



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

**Moléculas liberadoras de
monóxido de carbono:
Preparación y estructura de
tricarbonilmetalocompuestos**

Alumno: Daniel López Mecáñez

Jaén, 6 de Junio de 2016



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

GRADO EN QUÍMICA

Trabajo Fin de Grado

Moléculas liberadoras de monóxido de carbono: Preparación y estructura de tricarbonilmetalocompuestos

Daniel López Mecáñez

Jaén, 6 de Junio de 2016

ÍNDICE

RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ¿Qué son los gasotransmisores?	9
1.2. Potencial terapéutico del monóxido de carbono (CO)	9
1.3. Moléculas liberadoras de CO (CORMs)	10
1.4. Complejos de tricarbonilrenio(I) como CORMs	12
1.5. Complejos metálicos con derivados de pirimidinas	13
1.6. Complejos de tricarbonilrenio(I) con pirimidinas.....	14

2. OBJETIVOS

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Instrumentación utilizada.....	18
3.2. Materiales utilizados.....	18

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Los ligandos	20
4.1.1. Síntesis	20

4.1.2. Espectrometría de masas	22
4.1.3. Espectros de IR y de RMN.....	25
4.2. Complejos del tipo $[\text{ReCl}(\text{CO})_3\text{L}]$	33
4.2.1. Síntesis	33
4.2.2. Espectrometría de masas	33
4.2.3. Espectros de IR y de RMN.....	36
4.2.4. Conclusiones estructurales	41

5. CONCLUSIONES

6. BIBLIOGRAFÍA

RESUMEN

En la presente memoria se recogen los resultados obtenidos de la síntesis y caracterización estructural de tres complejos de fórmula general $[\text{ReCl}(\text{CO})_3\text{L}]$ que potencialmente pueden actuar como moléculas liberadoras de monóxido de carbono (CORMs). Para ello, se han sintetizado tres ligandos derivados del 6-amino-1,3-dimetiluracilo con distintos sustituyentes en la posición 5 del anillo que se han hecho reaccionar con cloruro de pentacarbonil renio(I). Tanto los ligandos como los complejos obtenidos se han caracterizado mediante análisis elemental, espectrometría de masas, espectroscopía IR y de RMN.

ABSTRACT

Herein, the results obtained of the synthesis and structural characterization of three complexes of general formula $[\text{ReCl}(\text{CO})_3\text{L}]$ that potentially can act as liberating carbon monoxide molecules (CORMs) are collected. For it, we have synthesized three ligands derived from 6-amino-1,3-dimethyluracil with different substituents at the 5 position of the ring which have been reacted with pentacarbonyl rhenium (I) chloride. Both ligands and complexes have been characterized by elemental analysis, mass spectrometry, IR spectroscopy and NMR.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ¿Qué son los gasotransmisores?

Desde hace tres décadas, pequeñas moléculas gaseosas, que en un principio eran conocidas por su toxicidad, han sorprendido a la comunidad científica por su participación en numerosos procesos fisiológicos. Así, se ha comprobado que moléculas como el óxido nítrico (NO), monóxido de carbono (CO) y sulfuro de hidrógeno (H₂S) actúan induciendo cambios fisiológicos o bioquímicos en el organismo. A este tipo de moléculas se les conoce como gasotransmisores.

Diferentes estudios con óxido nítrico han demostrado su participación en numerosos procesos patológicos como vasodilatación, neurotransmisión, regulación de la presión sanguínea y apoptosis celular. Las similitudes estructurales del CO y NO, así como su presencia en determinados procesos, llevaron a un aumento de las investigaciones en los que el CO actúa como gasotransmisor.

El descubrimiento del óxido nítrico como gasotransmisor valió el premio Nobel de medicina en 1998 a sus descubridores Louis J. Ignarro, Ferid Murad y Robert F. Furchgott [Gonzales *et al.*, (2013)].

1.2. Potencial terapéutico del monóxido de carbono (CO)

El monóxido de carbono (CO) es un gas incoloro, inodoro, insípido e inflamable, dichas características hacen que sea muy difícil de detectar, lo que unido a su elevada toxicidad, hizo que llegara a ser conocido con el apodo de “silent killer”. Su toxicidad se halla en la gran afinidad que posee por el centro metálico de las hemoproteínas interfiriendo, por ejemplo, en el transporte de oxígeno en sangre y en la fosforilación oxidativa.

Los estudios realizados por Torgny Sjöstran [Sjöstrand *et al.*, (1949)] mostraron los efectos beneficiosos del monóxido de carbono, llegando a la conclusión de que es producido endógenamente en el cuerpo humano mediante el metabolismo oxidativo del grupo hemo, catalizado por la hemo oxigenasa 1 y 2. De esta forma, se pensó que pudiera tener efectos terapéuticos, confirmándose esta teoría al

administrar ciertas dosis de CO a animales con modelos de enfermedades humanas [Romao *et al.*, (2011)].

Tras varios años de investigación se llegó a la conclusión de que el CO tiene un gran potencial biológico como neurotransmisor, vasomodulador, antiinflamatorio y cardioprotector [Queiroga *et al.*, (2014)].

Sin embargo, su alta toxicidad por inhalación ha llevado a la búsqueda de estrategias para introducir el CO como agente terapéutico sin efectos adversos.

1.3. Moléculas liberadoras de CO (CORMs)

Uno de los métodos que se están desarrollando para introducir el monóxido de carbono como agente terapéutico es a través del uso de moléculas liberadoras de CO, también conocidas como CORMs (CO releasing molecules). Para ello, se han estudiado un gran número de moléculas orgánicas, entre ellas haloalcanos, aldehídos, oxalatos, borocarboxilatos y silicarboxilatos. No obstante, debido a su incompatibilidad con sistemas biológicos así como, la necesidad de altas temperaturas y/o bases fuertes para provocar la liberación de CO, hace que estos últimos no se puedan utilizar con fines terapéuticos [Romao *et al.*, (2011)].

Debido a la modulable fortaleza del enlace entre el monóxido de carbono y los metales de transición de bajo estado de oxidación se ha desarrollado otra vía de investigación utilizando carbonilos metálicos como CORMs. Un punto a favor de estos es que permiten manipular la liberación de monóxido de carbono modificando el centro metálico, el número de CO, los coligandos o la posición espacial de CO [Schatzschneider U., (2014)].

Para la aplicación *in vivo* de los CORMs, estos deben satisfacer una serie de condiciones tales como ser solubles en disolución acuosa, no tóxicos antes y después de la liberación del CO y poseer la capacidad de liberar el CO a un tiempo y ubicación predeterminados. Una amplia variedad de carbonilos metálicos cumplen estas propiedades demostrando un elevado potencial como posibles CORMs. En la Figura 1.1 se muestra un esquema general de los compuestos a tener en cuenta para la síntesis de CORMs.

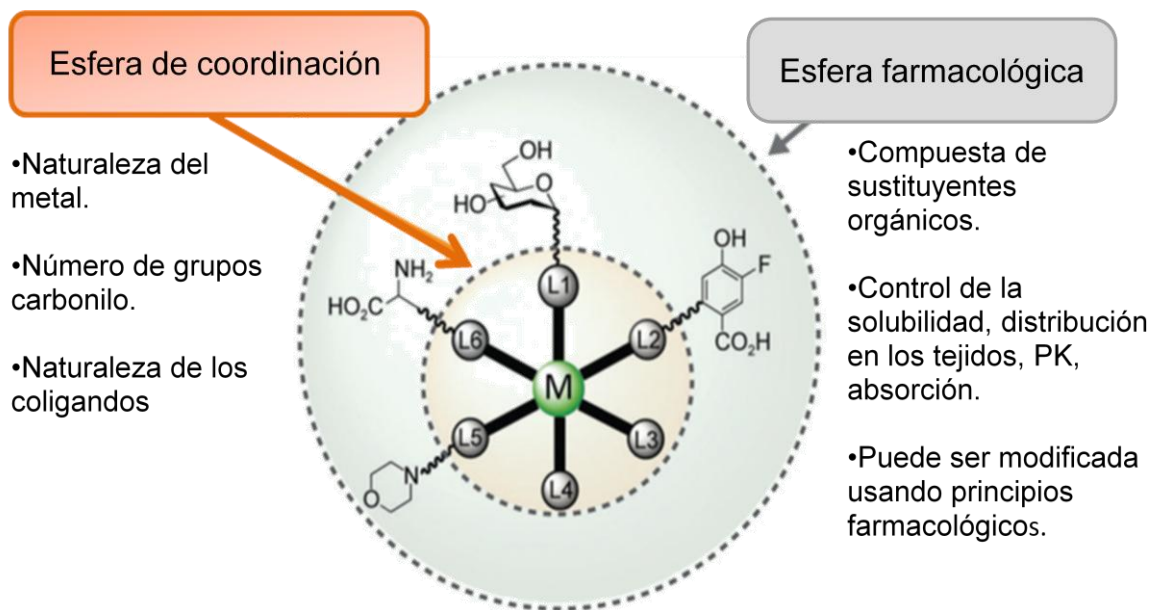


Figura 1.1. Modelo conceptual para la síntesis de nuevos CORMs.

Existen distintos mecanismos para la liberación del monóxido de carbono en los CORMs, entre ellos se pueden destacar:

- Liberación de CO activada por sustitución del ligando: normalmente se produce mediante el cambio de CO por moléculas de disolvente. Dentro de este grupo se encuentran los dos CORMs más utilizados en estudios biológicos y medicinales, $[\text{Ru}_2(\text{CO})_6\text{Cl}_4]$ (CORM-2) y $[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{Cl}(\text{glicinato})]$ (CORM-3) (Figura 1.2) [Romao *et al.*, (2011)].

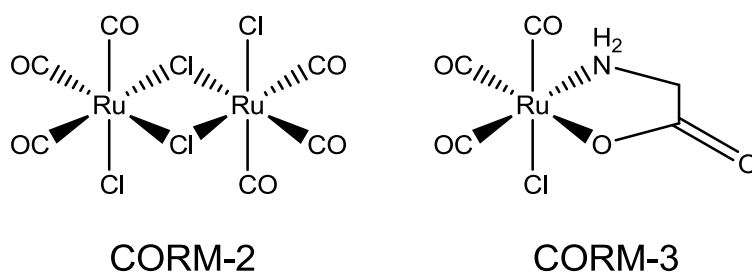


Figura 1.2. Estructura del CORM-2 y el CORM-3.

- Liberación de CO activada por enzimas: en este caso los compuestos liberan CO cuando son activados por enzimas y se utilizan para controlar el lugar de

acción del monóxido de carbono. Se conocen como ET-CORMs (enzyme-triggered CORMs) (Figura 1.3) [Romao *et al.*, (2011)].

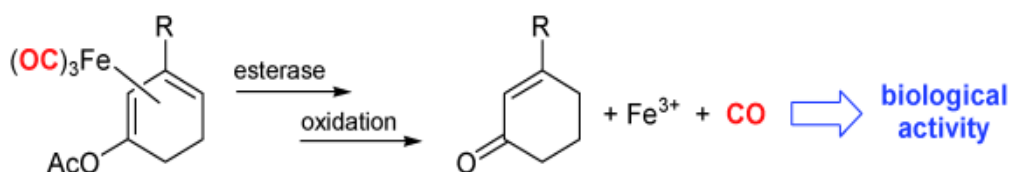


Figura 1.3. Esquema de liberación de CO por vía enzimática.

- Liberación de CO mediante fotoactivación: los compuestos pertenecientes a este grupo son estables en disolución acuosa en ausencia de luz, el CO es liberado por fotoactivación a una longitud de onda apropiada consiguiendo la liberación en una ubicación y tiempos precisos. Este tipo de CORMs se conocen con el nombre de PhotoCORMs (Figura 1.4) [Romao *et al.*, (2011)].

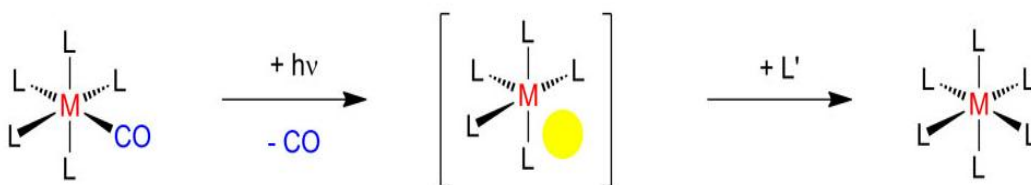


Figura 1.4. Esquema de liberación de CO por fotoactivación.

1.4. Complejos de tricarbonilrenio(I) como CORMs

La química de la coordinación de renio posee un interés considerable, especialmente en aquellos compuestos que contienen la agrupación *fac*-[M(CO)₃]⁺, gracias a su posible aplicación como emisores β en terapias radioinmunológicas. Por ejemplo, se han sintetizado compuestos de Re(I) con derivados de timidina que presentan aplicaciones en diagnóstico, en terapia de células tumorales y en la monitorización de terapias genéticas [Schibli *et al.*, (2003)]. De hecho, los complejos tricarbonilrenio(I) con ligandos bidentados heterocíclicos están resultando de gran

interés como CORMs, ya que muestran una intensa luminiscencia en la zona del visible y son estables a la fotodescomposición [Kumar *et al.*, (2010)].

Un ejemplo de este tipo de CORMs es el complejo [Re(bpy)(CO)₃(THP)] (THP= trishidroximetil fosfina) (Figura 1.5) que a una longitud de onda de 345 nm en disolución acuosa sustituye CO por moléculas de agua. Tanto el complejo de partida como el fotoproducto son fuertemente luminiscentes y no muestran toxicidad inmediata en estudios celulares [Pierri *et al.*, (2012)]. Mediante microscopía de fluorescencia se ha demostrado que el complejo de partida se incorpora en el citosol celular sin llegar a penetrar en la envoltura nuclear, una vez dentro de la célula, la fotólisis de este genera el producto y la pérdida de CO [John *et al.*, (2015)].

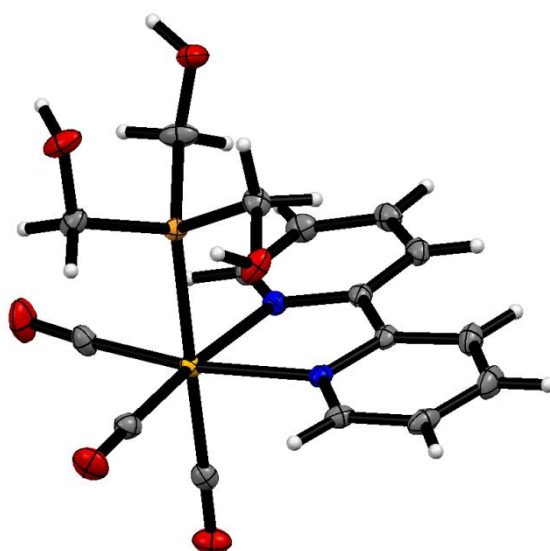


Figura 1.5. Estructura molecular del complejo [Re(bpy)(CO)₃(THP)].

1.5. Complejos metálicos con derivados de pirimidinas

Las pirimidinas (Figura 1.6) tienen una historia muy extensa, desde los días en los que se descubrieron como constituyentes de los ácidos nucleicos, a su utilización en quimioterapia.

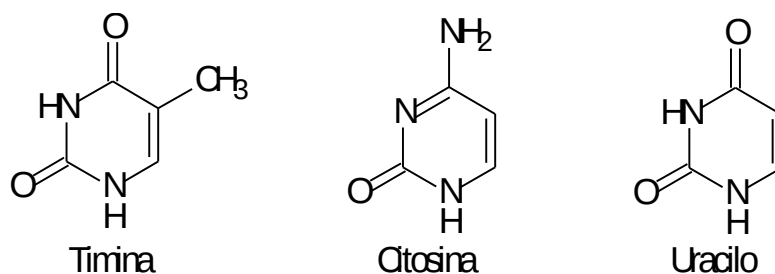


Figura 1.6. Estructura de las pirimidinas timina, citosina y uracilo.

El anillo de pirimidina se encuentra en vitaminas como la tiamina, la riboflavina y el ácido fólico. Durante las últimas tres décadas, se han desarrollado numerosos derivados de pirimidina con funciones quimioterapéuticas permitiendo su uso en un amplio abanico de aplicaciones clínicas, entre las que podemos destacar, funciones antineoplásticas, anticancerígenas, antihistamínicas, analgésicas, antifúngicas, antivirales, antihipertensivos, cardiodilatadores, etc [Jain *et al.*, (2006)].

La aplicación más interesante de los complejos que contienen como ligandos bases pirimidínicas es su utilización como agentes citostáticos. En general, su acción se debe a la capacidad de obstaculizar la biosíntesis de nucleótidos de pirimidina o de imitar a estos metabolitos naturales, en tal grado, que interfieran en actividades celulares vitales como la síntesis y funcionamiento de los ácidos nucleicos.

Aunque el mecanismo de acción biológica de los derivados pirimidínicos no es conocido, en general, se sospecha en muchos casos que este mecanismo conlleva la formación de especies complejas, en las que dichas sustancias actúan como ligandos coordinándose a iones metálicos.

1.6. Complejos de tricarbonilrenio(I) con pirimidinas

Recientemente se han utilizado complejos de tricarbonilrenio(I) para organizar y unir ligandos pirimidínicos. Así, se han usado 5-nitrosopirimidinas consiguiendo propiedades luminiscentes y una mayor absorción a través de toda la parte visible del espectro electromagnético. Un ejemplo de este tipo de complejos es el [ReCl(CO)₃(DANU)] (Figura 1.7) [Illán *et al.*, (2011)].

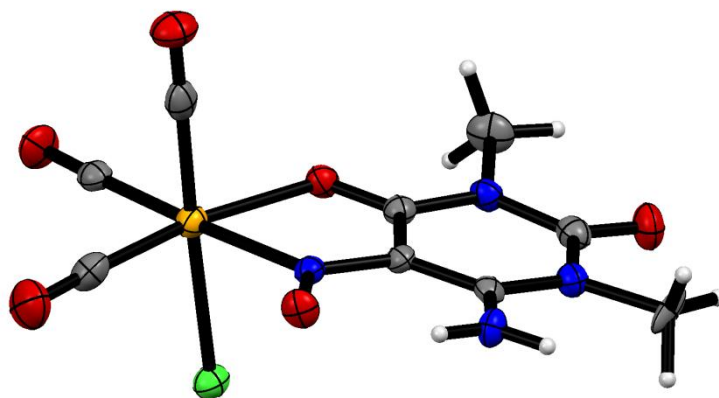


Figura 1.7. Estructura molecular del complejo $[\text{ReCl}(\text{CO})_3(\text{DANU})]$.

Además, las similitudes estructurales de las 5-nitrosopirimidinas con la molécula de uracilo hacen que sean muy efectivas para posibles propósitos biológicos. Otro ejemplo de este tipo de complejos es el $[\text{ReCl}(\text{CO})_3(\text{DANTU})]$ (Fig. 1.8) [Illán *et al.*, (2005)].

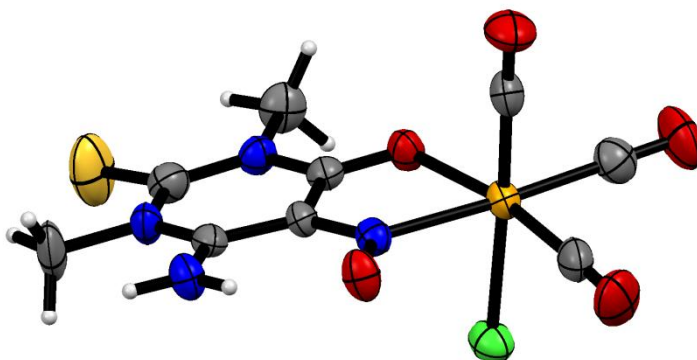


Figura 1.8. Estructura molecular del $[\text{ReCl}(\text{CO})_3(\text{DANTU})]$.

Por otro lado, se han sintetizado compuestos con ligandos de tipo azopirimidinas [Panda *et al.*, (2004)] y bipyridinas, habiendo suscitado estas últimas un mayor interés porque permiten la mejora de las propiedades fotofísicas gracias a sus propiedades π -aceptoras [Loachim *et al.*, (2006)].

2. OBJETIVOS DE ESTE TRABAJO

En el Reglamento de los Trabajos Fin de Grado en la Facultad de Ciencias Experimentales de la Universidad de Jaén, (art. 7, Naturaleza del TFG) se recoge *“El TFG supone la realización por parte del alumnado de un proyecto, memoria o estudio en el que se integran y desarrollan contenidos formativos recibidos, y debe estar orientado a la aplicación de competencias asociadas al título de Grado”*.

En este sentido, tanto en la memoria de grado como en la guía docente de esta memoria, se recogen como resultados del aprendizaje:

- Capacidad de integrar creativamente sus conocimientos para resolver un problema químico real.
- Capacidad para estructurar una defensa sólida de los puntos de vista personales apoyándose en conocimientos científicos bien fundados.
- Destreza en la elaboración de informes científicos complejos, bien estructurados y bien redactados.

Teniendo en cuenta los preceptos normativos citados y teniendo claro que el objeto prioritario del trabajo fin de grado es la formación del alumno, se ha pretendido instruirle tanto en el manejo experimental de técnicas de laboratorio como enseñarle a pensar como científico sobre un objeto de investigación real.

Para conseguir estos fines y dentro del contexto descrito en la introducción, se ha utilizado como pretexto un objeto de investigación que ha consistido en la síntesis y estudio estructural de complejos de tricarbonilrenio(I) que potencialmente puedan ser utilizados como moléculas liberadoras de monóxido de carbono (CORMs).

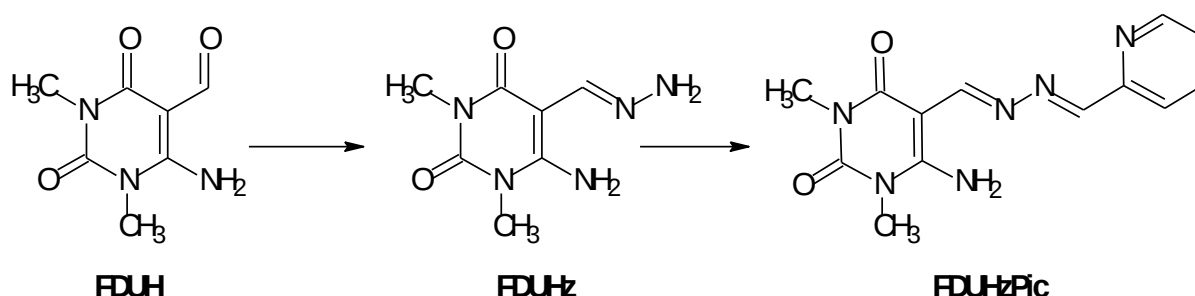


Figura 2.1. Esquema general de los ligandos.

Para ello se ha usado como estructura soporte ligandos pirimidínicos derivados de uracilo (Figura 2.1) que puedan mejorar las propiedades biológicas de dichos complejos para su utilización como CORMs, aumentando la biocompatibilidad de los mismos.

Así, durante el transcurso del trabajo, se han llevado a cabo las siguientes tareas:

- Uso de fuentes bibliográficas para conocer los métodos de síntesis y caracterización de los compuestos obtenidos.
- Uso de técnicas de síntesis para la obtención de compuestos orgánicos e inorgánicos.
- Uso de las técnicas espectroscópicas adecuadas para la caracterización de los compuestos obtenidos.
- Elaboración de una memoria en la que se recogen los resultados obtenidos.
- Elaboración de una presentación para la exposición de los resultados sobre la investigación realizada y las destrezas adquiridas durante el proceso.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Instrumentación utilizada

La determinación del contenido en carbono, hidrógeno y nitrógeno de los compuestos aislados se ha realizado en el Analizador Elemental THERMO FINNIGAN flash EA 1112 (CICT-UJA).

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C , DEPT135, HSQC y HMBC han sido registrados en un equipo BRUKER Avance 400 (CICT-UJA) utilizándose como disolvente DMSO- d_6 .

Los espectros de masas han sido registrados en un equipo Thermo modelo DSQ II unido a un cromatógrafo de gases Trace GC ultra y en el Bruker modelo Esquire 6000 unido HPLC Agilent 1100 (CICT-UJA).

Los espectros de absorción en la zona del infrarrojo ($4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$, con KBr) se han registrado en un equipo Perkin-Elmer 299B (Departamento de química Inorgánica y Orgánica, UJA).

3.2. Materiales utilizados

Para la síntesis de los ligandos se han utilizado los productos y disolventes relacionados a continuación:

Ácido acético (99%)	Merck
Anhidrido acético (RP)	Riedel-de-Haën
Etanol (PRS)	Panreac
Hidrazina	Alfa Aesar
Éter etílico (QP)	Panreac
Dimetilsufóxido (PS)	Panreac

Para la síntesis de los complejos se utilizaron los siguientes reactivos:

Tolueno (CG)	Scharlau
--------------	----------

Diclorometano (CG)

Merck

[ReCl(CO)₅] (98%)

ABCR

Acetona (QP)

Panreac

Además de lo indicado en este capítulo, en la realización de este trabajo se ha utilizado el material usual en investigaciones de este tipo disponible en los laboratorios del Departamento de Química Inorgánica y Orgánica de la Universidad de Jaén.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Los Ligandos

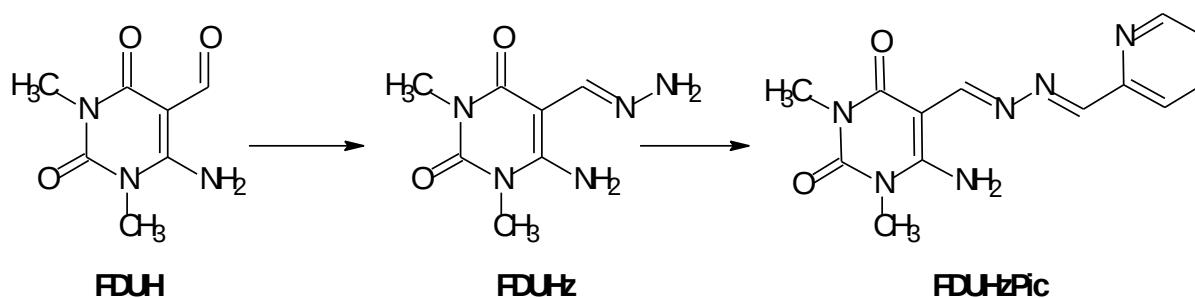


Figura 4.1. Esquema general de los ligandos.

4.1.1. Síntesis

La síntesis del 6-amino-1,3-dimetil-5-formiluracilo (FDUH) (Figura 4.2) se llevó a cabo usando como reactivos anhídrido acético (48.45 mL, 0.51 mol), ácido fórmico (14.50 mL, 0.38 mol) y 6-amino-1,3-dimetiluracilo (DAU) (15.02 g, 0.01 mol). Esta mezcla se colocó en un baño de aceite y se mantuvo a reflujo durante 20 h. La disolución resultante se enfrió en baño de hielo apareciendo un precipitado de color amarillo que se filtró, se lavó con etanol y se secó al aire.

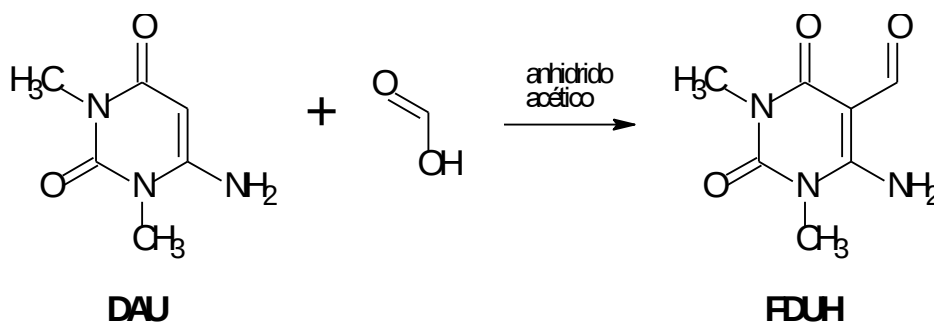


Figura 4.2. Esquema de síntesis del 6-amino-1,3-dimetil-5-formiluracilo (FDUH).

El sólido obtenido se identificó mediante ^1H -RMN donde se observó la presencia de dos compuestos, el ligando (FDUH) y el producto de la condensación del mismo (Figura 4.3) [Mirón et al., (1994)].

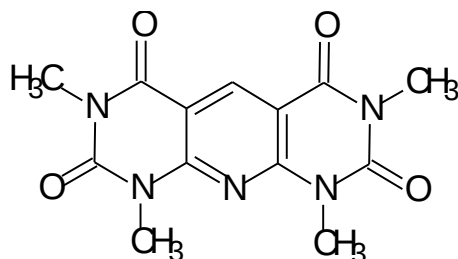


Figura 4.3. Estructura del producto de la condensación del FDUH (1,3,7,9-tetrametilpirimido[5',4':5,6]pirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4,6,8-tetrona).

La mayor solubilidad del FDUH en etanol permitió la separación de ambos compuestos, para ello la mezcla se redisolvió en etanol caliente y se filtró, quedando en la disolución nuestro producto el cual se obtuvo llevándola sequedad. El rendimiento de la reacción fue de, aproximadamente, un 39 %.

La preparación del 6-amino-1,3-dimetil-5-hidrazona-uracilo (FDUHz) (Figura 4.4) se realizó haciendo refluir el aldehído (FDUH) (2 g, 1.1 mmol) con hidracina en exceso (50 mL) en 50 mL de etanol durante 24 h en un baño de aceite. Una vez pasadas las 24 h, la mezcla se enfrió en un baño de hielo apareciendo un precipitado de color amarillo que se filtró a vacío (rend. 59%).

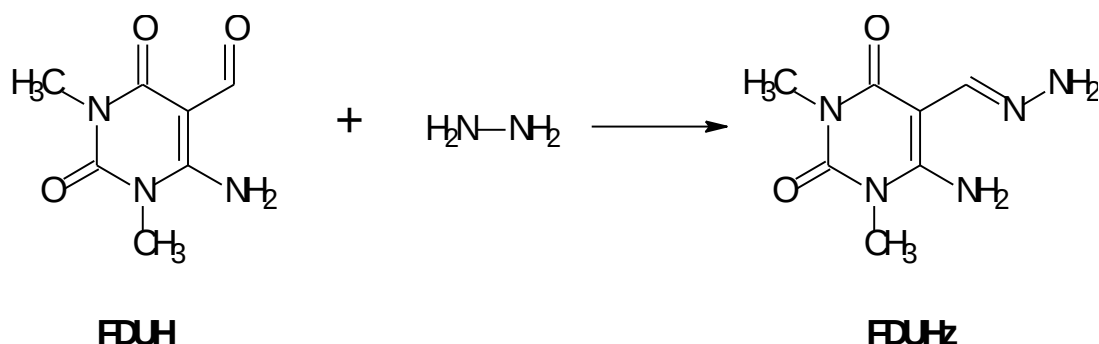


Figura 4.4. Esquema de síntesis del ligando 6-amino-1,3-dimetil-5-hidrazona-uracilo (FDUHz).

Chemical reaction scheme showing the synthesis of FDUH2Pic from FDUH2 and Pic.

FDUH2 + Pic → FDUH2Pic

FDUH2: 2-amino-4-methyl-6-(hydrazonomethyl)-1,3,5-triazin-2(1H)-one

Pic: 2-pyridinecarbaldehyde

FDUH2Pic: 2-amino-4-methyl-6-(2-pyridylmethylidenehydrazono)-1,3,5-triazin-2(1H)-one

Los resultados analíticos de los ligandos quedan recogidos en la Tabla 4.1.

Compuesto	Fórmula	M(g/mol)	C(%)	H(%)	N(%)	Color
FDUH	C ₇ H ₉ N ₃ O ₃	183.17	46.01 (45.90)	5.06 (4.92)	22.66 (22.95)	Amarillo
FDUHz	C ₇ H ₁₁ N ₅ O ₂	197.20	42.92 (42.63)	5.51 (5.58)	35.20 (35.51)	Beige
FDUHzPic	C ₁₃ H ₁₄ N ₆ O ₂	286.30	54.27 (54.54)	5.20 (4.89)	29.66 (29.36)	Naranja

4.1.2. Espectrometría de masas

- 22 -

Todas las asignaciones han sido corroboradas a partir de datos encontrados en bibliografía [Melguizo *et al.*, (2002)].

Se observa que el pico molecular es destacable en los 3 casos, a valores de m/z de 183 (FDUH), 197 (FDUHz) y 286 (FDUHzPic).

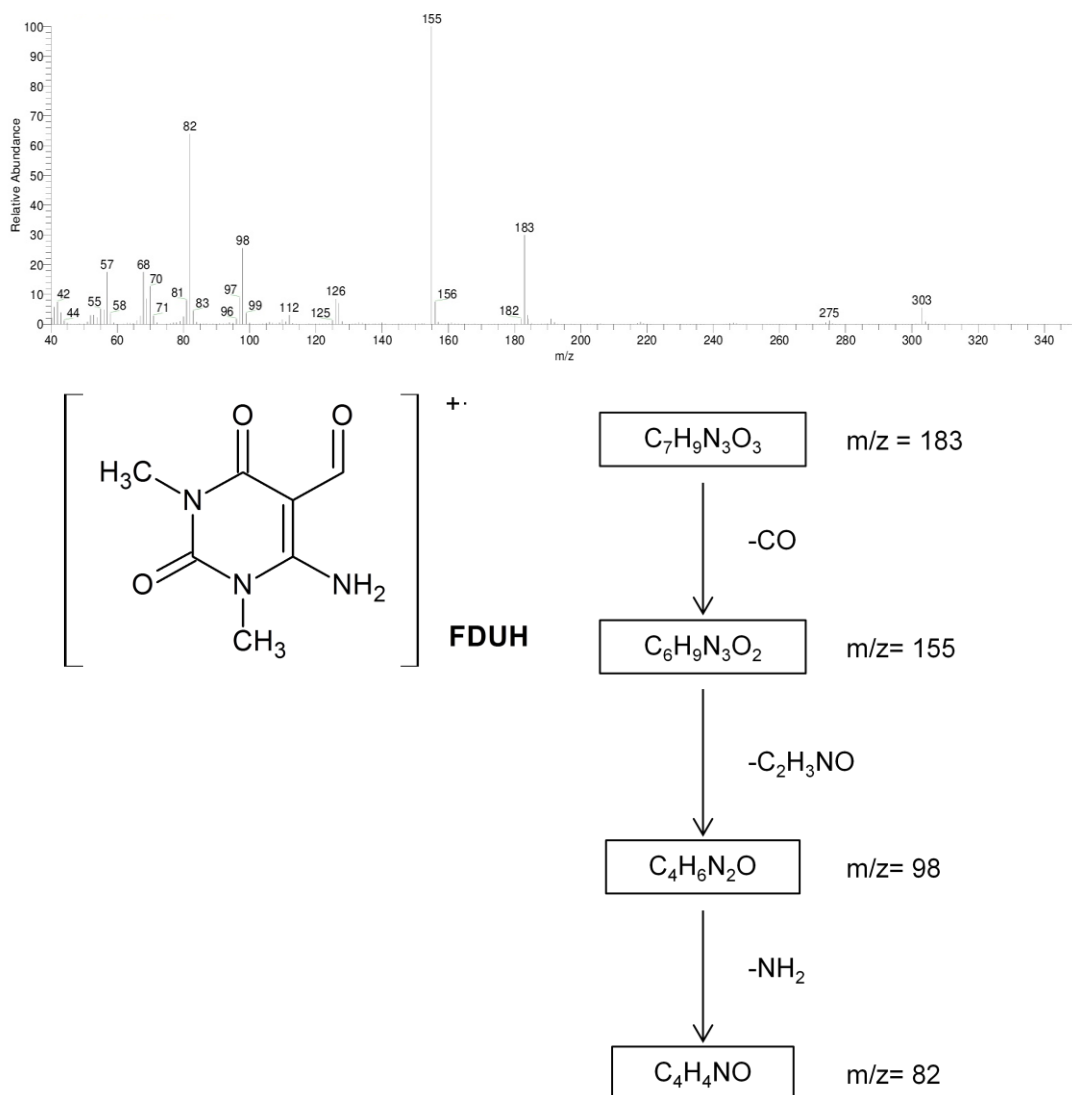


Figura 4.6. Espectro de masas y fragmentaciones más significativas del FDUH.

En el espectro de masas del ligando FDUH el pico base aparece a $m/z = 155$, esta señal corresponde al precursor DAU y se produce a través de la eliminación de un fragmento $-CO$. A $m/z = 98$ se observa otro pico de notable intensidad correspondiente a la pérdida de $-CH_3NCO$.

A $m/z = 303$ se aprecia un pico de baja intensidad que procede de posibles restos del subproducto de la condensación del FDUH formado en la síntesis.

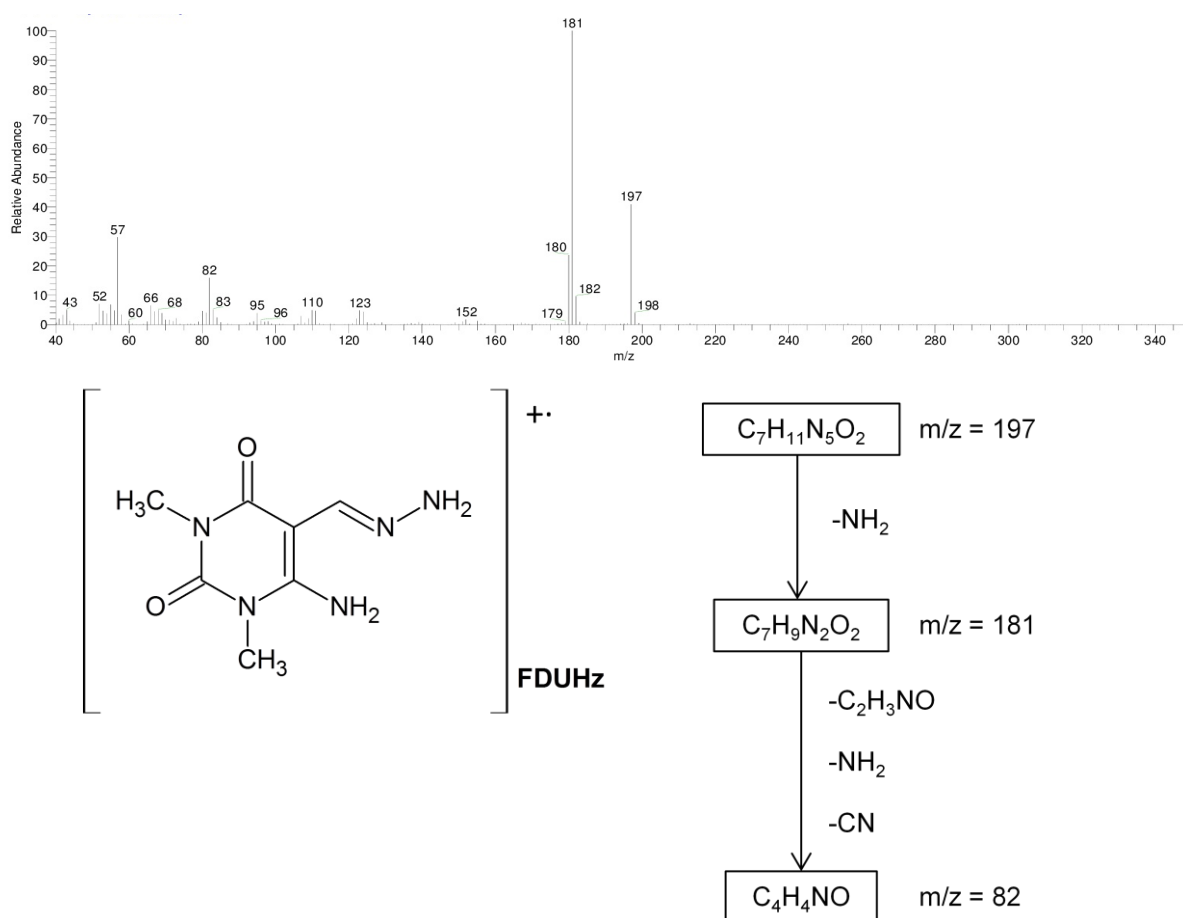


Figura 4.7. Espectro de masas y fragmentaciones más significativas del FDUHz.

En el espectro aparece como pico base el correspondiente a $m/z = 181$, asignable a la pérdida de NH_2 . La pérdida de $-C_2H_3NO$ seguida de $-NH_2$ y $-CN$ origina la señal con $m/z = 82$.

Con respecto al FDUHzPic, la fragmentación más característica se puede interpretar mediante la ruptura del enlace existente en la cadena de la posición 5 del anillo del derivado de uracilo. Mediante la pérdida de $C_6H_5N_2$ aparece la señal correspondiente al pico base a $m/z = 181$ y dicha pérdida da lugar a la aparición de la señal a $m/z = 106$. A partir del fragmento de $m/z = 106$ y la pérdida de $-CHN$ aparece la señal a $m/z = 79$ correspondiente al anillo de pirimidina.

La observación de los espectros a valores de m/z inferiores a los discutidos anteriormente indica que el esquema de fragmentación de los ligandos debe ser muy parecido, por ejemplo, en todos los espectros aparecen las señales a $m/z = 82$ y 57. La señal a $m/z = 82$ se justifica en todos los casos a partir de la ruptura directa del

enlace existente entre el grupo en la posición 5 del anillo de uracilo y dicho anillo seguida de la pérdida de C_2H_3NO . La posterior pérdida del fragmento $-CH_3NCO$ da lugar a la señal a $m/z = 57$.

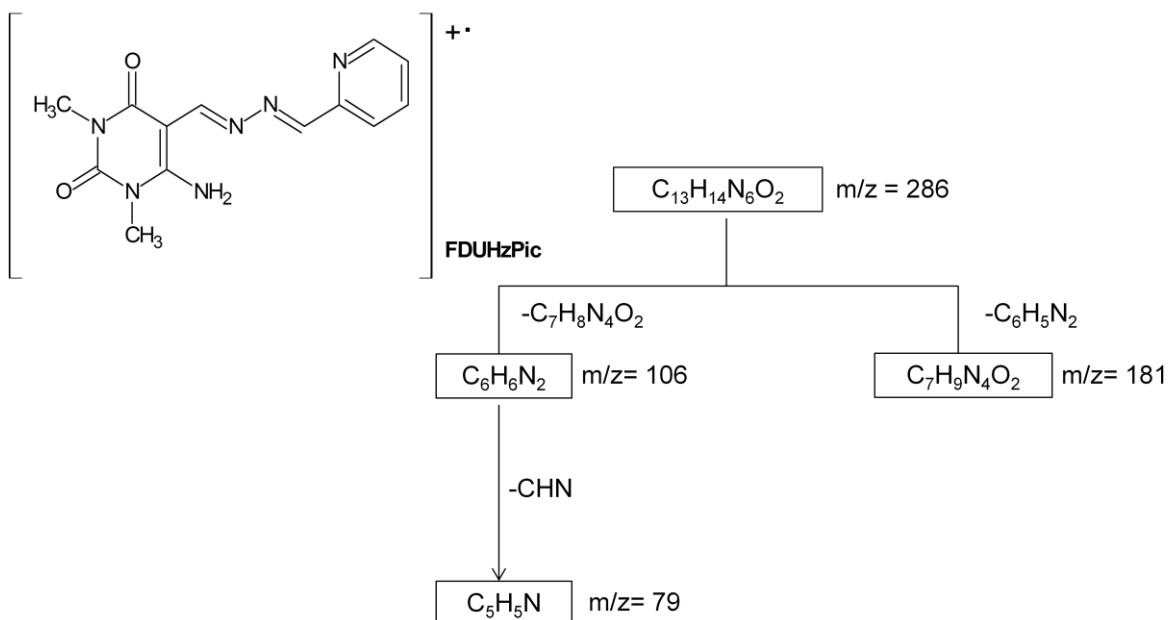
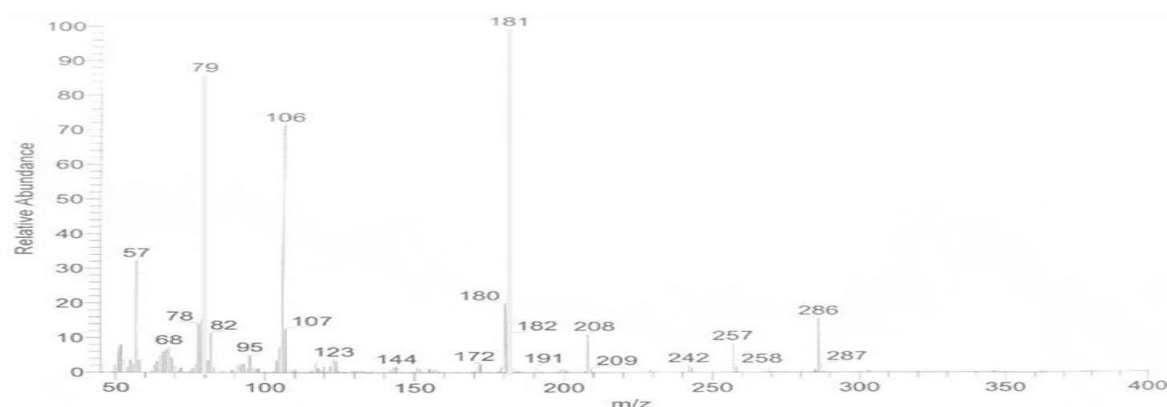


Figura 4.8. Espectro de masas y fragmentaciones más significativas del FDUHzPic.

4.1.3. Espectros de IR y de RMN

En la Figura 4.9 se han recogido los espectros infrarrojos de los ligandos FDUH, FDUHz y FDUHzPic y en la Tabla 4.2 las bandas más significativas correspondientes a vibraciones de grupos que potencialmente pueden intervenir en el posterior proceso de coordinación al metal. Las asignaciones han sido realizadas por comparación de los espectros de estos compuestos entre sí, así como con los datos publicados al respecto [Valenzuela *et al.*, (1977)].

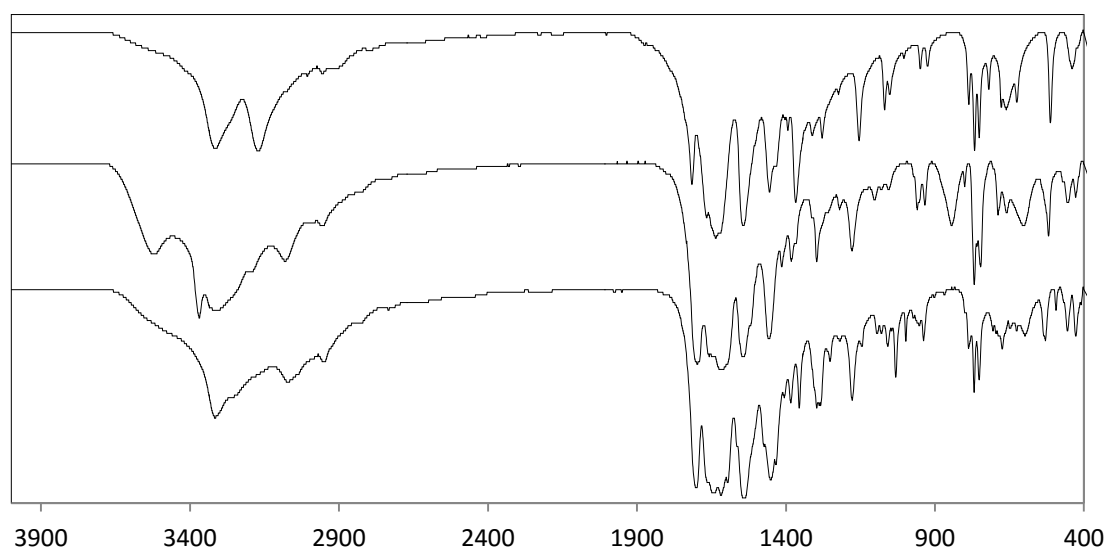


Figura 4.9. Espectros infrarrojos (4000-400 cm^{-1}) de los ligandos FDUH, FDUHz y FDUHzPic.

Tabla 4.2 Asignación de las bandas más significativas (cm^{-1}) de los espectros de infrarrojo de los ligandos.

	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C-H})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=N})$	$\delta(\text{NH}_2)$	$\delta(\text{N-H})$
FDUUh	3315, 3171	2835	1715, 1666	--	1635	1068, 1051
FDUHz	3349, 3315	3081, 2957	1697, 1667	1543	1647	1061, 1043
FDUHzPic	3320, 3068	3008, 2954	1705, 1648	1615, 1538	1630	1058, 1035

A la vista de los datos presentados en la Tabla 4.2, en el rango comprendido entre 3400-3100 cm^{-1} se observa la vibración de tensión $\nu(\text{N-H})$.

Alrededor de la zona de 3000 cm^{-1} encontramos las bandas asignables a las vibraciones de tensión $\nu(\text{C-H})$ de los grupos N-CH_3 y $=\text{C-H}$.

En la zona entre 1720 y 1640 cm^{-1} , aparecen dos bandas que pueden ser asignadas al acoplamiento de las vibraciones de tensión de los grupos carbonilo. La primera banda corresponde a la vibración $\nu(\text{C2=O})$, mientras que la segunda y más intensa se puede asignar a la vibración $\nu(\text{C4=O})$ por comparación con la bibliografía [Illán *et al.*, (2005)].

Para los compuestos FDUHz y FDUHzPic en la zona comprendida entre 1620 y 1530 cm^{-1} se pueden observar las bandas correspondientes a la vibración de tensión del grupo C=N que presentan los sustituyentes de la posición 5 del anillo de uracilo.

Para finalizar la caracterización de los ligandos se ha realizado el estudio de sus espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C , DEPT, HMBC y HSQC. Los valores de los desplazamientos publicados, junto con los espectros, HSQC y HMBC han permitido asignar las señales (Figuras 4.12, 4.13 y 4.14).

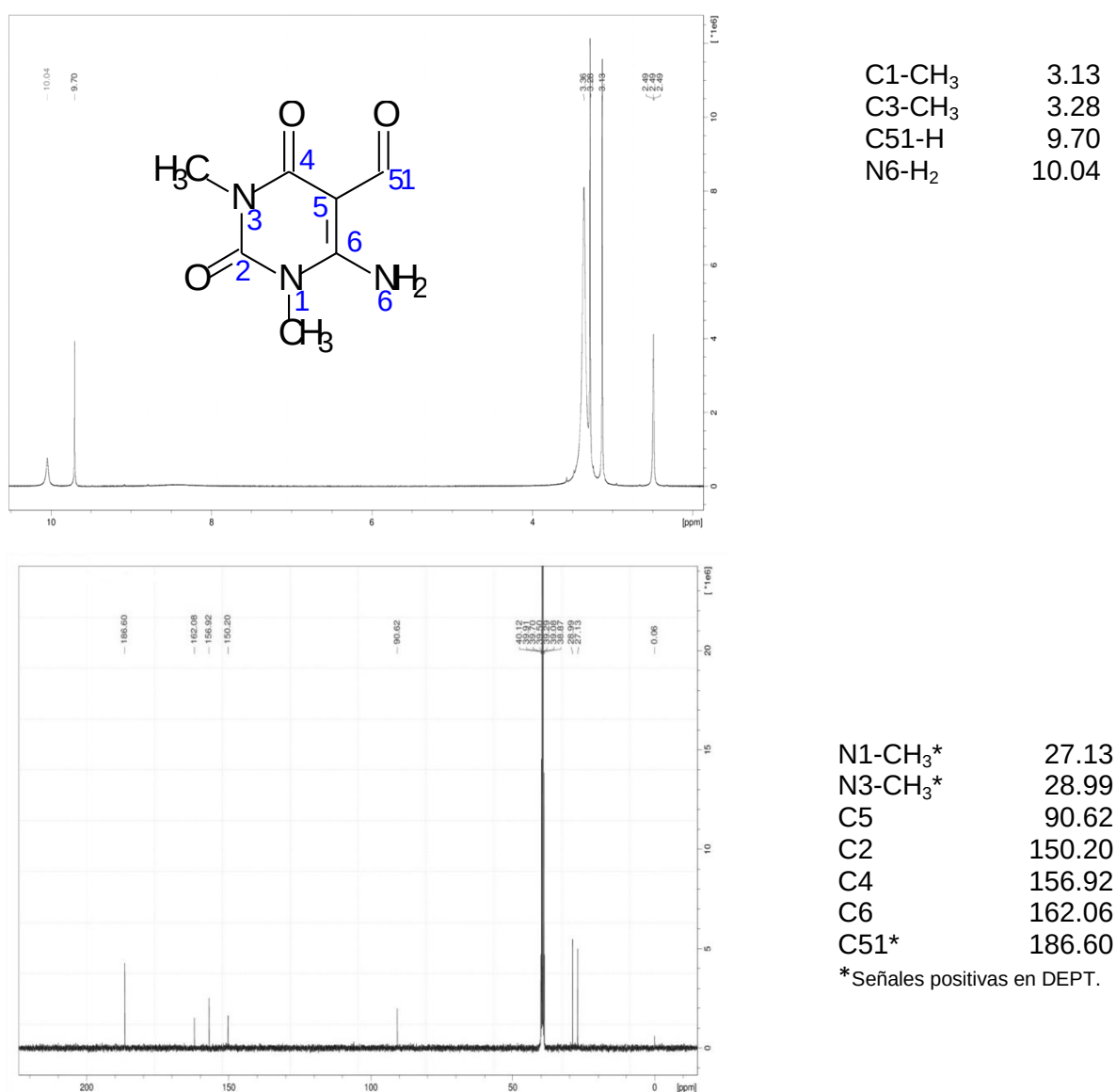


Figura 4.12.A. Espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C del FDUH.

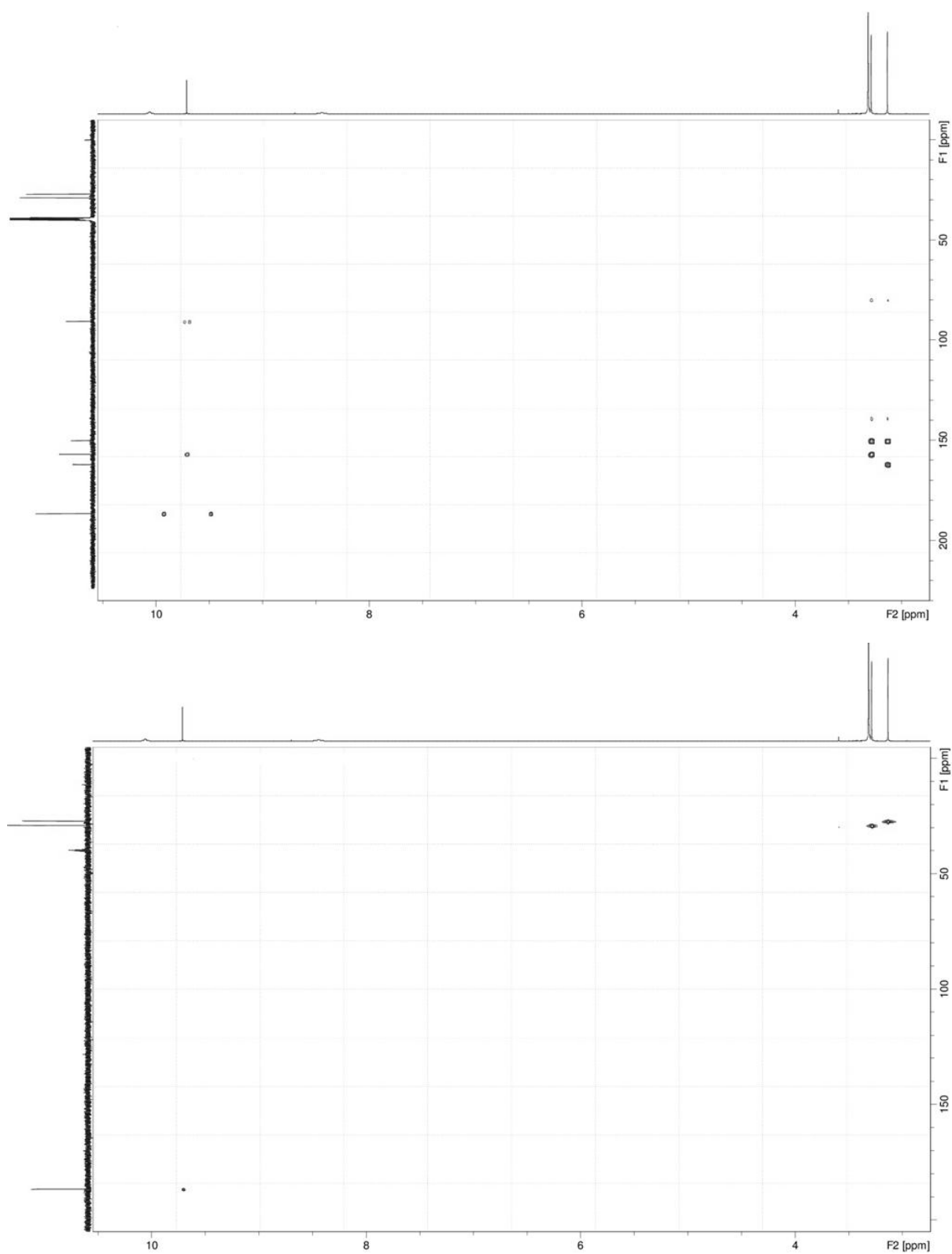


Figura 4.12.B. Espectros de resonancia magnética nuclear de HSQC y HMBC del FDUH.

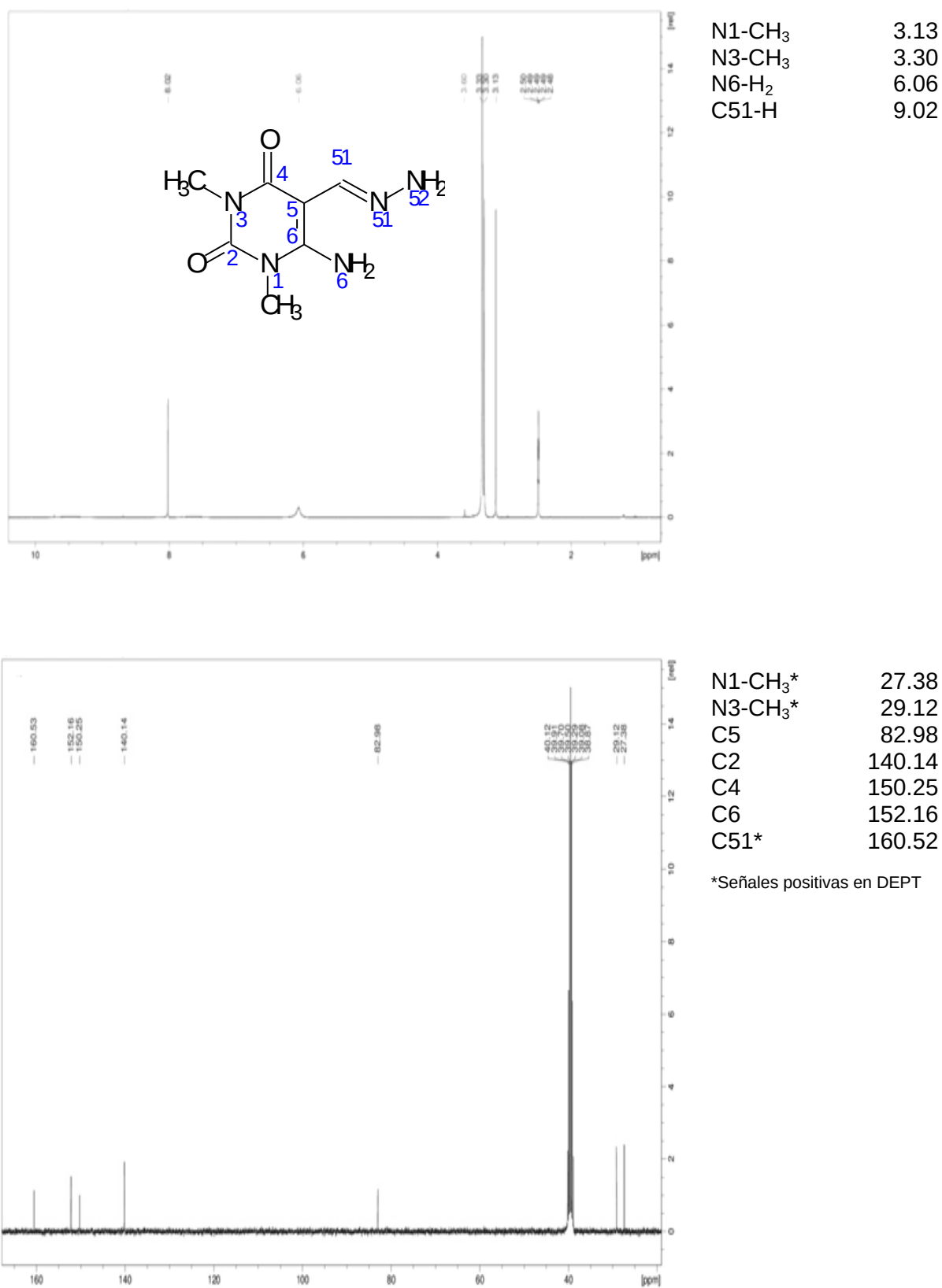


Figura 4.13.A. Espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C del FDUHz.

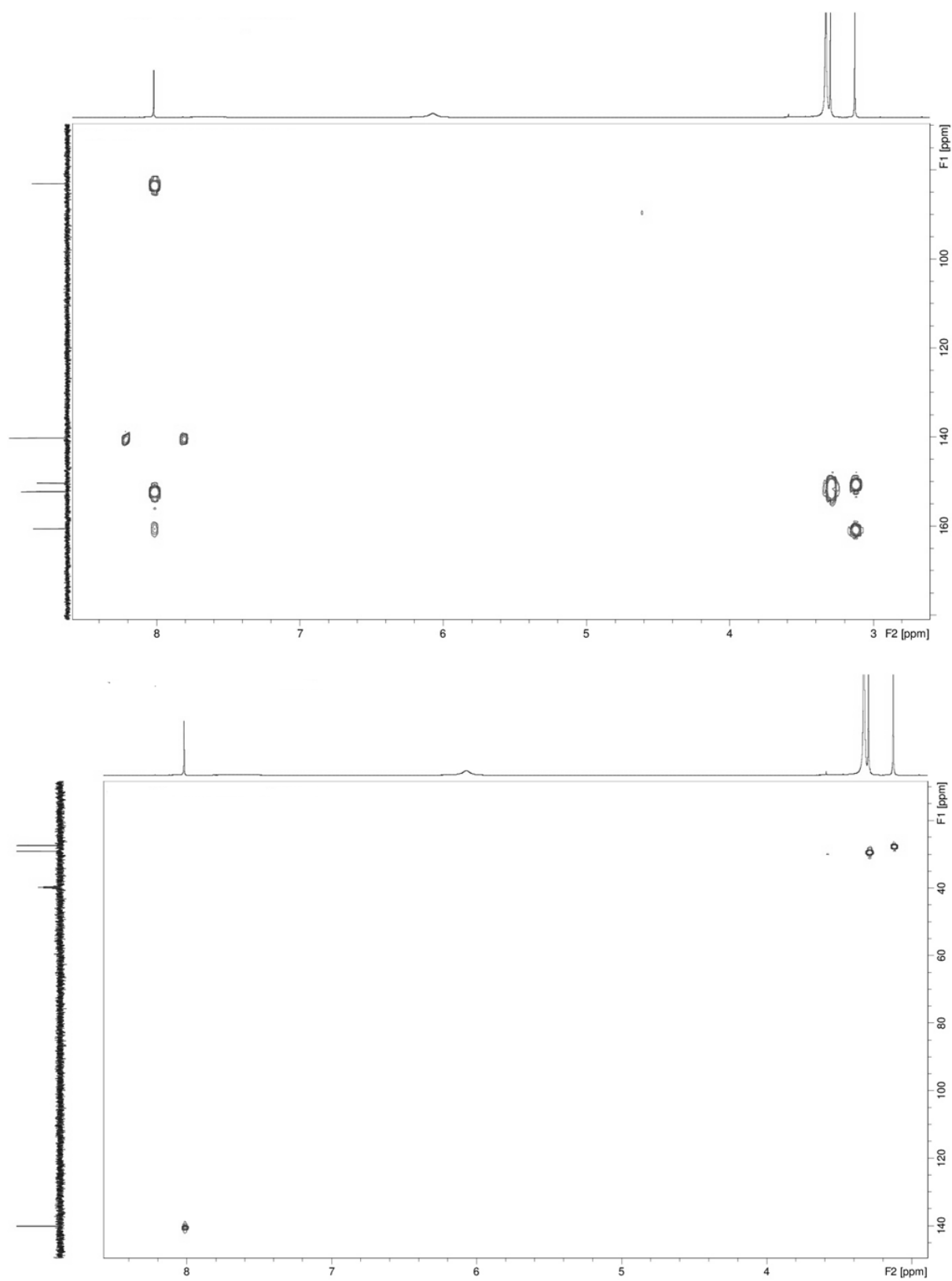


Figura 4.13.B. Espectros de resonancia magnética nuclear de HSQC y HMBC del FDUHz.

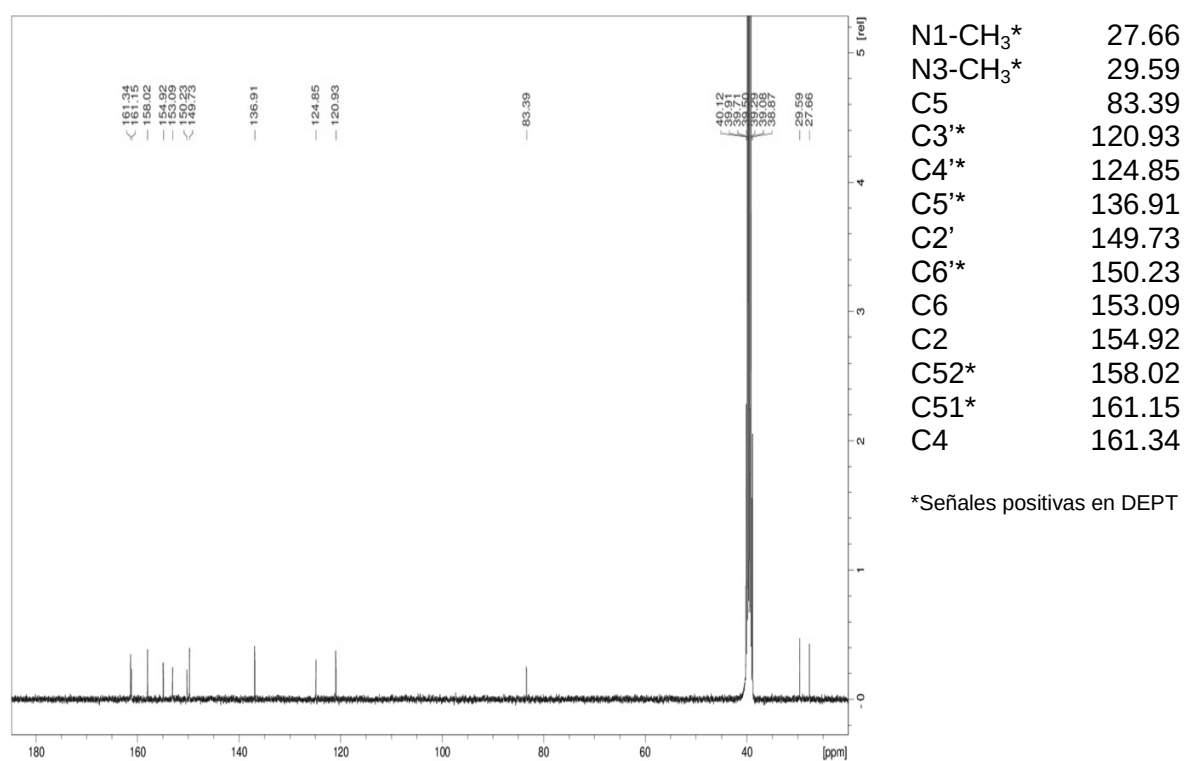
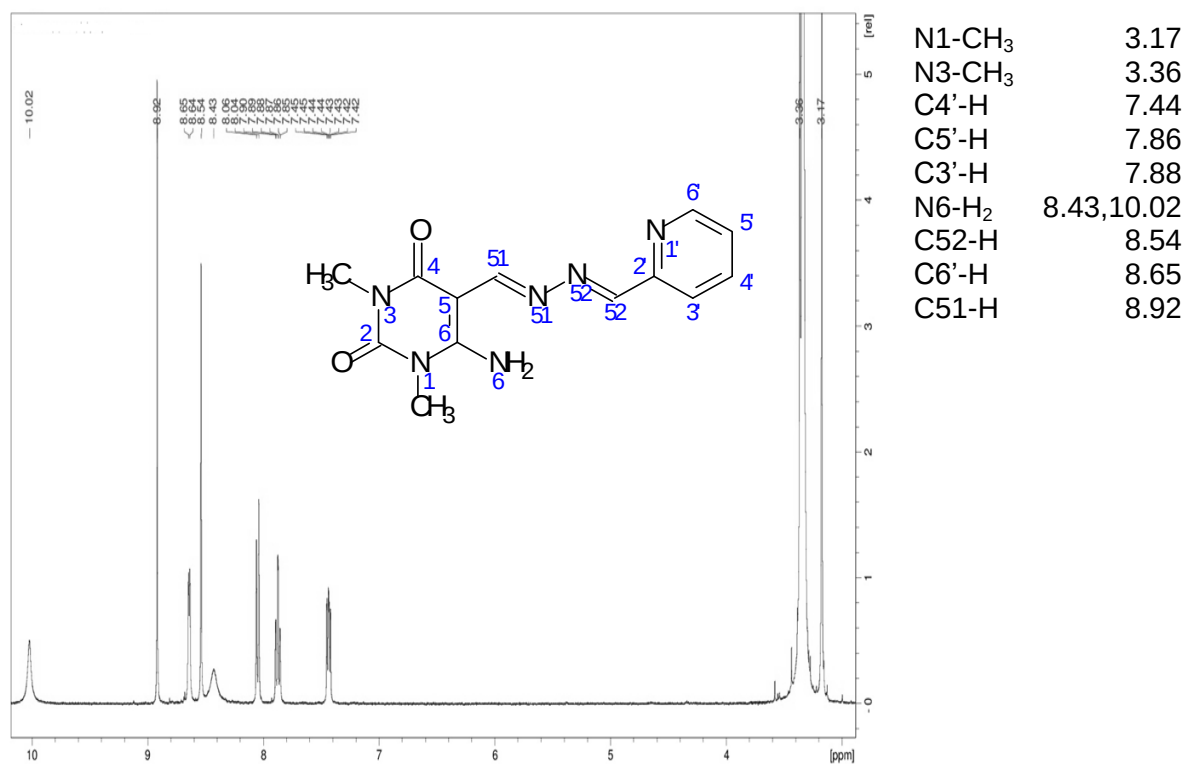


Figura 4.14.A. Espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C del FDUHz.

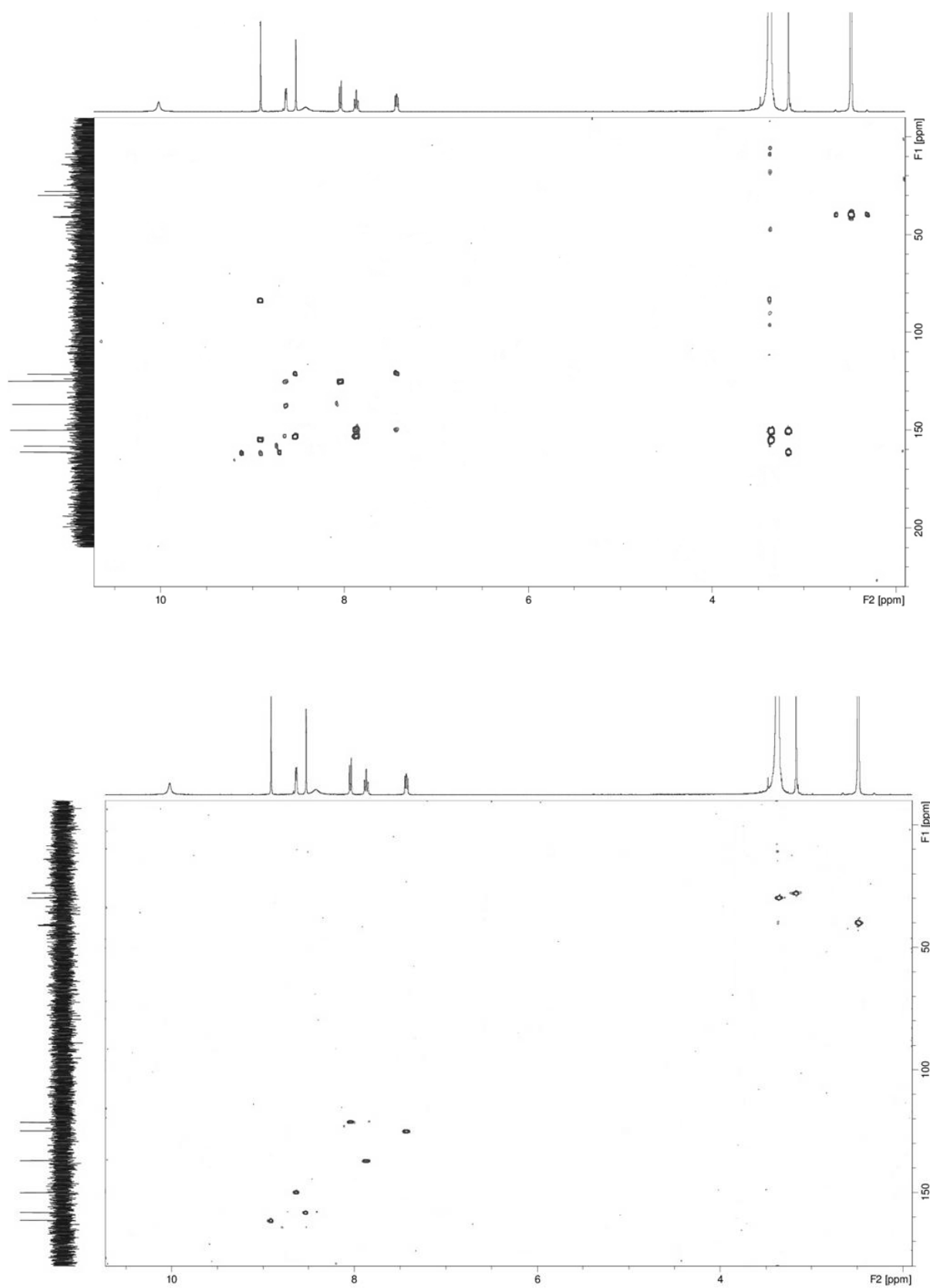


Figura 4.14.B. Espectros de resonancia magnética nuclear de HSQC y HMBC del FDUHzPic.

4.2. Complejos del tipo $[\text{ReCl}(\text{CO})_3\text{L}]$

4.2.1. Síntesis

La síntesis de todos los complejos se llevó a cabo usando 0.5 mmol de cloruro de pentacarbonil renio(I) y el ligando orgánico correspondiente en la misma proporción, utilizando como disolvente 20 mL de tolueno. Dicha mezcla fue llevada a reflujo en un baño de aceite con agitación durante 24h. Transcurrido el tiempo de reacción se obtuvieron sólidos que se filtraron y dejaron secar al aire.

Todos los complejos aislados se estudiaron mediante análisis elemental. Además, la caracterización se completó con espectroscopía infrarroja, espectroscopía de masas y en los casos en los que ha sido posible RMN de ^1H y ^{13}C . En la Tabla 4.3 se recogen los datos analíticos de los complejos estudiados.

Tabla 4.3. Datos analíticos de los complejos estudiados.

Complejo	Fórmula	M (g/mol)	%C	%H	%N	Color
$[\text{ReCl}(\text{CO})_3(\text{FUDH})]$	$\text{ReC}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_6\text{Cl}$	488.85	24.03 (24.55)	2.07 (1.84)	9.09 (8.59)	Amarillo
$[\text{ReCl}(\text{CO})_3(\text{FUDHz})]$	$\text{ReC}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_5\text{Cl}$	502.87	24.17 (23.86)	1.94 (2.20)	14.33 (13.92)	Marrón
$[\text{ReCl}(\text{CO})_3(\text{FUDHzPic})]$	$\text{ReC}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_5\text{Cl}$	591.97	32.23 (32.43)	2.37 (2.36)	13.80 (14.19)	Marrón

*Entre paréntesis, valores calculados.

4.2.2. Espectrometría de masas

En la Figura 4.15 se recoge el espectro de masas del complejo $[\text{ReCl}(\text{CO})_3(\text{FUDH})]$ en el que se puede observar que el pico a $m/z = 453$ corresponde a el complejo sin cloro, a partir de este pico se aprecia la pérdida de los ligandos CO. La señal a $m/z = 425$ corresponde a la pérdida de uno de ellos y la de $m/z = 369$ para los tres. A valores inferiores de los comentados aparecen las señales de las fragmentaciones del ligando FUDH.

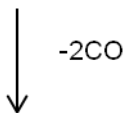
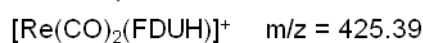
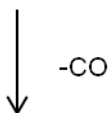
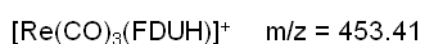
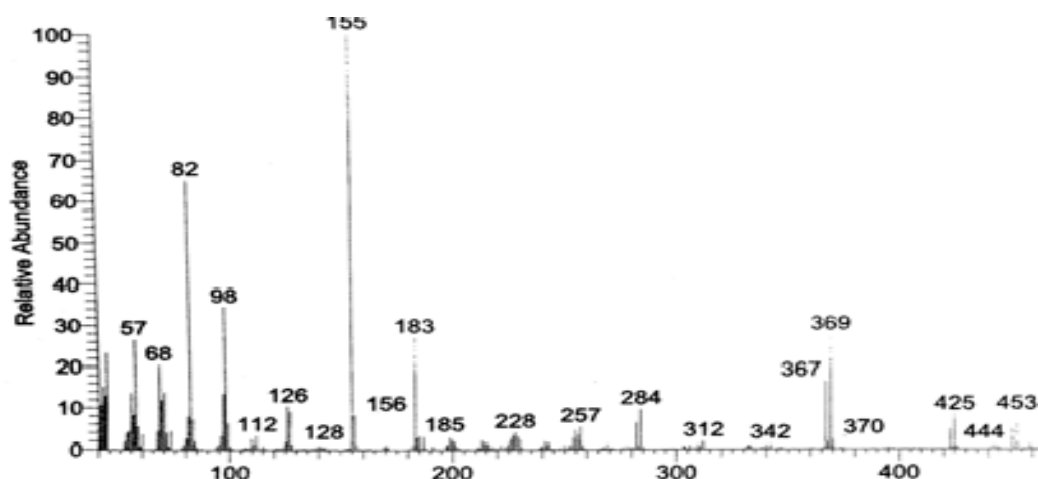


Figura 4.15. Espectro de masas del complejo y fragmentaciones más significativas $[\text{ReCl}(\text{CO})_3(\text{FDUH})]$.

Para el complejo $[\text{ReCl}(\text{CO})_3(\text{FDUH})]$ (Figura 4.16), teniendo en cuenta que la espectrometría de masas se realizó disolviendo la muestras en agua y acetonitrilo, observamos que el pico molecular a $m/z = 509$ corresponde al complejo $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{FDUH})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$ que se produce por la sustitución del átomo de cloro por una molécula de CH_3CN .

La señal a $m/z = 467$ se corresponde con el complejo tras la pérdida de la molécula de acetonitrilo.

A continuación queda reflejada la reiterada pérdida de los grupos carbonilo en las señales a $m/z = 439$, $m/z = 411$ y $m/z = 383$.

A valores de m/z menores aparecen señales de baja intensidad correspondientes a las del ligando FDUH.

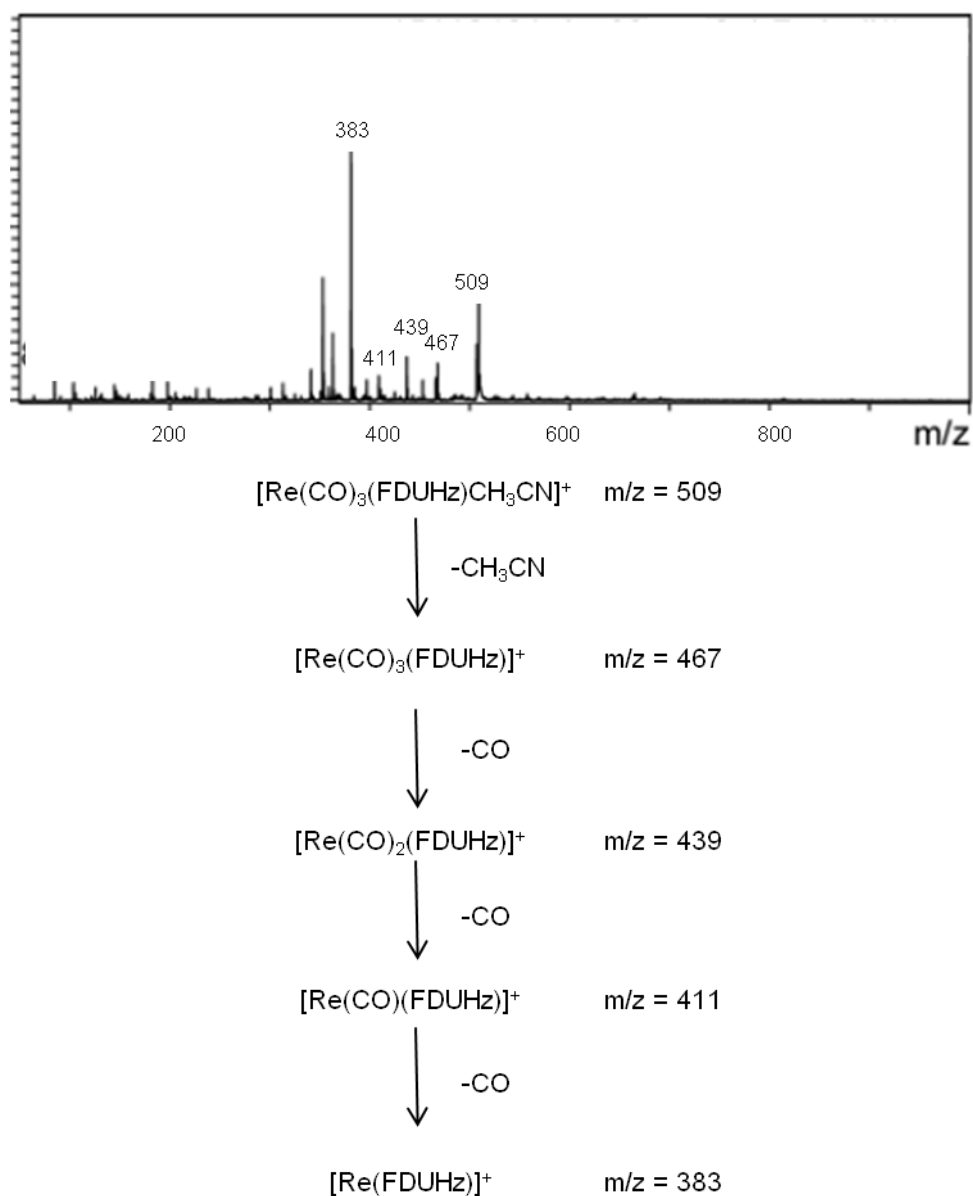


Figura 4.16. Espectro de masas y fragmentaciones más significativas del complejo $[\text{ReCl}(\text{CO})_3(\text{FDUHz})]$.

En el complejo $[\text{ReCl}(\text{CO})_3(\text{FDUHzPic})]$ (Figura 4.17), al igual que en complejo anterior, el pico a $m/z = 597$ se corresponde con la sustitución de cloro por acetonitrilo.. A partir de este pico, primero se pierde la molécula de acetonitrilo dando lugar a la señal a $m/z = 556$ y después se pierden reiteradamente tres moléculas de CO originando las señales a $m/z = 528$, $m/z = 500$ y $m/z = 472$.

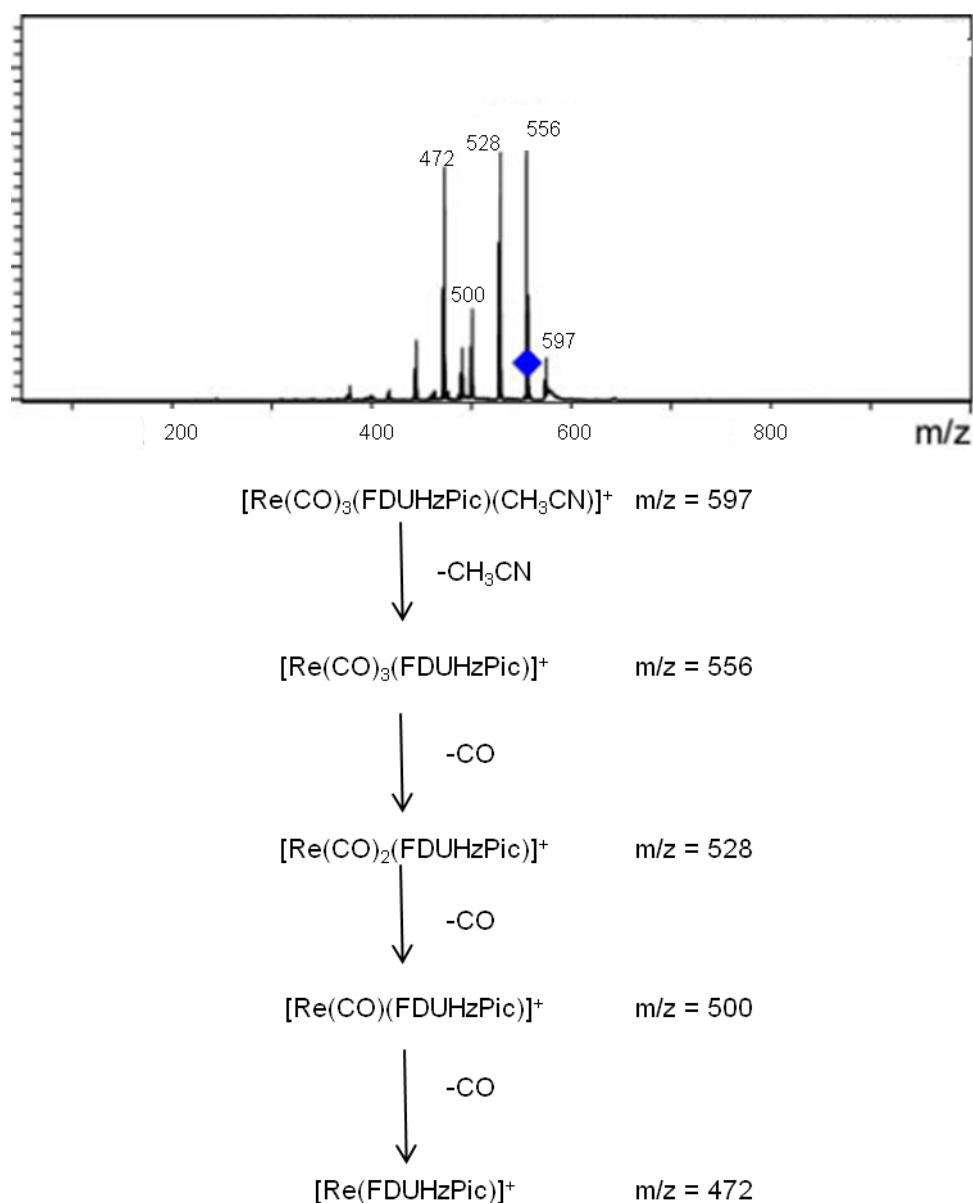


Figura 4.17. Espectro de masas y fragmentaciones más significativas del complejo $[\text{ReCl}(\text{CO})_3(\text{FDUHzPic})]$.

4.2.3. Espectros de IR y RMN

A continuación, se muestran los espectros de infrarrojo ($4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$) correspondientes a los complejos sintetizados (Figura 4.18). La asignación de las bandas más significativas se pueden ver en la Tabla 4.4 y se han realizado por comparación con los espectros de los ligandos correspondientes. Debido a que la coordinación de los ligandos derivados del 6-amino-1,3-dimetiluracilo se produce de

forma neutra, no se observan cambios significativos respecto al espectro de IR de los ligandos.

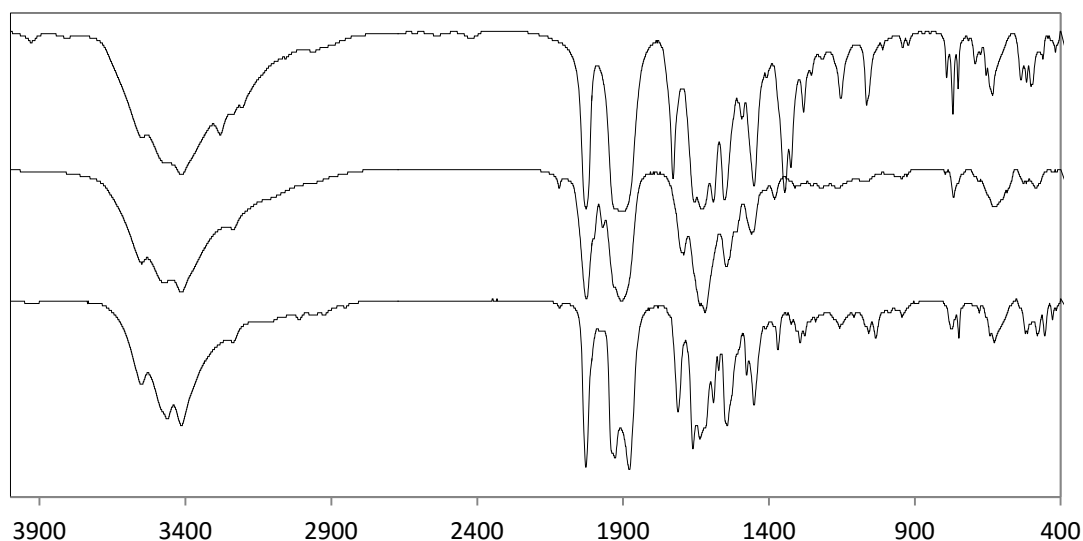


Figura 4.18. Espectros infrarrojos (4000-400 cm^{-1}) de los complejos $[\text{ReCl}(\text{CO})_3(\text{FDUH})]$, $[\text{ReCl}(\text{CO})_3(\text{FDUHz})]$ y $[\text{ReCl}(\text{CO})_3(\text{FDUHzPic})]$.

Tabla 4.4. Asignación de las bandas más significativas (cm^{-1}) de los espectros de infrarrojo de los complejos de renio.

	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C-H})$	$\nu(\text{C}\equiv\text{O})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=N})$	$\delta(\text{NH}_2)$	$\delta(\text{N-H})$
$[\text{ReCl}(\text{CO})_3(\text{FDUH})]$	3464, 3460	2825	2028, 1913	1735, 1649	--	1634	1064, 1059
$[\text{ReCl}(\text{CO})_3(\text{FDUHz})]$	3468, 3414	3080, 2953	2028, 1907	1690, 1642	1545	1621	1067, 1060
$[\text{ReCl}(\text{CO})_3(\text{FDUHzPic})]$	3461, 3414	3018, 2950	2027, 1928,1879	1712, 1660	1563, 1543	1636	1051, 1034

En todos los espectros de los complejos de Renio aparece una banda de gran intensidad entre 2030 y 2020 cm^{-1} y otras dos bandas anchas entre 1940 y 1900 (en algunos casos solapadas) correspondientes a la vibración de tensión $\nu(\text{C}\equiv\text{O})$ de la agrupación *fac*- $[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$.

Entre 1740 y 1640 cm^{-1} aparecen bandas que se pueden asignar a las vibraciones de tensión de los grupos carbonilo exocíclicos del ligando. La primera

asignable a la vibración $\nu(\text{C}2=\text{O})$ mientras que la segunda y más intensa parece ser correspondiente a la vibración $\nu(\text{C}4=\text{O})$.

En la zona comprendida entre 3470 y 3400 aparecen dos bandas anchas correspondientes a la vibración de tensión simétrica y antisimétrica del grupo amino en posición 6 de los ligandos.

Con respecto a los espectros de RMN se concluye que los valores de los desplazamientos químicos en estos espectros no presentan variaciones apreciables con respecto a los que se encuentran en los espectros correspondientes a los ligandos libres, este hecho se podría justificar teniendo en cuenta que, en la coordinación al metal, la densidad electrónica π del ligando permanece prácticamente inalterada, aunque una explicación alternativa se basaría en una posible disociación de los compuestos en el disolvente empleado (DMSO-d_6), por lo que esta técnica no nos aporta ningún dato relativo a la posible estructura de los complejos.

A modo de ejemplo en las Figuras 4.19.A y 4.19.B se muestran los espectros de ^1H , ^{13}C , HMBC y HSQC de complejo $[\text{ReCl}(\text{CO})_3(\text{FduH})]$.

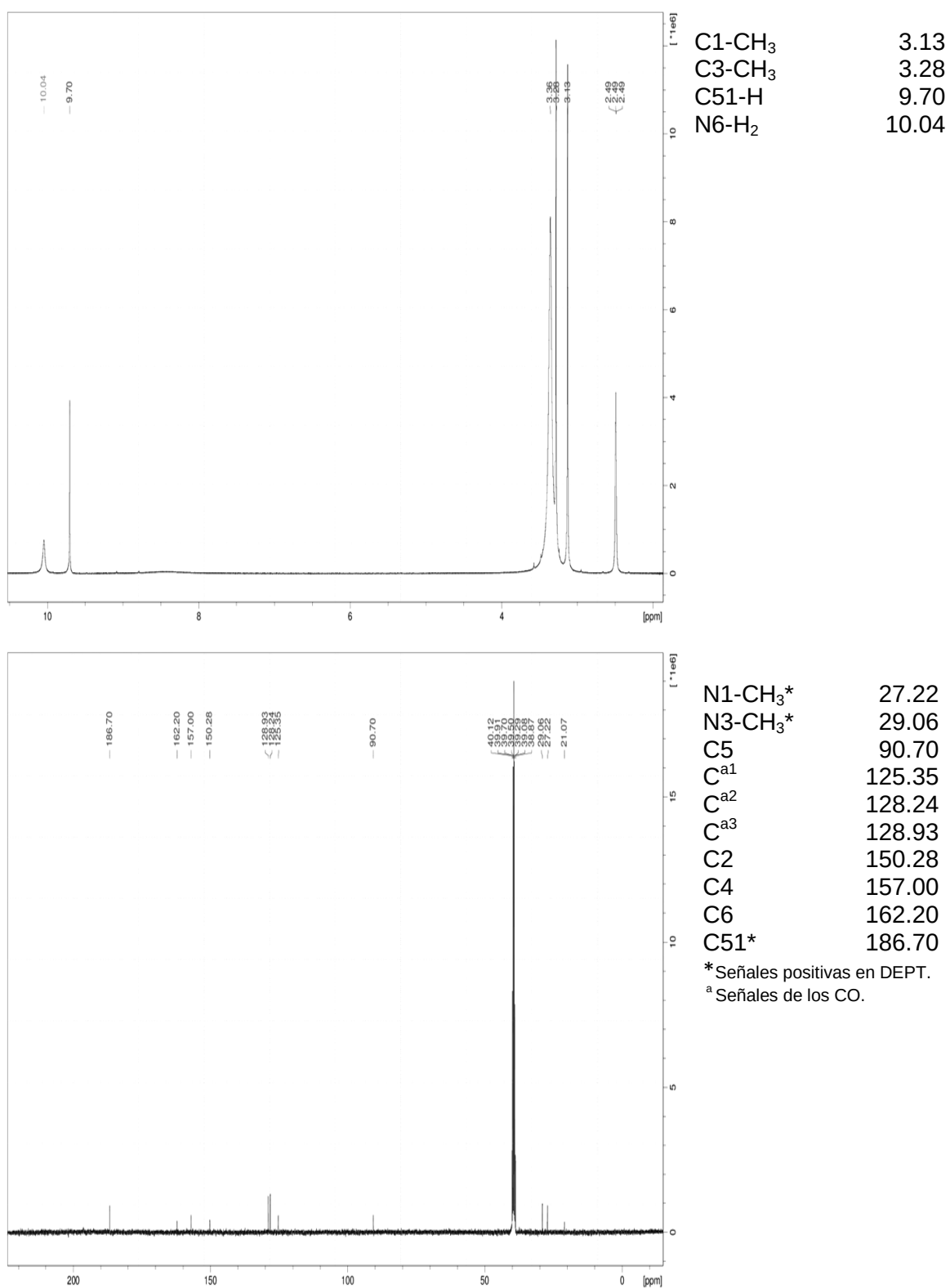


Figura 4.19.A. Espectro de ¹H y ¹³C-RMN del complejo [ReCl(CO)₃(FDUH)].

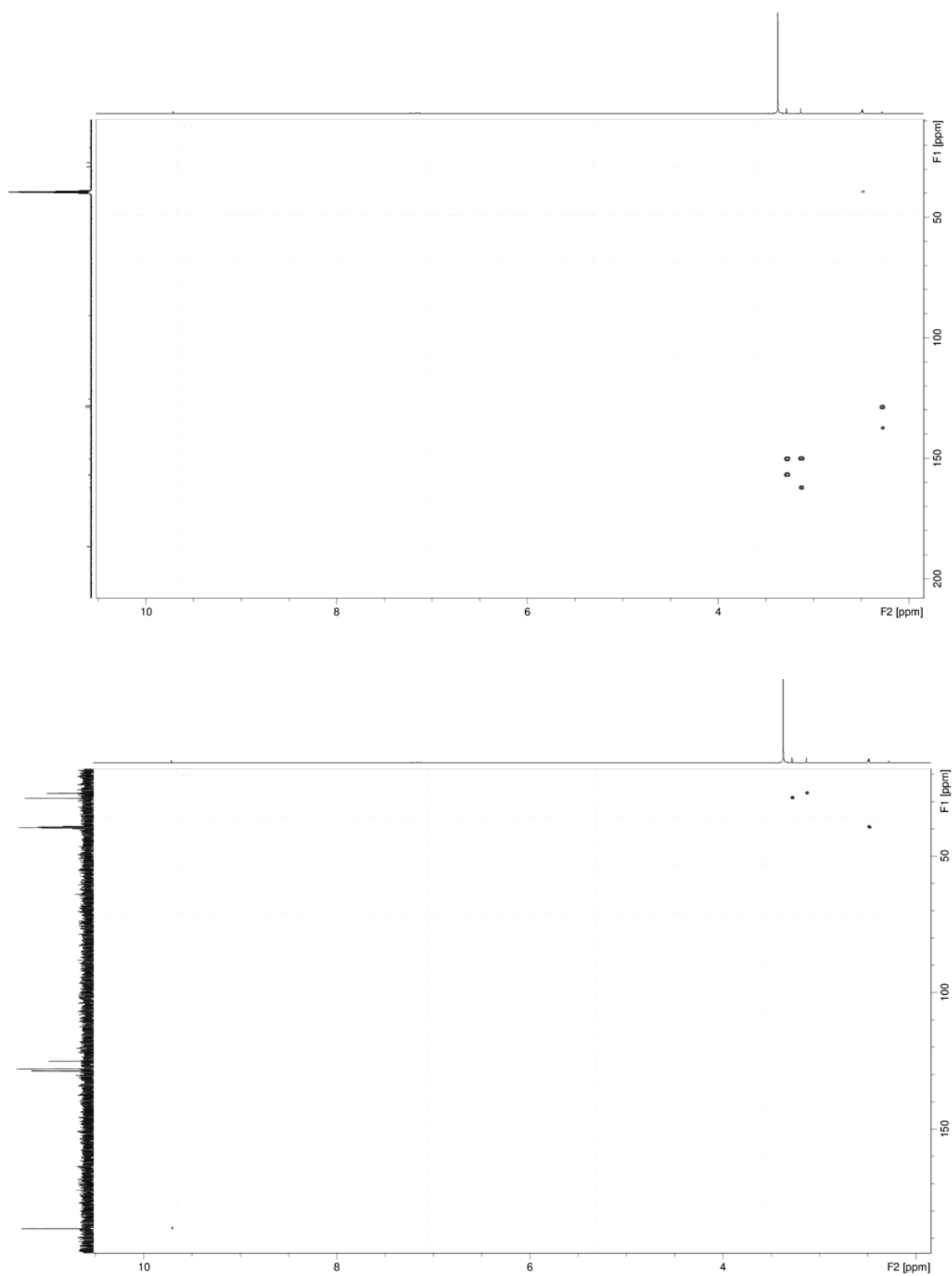


Figura 4.19.B. Espectros de HMBC y HSQC del complejo $[\text{ReCl}(\text{CO})_3(\text{FDUH})]$.

4.2.4. Conclusiones estructurales

El análisis de los datos obtenidos, junto a lo previamente indicado en la bibliografía consultada, ha permitido proponer distintos modos de coordinación de los ligandos al fragmento *fac*-Re^ICl(CO)₃. En todos los casos, la actuación del derivado de uracilo en forma no dissociada apunta claramente a la no intervención del sustituyente 6-amino en la coordinación. Por tanto, para los ligandos FDUH y FDUHz se puede proponer una coordinación bidentada a través de los átomos O4/O51 y O4/N51, respectivamente, que completaría la coordinación octaédrica que usualmente tiene el catión Re(I); a modo de ejemplo, en la Figura 4.20 se muestra la estructura tentativa del complejo de FDUH.

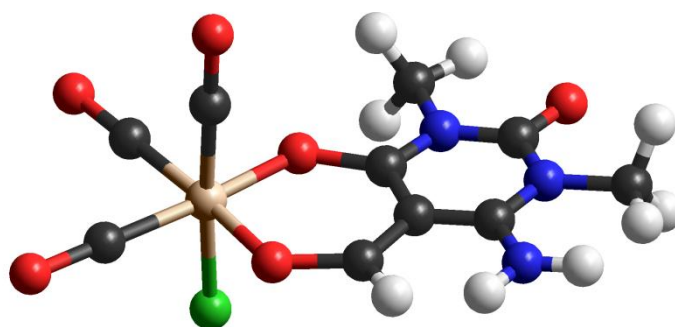


Figura 4.20. Estructura tentativa propuesta para el complejo [ReCl(CO)₃(FDUH)].

Para el complejo con el ligando FDUHzPic, una vez desechada la intervención del grupo 6-amino en la coordinación, cabrían dos posibles modos de unión al metal (Figura 4.21); la primera, similar a la anterior y que involucraría a los átomos O4 y N51, daría lugar a un quelato de seis miembros, mientras que la segunda, más probable según experiencias previas, conllevaría la formación de un anillo quelato de cinco miembros, entrando en juego fundamentalmente el resto 2-piridin-metileno a través de los átomos N52 y N1'.

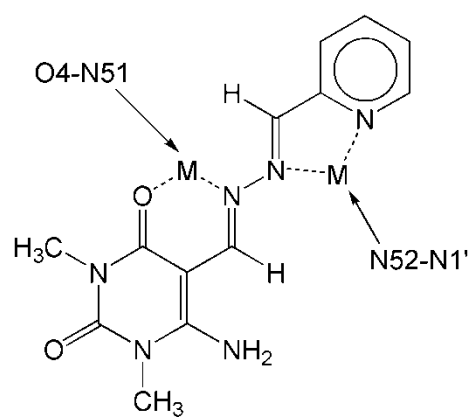


Figura 4.21. Modos de coordinación posibles para el ligando FDUHzPic

5. CONCLUSIONES

A partir de los datos expuestos en la presente Memoria y a la vista de los datos bibliográficos recogidos, se pueden establecer como principales las siguientes conclusiones:

Primera: Debido a la importancia, desde el punto de vista biológico, de análogos de biomoléculas, se han utilizado como ligandos tres derivados de uracilo. La modificación de los sustituyentes en la posición 5 del anillo permitirá distintos posibles puntos de coordinación al metal.

Segunda: Se ha llevado a cabo el estudio de las interacciones de estos ligandos con el cloruro de pentacarbonilrenio(I). A partir de estas experiencias, se han podido aislar y caracterizar estructuralmente, utilizando métodos espectroscópicos y de análisis elemental, tres nuevos compuestos metálicos en los que intervienen como ligandos los derivados de uracilo anteriormente mencionados.

Tercera: Todos los complejos obtenidos, presentan estructuras octaédricas con fórmula general $[\text{ReCl}(\text{CO})_3\text{L}]$. El ión metálico estaría unido a tres carbonilos distribuidos en una situación *fac*- $[\text{Re}(\text{CO})_3]$, el ligando orgánico actuaría de manera bidentada, completándose la esfera de coordinación con el átomo de cloro.

Cuarta: A la vista de los datos espectroscópicos y bibliográficos, proponemos distintos modos de coordinación de los ligandos, siendo O4/O51 para el ligando FDUH, O4/N51 para el FDUHz y O4/N51 o N52/N1' para el FDUHzPic.

Quinta: Los datos obtenidos de la espectrometría de masas de los complejos demuestran que la entidad $[\text{ReL}]^+$ es muy estable, y que la liberación del monóxido de carbono se podría producir de manera escalonada. Todo esto, lleva a pensar, que se podrían comportar como buenas moléculas liberadoras de CO.

6. BIBLIOGRAFÍA

Enrique, C.; Quirós, M.; Romero, M.A.; Salas, J.M.; Sánchez, M.P.; Hueso, F.; Moreno, M.N.; Martín, J.D.; (1994). Synthesis, characterization and crystal structure of 1,3,7,9-tetramethylpyrido-[2,3-d:6,5-d']-dipyrimidine-2,4,6,8-tetrone. J. Chem. Crystallogr. 24, 465-468.

Gonzales, M.A; Mascharak, P.K; (2013). Photoactive metal carbonyl complexes as potential agents for targeted CO delivery. J. Inorg. Biochem. 133, 127-135.

Illán, N.; García, A; Moreno, M; (2011). Complexes with 6-amino-5-nitroso-2-thiouracil and violuric acid derivatives containing the *fac*-ReI(CO)₃ core: Synthesis, XRD structural and photoluminescence characterization. Inorg. Chim. Acta 366, 262-267.

Illán, N.; García, A.; Moreno, M.; Martínez, J.; Ramírez, M.J.; (2005). Synthesis, characterization and antiproliferative behavior of tricarbonyl complexes of rhenium(I) with some 6-amino-5-nitrosouracil derivatives: Crystal structure of *fac*-[ReCl(CO)₃(DANU-N5,O4)] (DANU = 6-amino-1,3-dimethyl-5-nitrosouracil). J. Inor. Biochem. 99, 1637-1645.

Jain, K.S.; Chitre, T.S.; Miniyar, P.B.; Kathiravan, M.K.; Bendre, V.S.; Veer, V.S.; Shahane, S.R.; Shishoo, C.J.; (2006). Biological and medicinal significance of pyrimidines. Curr. Sci. 90, 793-803.

John, M; Kim, P; Carmen, W; (2015). The chemistry, biology and design of photochemical CO releasing molecules and the efforts to detect CO for biological applications. Coord. Chem. Rev. 306 part 2, 533-543.

Kumar, A; Sun, S.S; Lees, A.J; (2010). Photophysics and Photochemistry of organometallic rhenium diimine complexes. Top Organomet. Chem. 29, 1-35.

Loachim, E.; Medlycott, E.A.; Hanan, G.S.; Loiseau, F.; (2006). Synthesis and properties of red emitter Ru(II) complexes based on 6,6'-disubstituted-4,4'-bipyrimidine. *Inorg. Chim. Acta* 359, 2559-2607.

Melguizo, M; Marchal, A; Nogueras, M; Sánchez, A; Low, J; (2002). Ovel procedure for selective C-nitrosation of aminopyrimidine derivatives under neutral conditions. Scope and synthetic applications. *Heterocyclic Chem.* 39, 97-103.

Panda, B.; Sengupta, S.; Chakravorty, A.; (2004). Chemistry of tricarbonylrhenium(I) chelates of azopyrimidines, azoimidazoles and anion radicals thereof. *J. Organom. Chem.* 689, 1780-1787.

Pierri, A.E.; Ford, P.C.; Pallaoro, A; Wu, G; (2012). A luminescent and Biocompatible PhotoCORM. *J. Am. Chem. Soc.* 134, 18197-18200.

Queiroga, C.S.F; Vercelli, A; Vieira, H.L.A; (2014). Carbon monoxide and the CNS: challenges and achievements. *Br. J. Pharmacol.* 172, 1533-1545

Romao, C.C; Blattler, W.A; Seixas, J.D; Bernardes, G.J.L; (2011). Developing drug molecules for therapy with carbon monoxide. *Chem. Soc. Rev.* 41, 3571-3583.

Schatzschneider, U; (2014). Novel lead structures and activation mechanisms for CO-releasing molecules (CORMs). *Br. J. Pharmacol.* 172, 1395-1650.

Schibli, R; Netter, M; Scapozza, L; Birringer, M; Schelling, P; Dumas, C; Schoch, J; Schubiger, A.P; (2003). First organometallic inhibitors for human thymidine kinase: Synthesis and in vitro evaluation of rhenium(I) and technetium(I) tricarbonyl complexes of thymidine. *J. Organomet. Chem.* 668, 67-74.

Sjostrand, T; (1949). Endogenous formation of carbon monoxide in man. *Nature.* 164, 580.

Valenzuela, C.; Galisteo, R.; López, R.; (1977). El 1,3,dimetil-4,amino-5,nitroso-uracilo. Caracterización con vistas a su utilización como posible ligando. An. Quim. 73, 1124-1128.