



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

Síntesis y caracterización de tricarbonilcomplejos con un derivado de lumazina

Alumna: Elvira Salas López

Junio, 2018



UNIVERSIDAD DE JAÉN

Facultad de Ciencias Experimentales

GRADO EN QUÍMICA

Trabajo Fin de Grado

Síntesis y caracterización de tricarbonilcomplejos con un derivado de lumazina

Alumna: Elvira Salas López

FIRMA

Jaén, Junio de 2018

INDICE

RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN

- 1.1. El monóxido de carbono en bioquímica y medicina
- 1.2. ¿Por qué usar complejos metálicos como moléculas liberadoras de CO (CORMs)?
- 1.3. Complejos de renio(I) utilizados como CORMs
- 1.4. Importancia biológica de las pteridinas
- 1.5. Antecedentes bibliográficos

2. OBJETIVOS

3. MATERIALES Y MÉTODOS

- 3.1. Instrumentación
- 3.2. Materiales

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Ligando

- 4.1.1. *Síntesis*
- 4.1.2. *Espectroscopia de masas*
- 4.1.3. *Espectros de IR y RMN*

4.2. Los complejos

- 4.2.1. *Síntesis*
- 4.2.2. *Espectroscopia de masas*
- 4.2.3. *Espectros de IR y RMN*

4.3. Estructura cristalina del ligando (DLMHzDPy) y del complejo $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{DLMHzDPy})\text{Cl}] \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$

5. CONCLUSIONES

6. BIBLIOGRAFIA

RESUMEN

En el presente trabajo se recogen los resultados obtenidos de la síntesis y caracterización estructural del ligando 6-[(1*E*)-*N*-(dipiridin-2-ilmetileno) etanohidrazonoil]-1,3,7-trimetilpteridina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (DLMHzDPy). Con el fin de estudiar la capacidad para coordinarse a iones metálicos, se ha hecho reaccionar con Re(I) aislándose y caracterizándose mediante análisis elemental, espectrometría de masas, espectroscopía infrarroja, resonancia magnética nuclear y difracción de rayos X, el complejo de formula general [Re(DLMHzDPy)(CO)₃Cl].

ABSTRACT

The results obtained from the synthesis and structural characterization of the ligand 6-[(1*E*)-*N*-(dipiridin-2-ilmetileno) etanohidrazonoil]-1,3,7-trimetilpteridina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (DLMHzDPy) have been reported. In order to study the coordination ability of the pteridine derivative ligand, it has been reacted with a salt of Re(I). Up to now, a complexe have been isolated and characterized by IR, NMR, elemental analysis and X ray difraction.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. El monóxido de carbono en bioquímica y medicina

El monóxido de carbono (CO), es un gas incoloro, inodoro e insípido. Dichas características hacen que detectar altas concentraciones, las cuales son tóxicas, suponga un problema y por ello se le atribuye el nombre de "silent killer". La hemoglobina (Hb) es la responsable del transporte de oxígeno a todo el organismo, sin embargo, tiene gran afinidad por el monóxido de carbono y como consecuencia de ello, la inhalación de CO a través de los pulmones lleva a que este llegue al torrente sanguíneo donde se une a la hemoglobina, formando carboxihemoglobina (COHb), que produce intoxicación y en casos extremos, incluso la muerte [Romão *et al.*, (2012)].

El NO y el H₂S son moléculas simples conocidas como gasotransmisores, en principio se pensó que eran tóxicas, aunque, años más tarde se descubrió su comportamiento como moléculas de señalización interviniendo en importantes procesos biológicos. A finales del siglo pasado, se demostró que el CO posee efectos similares a éstos, incluso es capaz de participar en procesos análogos a los del NO [Zobi, (2013)]. Un ejemplo, lo tenemos en la guanilil ciclasa, que es una enzima que se activa tanto con CO como con NO para convertir el trifosfato de guanililo en GMPc, que luego actúa en la homeostasis del sistema cardiovascular y la señalización neuronal [Ma *et al.*, (2007)].

El efecto terapéutico del CO es conocido a partir de los estudios llevados a cabo por el médico sueco Torgny Sjöstrand, el cual demostró que se produce endógenamente en humanos [Romão *et al.*, (2012)], en cantidades de, aproximadamente, 10 cm³/dL [Zobi, (2013)], y que la cantidad de CO exhalado es mayor en pacientes enfermos que en humanos sanos. Hasta ahora, se conoce que la producción de CO en humanos se debe al metabolismo oxidativo del grupo hemo, el cual está catalizado por las enzimas metabólicas HO-1 y HO-2 (hemooxigenasa 1 y 2), conociéndose que estas enzimas intervienen en procesos relacionados con el estrés celular [Romão *et al.*, (2012)]. Sin embargo, el futuro de los estudios sobre el monóxido de carbono pasa por determinar el

modo de acción, así como los procesos biológicos en los que intervienen [Zobi, (2013)].

Un gran número de ensayos clínicos han demostrado los efectos terapéuticos del CO en procesos relacionados con el cáncer, enfermedades neurodegenerativas, hipertensión, enfermedades cardíacas, disfunciones hepáticas, inflamación e infecciones. Sin embargo, el problema más destacado lo encontramos a la hora de administrar cantidades terapéuticas de CO por inhalación a un paciente, ya que la afinidad que presenta por la hemoglobina hace que se produzca un aumento de los niveles séricos de carboxihemoglobina que se relacionan con su grado de toxicidad [Romão *et al.*, (2012)].

1.2. ¿Por qué usar complejos metálicos como moléculas liberadoras de CO (CORMs)?

Con el objetivo de solventar los problemas que presenta el uso del CO inhalado directamente por el paciente se propuso el estudio de moléculas capaces de liberar monóxido de carbono (CORMs = CO-releasing molecules). En principio se pensó en compuestos orgánicos tales como aldehídos, oxalatos, borocarboxilatos y silacarboxilatos, pero éstos suelen presentar velocidades de liberación de CO lentas, e incluso ser tóxicos en sí mismos para el propio paciente o generar productos de reacción tóxicos.

Por esta razón, la búsqueda de compuestos que liberen CO hizo pensar en carbonilos metálicos, cuya fórmula general es $[M(CO)_xL_y]^{z\pm} [Q^{\pm}]_z$, donde M es un metal de transición, L un ligando auxiliar, Q un contraión, z la carga total del complejo y, además, x e y son coeficientes estequiométricos. Los carbonilos adecuados para ser usados deben tener las siguientes propiedades (Figura 1.1): a) ser solubles y estables en soluciones acuosas, b) no descomponerse en el medio biológico con el fin de alcanzar los tejidos enfermos donde deben ser activos y potentes, y c) no producir metabolitos tóxicos después de la liberación de CO. Los primeros compuestos que se estudiaron fueron el $Ni(CO)_4$, y una serie de carbonilos que se desarrollaron con fines radiofarmacéuticos de fórmula

general $[M(CO)_3L_3]^+$, donde $M = {}^{99m}\text{Tc}$ y Re , éstos eran estables al aire y solubles en agua, pero inertes frente a la pérdida de CO [Romão *et al.*, (2012)].

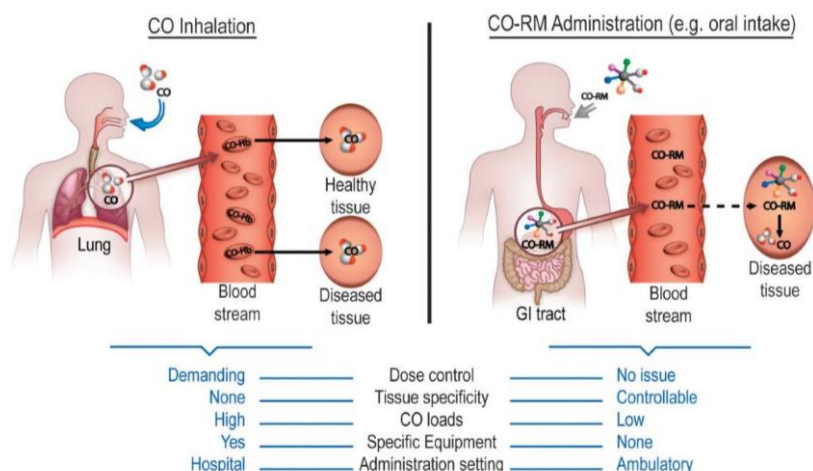


Figura 1.1. Ventajas de administración de CORMs frente a la inhalación de CO. [Romão *et al.*, (2012)]

Con el fin de solventar los problemas que presentan los compuestos estudiados se ha pensado en un modelo general para sintetizar nuevos CORMs. Este modelo particular (Figura 1.2) sugiere que los carbonilos metálicos deben tener una geometría octaédrica definida por seis ligandos que rodean el ión central, donde al menos dos de los ligandos serían monóxido de carbono (L3, L4) y cuatro ligandos auxiliares. Como ligandos auxiliares podemos usar ligandos bidentados y tridentados que pueden conferir la estabilidad termodinámica y cinética necesaria [Romão *et al.*, (2012)].

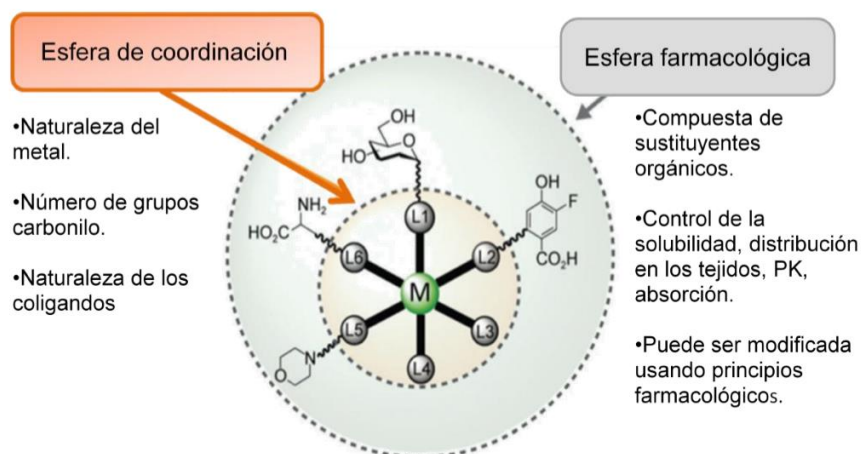


Figura 1.2. Modelo para el diseño de nuevos CORMs. [Romão *et al.*, (2012)]

1.3. Complejos de renio(I) utilizados como CORMs

La mayoría de las técnicas de imagen como es la resonancia magnética nuclear, la bioluminiscencia o la fluorescencia están basados en el uso de un núcleo radiactivo. El primer isotopo utilizado en esta área fue el ^{133}I , más tarde, se descubrió el tecnecio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), el cual es usado en la actualidad en el 90% de las técnicas de diagnóstico por imagen.

El tecnecio y el renio son física y químicamente muy parecidos, ambos pertenecen al grupo 7 y se sitúan en mitad de la segunda y la tercera serie de transición, respectivamente. La configuración electrónica de la capa de valencia ns^2 , np^6 , $(n-1)d^6$, permite elucidar que su participación en compuestos de coordinación necesitan de ligandos aceptores de electrones como pueden serlo los heterociclos que contienen átomos de nitrógeno, carbonilos o isotiocianatos; y los cuales poseen distancias de enlace, geometrías y momentos dipolares parecidos. Por ello, se estudiaron los complejos de renio, a fin de caracterizar los de tecnecio, por ser análogos [Pino, (2017)].

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto se pensó en sintetizar CORMs en los que el ion metálico utilizado fuera el ion Re(I) , los ejemplos más prometedores son los complejos que se recogen en la Figura 1.3.

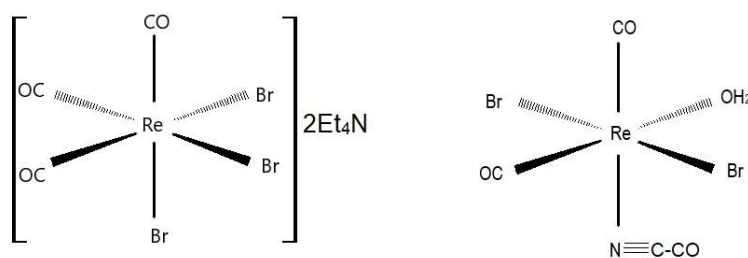


Figura 1.3. Complejos de Re(I) estudiados para uso como CORMs [Zobi, (2013)].

Los primeros estudios biológicos realizados demostraron que dichos complejos evitaban la muerte de los cardiomiocitos por estrés celular sin verse afectada la respiración mitocondrial por el tratamiento. Este hecho pone de

manifiesto la posibilidad que ofrecen los tratamientos basados en CORM comparados con el CO gaseoso [Zobi, (2013)].

Actualmente, este campo de estudio se ha convertido en una estrategia importante en cuanto al diseño y desarrollo de agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer. Se sabe que existen complejos, como es el *fac*-[Re(CO)₃(pbt)(PPh₃)]·(CF₃SO₃), que aun administrándose por vía intravenosa pasan fácilmente a los tejidos tumorales debido a la permeabilidad de éstos acumulándose en ellos para posteriormente desencadenar la liberación de CO con luz pudiendo llegar a ser beneficiosos para dicho tratamiento [Chakraborty, (2015)].

1.4. Importancia biológica de las pteridinas

Las pteridinas son unos de los heterociclos nitrogenados más importantes de la Bioquímica y de la Química Clínica. Se conocen numerosas moléculas que derivan de ellas, así como su importancia en un gran número de reacciones bioquímicas formando parte del metabolismo de aminoácidos, síntesis de ácidos nucleicos y síntesis de neurotransmisores.

Las pteridinas forman parte del crecimiento y desarrollo de los organismos vivos y, además, hay estudios que señalan que un defecto en su síntesis puede ser el responsable de enfermedades comunes como son cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos cardiovasculares, enfermedades neurológicas, procesos autoinmunes y defectos de nacimiento [Ahmed *et al.*, (2014)].

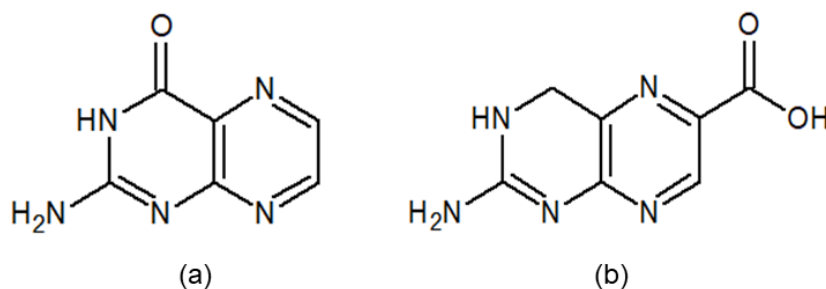


Figura 1.4. Estructura de la 2-amino-4-oxopteridina (a) y estructura de la 6-carboxipterina(II) (b).

Observando la estructura de las pteridinas naturales, se deduce que el núcleo principal de ellas es la 2-amino-4-oxopteridina (Figura 1.4), presentando en la posición seis del anillo de pirazina una cadena de tres o más carbonos.

En el contexto de la coordinación metálica, las enzimas mejor estudiadas son aquellas que contienen como factor un metal y una pterina especial que deriva de la 6-carboxipterina(II) (Figura 1.4).

Existen, numerosas publicaciones que relacionan los derivados de la pteridina con distintos iones metálicos. En particular, con el fragmento *fac*-[Re(CO)₃]⁺, podemos destacar complejos con los ligandos DLMACEM [Jiménez, *et al.* (2001)], DLMHz y DHzD (Figura 1.5) [Picón-Ferrer, *et al.* (2009)].

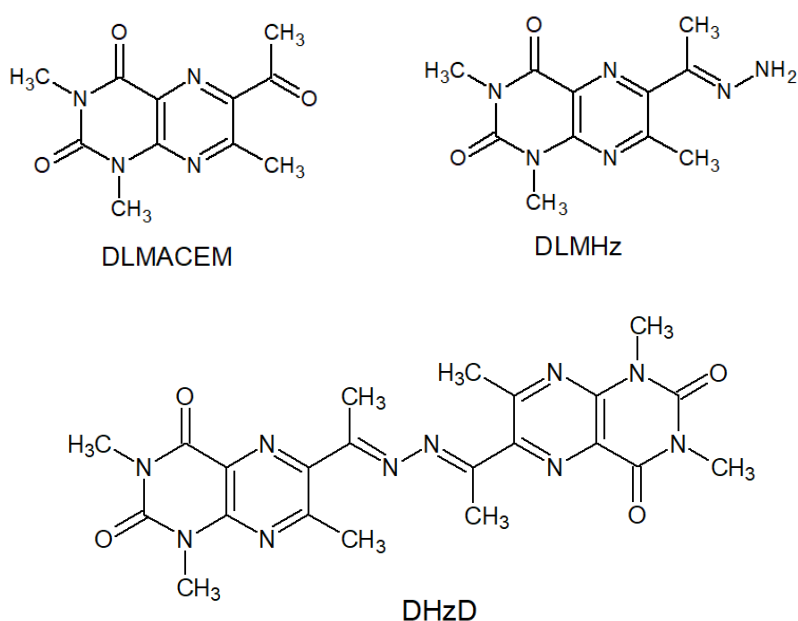


Figura 1.5. Estructura de los derivados de la pteridina usados como ligandos.

Para los compuestos con DLMACEM y DLMHz se han obtenido complejos mononucleares mientras que con el DHzD se pueden obtener complejos dinucleares (Figura 1.6 y 1.7).

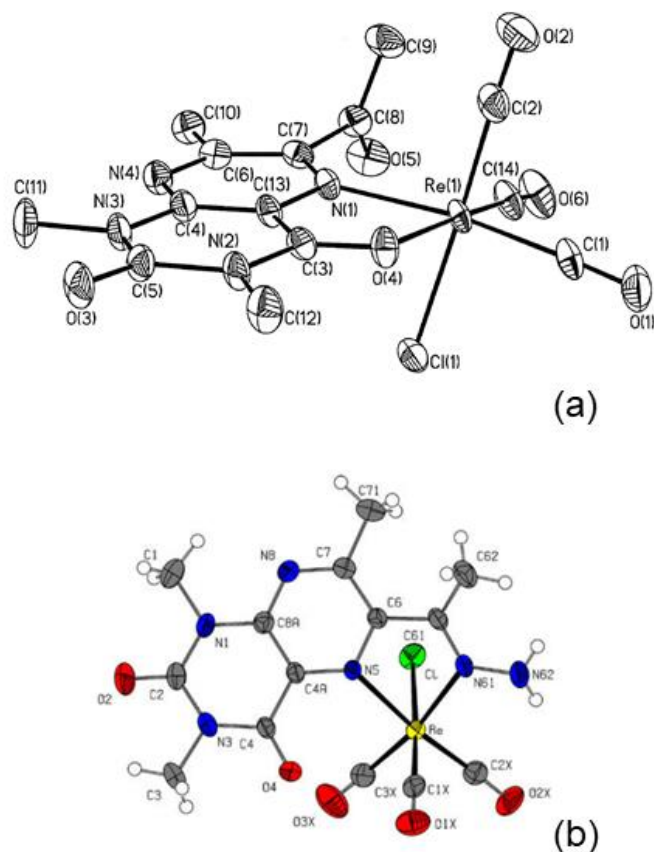


Figura 1.6. Estructura molecular de los complejos (6-ATML)-Re(CO)₃Cl·3C₆H₆ (Re-DLMACEM) (a) [Jiménez, *et al.* (2001)] y Re-DLMHz (b) [Picón-Ferrer, *et al.* (2009)].

En todos se observa un entorno octaédrico distorsionado para el ion metálico, con una disposición *fac*-tricarbonilrenio(I) en el que la esfera de coordinación se completa con iones cloruro y con un ligando orgánico unido a través de los átomos O4 y N5 de la pteridina. A modo de ejemplo, en la Figura 1.7, se recoge la estructura cristalina del complejo dinuclear, en la que se observa que al igual que los complejos mononucleares el ion metálico se une a la pteridina de manera bidentada (O4/N5).

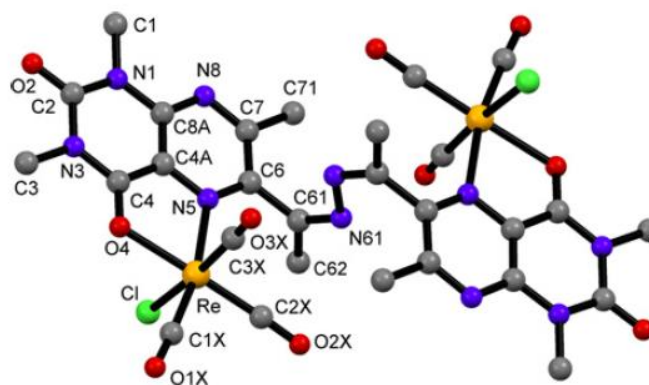


Figura 1.7. Estructura del complejo de Re-DH₂D [Jiménez *et al*, (2013)].

1.5. Antecedentes bibliográficos

Si consultamos la bibliografía podemos comprobar que el número de compuestos tricarbonilrenio es inmenso. Sin embargo, hasta ahora existen pocas investigaciones en las que se estudien las potenciales propiedades de liberación del monóxido de carbono y en las que además se utilizan ligandos análogos de biomoléculas.

Recientemente se han sintetizado CORMs basados en complejos de tricarbonilrenio(I) con dos derivados del uracilo sustituidos en la posición 5 del anillo (Figura 1.8), en los que, con el fin de modificar la capacidad liberadora de CO de los compuestos obtenidos, se ha utilizado cloruro, acetonitrilo o piridina para labilizar los enlaces M-CO.

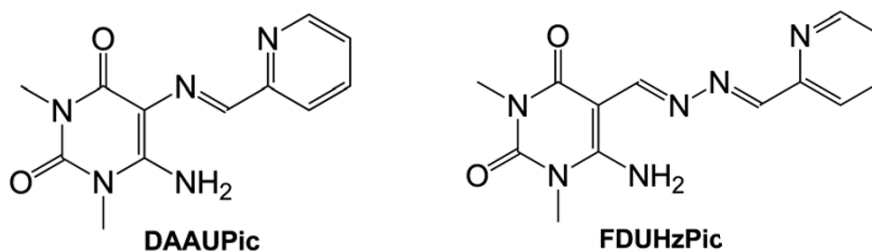


Figura 1.8. Esquema de los ligandos DAAUPic y FDUH₂Pic

En dicho estudio, se presentan dos tipos de compuestos, unos mononucleares y otros dinucleares en los que el ion renio(I) presenta una coordinación octaédrica con una disposición *fac*-tricarbonil, como es habitual en este tipo de complejos (Figura 1.9). La particularidad de estos compuestos es que los ligandos derivados de uracilo coordinan a través de los nitrógenos N1F y N52 del fragmento pyridin-2-*il*-metilenamina.

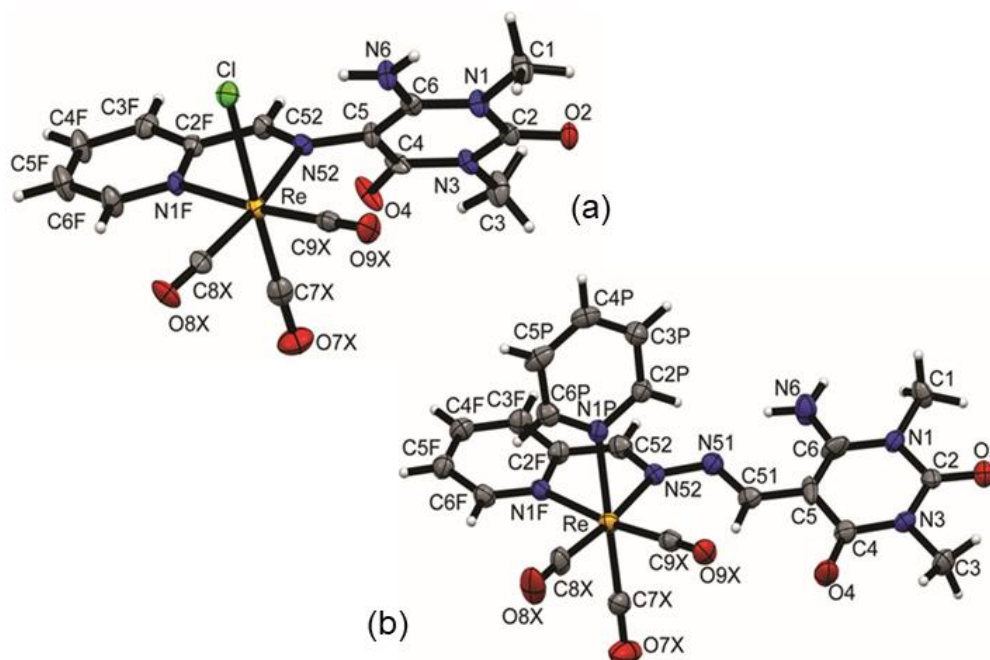


Figura 1.9. Estructura molecular de $[\text{ReCl}(\text{CO})_3(\text{DAAUPic})]$ (a) y $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{FDUHzPic})\text{py}]^+$ (b) [Jiménez *et al.* (2016)].

En el caso de los complejos mononucleares, la coordinación se produce tal y como hemos comentado (N1F-N52), mientras que solo los compuestos dinucleares usan la disponibilidad de coordinación del uracilo a través del O4-N51 o N6-N51 para unir el segundo centro metálico (Figura 1.10).

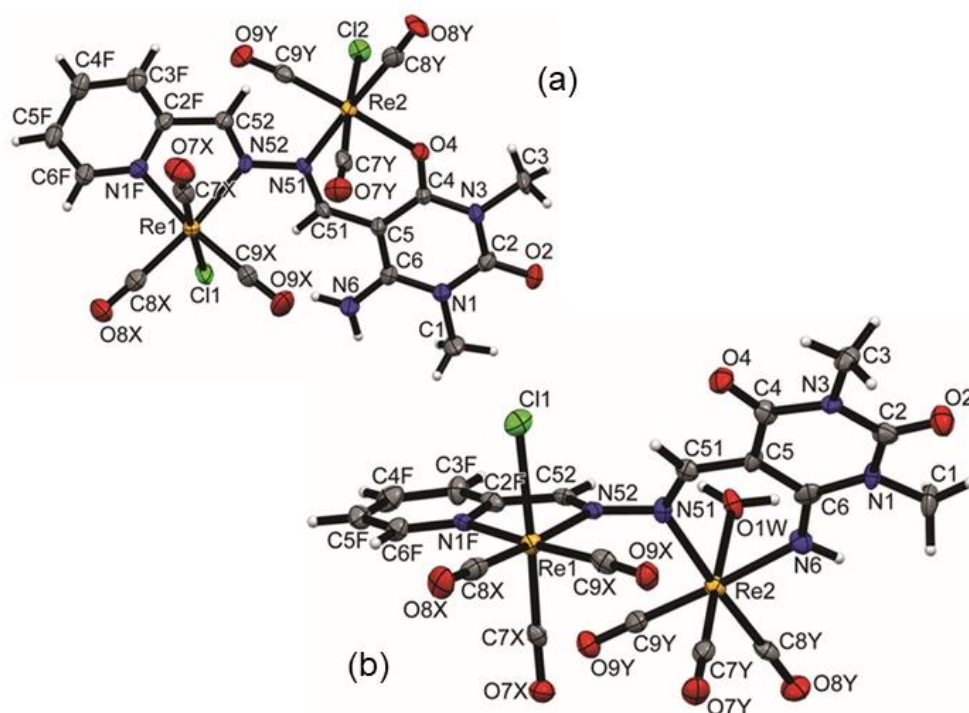


Figura 1.10. Diagrama ORTEP para los complejos $[\text{Re}_2\text{Cl}_2(\text{CO})_6(\text{FDUHzPic})]$ (a) y $[\text{Re}_2\text{Cl}(\text{CO})_6(\text{FDUHzPicH-1})(\text{H}_2\text{O})]$ (b) [Jiménez *et al.* (2016)].

Además, se llevó a cabo un estudio para determinar la capacidad de liberación de estos complejos mediante reacción con la mioglobina en el que los resultados revelaron que los complejos mononucleares y sus análogos binucleares son capaces de liberar CO de forma moderada, siendo en los dinucleares más efectiva que en los mononucleares [Jiménez *et al.* (2016)].

2. OBJETIVOS

En el Reglamento para la realización de los Trabajos Fin de Grado de la Facultad de Ciencias Experimentales de la Universidad de Jaén, (art. 2, 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.

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 un ligando derivado de pteridina así como del complejo de tricarbonilrenio(I) con dicho ligando, ya que potencialmente, podría ser utilizado como molécula liberadora de monóxido de carbono (CORMs).

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.

Las tareas experimentales realizadas se pueden resumir en:

1. Sintetizar el ligando que se va a utilizar, denominado, DLMHzDPy.
2. Caracterizar estructuralmente dicho ligando.
3. Preparar y caracterizar el compuesto de coordinación utilizando $[\text{Re}(\text{CO})_5\text{Cl}]$.
4. Caracterizar los compuestos obtenidos mediante la utilización de las siguientes técnicas analíticas y espectroscópicas:
 - Análisis elemental
 - Espectrometría de masas
 - Espectroscopía infrarroja (KBr)
 - RMN de ^1H , ^{13}C , DEPT135, HMQC y HMBC en CDCl_3 .
 - Difracción de Rayos-X.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Instrumentación

La determinación del contenido de 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 , ^{13}C -DEPT135, HSQC y HMBC han sido registrados en un equipo BRUKER Avance 400 (CICT-UJA) utilizándose como disolvente CDCl_3 .

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 HPLC Agilent 1100 (CICT-UJA).

Los espectros de absorción en la zona de 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).

La determinación mediante difracción de rayos X se ha llevado a cabo con un equipo D8 VENTURE de Bruker (CICT-UJA).

3.2. Materiales

En este apartado se procederá a exponer los productos y disolventes utilizados para la síntesis de los ligandos y complejos.

Reactivos

DLMACEM	*
Hidracina	Alfa aesar
DLMHz	*
Dipiridilcetona	Sigma aldrich
$\text{Re}(\text{CO})_5\text{Cl}$] (98%)	ABCR GmbH&Co. KG

*Sintetizados en el laboratorio.

Ácido acético (100%)	VWR
Acetonitrilo	VWR
Etanol absoluto	VWR
Tolueno (CG)	Scharlau
Etanol	VWR
Éter dietílico	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 que se encuentra disponible en los laboratorios del Departamento de Química Inorgánica y Orgánica de la Universidad de Jaén.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este capítulo, se va a exponer la síntesis y caracterización del ligando empleado en el presente trabajo, así como del complejo obtenido con dicho ligando.

4.1. Ligando

4.1.1. Síntesis

La síntesis del ligando 6-[(1*E*)-*N*-(dipiridin-2-ilmetileno)etanohidrazonoil]-1,3,7-trimetilpteridina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (DLMHzDPy) se lleva a cabo en tres etapas. En la primera etapa, se realiza la síntesis del 6-acetil-1,3,7-trimetilunazina (DLMACEM), utilizando para ello la síntesis de Timmis, que consiste en una ciclocondensación [4+2] entre 6-amino-5-nitrosopirimidinas y compuestos 1,3-dicarbonílicos (Figura 4.1) [Jiménez, *et al.* (2001)].

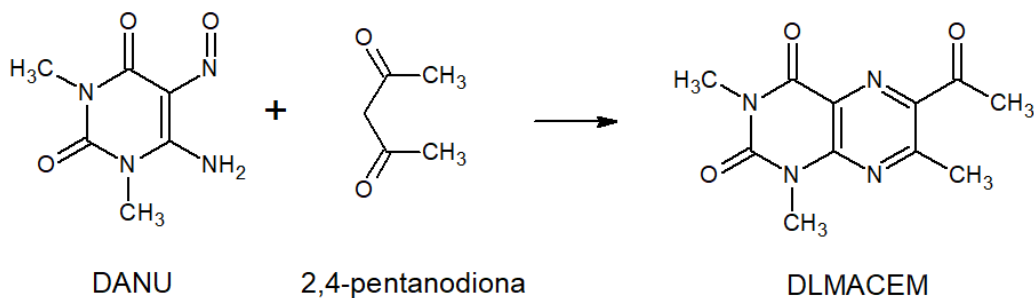


Figura 4.1. Esquema de síntesis de DLMACEM.

Una vez obtenido y caracterizado el ligando DLMACEM, se toman 10 mmol del mismo y se hace reaccionar con 40 mmol de hidrazina a reflujo durante 24 horas usando acetonitrilo como disolvente (40 mL) y unas gotas de ácido acético como catalizador (Figura 4.2).

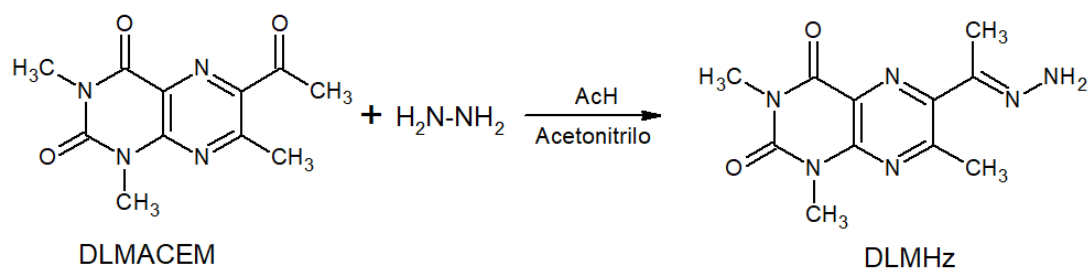


Figura 4.2. Esquema de síntesis del ligando DLMHz.

De esta forma se obtiene el producto denominado DLMHz (Figura 4.2) que se caracteriza mediante IR y se compara con datos bibliográficos que nos permiten confirmar su obtención.

El producto final se obtiene haciendo reaccionar en cantidades estequiométricas el compuesto DLMHz con dipiridilcetona en etanol (40 mL) y unas gotas de ácido acético a reflujo durante 24 horas (Figura 4.3).

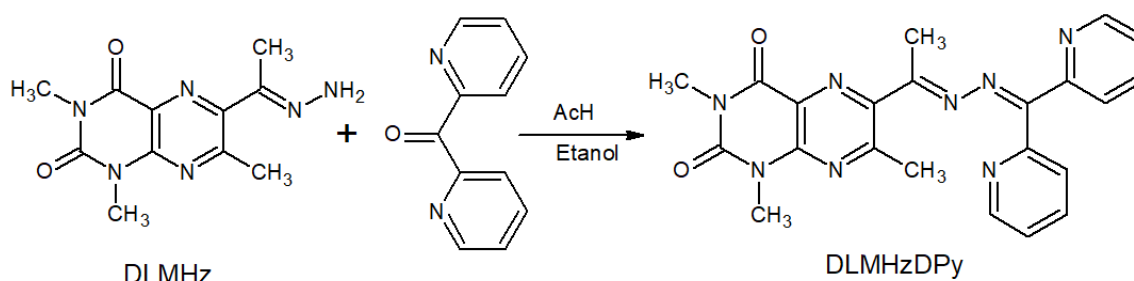


Figura 4.3. Esquema de síntesis del DLMHzDPy.

Los resultados analíticos del ligando 6-[(1E)-N-(dipiridin-2-ilmetileno)etanohidrazonoil]-1,3,7-trimetilpteridina-2,4(1H,3H)-diona (DLMHzDPy) se recogen en la siguiente tabla:

Tabla 4.1. Datos analíticos del ligando DLMHzDPy.

Compuesto	Fórmula	M (g/mol)	%C	%H	%N	Color
DLMHzDPy·1/2H ₂ O	C ₂₂ H ₂₁ N ₈ O _{2.5}	428.46	61.04 (61.40)	4.92 (4.84)	26,21 (25.61)	Amarillo

*valores calculados entre paréntesis

4.1.2. Espectroscopia de masas

En la figura 4.4 se recoge el espectro de masas y las fragmentaciones más significativas de ligando DLMHzDPy en la figura 4.5.

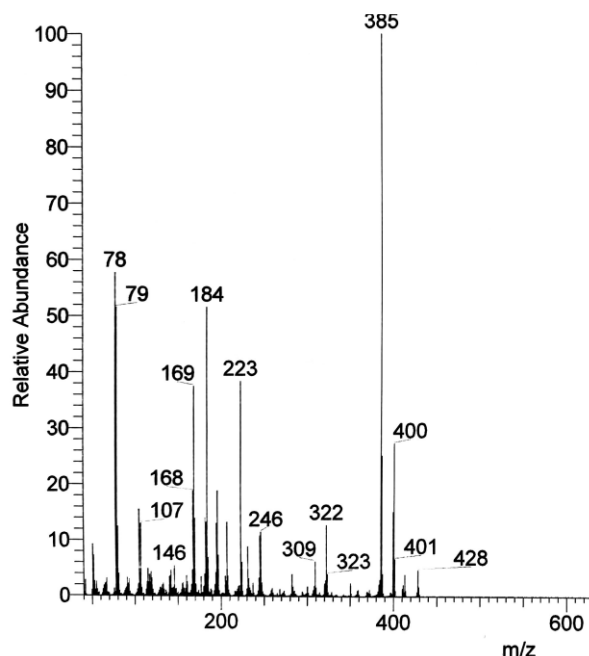


Figura 4.4. Espectro de masas del ligando DLMHzDPy.

En el espectro se puede observar que el pico molecular es detectable, aunque de baja intensidad y se encuentra a un valor de $m/z=428$, que coincide con el peso molecular del ligando. A $m/z=400$ aparece un pico de intensidad media que podría corresponder con la pérdida de $-CO$. A continuación, se observa el pico base a $m/z=385$ que se corresponde con la pérdida de un grupo metilo. Tanto el $-CO$ como el $-CH_3$ que se pierden en estos procesos corresponden a grupos de la parte pteridínica (Figura 4.5). A m/z inferiores a 385 podemos observar las fragmentaciones que se producen en las dos partes en

las que se rompe la molécula (pteridina y cadena lateral). De esta forma, podemos asignar los picos de m/z 223, 196, 184, 168 y 78 a las distintas fragmentaciones que sufre la cadena lateral, mientras que los picos a $m/z=162$ y 105 se pueden asociar a los fragmentos que suelen producirse en derivados de la pteridina.

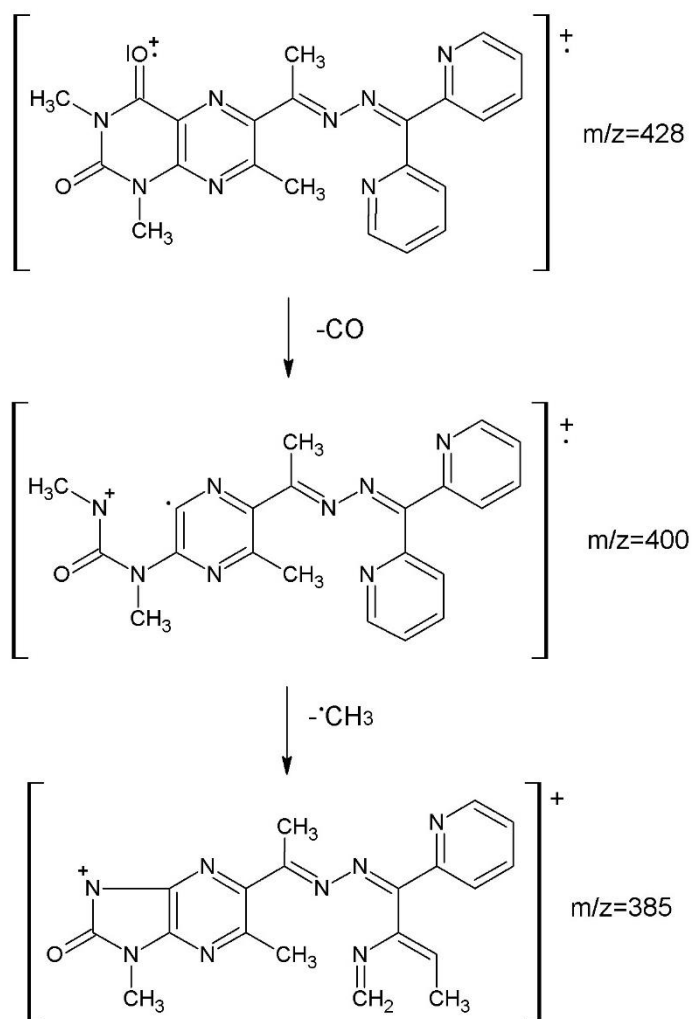


Figura 4.5. Esquema de las fragmentaciones más significativas del DLMHzDPy.

4.1.3. Espectros de IR y RMN

Las bandas más significativas encontradas en el espectro infrarrojo del ligando DLMHzDPy (Figura 4.6) correspondientes a vibraciones de grupos que potencialmente pueden intervenir en el posterior proceso de coordinación al metal, se recogen en la Tabla 4.2.

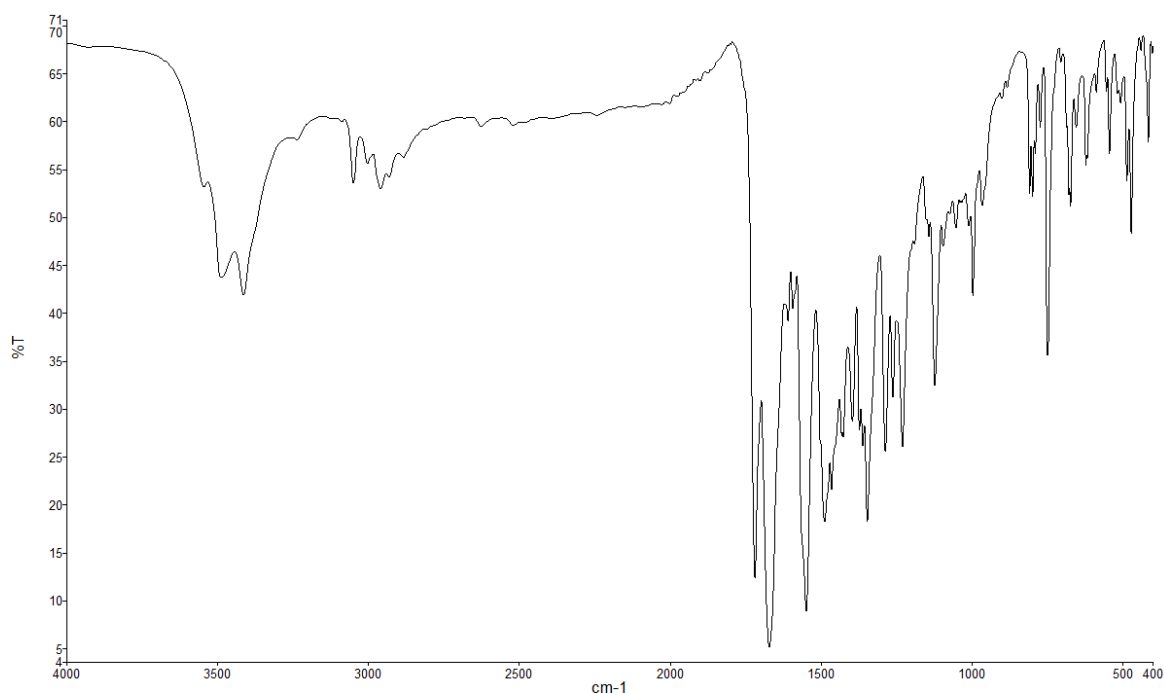


Figura 4.6. Espectro infrarrojo del ligando DLMHzDPy.

Tabla 4.2. Asignación de bandas más significativas del espectro de IR de ligando DLMHzDPy.

Bandas	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}=\text{C}) + \nu(\text{C}-\text{N})$	$\nu(\text{C}=\text{C})$
Frecuencia (cm^{-1})	1717, 1672	1552	1454, 1261	1491

El espectro infrarrojo exhibe una banda ancha comprendida entre 3400 y 3600 cm^{-1} que corresponde a la vibración de tensión del agua. En el rango de longitudes de onda 2900 y 3100 cm^{-1} aparecen las bandas correspondientes a las vibraciones $\nu(\text{C}-\text{H})$ de los grupos $\text{N}-\text{CH}_3$ y $=\text{C}-\text{H}$.

A 1717 y 1672 cm^{-1} aparecen dos bandas que pueden asignarse a la vibración de los grupos carbonilo de los anillos pteridínicos. La señal que aparece a mayor valor de número de onda corresponde a la vibración $\nu(\text{C}2=\text{O})$ mientras que la segunda y más intensa puede ser asignada a la vibración $\nu(\text{C}4=\text{O})$, tal y como se recoge en la bibliografía [Linares-Ordoñez, 2007].

La frecuencia de estiramiento del enlace $\text{C}=\text{N}$ de los anillos de pirazina aparece a 1552 cm^{-1} y las dos bandas a 1454 y 1261 cm^{-1} se pueden asignar al

acoplamiento de las vibraciones $\nu(\text{C}=\text{C}) + \nu(\text{C}-\text{N})$ del mismo [Illán-Cabeza, *et al.* (2016)].

Las vibraciones de los enlaces $\text{C}=\text{C}$ pueden asignarse a la banda a 1491 cm^{-1} y, por último, la banda a 751 cm^{-1} correspondiente a la presencia de los anillos aromáticos de la dipiridilcetona [Nakamoto, (2009)].

El estudio y caracterización del ligando se completa con los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C , DEPT135, HSQC y HMBC (Figuras 4.8.- 4.9.). La comparación de los espectros obtenidos con los datos existentes en bibliografía [Jiménez-Pulido, *et al.* (2001)] ha permitido realizar la asignación de las señales obtenidas.

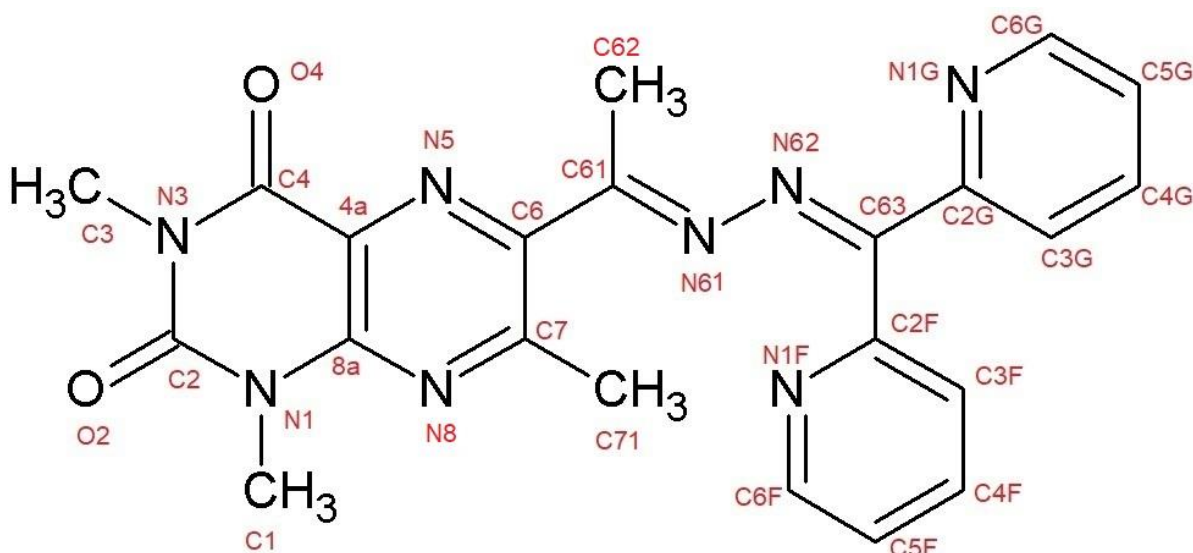
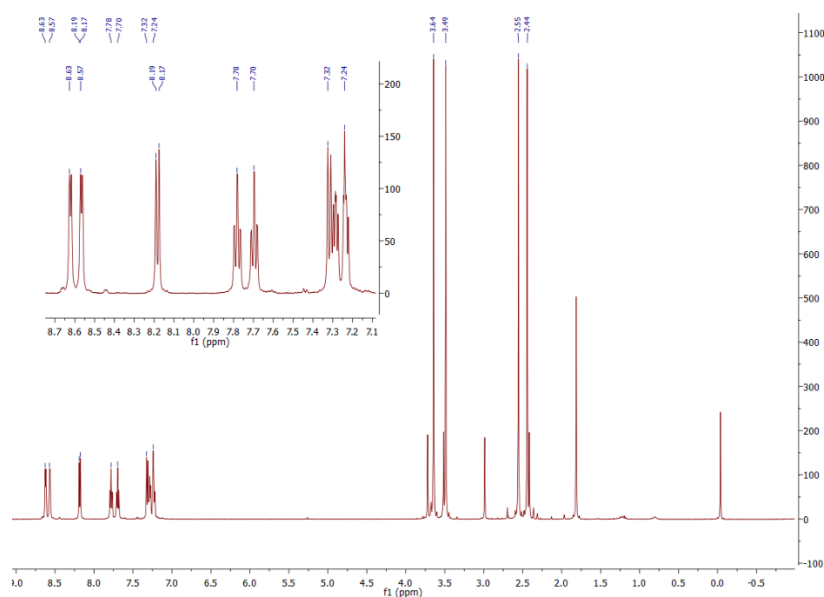
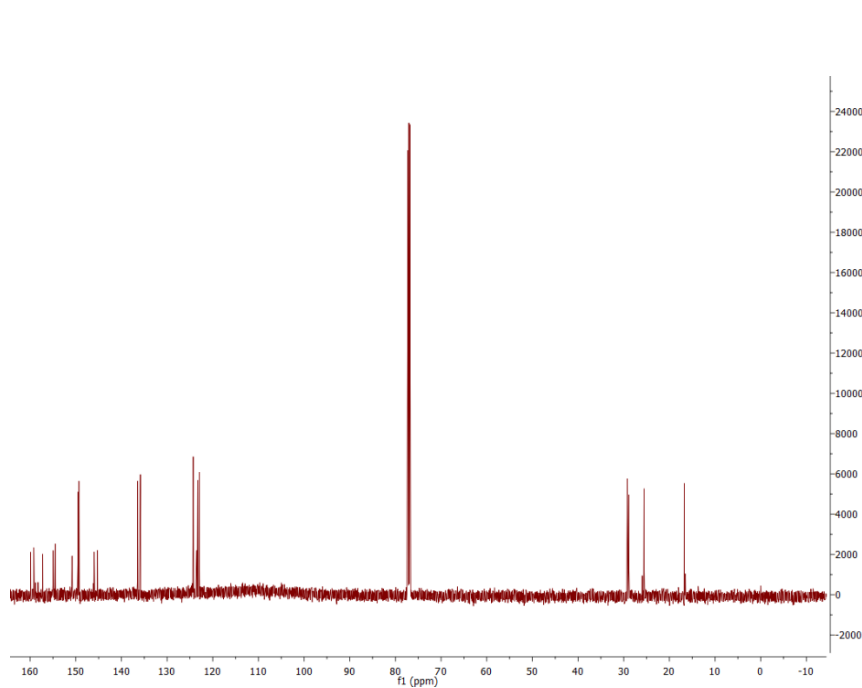


Figura 4.7. Esquema de numeración de los átomos del ligando DLMHzDPy.



¹H-RMN

C71	2.44 (s)
C62	2.55 (s)
C3	3.49 (s)
C1	3.64 (s)
C5F/G	7.24, 7.32 (m)
C4F/G	7.70, 7.78 (t)
C3F/G	8.17, 8.19 (s)
C6F/G	8.57, 8.63 (d)



¹³C-RMN

C62*	16.76
C71*	25.54
C3*	28.89
C1*	29.20
C5F/G*	122.93; 123.29
C4a	123.52
C3F/G*	124.24, 124.27
C4F/G*	135.84, 136.45
C6	145.27
C8a	146.96
C6F/G*	149.30, 149.50
C2	150.80
C2F/G	154.49, 154.94
C63	157.25
C61	159.09
C7	159.19
C4	159.89

*Señales positivas en DEPT

Figura 4.8. Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del ligando DLMHzDPy en CDCl₃.

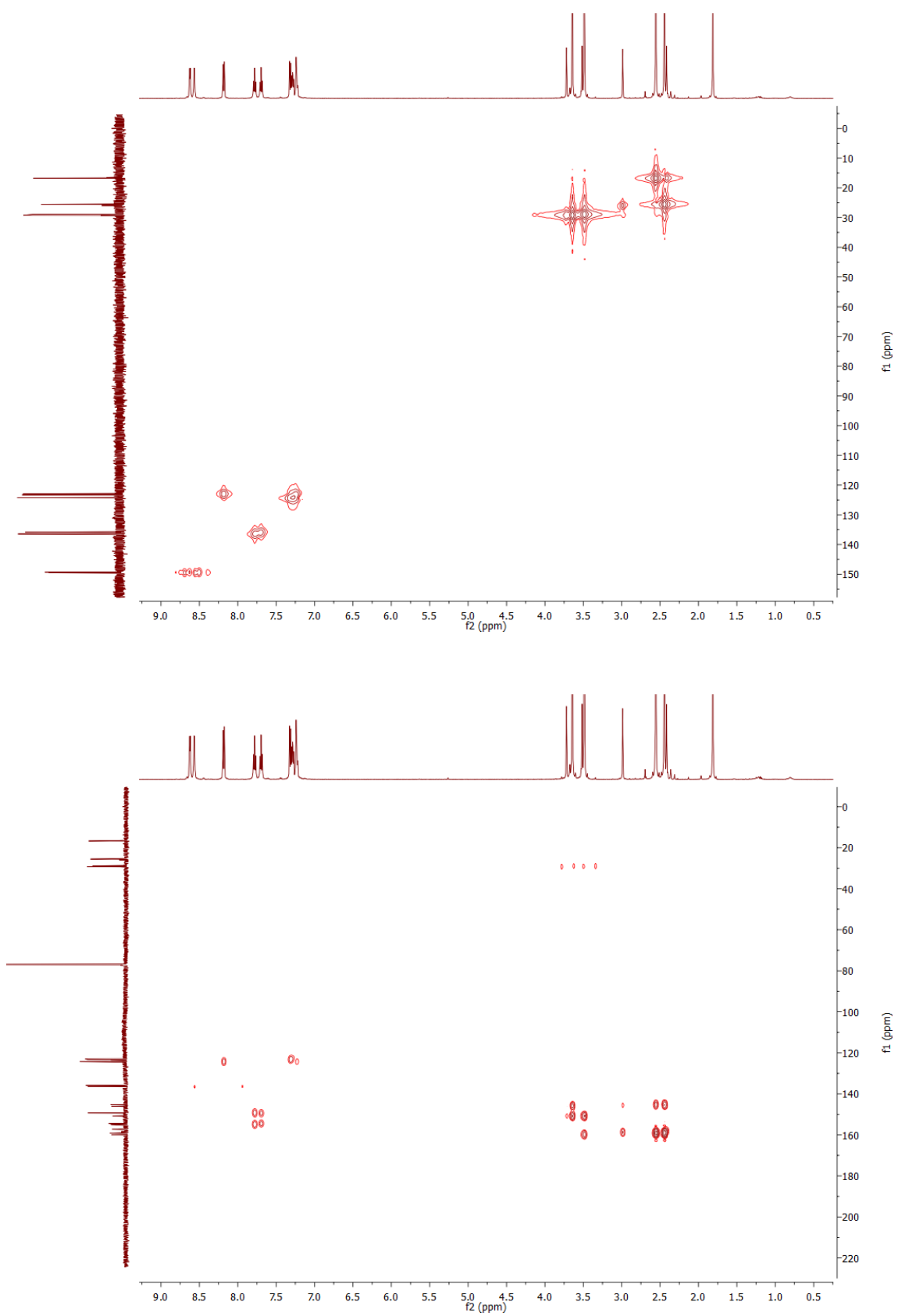


Figura 4.9. Espectros de RMN de HMQC y HMBC del ligando DLMHzDPy en CDCl₃.

4.2. Los complejos

Una vez sintetizado y caracterizado el ligando, se procedió a la síntesis del complejo.

4.2.1. Síntesis

La síntesis del complejo se llevó a cabo haciendo reaccionar 0.5 mmol de la sal de renio, $[\text{Re}(\text{CO})_5\text{Cl}]$, con la cantidad estequiométrica necesaria del ligando en ca. 20 mL de disolvente. La mezcla se puso a refluxo con agitación durante 24 horas, después de lo cual se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido obtenido se filtró a vacío y se lavó con éter.

Con el fin de estudiar la influencia del disolvente, tanto en la síntesis de estructuras distintas como en los rendimientos de la reacción, se utilizó acetonitrilo, tolueno y etanol obteniéndose los complejos 1, 2 y 3, respectivamente.

Los datos obtenidos del análisis elemental se han recogido en la tabla 4.3. Dichos datos indican que los tres complejos presentan la misma composición en la estructura compleja, pero en el caso del compuesto 1, además aparecen dos moléculas de acetonitrilo fuera de la esfera de coordinación

Tabla 4.3. Datos analíticos del complejo obtenido.

Código	Compuesto	Fórmula	M (g/mol)	%C	%H	%N
1	$[\text{Re}(\text{DLMHzDPy})(\text{CO})_3\text{Cl}] \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$	$\text{ReC}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_{10}\text{O}_5\text{Cl}$	816.24	42.80 (42.67)	2.94 (3.21)	18.01 (17.16)
2	$[\text{Re}(\text{DLMHzDPy})(\text{CO})_3\text{Cl}]$	$\text{ReC}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_5\text{Cl}$	734.12	40.8 (40.9)	2.89 (2.75)	14.86 (15.26)
3	$[\text{Re}(\text{DLMHzDPy})(\text{CO})_3\text{Cl}]$	$\text{ReC}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_5\text{Cl}$	734.12	40.7 (40.9)	3.05 (2.75)	14.88 (15.26)

*valores calculados entre paréntesis

A la vista de los datos obtenidos y teniendo en cuenta que los complejos son iguales, los espectros recogidos en la presente memoria corresponden al compuesto 2.

4.2.2. Espectroscopia de masas

En la figura 4.10 se recoge el espectro de masas del complejo $[\text{Re}(\text{DLMHzDPy})(\text{CO})_3\text{Cl}]$, así como las fragmentaciones más significativas del mismo en la Figura 4.11.

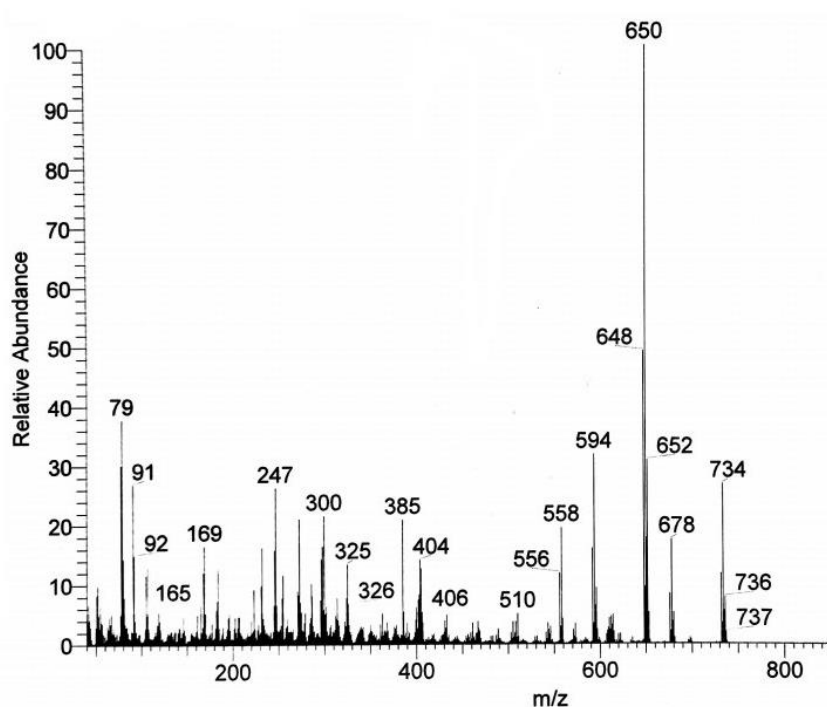


Figura 4.10. Espectro de masas del complejo $[\text{Re}(\text{DLMHzDPy})(\text{CO})_3\text{Cl}]$.

En el espectro se puede observar que el pico molecular de complejo $[\text{Re}(\text{DLMHzDPy})(\text{CO})_3\text{Cl}]$ es detectable y se encuentra a un valor de $m/z=734$, coincidiendo con el peso molecular del complejo.

A $m/z=678$ aparece un pico de intensidad media que podría corresponder a la pérdida de dos CO. A continuación, se observa un pico de notable intensidad a $m/z=650$, que corresponde a la pérdida del tercer del CO como se observa en el esquema (Figura 4.11).

El resto de las fragmentaciones se deben fundamentalmente a rupturas y reagrupamientos producidos en el ligando.

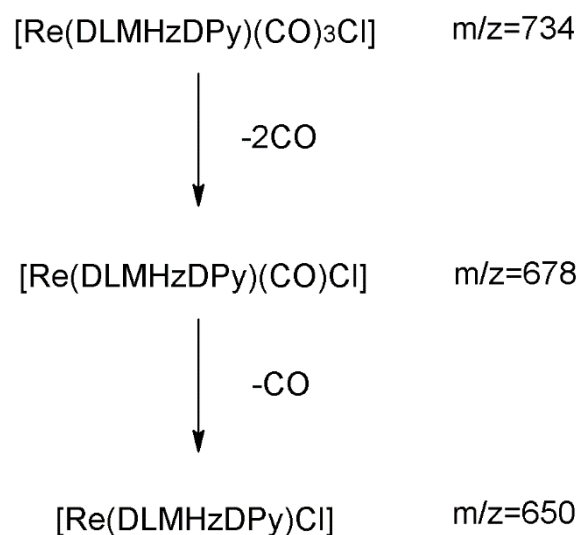


Figura 4.11. Esquema de fragmentaciones más significativas del $[\text{Re}(\text{DLMHzDPy})(\text{CO})_3\text{Cl}]$.

4.2.3. Espectros de IR y RMN

En la figura 4.12 aparece el espectro IR del complejo $[\text{Re}(\text{DLMHzDPy})(\text{CO})_3\text{Cl}]$. Las bandas más significativas encontradas en el espectro correspondientes a vibraciones de grupos que potencialmente intervienen en el proceso de coordinación al metal se recogen en la Tabla 4.4.

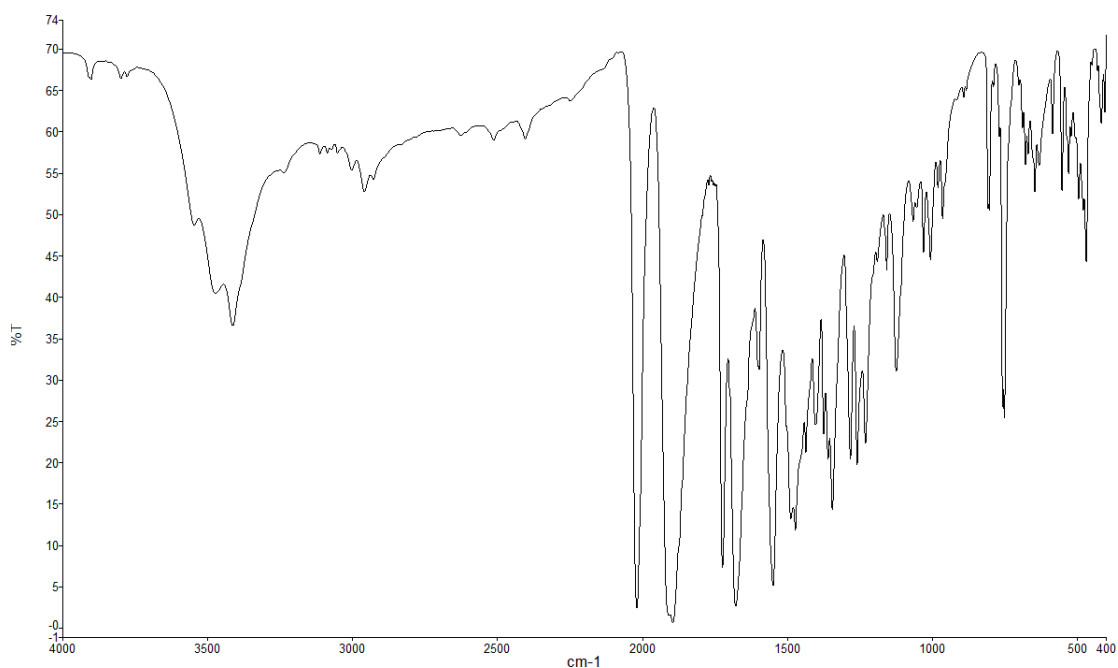


Figura 4.12. Espectro de infrarrojo del complejo $[\text{Re}(\text{DLMHzDPy})(\text{CO})_3\text{Cl}]$.

Tabla 4.4. Asignación de bandas más significativas del espectro de IR del complejo.

Bandas	$\nu(\text{C}\equiv\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}=\text{C}) + \nu(\text{C}-\text{N})$	$\nu(\text{C}=\text{C})$
Frecuencia (cm^{-1})	1895, 1908, 2019	1724, 1678	1549	1438, 1259	1488

En el rango de longitudes de onda 2900 y 3100 cm^{-1} aparecen las bandas correspondientes a las vibraciones $\nu(\text{C}-\text{H})$ de los grupos $\text{N}-\text{CH}_3$ y $=\text{C}-\text{H}$.

A 1895, 1908 y 2019 cm^{-1} aparecen las bandas de que se asignan a la vibración $\nu(\text{C}\equiv\text{O})$ de los grupos carbonilo coordinados al metal. Dichas bandas se corresponden con los desplazamientos de una agrupación *fac*-tricarbonil, usual en los complejos de renio (I) [Nakamoto, (2009)].

A 1724 y 1678 cm^{-1} aparecen dos bandas que pueden asignarse a la vibración de los grupos carbonilo $\nu(\text{C}2=\text{O})$ y $\nu(\text{C}4=\text{O})$ de los anillos pteridínicos. Dichas bandas no sufren desplazamiento respecto a las encontradas en el espectro IR del ligando, lo que indica que la coordinación no se produce a través del O4, tal y como sucede en ligandos derivados de la pteridina análogos en los que dicha banda sufre un desplazamiento de hasta ca. 20 cm^{-1} debido a la coordinación. [Jiménez-Pulido, *et al.* (2008)].

La frecuencia de estiramiento del enlace $\text{C}=\text{N}$ de los anillos de pirazina aparece a 1549 cm^{-1} y las dos bandas a 1435 y 1259 cm^{-1} se pueden asignar al acoplamiento de las vibraciones $\nu(\text{C}=\text{C}) + \nu(\text{C}-\text{N})$ del mismo [Illán-Cabeza, *et al.* (2016)].

Las señales debidas a la presencia de anillos de piridina aparecen en el ligando a 799, 751 y 669 cm^{-1} . En los complejos y debido a la coordinación, las bandas a 799 y 669 cm^{-1} disminuyendo su intensidad apreciablemente [Nakamoto, 2009].

El estudio y caracterización del complejo se completa con los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C , DEPT135, HSQC y HMBC (Figuras 4.13 y 4.14). Los espectros de ^{13}C y DEPT135 del complejo no nos indican claramente las señales de los carbonos presentes. En la tabla 4.5 se han

recogido los valores de dichas señales obtenidas a partir de los bidimensionales (HMBC y HSQC), así como, de las que aparecen y son fácilmente asignables de los espectros. La comparación de los espectros obtenidos con los datos experimentales del ligando ha permitido realizar la asignación de las señales obtenidas.

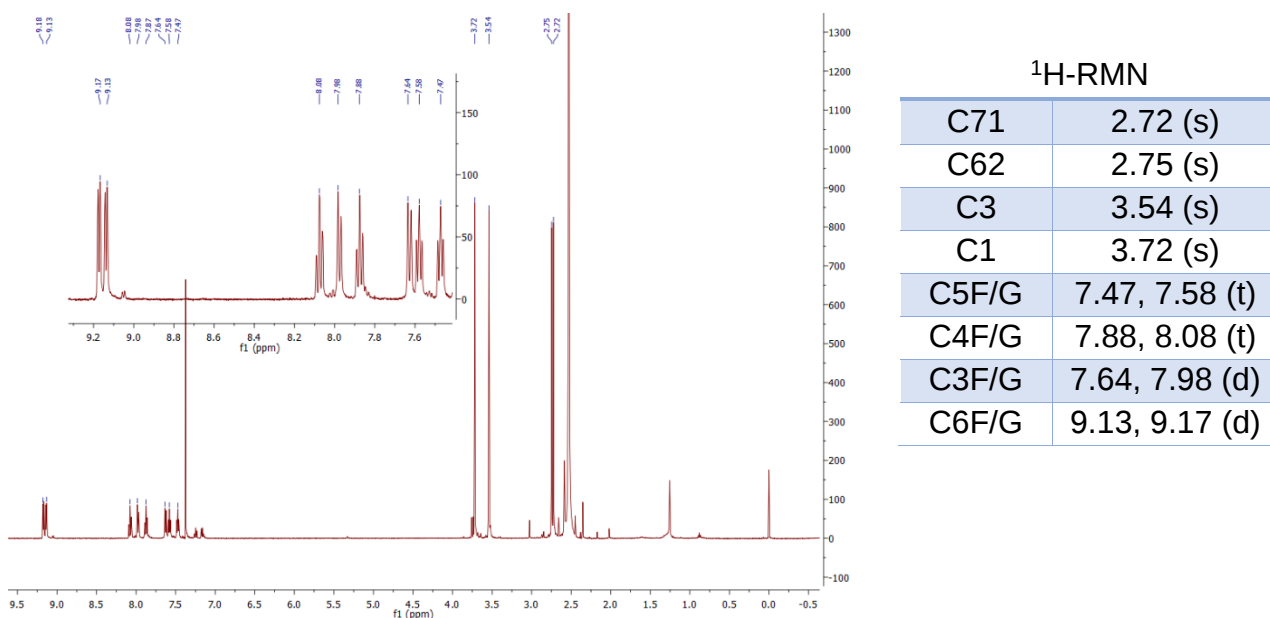


Figura 4.13. Espectro de RMN de ¹H del compuesto [Re(DLMHzDPy)(CO)₃Cl].

Tabla 4.5. Asignación de los desplazamientos de los átomos de carbono

¹³ C-RMN			
C62*	17.43	C6	144.09
C71*	25.43	C8a	144.89
C3*	28.83	C6F/G*	150.54, 150.57
C1*	29.26	C2	151.10
C5F/G*	123.84, 124.47	C2F/G	154.85, 155.36
C4a	124.83	C61	158.67
C3F/G*	124.84, 125.15	C7	159.44
C4F/G*	138.19, 139.70	C4	166.51

*Señales positivas en DEPT-135

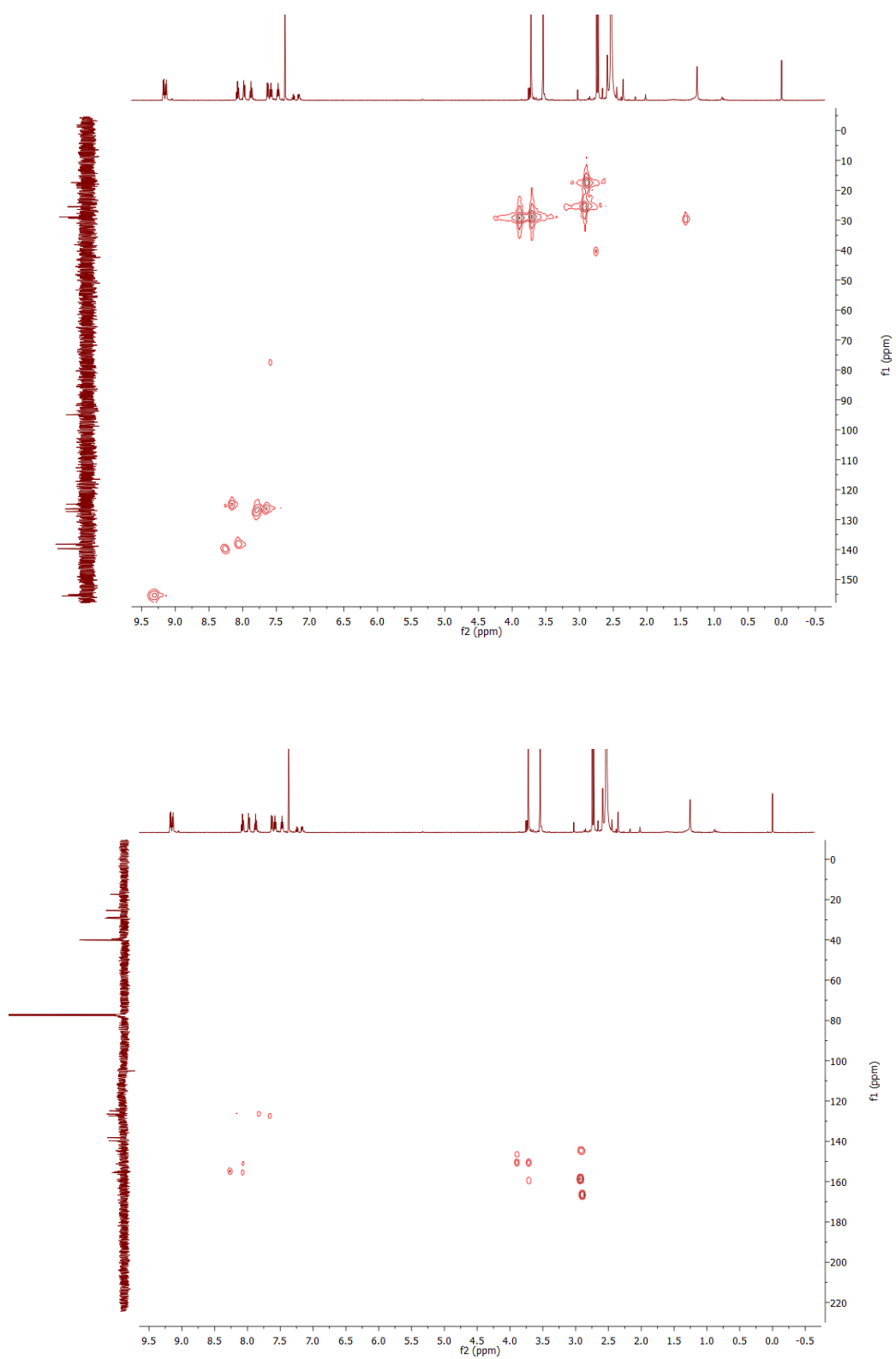


Figura 4.14. Espectros de RMN de HMQC y HMBC del compuesto $[\text{Re}(\text{DLMHzDPy})(\text{CO})_3\text{Cl}]$.

4.3. Estructura cristalina del ligando DLMHzDPy y del complejo [Re(CO)₃(DLMHzDPy)Cl]·2CH₃CN

Se ha determinado mediante difracción de rayos X la estructura cristalina tanto del ligando como del complejo obtenidos en la presente memoria. Los monocristales se obtuvieron a partir de la evaporación lenta de las disoluciones en las que han sido sintetizados. La estructura molecular del ligando se muestra en la figura 4.15.

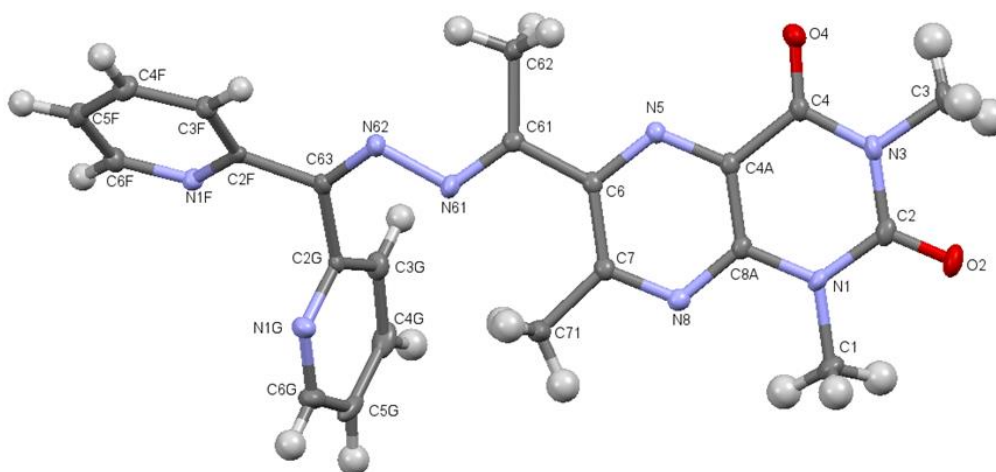


Figura 4.15. Estructura molecular del ligando DLMHzDPy.

Las distancias y ángulos de enlace más relevantes encontradas en el ligando se hallan recogidas en la tabla 4.6.

Tabla 4.6. Distancias, ángulos y torsiones más significativas del ligando DLMHzDPy

Distancias (Å)		Ángulos (°)	
N61-N62	1.399	C2F-C63-C2G	115.72
N62-N63	1.280	N61-N62-C63	111.59
N1F-C6F	1.332	C61-N61-N62	115.50
N1F-C2F	1.345	N61-C61-C6	116.37
N1G-C6G	1.329	C6-C61-C62	117.60
N1G-C2G	1.340		
Torsiones (°)			
N61-N62-C63-C2G	-2.64	N1F-C2F-C63-N62	-5.15
N61-N62-C63-C2F	174.35	N1G-C2G-C63-N62	-58.45
N62-C63-C2G-N1G	107.47	N62-C63-C2F-N1F	157.15
N62-C63-C2G-C3G	-74.81	N62-C63-C2F-C3F	-26.00

A la vista de los datos obtenidos, la geometría del resto pteridínico es similar a la encontrada para otros derivados de lumazina [Jiménez-Pulido, (2013)], en las que los dos anillos de la lumazina son prácticamente coplanares con ángulos diedros en torno a 3°. Por otro lado, el ángulo entre el plano formado por los átomos de la cadena situada en posición 6 y la pteridina es de 1.44°. Los anillos de piridina unidos al carbono C63 están a 79° uno respecto del otro.

Las distancias C-O para el grupo carbonilo en posición 2 (1.211 Å) y en posición 4 (1.210 Å) son prácticamente iguales. La distancia N61-N62 (1.399 Å) es menor de 1.44 Å aceptada como típica para un enlace simple y similar a la encontrada en compuestos análogos [Picón-Ferrer, (2009)].

En la figura 4.16 se recoge la estructura del complejo [Re(CO)₃(DLMHzDPy)Cl]. Las distancias y ángulos de enlace más relevantes encontradas en el complejo se hallan recogidas en la tabla 4.7.

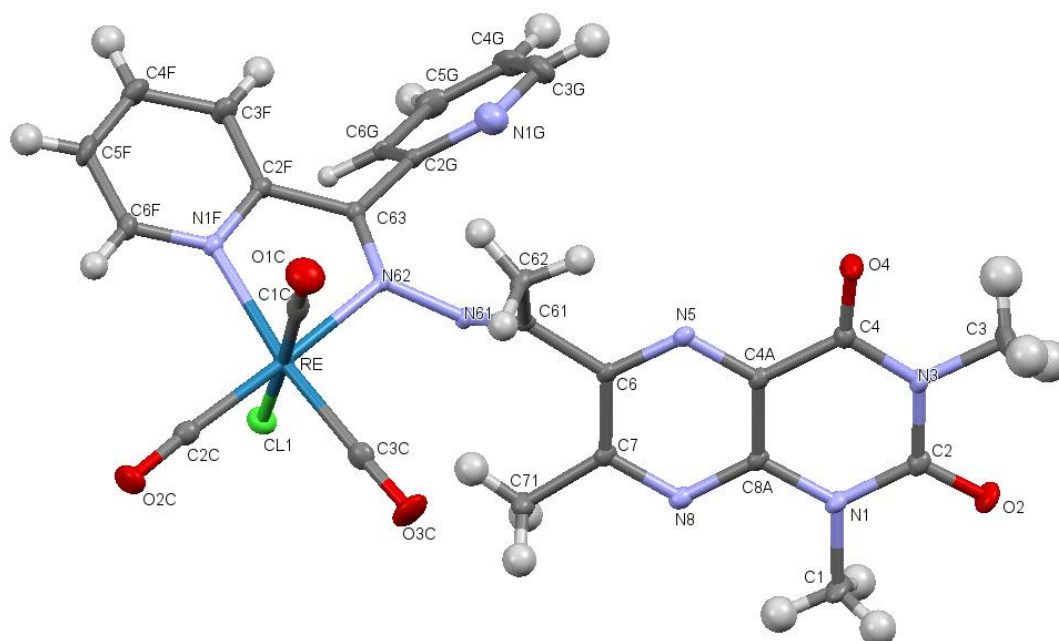


Figura 4.16. Estructura del complejo [Re(CO)₃(DLMHzDPy)Cl].

La estructura presenta unidades monoméricas en las que el entorno del ión metálico está formado por un ligando actuando de manera bidentada, tres grupos carbonilo y un átomo de cloro presentando una geometría octaédrica con una disposición *fac*-tricarbonil. El ligando orgánico se haya unido a través de los

átomos N1F (2.171 Å) de uno de los anillos de piridina y el átomo N62 (2.175 Å) de la cadena lateral. El poliedro de coordinación en torno al ión metálico se encuentra distorsionado, y parece estar elongado según el eje Cl-Re-C1C. Las distancias de los enlaces Re-CO se encuentran en el rango comprendido entre 1.910 y 1.938 Å, siendo comparables a las encontradas en otros complejos análogos con la disposición *fac*-tricarbonil renio(I) [Nakamoto, (2009); Jiménez-Pulido, (2016)].

Tabla 4.7. Distancias, ángulos y torsiones más significativas del ligando [Re(CO)₃(DLMHzDPy)Cl].

Distancias (Å)		Ángulos (°)	
Re-Cl	2.471	C1C-Re-N1F	90.80
Re-C1C	1.938	C1C-Re-N62	96.69
Re-C2C	1.927	C1C-Re-C2C	90.78
Re-C3C	1.910	C1C-Re-C3C	83.53
Re-N1F	2.171	Cl-Re-N1F	85.06
Re-N62	2.175	Cl-Re-N62	81.29
N61-N62	1.404	Cl-Re-C2C	90.94
N62-N63	1.292	Cl-Re-C3C	94.42
N1F-C6F	1.343	Cl-Re-C1C	175.76
N1F-C2F	1.360	N1F-Re-C2C	171.47
N1G-C6G	1.400	N62-Re-C3C	171.47
N1G-C2G	1.390	N62-Re-N1F	73.98
Torsiones (°)			
N61-N62-C63-C2G	-11.46	N62-C63-C2G-C3G	122.94
N61-N62-C63-C2F	167.59	N62-C63-C2F-N1F	-5.15
N62-C63-C2G-N1G	-58.45	N62-C63-C2F-C3F	174.25

Debido a la coordinación el ángulo entre los planos de los anillos de piridina pasa a ser de 120.22° y el de la cadena lateral y la pteridina es de 115.50°.

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 las principales conclusiones:

Primera: Tratando de aunar las propiedades biológicas de los derivados pteridínicos, y como paso previo a la síntesis de complejos, se ha sintetizado y caracterizado el ligando 6-[(1*E*)-*N*-(dipiridin-2-ilmetileno)etanohidrazonoil]-1,3,7-trimetilpteridina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (DLMHzDPy).

Segunda: Se ha llevado a cabo el estudio de la interacción de este ligando con la sal metálica de $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Cl}]$.

Tercera: A partir de estas experiencias, hasta ahora, sólo ha sido posible aislar y caracterizar estructuralmente mediante técnicas espectroscópicas y análisis elemental y difracción de rayos X, el complejo de renio cuya forma molecular es $[\text{Re}(\text{DLMHzDPy})(\text{CO})_3\text{Cl}]$.

Cuarta: El estudio mediante difracción de rayos X en monocristal del complejo, ha permitido constatar que la geometría alrededor del metal es la de un octaedro elongado según el eje Cl-Re-C1C y cuyos vértices están ocupados por los átomos N1F y N52 del ligando pteridínico, tres átomos de carbono de los grupos carbonilo y un átomo de cloro.

Quinta: A la vista de los datos obtenidos podemos ver que el ligando orgánico modifica su estructura para permitir la coordinación al ion metálico.

Sexta: Según el espectro de masas la liberación de las moléculas de CO es factible en el complejo de Re(I) obtenido lo que podría hacerlo un buen candidato para su uso como molécula liberadora de CO (CORM).

6. BIBLIOGRAFIA

- Ahmed A.; Ahmed Elghandour H. y Elgendy H. S. (2014). *Synthesis of pteridines derivatives from different heterocyclic compounds*. Der Pharma Chemica, 6(3), 194-219.
- Chakraborty I.; Carrington S. J.; Hauser J.; Oliver S. R. J. y Mascharak P. K. (2015) *Rapid Eradication of Human Breast Cancer Cells through Trackable Light-Triggered CO Delivery by Mesoporous Silica Nanoparticles Packed with a Designed photo CORM*. Chem. Mater., 27, 8387-8397.
- Illán-Cabeza, N. A.; Jiménez- Pulido, S. B.; Hueso-Ureña, F.; Peña-Ruiz, T.; Quirós-Olozabal, M. y Moreno-Carretero, M. N. (2016). *Interactions between 2,4-bis-pteridine-1,5-benzodiazepine and group 12 dihalides: synthesis, sprectral and XRD structural studies and theorical calculation*. Dalton Trans., 45(44), 17896-17909.
- Jiménez-Pulido S. B.; Sieger M.; Knödler A.; Heilmann O.; Wanner M.; Schwederski B.; Fiedler J.; Moreno-Carretero M. N. y Kaim W. (2001). *Rhenium(I) coordinated lumazine and pterin derivatives: structure and spectroelectrochemistry of reversibly reducible (6-ATML)Re(CO)₃Cl (6-ATML=6-acetyl-1,3,7-trimethylumazine)*. Inorganica Chimica Acta 325 65-72.
- Jiménez-Pulido S. B.; . Linares-Ordóñez F. M; Moreno-Carretero M. N.; y Quirós-Olozabal M. (2008). *Versatile Coordinative Abilities of a New Hybrid Pteridine–Thiosemicarbazone Ligand: Crystal Structure, Spectroscopic Characterization, and Luminescent Properties*. Inorg. Chem. 47 (3), 1096-1106.

- Jiménez-Pulido S. B.; Illán-Cabeza N. A.; Hueso-Ureña F. y Moreno-Carretero M. N. (2013). *Re(I) and Ag(I) complexes containing the polydentate symmetric diazine derived from 6-acetyl-1,3,7-trimethylpteridine-2,4(1H,3H)-dione in two different binuclear modes*. Polyhedron 50 10-15.
- Jiménez-Pulido S. B.; Illán-Cabeza N. A.; Hueso-Ureña F.; Maldonado C. R.; Sánchez-Sánchez P.; Fernández-Liencre M. P.; Fernández-Gómez M. y Moreno-Carretero M. N. (2016). *A combined experimental and DFT investigation on the structure and CO-releasing properties of mono and binuclear fac-Re(CO)₃ complexes with 5-pyridin-2-ylmethylene-amino uracils*. Dalton Trans., 45, 15142-15154.
- Linares-Ordoñez, F.M. (2007). Tesis doctoral. *Preparación, estructura y actividad biológica de compuestos metalados con derivados de la 6-acetil-1,3,7- trimetillumazina*. Universidad de Jaén.
- Ma X.L.; Sayed N.; Beuve A. y van den Akker F. (2007). *NO and CO differentially activate soluble guanylyl cyclase via a heme pivot-bend mechanism*. EMBO J. 26(2), 578-588.
- Nakamoto K. (2009). *Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds, Part B: Applications in coordination, organometallic and bioinorganic chemistry* (6th ed.). John Wiley & Sons.
- Picón-Ferrer I.; Hueso-Ureña F.; Illán-Cabeza N. A.; Jiménez-Pulido S. B.; Martínez-Martos J. M.; Ramírez-Expósito M. J. y Moreno-Carretero M. N. (2009) *Chloro-fac-tricarbonylrhenium(I) complexes of asymmetric azines derived from 6-acetyl-1,3,7 trimethylpteridine-2,4(1H,3H)-dione with hydrazine and aromatic aldehydes: Preparation, structural*

characterization and biological activity against several human tumor cell lines. Journal of Inorganic Biochemistry 103 94-100.

- Pino Cuevas A. 2017. Tesis doctoral. *Diseño y síntesis de compuestos de coordinación con afinidad por acumulos de β -amiloide.*
- Romão, C.C; Blattler, W.A; Seixas, J.D; Bernardes, G.J.L; (2012). *Developing drug molecules for therapy with carbon monoxide. Chem. Soc. Rev.* 41, 3571-3583.
- Zobi F. (2013). *CO and CO-releasing molecules in medicinal chemistry. Future Med. Chem.* 5(2), 175-188.