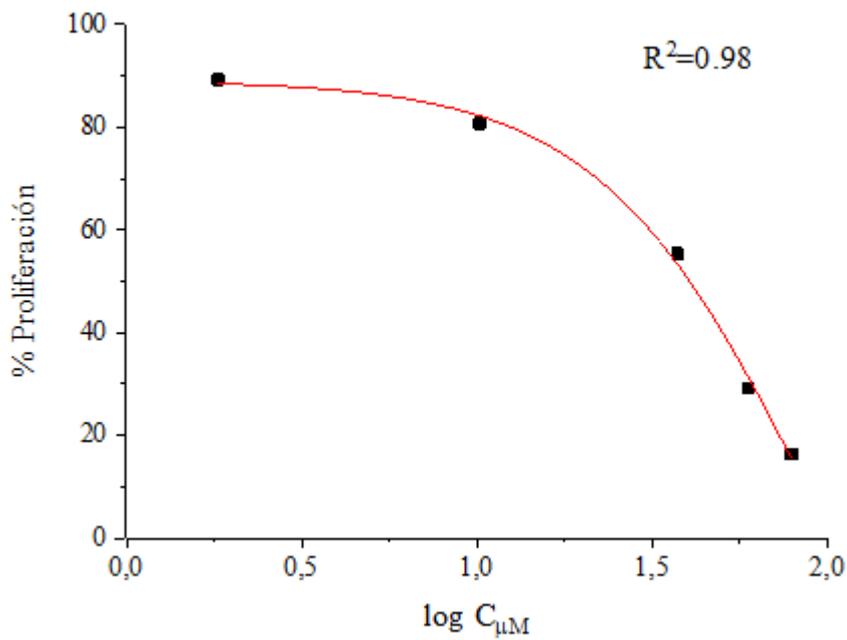
Espectro RMN- ^{31}P del compuesto $\text{Se}=\text{P}\Phi_3$ en CDCl_3



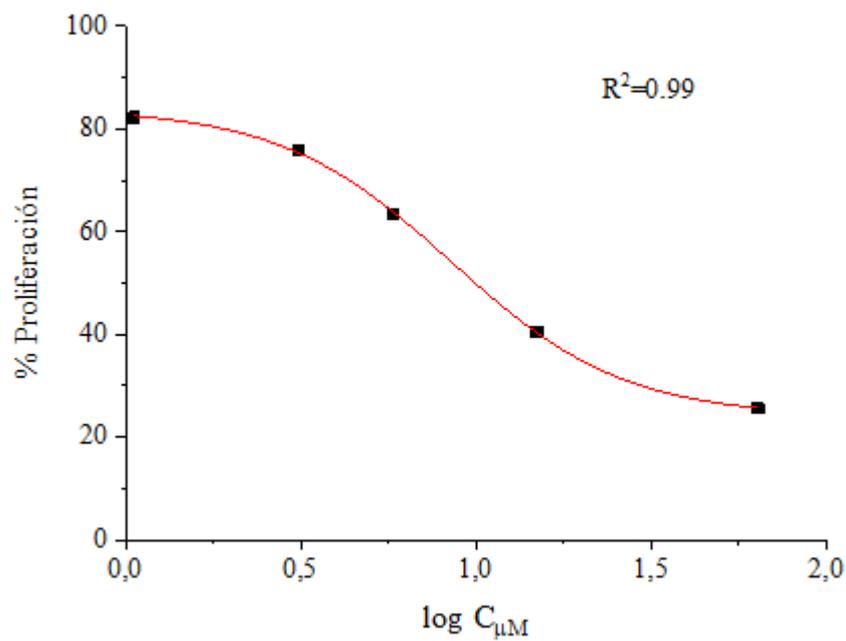
Determinación de la CI_{50} del *PrSeCN*. Regresión sigmoideal



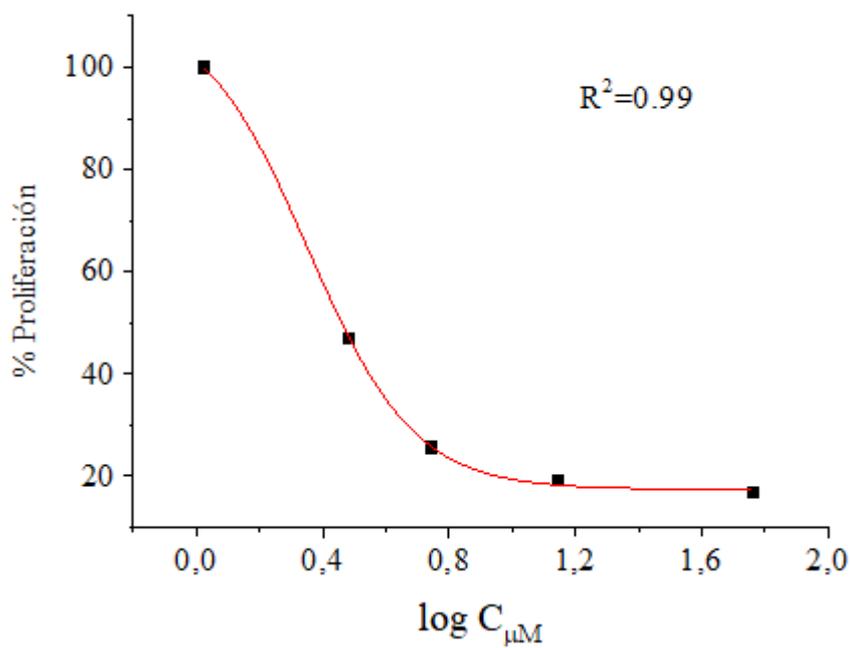
Determinación de la CI₅₀ del *BuSeCN*. Regresion sigmoidal



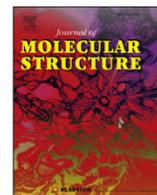
Determinación de la CI₅₀ del [Ru(BP3Se₂)ClPΦ₃]Cl. Regresion sigmoidal



Determinación de la CI₅₀ del [Ru(BP3Se₂)(acac)PΦ₃]Cl. Regresion sigmoideal



Determinación de la CI₅₀ del [Ru(BP3Se₂)(hfa)PΦ₃]Cl. Regresion sigmoideal



Pyridyl based mono and di-selenoethers: Synthesis, characterization and DFT study

Luis Felipe Hernández-Ayala ^a, Miguel Reina ^a, Marcos Flores-Alamo ^b,
Lena Ruiz-Azuara ^{a,*}

^a Medicinal Inorganic Chemistry Lab., Facultad de Química Universidad Nacional Autónoma de México, Av. Universidad 3000, Circuito Exterior s/n, CU, P.O. Box 70-360, 04510, Mexico City, Mexico

^b USAI, Facultad de Química Universidad Nacional Autónoma de México, Av. Universidad 3000, Circuito Exterior s/n, CU, P.O. Box 70-360, 04510, Mexico City, Mexico



ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 August 2019

Received in revised form

17 November 2019

Accepted 18 November 2019

Available online 5 December 2019

Keywords:

Synthesis

Organoselenium compounds

DFT calculations

Cyclic voltammetry

Spectroscopy

ABSTRACT

In this joint experimental-DFT study, we present a robust synthetic methodology, designed to produce Se-C_n-Se and C-Se-C. Three pyridyl based selenoethers were synthesized, characterized and analyzed by applying Density Functional Theory (DFT) calculations and conducting cyclic voltammetry (CV) experiments. Bis(2-(pyridin-2-yl)ethyl)selane (**BPSe**), 1,3-bis((2-(pyridin-2-yl)ethyl)selanyl)propane (**BP3Se₂**) and 1,4-bis((2-(pyridin-2-yl)ethyl)selanyl)butane (**BP4Se₂**) were synthesized from different selenocyanates and characterized by FT-IR and ¹³C, ¹H, ⁷⁷Se NMR spectroscopies and mass spectrometry. DFT (B3PW91/6-311G(2df,p)) optimized geometries and spectra simulations concur well with the experimental data. Theoretical reactivity behavior was assessed, taking into account HOMO-LUMO diagrams and Molecular Electrostatic Potential maps. Cyclic voltammetry experiments reveal that C-Se bond cleavage occurs in the reduction reaction, whereas, the selenium compounds manifest typical two-electron oxidation behavior. In this work, pyridyl rings were selected to act as electrophile fragments, but from a perspective which considers the possibility of using many other electrophiles to implement this novel procedure.

© 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

In 1960, the versatile open-chain quadridentate “pdto” chelate was synthesized: 1,8-bis(2-pyridyl)-3,6-dithiaoctane and its first complexes.¹The ligand pdto is a facultative tetradentate donor compound, capable of adapting to metal geometry, frequently resulting in square planar, tetrahedral and octahedral geometries [2–13]. Additionally, several complexes with different denticity of pdto have been identified, ranging from uni to tetradentate coordination modes [3,5,11–13]. Pdto related systems have been designated for their potential applications in several fields, including polymers capable of conducting electricity [13], copper complexes such as superoxide dismutase (SOD) mimetics [14] and ruthenium amebicide agents [15].

The unusual properties of selenium compared to oxygen and sulfur atoms, when involved in chemical bonding and complexes,

have triggered numerous investigations in several branches of chemistry, such as nanomaterials [16], synthesis sciences [17], catalysis [18], and biochemistry [19], among others. Selenium compounds are capable of acting as both antioxidant [20] and pro-oxidant systems²¹; effects which are strictly dependent on their concentration and which are referred to as the “selenium paradox”. This characteristic has been made use of in medicinal chemistry research for the development of several anticancer based selenium agents [22], including different selenocyanates [23] and selenoethers [24]. Anticancer efficacy, as well as the toxicity of these compounds depends on the selenium speciation, and it is also well known that the most bioactive systems are those that possess redox active forms [21]. In recent years, the upsurge in chemistry related to selenium compounds has encouraged the development of computational methods to study structural, spectroscopic, and reactivity characteristics [25–30]. For these reasons, the generation of these molecules, which poses much more of a problem than oxygen or sulfur analogs, to a large extent transcends the synthetic alternative, because of the usefulness and versatility afforded by

* Corresponding author.

E-mail address: lenar701@gmail.com (L. Ruiz-Azuara).

the addition of the selenium atom.

Based on the pdto ligand and the interesting chemical properties of selenium compounds, we designed and synthesized three bis-selenocyanates (selenocyanates), and three pyridyl based selenoethers. The aim of this work is to present a systematic way of obtaining Se-carbon chain-Se class of compounds. In this particular work, pyridyl rings were selected to act as the electrophile fragment of the molecule, although the methodology presented here should be robust enough to serve as a starting point for the synthesis of this class of compounds, using many other electrophiles. Furthermore, all compounds were experimentally characterized using different techniques: FT-IR and NMR spectroscopies, elemental analysis and mass spectrometry. The structure of the *BPSe* hydrochloride salt was revealed by applying single crystal X-ray diffraction, and cyclic voltammetry (CV) experiments were carried out to identify redox behavior. Moreover, DFT studies were performed to simulate and corroborate the experimental spectra and to determine the most important features of the electronic structure.

2. Experimental

Materials. Synthesis were carried out under nitrogen atmosphere. Solvents were dried before use. All chemicals were purchased from Sigma-Aldrich®, and were used without further purification.

Spectroscopic techniques FT-IR: Selenocyanates and selenoethers FT-IR spectra were recorded in KBr pellets and KBr disks respectively with a Nicolet Avatar 320 FT-IR spectrometer. Electron impact mass spectra were carried out with a Jeol SX 102A mass spectrometer. NMR: Experiments were recorded at room temperature using CDCl₃ as solvent on a Varian Unity Nova spectrometer, TMS (¹H: 500 MHz, ¹³C: 125 MHz) and Me₂Se (⁷⁷Se: 95.35 MHz) were employed as references.

Synthesis of selenocyanates. Selenocyanates (NCSe(CH₂)_nSeCN, n = 2–4) were prepared according to the procedure reported for NCSe(CH₂)₃SeCN [31] with some minor modifications. KSeCN salt (see quantities in Supplementary Data, Table S1) and acetone (15 mL) were placed in a two-necked flask. The mixture was heated under stirring to 60 °C then the corresponding alkylidibromide was added. These reaction conditions were kept for 4 h. The precipitate was filtered and the solution was concentrated in vacuum, then hydrolyzed (15 mL H₂O) and extracted (3 × 15 mL CH₂Cl₂). The organic layers were washed (3 × 15 mL H₂O) and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated in vacuum, leaving the selenocyanate. Other reaction condition attempts to prepare selenocyanates and their yields are presented in Table S2.

Preparation of pyridyl based selenoethers. A two-necked flask charged with NaBH₄ (Table S3) and ethanol (15 mL) was placed in an ice bath, then suspension was stirred. The suitable selenocyanate was dissolved, in the minimum amount of ethanol, and it was added slowly to the NaBH₄ suspension. The solution was kept for 0.5 h at 0 °C and at r. t. for 1 h. At this point, an amount of conc. HCl was added, a white solid appear. Freshly distilled 2-vinylpyridine was also added and the new mixture was stirred at r.t. overnight. The precipitate was filtered, and the solution was concentrated in vacuum, then hydrolyzed (30 mL H₂O) and extracted (3 × 20 mL CH₂Cl₂). The organic layers were washed (3 × 15 mL H₂O) and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated in vacuum and the desired product is obtained.

EtSeCN: 1,2-diselenocyanatoethane. White solid, 0.55 g, yield: 86%. M. P.: 112 °C. Elemental anal. calc. for C₄H₄N₂Se₂, 238.00 g/mol: C: 20.2, H: 1.7, N: 11.8, found: C: 20.3, H: 1.5, N: 11.7. FT-IR (cm⁻¹): 509 (ν_s –H₂C–Se), 563 (ν_s NC-Se), 1413 (ν_s –C–H), N.O. (ν_{as} –C–H), 2148 (ν_s C≡N). NMR: ¹H (ppm) δ: 3.46 (s, 2H, –CH₂–, ²J_{H–Se} = 5.1 Hz);

¹³C (ppm) δ: 29.99 (–CH₂–, ¹J_{C–Se} = –116.6 Hz), 105.15 (–C≡N); ⁷⁷Se (ppm) δ: 262.41. EI-MS, (m/z, %): 238 (10%) [M]⁺, 240 (11%) [M+2]⁺, 134 (100%) [NCSe(CH₂)₂]⁺.

PrSeCN: 1,3-diselenocyanatopropane. White solid, 0.60 g, yield: 95%. M. P.: 39 °C. Elemental anal. calc. for C₅H₆N₂Se₂, 252.03 g/mol: C: 24.5, H: 2.6, N: 10.9, found: C: 24.5, H: 2.4, N: 10.7. FT-IR, KBr disk (cm⁻¹): 513 (ν_s –H₂C–Se), N. O. (ν_s NC-Se), 1415, 1438 (ν_s –C–H), 2850–2950 (ν_{as} –C–H), 2148 (ν_s C≡N). NMR: ¹H (ppm) δ: 2.33 (t, 1H, C–CH₂–C, ³J_{H–Se} = 10.5 Hz), 3.16 (t, 2H, Se–CH₂–C, ²J_{H–Se} = 15.9 Hz); ¹³C (ppm) δ: 29.01 (C–CH₂–C), 33.29 (Se–CH₂–C, ¹J_{C–Se} = –69.6 Hz), 105.13 (–C≡N); ⁷⁷Se (ppm) δ: 220.90. EI-MS, (m/z, %): 252 (27%) [M]⁺, 254 (30%) [M+2]⁺, 41 (100%) [CH₃CN]⁺.

BuSeCN: 1,4-diselenocyanatobutane. White solid, 0.49 g, yield: 40%. M. P.: 70 °C. Elemental anal. calc. for C₆H₈N₂Se₂, 266.06 g/mol: C: 27.1, H: 3.0, N: 10.5, found: C: 27.3, H: 2.8, N: 10.5. FT-IR, KBr disk (cm⁻¹): 509 (ν_s –H₂C–Se), N. O. (ν_s NC-Se), 1423, 1456 (ν_s –C–H), 2860–2940 (ν_{as} –C–H), 2152 (ν_s C≡N). NMR: ¹H (ppm) δ: 1.95 (t, 1H, C–CH₂–C, ³J_{H–Se} = 9.7 Hz), 3.13 (t, 2H, Se–CH₂–C, ²J_{H–Se} = 15.6 Hz); ¹³C (ppm) δ: 29.50 (C–CH₂–C), 30.55 (Se–CH₂–C, ¹J_{C–Se} = –72.4 Hz), 105.06 (–C≡N); ⁷⁷Se (ppm) δ: 216.86. EI-MS, (m/z, %): 266 (4%) [M]⁺, 268 (5%) [M+2]⁺, 55 (100%) [CH₃CH₂CN]⁺.

BPSe: bis(2-(pyridin-2-yl)ethyl)selane. Ambar-red oil, 0.37 g, yield: 65%. Elemental anal. calc. for C₁₄H₁₆N₂Se, 291.25 g/mol: C: 57.7, H: 5.5, N: 9.5, found: C: 57.8, H: 5.5, N: 9.6. FT-IR, KBr disk (cm⁻¹): 563 (ν_s –C–Se), 582 (ν_{as} –C–Se), 1473 (ν_s –C–H), 2931 (ν_{as} –C–H), 3006 (ν_s = C–H), 1567 (ν_s C=C), 1589 (ν_s C=N). NMR: ¹H (ppm) δ: 2.90 (t, 2H, H–C_a, ³J_{H–Se} = 12.6 Hz), 3.06 (t, 2H, H–C_d, ²J_{H–Se} = 11.3 Hz), 7.21 (d, 1H, H–C_f), 7.28 (d, 1H, H–C_h), 7.68 (t, 1H, H–C_g), 8.49 (d, 1H, H–C_i); ¹³C (ppm) δ: 22.69 (C_e, ¹J_{C–Se} = –72.6 Hz), 38.90 (C_d, ²J_{C–Se} = –67.2 Hz), 122.00 (C_f), 123.43 (C_h), 136.91 (C_g), 149.46 (C_i), 160.72 (C_e); ⁷⁷Se (ppm) δ: 172.94. EI-MS, (m/z, %): 290 (5%) [M]⁺, 292 (10%) [M+2]⁺, 106 (100%) [(C₅H₄N)(CH₂)₂]⁺.

BP3Se₂: 1,3-bis((2-(pyridin-2-yl)ethyl)selanyl)propane. Ambar oil, 0.56 g, Yield: 68%. Elemental anal. calc. for C₁₇H₂₂N₂Se₂, 412.28 g/mol: C: 49.5, H: 5.4, N: 6.8, found: C: 49.7, H: 5.6, N: 6.8. FT-IR (cm⁻¹): 565 (ν_s –C–Se), 1473 (ν_s –C–H), 2927 (ν_{as} –C–H), 3006 (ν_s = C–H), 1567 (ν_s C=C), 1591 (ν_s C=N). NMR: ¹H (ppm) δ: 1.87 (q, 2H, H–C_a), 2.50 (t, 2H, H–C_b, ²J_{H–Se} = 12.8 Hz), 2.90 (t, 2H, H–C_c, ²J_{H–Se} = 12.5 Hz), 3.07 (t, 2H, H–C_d), 7.20 (d, 1H, H–C_f), 7.28 (d, 1H, H–C_h), 7.69 (t, 1H, H–C_g), 8.48 (d, 1H, H–C_i); ¹³C (ppm) δ: 22.63 (C_e, ¹J_{C–Se} = –125.3 Hz), 23.50 (C_b, ¹J_{C–Se} = –122.5 Hz), 31.28 (C_a), 39.01 (C_d), 121.98 (C_f), 123.41 (C_h), 136.86 (C_g), 149.48 (C_i), 160.69 (C_e); ⁷⁷Se (ppm) δ: 160.65. EI-MS, (m/z, %): 412 (4%) [M]⁺, 414 (5%) [M+2]⁺, 106 (100%) [(C₅H₄N)(CH₂)₂]⁺.

BP4Se₂: 1,4-bis((2-(pyridin-2-yl)ethyl)selanyl)butane. Yellow oil, 0.53 g, yield: 60%. Elemental anal. calc. for C₁₈H₂₄N₂Se₂, 426.31 g/mol: C: 50.7, H: 5.7, N: 6.6, found: C: 50.8, H: 5.9, N: 6.7. FT-IR, KBr disk (cm⁻¹): 565 (ν_s –C–Se), 584 (ν_{as} –C–Se), 1473 (ν_s –C–H), 2927 (ν_{as} –C–H), 3006 (ν_s = C–H), 1567 (ν_s C=C), 1591 (ν_s C=N). NMR: ¹H (ppm) δ: 1.63 (m, 2H, H–C_a), 2.53 (m, 2H, H–C_b, ²J_{H–Se} = 12.0 Hz), 2.89 (t, 2H, H–C_c, ²J_{H–Se} = 12.7 Hz), 3.07 (t, 2H, H–C_d), 7.21 (d, 1H, H–C_f), 7.29 (d, 1H, H–C_h), 7.69 (t, 1H, H–C_g), 8.49 (d, 1H, H–C_i); ¹³C (ppm) δ: 22.52 (C_e, ¹J_{C–Se} = –125.6 Hz), 23.08 (C_b, ¹J_{C–Se} = –121.2 Hz), 30.51 (C_a), 39.03 (C_d), 121.98 (C_f), 123.43 (C_h), 136.87 (C_g), 149.48 (C_i), 160.76 (C_e); ⁷⁷Se (ppm) δ: 162.90. EI-MS, (m/z, %): 426 (2%) [M]⁺, 228 (2%) [M+2]⁺, 106 (100%) [(C₅H₄N)(CH₂)₂]⁺.

Crystallographic studies. Single crystal 2(C₁₄ H₁₈ N₂ Se), 4(Cl), 3(H₂O), *BPSe* mounted on a glass fiber was studied with Oxford Diffraction Gemini “A” diffractometer with a CCD area detector (λ_{Moz} = 0.71073 Å, monochromator: graphite) source equipped with a sealed tube X-ray source at 130 K. Unit cell constants were determined with a set of 15/3 narrow frame/runs (1° in ω) scans. A data set consisted of 314 frames of intensity data collected, and a crystal-to-detector distance of 55 mm. The double pass method of

scanning was used to exclude any noise. The collected frames were integrated by using an orientation matrix determined from the narrow frame scans. CrysAlisPro and CrysAlis RED software packages [32] were used for data collection and data integration. Analysis of the integrated data did not reveal any decay. Final cell constants were determined by a global refinement of 5497 reflections ($\theta < 29.6612^\circ$). Collected data were corrected for absorption by using analytical numeric absorption correction [33] using a multifaceted crystal model based on expressions upon the Laue symmetry using equivalent reflections. Structure solution and refinement were carried out with the SHELXS-2014 [34] and SHELXL-2014 [35] WinGX v2014.1 [36] and Mercury CSD 4.1.0 software [37] was used to prepare material for publication. Full-matrix least-squares refinement was carried out by minimising ($F_o [2]-F_c [2]$) [2]. All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. For H atom of the amine and water groups were located in a difference map and refined isotropically with $U_{iso}(H) = 1.2$ for H–N and $U_{iso}(H) = 1.5$ for H–O. H atoms attached to C atoms were placed in geometrically idealized positions and refined as riding on their parent atoms, with C–H = 0.95–0.99 Å and with $U_{iso}(H) = 1.2 U_{eq}(C)$ for aromatic and methylene groups. Details of the X-ray studies for compound BPS_e are summarized in Table S4. Crystallographic data have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary material number CCDC 1910652. Copies of the data can be obtained free of charge on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK. E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk.

Cyclic voltammetry. The electrochemical experiments were conducted in a solutions 2 mM of sample in dry DMSO and with 0.1 M of tetrabutylammonium hexafluorophosphate as support electrolyte. Three-electrode glass cell, at r.t., under a dry nitrogen was employed. The working electrode was a 2 mm diameter platinum (BASi). It was carefully polished and ultrasonically rinsed with acetone each time. The pseudo reference electrode was an Ag wire. All the potentials were referenced to Fc⁺/Fc system ($\Delta E_p = 65$ mV, $\nu = 0.1$ V/s). The counter electrode was a platinum wire. A Potentiostat/Galvanostat PAR 263-A was used to record the experiments. Interrupted current determination was applied to correct the ohmic drop between the working and pseudo reference electrode.

Computational Methods. Theoretical calculations were carried out with Gaussian 09 implementation [38]. Initial geometries were fully optimized at B3PW91/6-311G(2df,p) level of theory [39,40], in conjunction with the SMD continuum model using ethanol and DMSO to mimic polar environments [41]. To verify optimized minima, harmonic analyzes were performed and local minima identified (zero imaginary frequencies). Optimized minima and IR spectra enable characterization and useful comparisons to the experiments. The isotropic NMR chemical shifts and anisotropic shielding constants have been calculated for ¹H NMR, ¹³C NMR and ⁷⁷Se-NMR nuclei using GIAO method for the optimized structures with the same methodology. To gain further insight into the reactivity of these molecules, Frontier Molecular Orbitals: HOMO and LUMO were obtained. The Molecular Electrostatic Potential (MEP) of a molecule is also a guide to measure the global reactivity towards nucleophilic or electrophilic reactants and negatively or positively charged species and is also useful to study changes in charge distribution. Furthermore, local reactivity dual descriptor, Δf , a useful tool to reveal reactive sites of a system, is also presented [42]. Formally, Δf , has close relationship to the Fukui function:

$$\Delta f(r) = f^+(r) - f^-(r) = [\rho_{N+1}(r) - \rho_N(r)] - [\rho_N(r) - \rho_{N-1}(r)] = \rho_{N+1}(r) - 2\rho_N(r) + \rho_{N-1}(r).$$

It is possible, instead of using electron density, obtain Δf from spin density, ρ^s . Since $\rho_{N+1} - \rho_N$ and $\rho_N - \rho_{N-1}$ can be assessed to ρ_{N+1}^s and ρ_{N-1}^s respectively, it appears that $\Delta f(r) \approx \rho_{N+1}^s(r) - \rho_{N-1}^s(r)$. It has been proved that there are no quantitative differences by

evaluating Δf from electron density and spin density [42].

Contrasting to Fukui functions, employing Δf , both electrophilic and nucleophilic attacks can be seen simultaneously in a qualitative manner.

Additionally, to gain a deeper insight about the C–Se bond strength, bond dissociation energy (BDE) calculations were computed considering the cleavage of H₂C–Se and Se–CN bonds respectively. BDE comes from the difference between the zero-point energy (E_{ZP}) of the molecule and the sum of E_{ZP} of the radical fragments.

3. Results and discussion

3.1. Synthesis

Although the chemistry of Se–Se compounds has been well described and reported [43–46], few reports study Se-(CH₂)_n-Se systems. In this research, we present a method for obtaining this class of compound. Fig. 1 presents the six compounds synthesized in this work and Fig. 2 summarizes the synthetic steps (A, B, C, D and E) for the formation of each compound. During the first stage (A), selenocyanates were obtained from the KSeCN reaction and the corresponding alkyl dibromide. BP3Se₂ and BP4Se₂ were successfully synthesized from the reaction between 2-vinylpyridine and 1,3-diselenopropane and 1,4-diselenobutane, respectively (C), generated *in situ* by the reduction of the corresponding selenocyanates (B). Attempts to prepare 1,2-diselenoethane were unsuccessful and during stage D, the decomposition of 1,2-diselenoethane is evident. Experimentally, a deep brick red solid, corresponding to the elemental allotropic selenium Se₈ [47] was detected and a dark insoluble precipitate was obtained in a Pb(NO₃)₂ aqueous trap. It seems that the product of this reaction can be attributed to PbSe, formed from the reaction between H₂Se and Pb salt. Further reaction of H₂Se with 2-vinylpyridine produces BPS_e, corresponding to stage E.

This new methodology describes a simple procedure for synthesizing selenoether derivatives and affords a number of important advantages, compared to other similar methods, for example it avoids the use of metal catalysts or poisonous H₂Se gas as a primary source of selenium.

3.2. Characterization

3.2.1. Experimental and simulated FT-IR and NMR spectroscopy

In the following, we will only describe EtSeCN and BPS_e, as the principal results related to synthesized compounds from their respective families (selenocyanates and selenoethers, see Table S5) are very similar. Table 1 presents the infrared spectra of EtSeCN and BPS_e, together with their principal bands. We undertook band assignments, as described in previous reports [48,49], and corroborated these with theoretical DFT calculations. Evidently, there is great correlation between the shape and principal frequencies of the experimental and calculated spectra.

Table 2 presents the NMR assignments of EtSeCN and BPS_e. In each case, identifiers (letters case) have been used to mark nuclear positions. In ⁷⁷Se-NMR, selenoether signals appear around 160–170 ppm and bis-selenocyanate signals were apparent at a lower field, between 220 and 250 ppm, due to the greater electronegativity of the nitrile group. Coupling constants were calculated, showing on one side that the ¹J_{Se-C} are all negatives and in the range of –60 to –130 Hz; the sign of the constant indicates that the most stable interaction exists between two antiparallel nucleus spins. Contrastingly, ⁿJ_{Se-H} (n = 2,3) are all positives and in the range of 5–15 Hz, thus the sign of the constant in this context indicates that the most stable interaction is between parallel nucleus

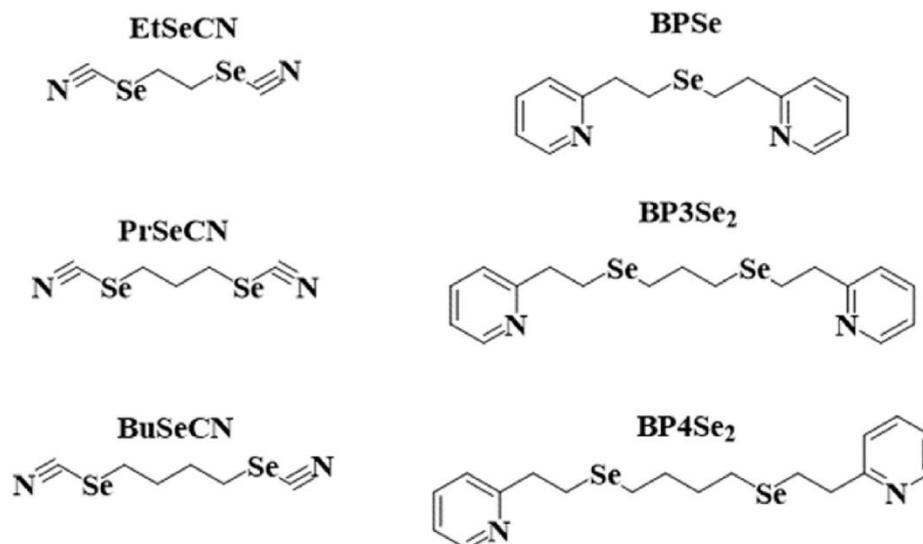


Fig. 1. Schematic structures of compounds under study.

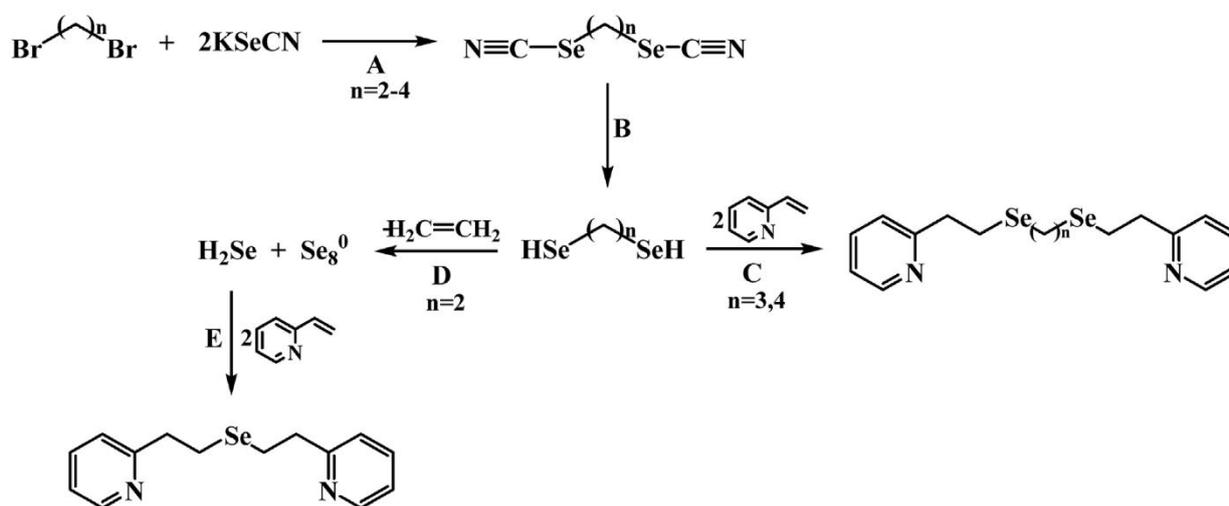


Fig. 2. Synthesis selenium compounds.

spins. Coupling constants present similar frequency values to those detected in similar selenium compounds [50]. In order to establish the true relationship between experimental and calculated ^1H and ^{13}C chemical shifts, Fig. 3 presents BPSe (EtSeCN contains only one type of hydrogen atom and two different types of carbon atom), so no further analysis was undertaken. For all other compounds, results from this study can be found in Tables S6 and S7 and Figs. S1 and S2 of Supplementary Data). Notably, the linear correlation factor, R^2 is very high, indicating that this level of theory can reliably reproduce spectroscopic experimental results. Furthermore, this level of calculation maintains a precision that exceeds others manifesting more complex methodologies [51].

3.2.2. X-ray structure analysis of $[\text{H}_2(\text{BPSe})]\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Crystals of $[\text{H}_2(\text{BPSe})]\text{Cl}_2$ (water molecules are omitted for clarity) were grown in ethanol at room temperature by slow evaporation and the structure was resolved by single crystal X-ray diffraction analysis, at $T = 130\text{ K}$. A perspective view of the molecular structure is presented in Fig. 4. Selected bond lengths and torsion angles are listed in Table S8. The asymmetric unit of

$[\text{H}_2(\text{BPSe})]\text{Cl}_2$ consists of four independent bis(2-(2-pyridinio)ethyl) selenium cations, eight chloride anions and six water molecules. The dihedral angle between the two pyridinium rings is 21.82° , 13.14° , 24.63° and 12.42° for molecules 1–4, respectively. A deviation from coplanarity is apparent. Values for the C–Se–C angle are around 96.95° and 100° . Torsion angles and dihedral angles show clear geometrical differences between the four bis(2-(2-pyridinio)ethyl) selenium cations. Some hydrogen bond interactions ($\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$, $\text{O}-\text{H}\cdots\text{Cl}$ and $\text{N}-\text{H}\cdots\text{Cl}$) are evident in the crystalline array of $[\text{H}_2(\text{BPSe})]\text{Cl}_2$ (Fig. 5). Distances and angles are reported in Table S9. Hydrogen atoms from the solvation water molecules present two hydrogen bond interactions: firstly, with a chloride anion ($\text{O4W}-\text{H4C}\cdots\text{Cl4}$) and then with another water molecule ($\text{O4W}-\text{H4D}\cdots\text{O3W}$). Furthermore, the oxygen atom in a water molecule interacts with hydrogen atoms corresponding to alkyl fragments ($\text{O5W}-\text{H5C}\cdots\text{O4W}$), forming the $D [2]_2(5)$ and $D [2]_2(4)$ motifs; whereas the nitrogen atom from the pyridinio group acts as a hydrogen atom donor ($\text{N6}-\text{H6E}\cdots\text{Cl7}$), establishing the $D [2]_2(13)$ motif. It is possible that these interactions are important for stabilizing the array. All laminar intermolecular interactions take

Table 1
Experimental (—) and calculated (—) IR spectra of EtSeCN and BPSe.

Vibration	$\nu_{\text{EXP}} (\text{cm}^{-1})$	$\nu_{\text{CALC}} (\text{cm}^{-1})$
C–Se (vs)	563	568
C–H (vbn)	1174	1168
C–H (vsc)	1413	1416
C≡N	2152	2168
Vibration	$\nu_{\text{EXP}} (\text{cm}^{-1})$	$\nu_{\text{CALC}} (\text{cm}^{-1})$
C–H (vas)	1434, 1473	1472, 1512
C–H (vs)	2848, 2927	2968, 3000
= C–H	3006, 3062	3056, 3096
C=C, C=N	1567, 1589	1640

Table 2
NMR assignment references for EtSeCN and BPSe.

Compounds	$^1\text{H-NMR}$ [δ (ppm); int; mult; J_{xy} (Hz)]	$^{13}\text{C-NMR}$ [δ (ppm)]	$^{77}\text{Se-NMR}$ [δ (ppm); $^3J_{\text{Se-H}}$, $^2J_{\text{Se-H}}$, $^1J_{\text{Se-C}}$ (Hz)]
EtSeCN 	H_b : 3.46; 1H, s	C_b : 29.99 C_c : 105.13	262.41; 5.1, –116.6
BPSe 	H_c : 2.91; 2H; t; 7.6 _{cd} H_d : 3.07; 2H; t; 7.6 _{cd} H_f : 7.21; 1H; d; 7.5 _{fg} , 4.8 _{fi} H_g : 7.28; 1H; t; 7.7 _{gh} , 1.8 _{gi} H_h : 7.69; 1H; d; 7.8 _{hg} , 0.9 _{hi} H_i : 8.49; 1H; d; 4.8 _{fi} , 1.8 _{gi} , 0.9 _{hi}	C_c : 22.69 C_d : 38.90 C_e : 160.72 C_f : 122.00 C_g : 136.91 C_h : 123.43 C_i : 149.46	172.9; 11.3, 12.6, –72.6, –67.2 (2J , Se–C _d)

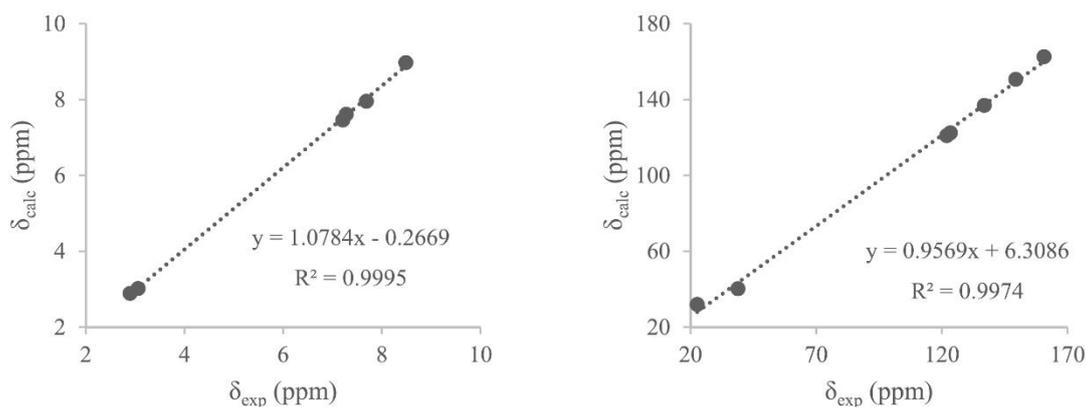


Fig. 3. Plots of theoretical vs experimental ^1H (left) and ^{13}C (right) chemical shifts for BPSe.

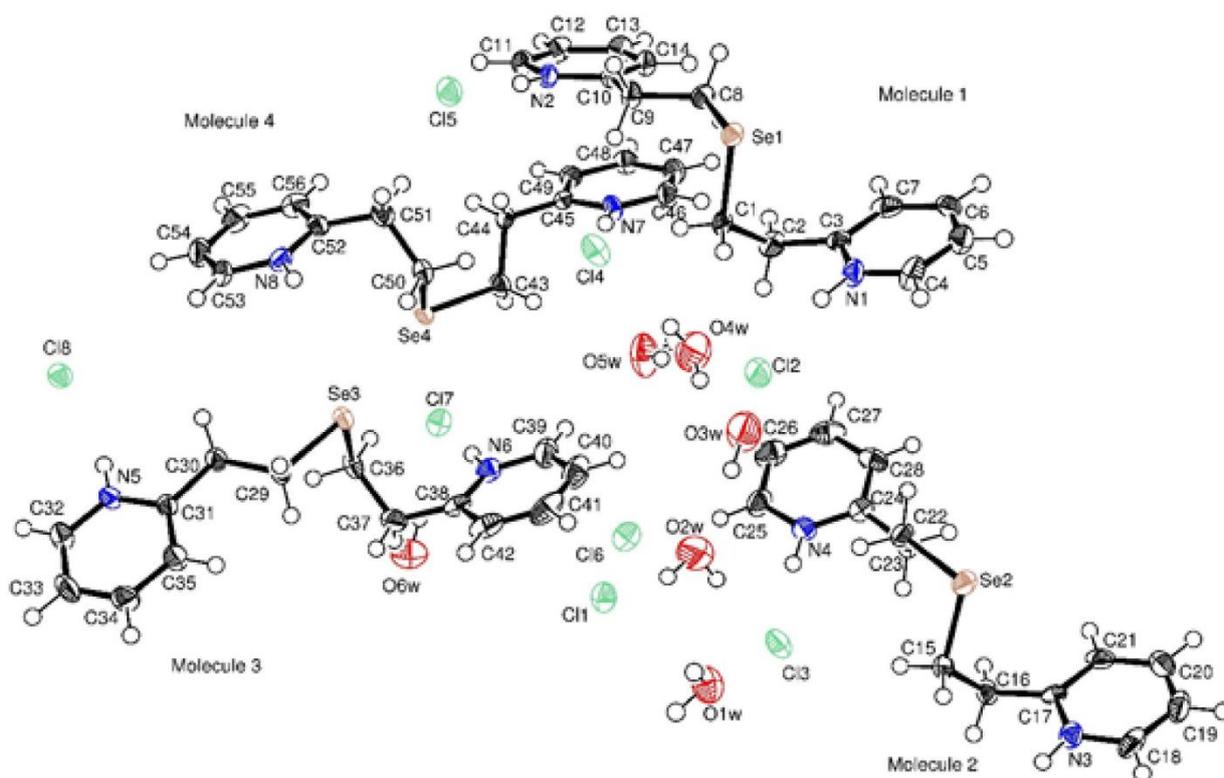


Fig. 4. ORTEP drawing of the asymmetric unit of compound $[\text{H}_2(\text{BPSe})]\text{Cl}_2$ with the thermal ellipsoids drawn at the 60% of probability.

place along the crystalline b - c plane.

3.2.3. Mass spectrometry

Figs. 6 and 7 report the electron impact mass spectrum (EI-MS) of EtSeCN and BPSe. In all cases, the experimental molecular ion $[\text{M}]^+$ correlates well with the calculated pattern presented in the Figures. The isotopic pattern presents pronounced peaks at values of $[\text{M} - 2]^+$, $[\text{M} + 2]^+$ and $[\text{M} + 4]^+$, principally influenced by the abundance of the selenium isotopic [48]. In the EtSeCN spectrum, a signal at $m/z = 238$ is observed, corresponding to $[\text{M}]^+$. Upon fragmentation, additional signals appear at 134 $[\text{M} - 104]^+$ and 106 $[\text{M} - 132]^+$ m/z values. These signals can be attributed to $[\text{NCSe}-(\text{CH}_2)_2]^+$ and $[\text{SeCN}]^+$ fragments. This last fragmentation and signal intensity increment indicate that EtSeCN stabilization leads to cleavage of the $\text{H}_2\text{C}-\text{Se}$ bond. The same behavior is

observed for the other selenocyanate compounds (Fig. S3). An interesting feature is observed in the case of PrSeCN and BuSeCN, as signals in $[\text{M} - 26]^+$, $m/z = 55$ corresponds to $[\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CN}]^+$ and $m/z = 41$ to $[\text{CH}_3\text{CN}]^+$. These results suggest the loss of the CN group and thus, the rupture of the Se-CN bond in these two molecules.

In Fig. 7, the spectrum presents a $[\text{M}]^+$ low intensity signal ($m/z = 292$) due to $[\text{py}_2(\text{CH}_2)_4\text{Se}]^+$. Upon fragmentation, high intensity signals appear at $[\text{M} - 112]^+$ and $[\text{M} - 186]^+$ values. These signals correspond to $[\text{py}(\text{CH}_2)_2\text{Se}]^+$ and $[\text{py}(\text{CH}_2)_2]^+$, respectively, and are also present in both BP3Se₂ and BP4Se₂. Again, the low intensity of $[\text{M}]^+$ may signify that the pyridyl-based selenoether fragments are unstable. Relative ratio fragmentation signals for these molecules suggest that the stability of a compound decreases as the aliphatic chain length increases.

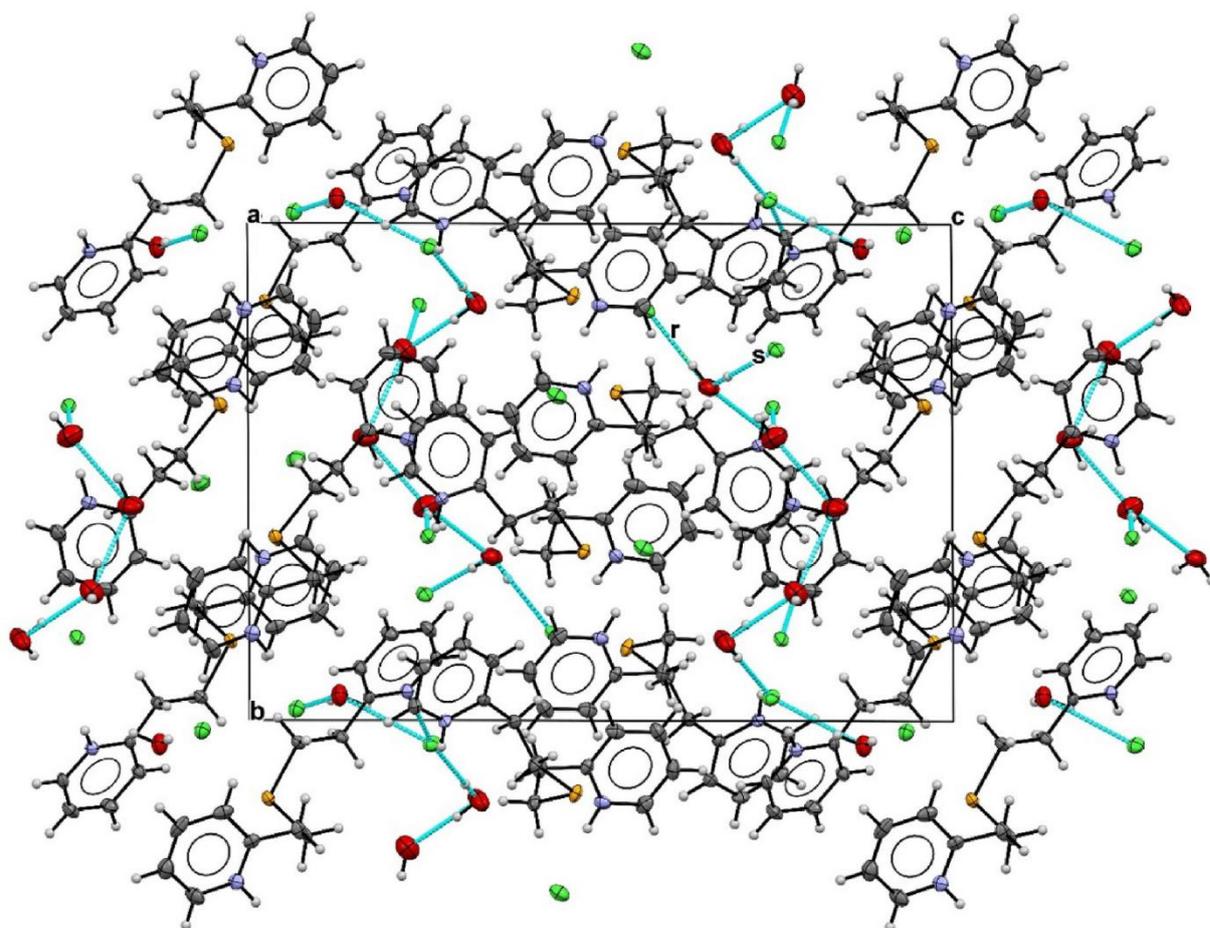


Fig. 5. Crystal array of compound, $[H_2(BPSe)]Cl_2$, view along the b -axis and with perspective to plane formed by a - c axes emphasizing the $C [1]_1(9)$, $R^1_1(6)$ motifs.

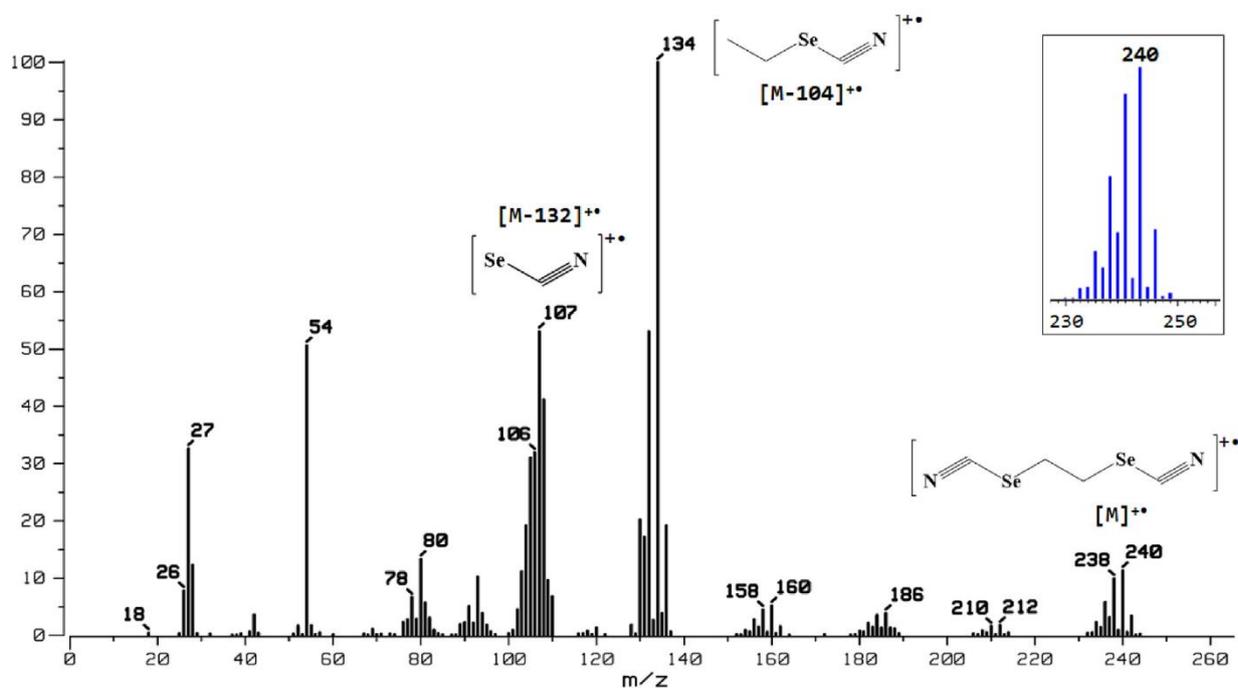


Fig. 6. Electron impact mass spectrum of EtSeCN. Inset: calculated molecular ion $[M]^{++}$.

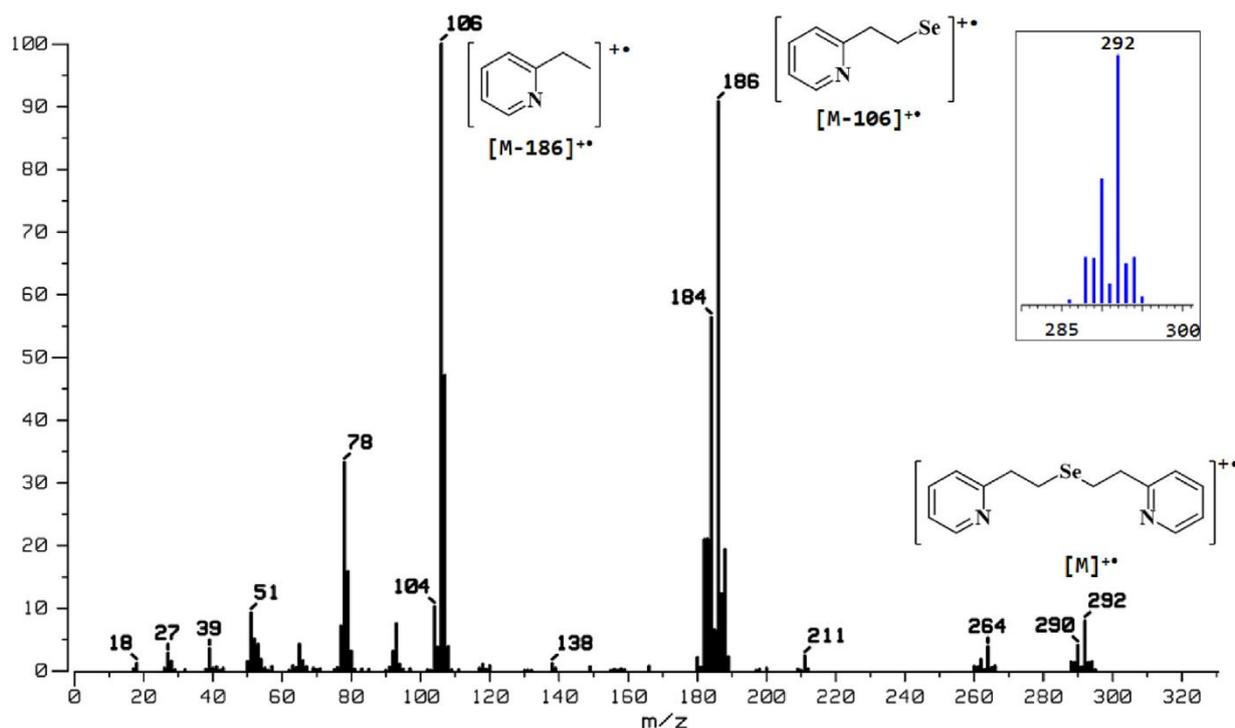


Fig. 7. Electron impact mass spectra of BPSe. Inset: calculated molecular ion $[M]^{+\bullet}$.

3.2.4. DFT calculations

Fig. 8 illustrates the optimized geometries, Molecular Electrostatic Potential maps (MEP), dual descriptor, Δf and HOMO-LUMO diagrams for EtSeCN and BPSe, respectively. We present the same complete study for each system in Fig. S4. In the case of BPSe, calculated distances and X-ray experimental parameters correlate well. MEP enables us to analyze the regions of the molecules that are positively charged (blue) or negatively charged (red), and therefore more susceptible to nucleophilic or electrophilic additions. As anticipated, a charged region of selenocyanates and selenoethers corresponds to nitrogen and selenium atoms, and therefore these sites are disposed to nucleophilic and electrophilic attacks, respectively. Selenium charge deficiency (sometimes known as σ hole) enables the formation of a chalcogen bond and makes possible the recognition of certain anions [52,53]. This charge modulation on the selenium atom is a known and useful tool for molecular recognition [54–56]. Among the systems studied, a similar trend is observed; a neutral and small positive charge is located in the vicinity of selenium atoms, and a negative charge is situated in both the cyano groups and the nitrogen atom of the pyridyl rings.

In EtSeCN, HOMO is principally distributed in the selenium atoms and the LUMO is found throughout the entire molecule. In the case of BPSe, HOMO is located in the chalcogen and LUMO in the pyridyl rings. For the local reactivity dual descriptor, results are as expected. Firstly that the nucleophilic attack takes place on Se and N atoms (red isosurfaces), and secondly that the electrophilic attack tends to occur in the carbon atom (green isosurfaces) between Se and N atoms for EtSeCN. For BPSe, the same tendency is observed: the nucleophilic attack is likely to occur on the Se atom, whereas the electrophilic attack occurs on the alpha carbon atom to Se. These observations for EtSeCN and BPSe are valid for selenocyanates and selenoethers, respectively.

3.2.5. Redox behavior

Cyclic voltammetry experiments were performed to reveal the redox behavior of these compounds. For this section, EtSeCN, PrSeCN, BuSeCN voltammograms are presented, as some interesting differences appear (Table 3). For the PrSeCN voltammogram, two cathodic irreversible waves were detected. The first reduction peak corresponds to the cleavage of the $\text{RH}_2\text{C}-\text{SeCN}$ bond (I_c) and the second reduction wave can be attributed to the cleavage of the $\text{Se}-\text{CN}$ bond (II_c). This behavior is also observed in BuSeCN and other selenocyanates [57,58]. In order to truly comprehend redox reactivity, theoretical bond dissociation energy (BDE) was computed. The $\text{RH}_2\text{C}-\text{SeCN}$ bond dissociation energy is $57.3 \text{ kcal mol}^{-1}$, whereas for the $\text{Se}-\text{CN}$ cleavage, the BDE is $82.9 \text{ kcal mol}^{-1}$. The BDE results comply with the experimental potential peaks. The driving force may constitute the charge-dipole interaction between the centered selenium radical $\text{RSe}\cdot$ and the cyanide anion $-\text{CN}$ [58]. An unexpected result was discerned, concerning the voltammetry of EtSeCN, as evidently there is only one reduction process; that attributed to the ruptured $\text{H}_2\text{C}-\text{SeCN}$ bond (I_c). Likewise, we observed a reversible signal ($\text{II}'_c/\text{II}'_a$) in $-0.11 \text{ V vs. Fc}^+/\text{Fc}$. DFT calculations suggest two possible explanations for this phenomenon. Firstly, it may be that the $\text{Se}-\text{CN}$ bond dissociation energy value is too large ($96.4 \text{ kcal mol}^{-1}$) compared to the $\text{H}_2\text{C}-\text{SeCN}$ bond cleavage ($55.6 \text{ kcal mol}^{-1}$), and thus not possible. This significant bond strength increase (around 14 kcal mol^{-1}) for the $\text{Se}-\text{CN}$ cleavage may be the reason why only one experimental reduction wave was observed. Secondly, the manifestation of any minima on the potential energy surface that would indicate the formation of a stable $\text{NCSe}(\text{CH}_2)_2^\bullet$ radical intermediate, is not possible. The evident minima indicates a new fragmentation of $\text{NCSe}(\text{CH}_2)_2^\bullet$ radical intermediate, resulting in two products: NCSe^\bullet and $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$. The theoretical dissociation reaction path for the $\text{NCSe}(\text{CH}_2)_2^\bullet$ radical intermediate is presented in Fig. S5.

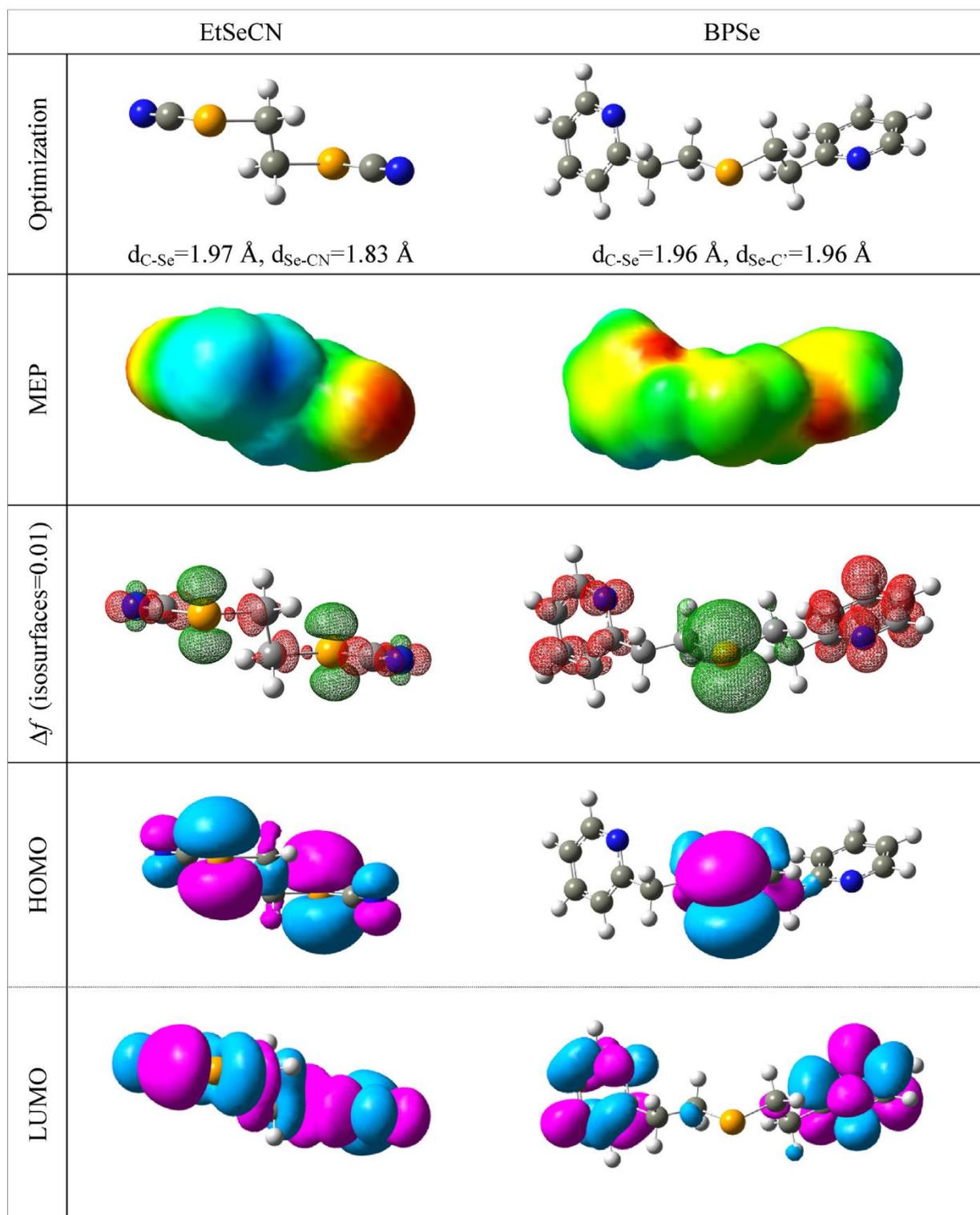


Fig. 8. Optimizations, MEP's, Δf and FMO's of EtSeCN (left) and BPSe (right).

Table 4 shows the voltammogram of BP3Se₂ (voltammograms of BP4Se₂ and BPSe are in Fig. S6). In the case of selenoethers, the three compounds present irreversible reduction peaks (I_C/II_C), related to C–Se bond cleavage and also irreversible oxidation waves with large current intensity (III_A/IV_A), related to common 2/4e⁻ processes that are typical of selenium compounds [16,59]. For BPSe, a single peak in the voltammogram (II_C) is observed, due to the

symmetric cleavage of the molecule: ethylpyridine and selenoethylpyridine. As BP4Se₂ and BP3Se₂ molecules present two Se atoms, different cleavages can occur. C₁–Se bond cleavage generates a radical ethylpyridine Py(CH₂)₂[•] and a selenium centered radical: RSe[•] (R = Py(CH₂)₂Se(CH₂)_{3,4}). C₁₁–Se bond cleavage produces a radical selenoethylpyridine Py(CH₂)₂Se[•] and a carbon centered radical, R[•]. As expected, BDE comply with these observations, and

Table 3
Cyclic voltammograms, peak potentials (EP) and estimated bond dissociation energies (BDE) to EtSeCN, BuSeCN and PrSeCN.

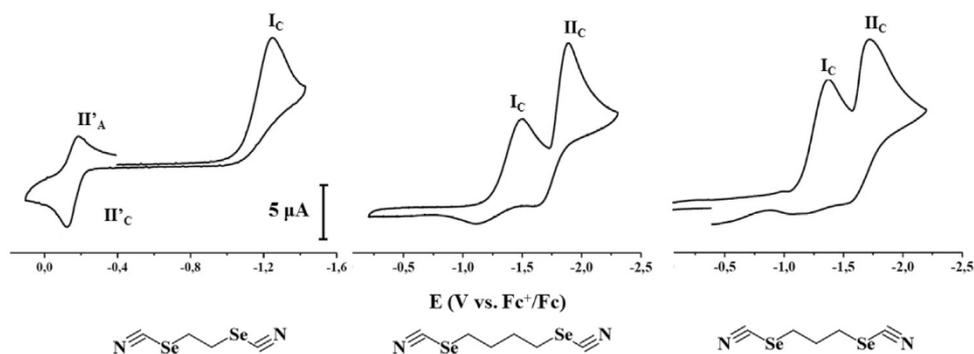
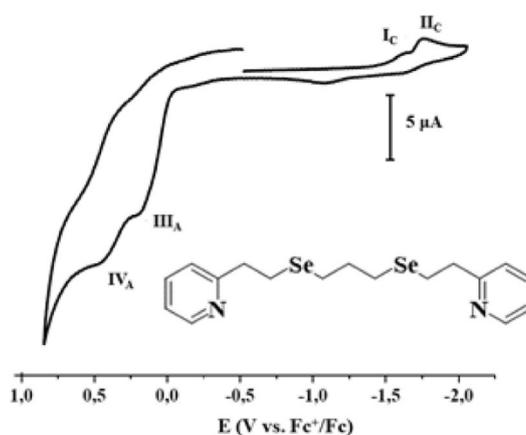


Table 4
Cyclic voltammogram, peak potential (EP) and estimated bond dissociation energy (BDE) to BP3Se₂.



the most thermodynamic favorable process is the bond cleavage to form ethylpyridine radical, as demonstrated by the EI-MS experiments. Oxidation processes present very close peak potential values and similar behavior in the voltammogram, i.e. a larger current value compared to the reduction processes, suggesting a greater number of electrons involved ($2/4e^-$).

4. Conclusions

Here we present a synthetic methodology to generate novel selenoethers, derived from 2-ethyl-pyridine. Three selenoethers were synthesized from the corresponding selenocyanates. EI-MS experiments suggest that all the compounds studied form stable fragments upon the cleavage of the C–Se bond. In particular, the stability of selenoether compounds decreases, together with an increase in the length of the molecule. DFT calculations indicate that no significant electronic structural differences are apparent, when comparing members from the same family (selenoethers and selenocyanates). In voltammetry experiments, the reduction process involves a C–Se bond cleavage. Calculated BDE concur well with observed peak potentials: for selenocyanates, results from CV and BDE, suggest that H_2C-Se cleavage occurs more easily than that of $Se-CN$, and in the case of selenoethers, the most stable fragment corresponds to the radical generated by the loss of ethyl pyridine. The versatility of synthetic methodology could be used to build up new mono and di functionalized selenoethers with interesting

properties as ligands, in potential catalytic systems. Additionally, our research group will pursue its efforts to synthesize the selenium pdto analogous molecule: the 1,2-diselenoethane.

Credit author statement

Luis Felipe Hernández-Ayala: Methodology, Validation, Investigation, Writing; Miguel Reina: Software, Formal analysis, Editing; Marcos Flores-Alamo: Investigation and Lena Ruiz-Azuara: Conceptualization, Reviewing, Supervision, Project Management.

Acknowledgments

This work was supported by UNAM-PAPIIT IG200616. UNAM-FQ50009047, L.F.H.A (grant 307725) and M.R. thanks to CONACyT. The authors thank to UNAM-DGTIC for the resources and super-computer services. We also thank to Adrian Espinoza-Guillén for technical support, Dr. Beatriz Quiroz García and Luis Velasco Ibarra from the Instituto de Química, UNAM for the NMR and MS-EI determinations, and Caroline Karlake (Masters, Social Anthropology, Cambridge University, England) for reviewing the grammar and style of the text in English.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at

<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127449>.

References

- [1] H.A. Goodwin, F. Lions, Quadridentate chelate compounds. II, *J. Am. Chem. Soc.* 82 (1960) 5013–5023.
- [2] V. Ramírez-Delgado, G. Osorio-Monreal, L.F. Hernández-Ayala, Y. Reyes-Vidal, J.C. García-Ramos, L. Ruiz-Azuara, L. Ortiz-Frade, The role of the π acceptor character of polypyridine ligands on the electrochemical response of Co(II) complexes and its effect on the homogenous electron transfer rate constant with the enzyme glucose oxidase, *J. Mex. Chem. Soc.* 59 (4) (2015) 294–301.
- [3] V. Ramírez-Delgado, L.F. Hernández-Ayala, J.C. García-Ramos, M. Flores-Alamo, L. Ruiz-Azuara, L. Ortiz-Frade, A range of nitrate coordination modes in Ni^{II} complexes with the versatile ligand 1,8-bis(2-pyridyl)-3,6-dithiaoctane: structural, spectroscopic, electrochemical, and theoretical studies, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2015) 3307–3316.
- [4] V. Ramírez-Delgado, M. Manzanera-Estrada, J.C. García-Ramos, L.F. Hernández-Ayala, M. Flores-Alamo, L. Ruiz-Azuara, L. Ortiz-Frade, Electrochemical behavior of metal complexes with a N₂S₂ Ligand, *Procedia Chem.* 12 (2014) 115–120.
- [5] V. Ramírez-Delgado, R.E. Morales León, L.F. Hernández-Ayala, V.A. Ramírez-Coutiño, F.J. Rodríguez, G. Osorio-Monreal, J.C. García-Ramos, M. Flores-Alamo, L. Ruiz-Azuara, L. Ortiz-Frade, First example of bridge mono-coordination mode for the ligand 1,8-bis-(2-pyridyl)-3,6-dithiaoctane (pdto) in a Co(II) tetrahedral complex, *Polyhedron* 74 (2014) 72–78.
- [6] M. Manzanera-Estrada, L.F. Hernández Ayala, G. Osorio-Monreal, J.C. García-Ramos, L. Ortiz-Frade, Electrochemical study of the complex [Cu(pdto)(H₂O)]²⁺ (pdto = 1,8-bis-(2-pyridyl)-3,6-dithiaoctane) in the presence of the superoxide. Toward an electrochemical method to measure sod activity, *J. Mex. Chem. Soc.* 57 (2013), 192–19.
- [7] L.A. Ortiz-Frade, L. Ruiz-Ramírez, I. González, A. Marín-Becerra, M. Alcarazo, J.C. Alvarado-Rodríguez, Moreno-Esparza, R. Inorg. Chem. Synthesis and spectroelectrochemical studies of mixed heteroleptic chelate complexes of Ruthenium(II) with 1,8-bis(2-pyridyl)-3,6-dithiaoctane (pdto) and substituted 1,10-phenanthrolines 42 (2003) 1825–1834.
- [8] L.A. Ortiz-Frade, J. Manríquez, I. González, L. Ruiz-Azuara, R. Moreno-Esparza, Chronoamperometric study and x-ray analysis of Ru(II)-pdto (1,8-bis-(2-pyridyl)-3,6-dithiaoctane) complexes with substituted 1,10-phenanthrolines, *Polyhedron* 29 (2010) 328–332.
- [9] M. Murali, M. Palaniandavar, Synthesis, structure and spectral and redox properties of new mixed ligand monomeric and dimeric Ru(II) complexes: predominant formation of the “cis-a” diastereoisomer and unusual ³MC emission by dimeric complexes, *Dalton Trans.* (2006) 730–743.
- [10] S.V. Kolotilov, E.A. Goreschnik, V.V. Pavlishchuk, K.B. Yatsimirskii, Nickel(II), Nickel(I), and Nickel(0) complexes with 1,8-b (2'-pyridyl)-3,6-dithiaoctane, *Zh. Neorg. Khim.* 45 (2000) 615.
- [11] A. Castineiras, G. Diaz, F. Florencio, S. García-Blanco, S.Z. Martínez-Carrera, Crystal and molecular structure of tetraiodo(1,8-di-2-pyridyl)-3,6-dithiaoctane-N,S,S',N')dimercury(II), *J. Crystallogr. Spectrosc. Res.* 18 (1988) 395–401.
- [12] A. Castineiras, G. Diaz, F. Florencio, S. García-Blanco, S.Z. Martínez-Carrera, Zinc(II), cadmium(II), and mercury(II) halide coordination compounds with 1,8-bis(2-pyridyl)-3,6-dithiaoctane. The crystal and molecular structure of Hg₂(C₁₆H₂₀N₂S₂)Br₄, *Anorg. Allg. Chem.* 101 (1988) 567.
- [13] D.G. Humphery, G.D. Fallon, K.S. Murray, Electrically conducting TCNQ derivatives of copper sulphur/nitrogen chelates; structure of a novel semi-conducting complex [Cu(pdto)(TCNQ)]₂ which contains n-bonded tcnq (pdto = 1,8-di-2-pyridyl-3,6-dithiaoctane; tcnq = 7,7,8,8-tetracyanoquinodimethane), *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1988) 1356–1361.
- [14] D. Rodríguez-Torres, J.C. García-Ramos, J. Manríquez, R. Moreno-Esparza, M. Altamirano, I. González, I. Gracia-Mora, L.R. Ruiz-Azuara, Antaño, L. Ortiz-Frade, Chronoamperometric study and X-ray analysis of Ru(II)-pdto (1,8-bis-(2-pyridyl)-3,6-dithiaoctane) complexes with substituted 1,10-phenanthrolines, *Polyhedron* 28 (2009) 1186–1190.
- [15] Y. Toledano-Magaña, J.C. García-Ramos, C. Torres-Gutiérrez, C. Vázquez-Gasser, J.M. Esquivel-Sánchez, M. Flores-Alamo, L. Ortiz-Frade, R. Galindo-Murillo, M. Nequiz, M. Gudiño-Zayas, J.P. Lacllette, J.C. Carrero, L. Ruiz-Azuara, Water-soluble Ruthenium (II) chiral heteroleptic complexes with amoebicidal in vitro and in vivo activity, *J. Med. Chem.* 60 (2017) 899–912.
- [16] T.E. Frizon, J. Raffique, S. Saba, I.H. Bechtold, H. Gallardo, A.L. Braga, Synthesis of functionalized organoselenium materials: Selenides and diselenides containing cholesterol, *Eur. J. Org. Chem.* 16 (2015) 3470–3476.
- [17] A.K.K. Bashin, C. Jacob, F. Sasse, K.K. Bashin, S.K. Metha, Alka Sharma, Rishu, Design, synthesis and characterization of picoline based organoselenium compounds, 1,2-bis(pyridine-2/3/4-yl)methyl diselenes: X-ray crystal structure of 1,2-bis(pyridine-3-yl)methyl diselane, *J. Organomet. Chem.* 785 (2015) 19–25.
- [18] F.V. Singh, T. Wirth, Selenium reagents as catalysts, *Catal. Sci. Technol.* 9 (2019) 1073–1091.
- [19] K.P. Bhabak, K.P. Mughesh, Functional mimics of glutathione peroxidase: bio-inspired synthetic antioxidants, *Acc. Chem. Res.* 43 (2010) 1408–1419.
- [20] H.J. Reich, R.J. Hondal, Why nature chose selenium, *ACS Chem. Biol.* 11 (4) (2016) 821–841.
- [21] C.M. Weekley, H.H. Harris, Which form is that? The importance of selenium speciation and metabolism in the prevention and treatment of disease, *Chem. Soc. Rev.* 42 (2013) 8870–8894.
- [22] A.P. Fernandes, V. Gandin, Selenium compounds as therapeutic agents in cancer, *Biochim. Biophys. Acta* 1850 (2015) 1642–1660.
- [23] J.T. Pinto, R. Sinha, K. Papp, N.D. Facompre, D. Desai, K. El-Bayoumy, Differential effects of naturally occurring and synthetic organoselenium compounds on biomarkers in androgen responsive and androgen independent human prostate carcinoma cells, *Int. J. Cancer* 120 (2007) 1410–1417.
- [24] E. Moreno, D. Plano, I. Lamberto, M. Font, I. Encio, J.A. Palop, C. Sanmartin, Sulfur and selenium derivatives of quinazoline and pyrido[2,3-d]pyrimidine: synthesis and study of their potential cytotoxic activity in vitro, *Eur. J. Med. Chem.* 47 (2012) 283–298.
- [25] A. Chrostowska, C. Darrigan, A. Dargelos, A. Gracia, J.C. Guillemin, Iso-selenocyanates versus isothiocyanates and isocyanates, *J. Phys. Chem. A* 122 (11) (2018) 2894–2905.
- [26] E. Fragoso, R. Azpiroz, P. Sharma, G. Espinosa-Pérez, F. Lara-Ochoa, A. Toscano, R. Gutiérrez, O. Portillo, New Organoselenium compounds with intramolecular Se···O/Se···H Interactions: NMR and theoretical studies, *J. Mol. Struct.* 1115 (2018) 711–719.
- [27] R. Kheirabadi, M. Izadyar, Computational modeling of the catalytic cycle of glutathione peroxidase nanomimic, *J. Phys. Chem. A* 120 (51) (2016) 10108–10115.
- [28] T.I. Madzhidov, G.A. Chmutova, A.M. Pendás, The nature of the interaction of organoselenium molecules with diiodine, *J. Phys. Chem. A* 115 (35) (2011) 10069–10077.
- [29] G.S. Heverly-Coulson, R.J. Boyd, Systematic study of the performance of density functional theory methods for prediction of energies and geometries of organoselenium compounds, *J. Phys. Chem. A* 115 (18) (2011) 4827–4831.
- [30] J.K. Pearson, F. Ban, R.J. Boyd, An evaluation of various computational methods for treatment of organoselenium compounds, *J. Phys. Chem. A* 109 (2005) 10373–10379.
- [31] M. Clarembeau, A. Cravador, W. Dumont, L. Hevesi, A. Krief, J. Luchetti, D. Van Ende, Synthesis of selenoacetals, *Tetrahedron* 41 (1985) 4793–4812.
- [32] CrysAlis-PRO and CrysAlis-RED. Agilent Technologies, Agilent 2013. Yarnton, England.
- [33] R.C. Clark, J.S. Reid, The Analytical Calculation of absorption in multifaceted crystals, *Acta Crystallogr.* A51 (1995) 887–897.
- [34] G.M. Sheldrick, Shelxt - integrated space-group and crystal-structure determination, *Acta Crystallogr.* A71 (2015) 3–8.
- [35] G.M. Sheldrick, Crystal structure refinement with, SHELXL *Acta Crystallogr.* C71 (2015) 3–8.
- [36] L.J. Farrugia, WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography, *J. Appl. Crystallogr.* 32 (1999) 837.
- [37] C.F. Macrae, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Streek, Mercury: visualization and analysis of crystal structures, *J. Appl. Crystallogr.* 39 (2006) 453–457.
- [38] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M.J. Bearpark, J. Heyd, E.N. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A.P. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, N.J. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, Ö. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian 09, Gaussian Inc, Wallingford, 2009.
- [39] A.D. Becke, Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648–5652.
- [40] Kieron Burke, John P. Perdew, Yue Wang, Derivation of a generalized gradient approximation: the PW91 density functional. *Electronic Density Functional Theory*, Springer, Boston, MA, 1998, pp. 81–111.
- [41] A.V. Marenich, C.J. Cramer, D.G. Truhlar, Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions, *J. Phys. Chem. B* 113 (2009) 6378–6396.
- [42] C. Morell, A. Grand, A. Toro-Labbé, New dual descriptor for chemical reactivity, vol. 1, 2005, pp. 205–212.
- [43] H.G. Mautner, S.H. Chu, C.M. Lee, Studies of 2-selenopyridine and related compounds, *J. Org. Chem.* 27 (1962) 3671–3673.
- [44] W. Levason, C.A. McAuliffe, S.G. Murray, Co-ordination complexes containing multidentate ligands. Part IX. The synthesis and donor properties of the open-chain tetraselenoether, 1,3-bis(methylselenoethylseleno)propane, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1976) 269–271.
- [45] L. Li, L. Song, M. Wang, Q. Li, H. Song, Synthetic and structural characterization of linear and macrocyclic Ni/Fe/E (E = S, Se) cluster complexes, *Organometallics* 30 (2011) 4899–4909.
- [46] Y. Cao, L. Jiang, W. Yia, Synthesis of monofluoromethyl selenoethers of aryl and Alkyl from organoselenocyanate via one-pot reaction, *Adv. Synth. Catal.* 361 (2019), 4360–43.
- [47] A. Saunders, The allotropic forms of selenium, *J. Phys. Chem.* 4 (1899) 423–513.

- [48] E. Pretsch, P. Bühlmann, M. Badertscher, *Structure Determination of Organic Compounds. Tables of Spectral Data*, 4th revised and enlarged edition, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009.
- [49] K.A. Jensen, *Infrared spectra of complex organic selenium compounds* *Ann. New York Acad. Sci.* 192 (1972) 115–123.
- [50] H. Duddeck, Selenium-77 nuclear magnetic spectroscopy resonance, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* 27 (1995) 1–323.
- [51] B.A. Demko, K. Eichele, R.E. Wasylshen, A combined experimental and quantum chemistry study of selenium chemical shift tensors, *J. Phys. Chem. A* 110 (2006) 13537–13550.
- [52] V. Kumar, C. Leroy, D.L. Bryce, Halide ion recognition via chalcogen bonding in the solid state and in solution. Directionality and linearity, *Cryst. Eng. Commun.* 20 (2018) 6406–6411.
- [53] H. Huynh, O. Jeannin, M. Fourmigue, Organic selenocyanates as strong and directional chalcogen bond donors for crystal engineering, *Chem. Commun.* 53 (2017) 8467–8469.
- [54] H. Valkenier, L.W. Judd, H. Li, S. Hussain, D.N. Sheppard, A.P. Davis, Pre-organized bis-thioureas as powerful anion carriers: chloride transport by single molecules in large unilamellar vesicles, *J. Am. Chem. Soc.* 136 (2014) 12507–12512.
- [55] M.J. Spooner, P.A. Gale, A tripodal tris-selenourea anion transporter matches the activity of its thio-analogue but shows distinct selectivity, *Supramol. Chem.* 30 (2018) 514–519.
- [56] M. Musthafa, K.N. Aneesrahman, B. Perumalsamy, T. Ramasamy, R. Ganguly, A. Sreekanth, Synthesis, crystal structure, DFT study, in vitro and in silico molecular docking of novel bis (aroyl selenourea) derivatives, *J. Mol. Struct.* 1180 (2019) 585–594.
- [57] M.D. Otero, B. Batanero, F. Barba, Electrochemical preparation of α,α' -dicarbonylselenides, *Tetrahedron* 60 (2004) 4609–4612.
- [58] L.M. Bouchet, A.B. Peñónori, M. Robert, J.E. Argüello, Breaking bonds with electrons: stepwise and concerted reductive cleavage of C-S, C-Se and Se-CN bonds in phenacylthiocyanates and phenacylselenocyanates, *RSC Adv.* 5 (2015) 11753–11760.
- [59] V.S. Saji, C.W. Lee, Selenium electrochemistry, *RSC Adv.* 3 (2013) 10058–10077.