



**Benemérita Universidad Autónoma de
Puebla**

Facultad de Ciencias Químicas

**“Síntesis y caracterización espectroscópica de
compuestos organometálicos de renio(II) con
ligantes polidentados”**

Tesis profesional para obtener el título de
Licenciado en Química

Presenta:

Juan Saúl Victoriano Figueroa

Directora de tesis:

Dra. María Obdulia Sánchez Guadarrama

Puebla, Pue.

Diciembre del 2025

Agradecimientos

- A mi directora de tesis la **Dra. María Obdulia Sánchez Guadarrama**, por aceptarme como su alumno, gracias por su guía académica y por los consejos cuya claridad y profundidad han enriquecido tanto mi crecimiento académico como mi desarrollo profesional.
- Al **Dr. Noé Zúñiga Villarreal**, por su generosidad al brindarme acceso a las instalaciones e instrumentación de su laboratorio en el Instituto de Química de la UNAM. Su apoyo fue fundamental para el desarrollo experimental de esta investigación.
- Al comité evaluador, el **Dr. José Luis Gárate Morales**, la **Dra. Adriana Hernández Calva** y el **M. en C. Armando Cortés Lozada** por su tiempo y aportaciones realizadas durante la revisión de este trabajo.
- Al **Dr. Vladimir Carranza Téllez** por los estudios de espectrometría de masas realizados en el Instituto de Ciencias (ICUAP).
- A la técnico **Sira González Mesuro** por los experimentos de resonancia magnética nuclear en la facultad de ciencias químicas BUAP.
- Al **equipo técnico del laboratorio de difracción de rayos X del Instituto de Química de la UNAM**, por la colaboración en la difracción de rayos X de los compuestos reportados en este trabajo.
- Al **Dr. Eduardo Torres Ramírez** y al **Dr. José Luis García Zamora** por su colaboración y orientación técnica en los estudios de espectrofotometría UV-Vis y Fluorescencia en el laboratorio de Bioinorgánica Aplicada ICUAP.
- A la **Dra. Primavera López Salazar**, por los estudios de luminiscencia en estado sólido, realizados en el Centro de Investigación en Dispositivos Semiconductores ICUAP.
- A la **M. en C. Ma. Teresa Ramírez Apan** por los estudios de citotoxicidad realizados en el laboratorio de pruebas biológicas en el Instituto de Química de la UNAM.

Dedico esta tesis a mis padres, a quienes les debo todo en la vida. Gracias por su amor; este trabajo es un homenaje a su esfuerzo y apoyo incondicional.

A mi hermanita, mi mejor amiga y consejera.

A Laila y Lula, por su fiel compañía en momentos felices y tristes.



Índice general

Resumen	1
Compuestos sintetizados	2
Abreviaturas y símbolos	3
1. Introducción.....	5
2. Antecedentes	11
2.1 Compuestos organometálicos de Re(I)	11
2.1.1 Características y propiedades del renio	11
2.1.2 El fragmento <i>fac</i> -[Re(CO) ₃] ⁺	11
2.1.3 Ligantes con átomos donadores de nitrógeno	14
2.2 Química bioorganometálica del renio	19
2.2.1 Radiofármacos.....	19
2.2.2 Interacción con el ADN.....	20
2.2.3 Anticancerígenos.....	22
2.2.4 Agentes de contraste	28
3. Planteamiento del problema.....	32
4. Hipótesis	33
5. Objetivos	34
6. Resultados y discusión.....	35
6.1 Síntesis y caracterización del precursor L.....	36
6.1.1 Método de síntesis.....	36
6.1.2 Resonancia magnética nuclear	37
6.2 Síntesis y caracterización de los ligantes.....	38
6.2.1 Método de síntesis.....	38
6.2.1.1 Ligante L1.....	38
6.2.1.2 Ligante L2.....	39
6.2.2 Caracterización de los ligantes.....	40
6.2.2.1 Espectrometría de masas	40

6.2.2.2 Espectroscopía de infrarrojo	43
6.2.2.3 Resonancia magnética nuclear	45
6.2.2.4 Difracción de Rayos X	55
6.3 Síntesis y caracterización de los compuestos organometálicos	58
6.3.1 Método de síntesis.....	58
6.3.2 Caracterización de los compuestos organometálicos.....	60
6.3.2.1 Espectrometría de masas	60
6.3.2.2 Espectroscopía de infrarrojo	64
6.3.2.2.1 Seguimiento de reacción	64
6.3.2.2.2 Caracterización de los compuestos	68
6.3.2.3 Resonancia magnética nuclear	75
6.3.2.3.1 Complejos L1ReCl y L1ReBr	75
6.3.2.3.2 Complejos L2ReCl y L2ReBr	82
6.3.2.4 Difracción de Rayos X	88
6.3.2.5 Estudios de luminiscencia	94
6.3.2.5.1 Ultravioleta visible	94
6.3.2.5.2 Fluorescencia en disolución	97
6.3.2.5.2 Fluorescencia en estado sólido	104
6.4 Estudios de inhibición del crecimiento celular	106
7. Conclusiones	108
8. Sección experimental.....	110
9. Apéndice	120

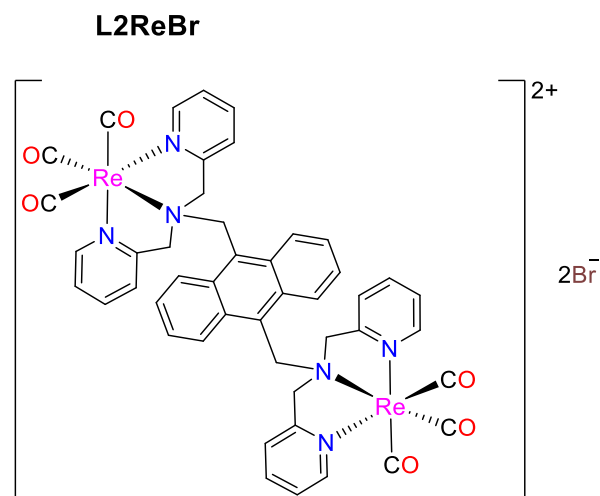
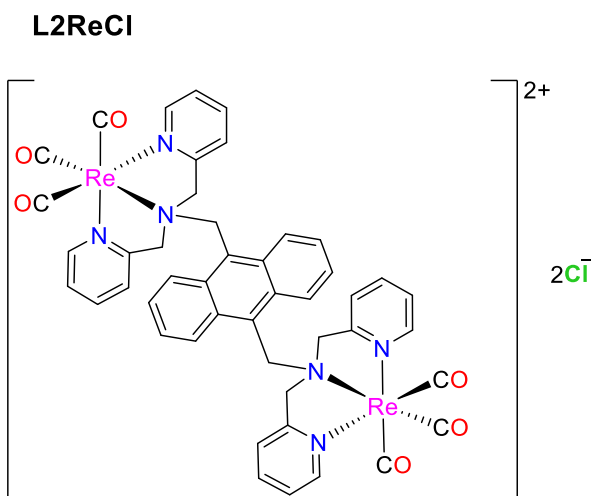
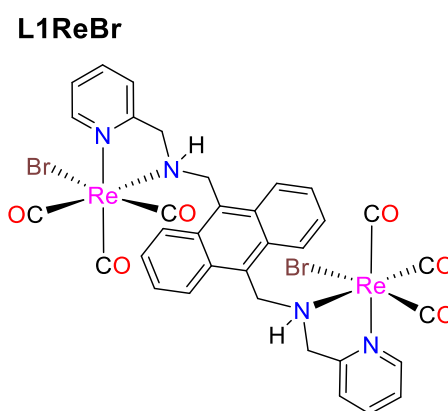
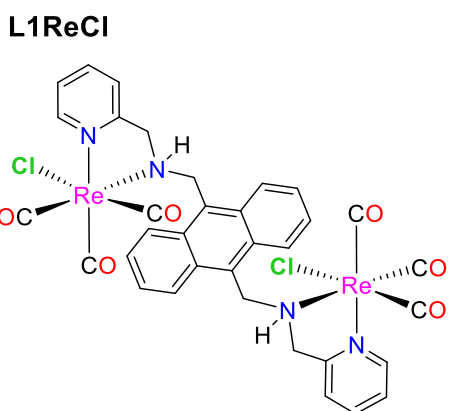
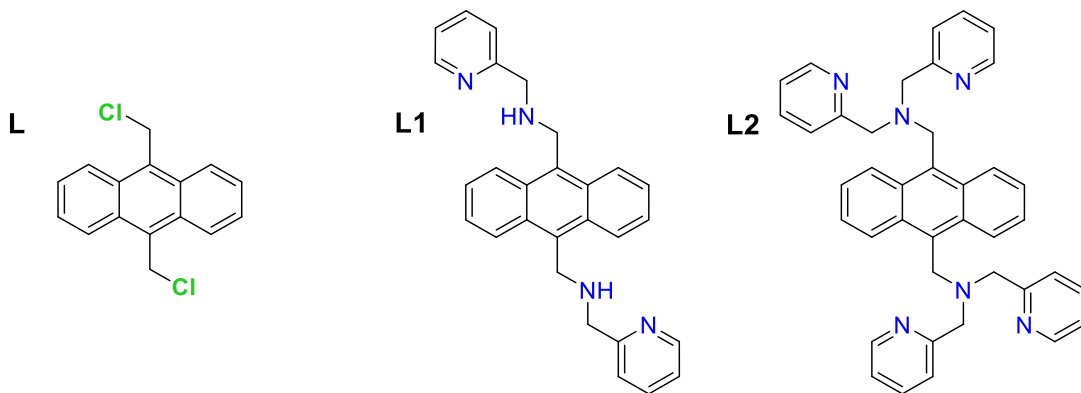
Resumen

En este trabajo se presenta la síntesis de dos ligantes derivados de antraceno y picolilamina y su reactividad frente a halopentacarbonilos de renio(I). Los ligantes se sintetizaron mediante reacciones de sustitución para obtener las respectivas amina secundaria o terciaria con rendimientos moderados. La caracterización consistió en análisis por espectrometría de masas, infrarrojo, resonancia magnética nuclear y para uno de ellos; difracción de rayos X de monocristal.

Los ligantes se hicieron reaccionar con el precursor de renio de la forma $[\text{Re}(\text{CO})_5\text{X}]$, en donde $\text{X} = \text{Cl}$ y Br . De estas reacciones se obtuvieron cuatro productos que corresponden a compuestos organometálicos dinucleares de dieciocho electrones: dos de ellos son compuestos neutros de la forma $[\text{Re}_2(\text{CO})_6\text{L1X}_2]$ y los otros dos son catiónicos con forma $[\text{Re}_2(\text{CO})_6\text{L2}]2\text{X}$, donde **L1**= ligante bidentado, **L2**= ligante tridentado y $\text{X} = \text{Cl}$ y Br . La elucidación estructural se realizó mediante las técnicas de espectrometría de masas, espectroscopía de infrarrojo en estado sólido y en disolución, resonancia magnética nuclear y, para uno de los complejos, difracción de rayos X de monocristal.

Los cuatro compuestos organometálicos presentan fluorescencia en disolución de algunos disolventes orgánicos y en estado sólido, por lo que se estudiaron mediante espectroscopía de UV-visible y las espectroscopías de fluorescencia en disolución y estado sólido. Por último, los precursores de renio, los ligantes y los compuestos organometálicos se pusieron a prueba en estudios de citotoxicidad ante siete líneas celulares, seis de ellas células cancerígenas: U251 (glía de sistema nervioso central), PC-3 (próstata), K562 (leucemia), HCT-15 (colon), MCF-7 (mama), SKLU (pulmón), COS-7 (línea celular de riñón de mono, no cancerosa).

Compuestos sintetizados



Abreviaturas y símbolos

° Grados

ADN Ácido desoxirribonucleico

CDCl₃ Cloroformo deuterado

COS-7 Línea celular de riñón de mono, no cancerosa

COSY Correlated Spectroscopy (por sus siglas en inglés)

DEPT Distortionless Enhancement by Polarization Transfer (por sus siglas en inglés)

DMSO Dimetilsulfóxido

FAB+ Fast Atom Bombardement (por sus siglas en inglés)

h Hora

HCT-15 Línea celular de humana de cáncer de colon

HMBC Heteronuclear Multiple Bond Correlation (por sus siglas en inglés)

HSQC Heteronuclear Simple Quantum Coherence (por sus siglas en inglés)

Hz Hertz

IC₅₀ Concentración inhibitoria media

IR Espectroscopía infrarroja

K562 Línea celular humana de leucemia

m/z Relación masa/carga

MCF-7 Línea celular de humana de cáncer de mama

MHz Megahertz

min Minutos

mmol Milimol(es)

p.f. Punto de fusión

PC-3 Línea celular de humana de cáncer de próstata

ppm Partes por millón

RMN ¹H Resonancia magnética nuclear de protón

RMN ¹³C Resonancia magnética nuclear de carbono

SKLU Línea celular de humana de cáncer de pulmón

t.a. Temperatura ambiente

TMS Tetrametilsilano

U251 Línea celular humana de glioblastoma multiforme

UV-Vis Espectroscopía de ultravioleta-visible

δ Desplazamiento químico en RMN

λ Longitud de onda

λ_{max} Longitud de onda máxima

ν Frecuencia de vibración en IR

ν(CO) Frecuencia de carbonilos metálicos en IR

1

Introducción

Los metales tienen un rol importante en varios procesos biológicos, en el cuerpo humano y en muchos organismos vivos los elementos metálicos son indispensables para el correcto funcionamiento de las células.

Adicionalmente, en la actualidad existe una cantidad realmente grande de sustancias que presentan actividad biológica; si bien la mayoría de los fármacos empleados en todo el mundo corresponden a moléculas orgánicas, en los años 70 se comenzó a hacer notable que las moléculas con átomos metálicos pueden ser empleados como principios activos ante determinados padecimientos. Actualmente el término empleado para referirse a este tipo de moléculas es “metalofármaco” y son conocidas las propiedades de la plata como antimicrobiano^[1], el uso de litio para el tratamiento de desórdenes de bipolaridad,^[2] el de los compuestos de coordinación de cobre con actividad antitumoral ^[3] así como el del oro en padecimientos inflamatorios de las articulaciones ^[4] por mencionar algunos ejemplos. Sin embargo, los fármacos de carácter inorgánico más importantes actualmente son los compuesto de coordinación de platino(II), usados en quimioterapia contra diferentes tipos de cáncer.

[1] Sim, W.; Barnard, R. T.; Blaskovich M. A. T.; Ziora, Z.M. *Antibiotics (Basel)*. **2018**, 7, 93.

[2] Marmol, F. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. **2008**, 32, 1761-1771.

[3] Ruiz-Azuara, L.; E. Bravo-Gómez, M. *Current Medicinal Chemistry*, **2010**, 17, 3606-3615.

[4] Kean, W. F.; Hart, L.; Buchanan, W. W. *Rheumatology*, **1997**, 36, 560-572.

De acuerdo con la organización mundial de la salud, el cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo.^[5] Actualmente existen tratamientos en contra del cáncer que muestran efectividad principalmente cuando es detectado en una etapa temprana y la elección del tratamiento depende principalmente del tipo de cáncer y del grado de avance.^[6] Por ejemplo, en el caso del cáncer cervicouterino en México; según datos recabados dentro de la sociedad mexicana de oncología, para el tratamiento en etapas tempranas la cirugía es la primera opción por considerar, acompañada de radioterapia o quimioterapia. En los casos de cáncer localmente avanzado se prefiere la combinación de radioterapia y quimioterapia en ocasiones complementada con la remoción total del útero, no obstante, en los casos más avanzados o persistentes la terapia de primera línea consiste en el uso de cisplatino o carboplatino.^[7]

En 1965 Barnett Rosenberg había estudiado las propiedades de los complejos de coordinación de platino como inhibidores de la división celular,^[8] de estos resultados surgió el razonamiento para emplearlos como compuestos anticancerígenos. En 1969 el cisplatino (**Figura 1a**) mostró resultados favorables como un complejo con potente actividad antitumoral.^[9]

La **Figura 1** muestra las estructuras de los metalofármacos con platino que se encuentran aprobados internacionalmente para su uso como anticancerígenos.

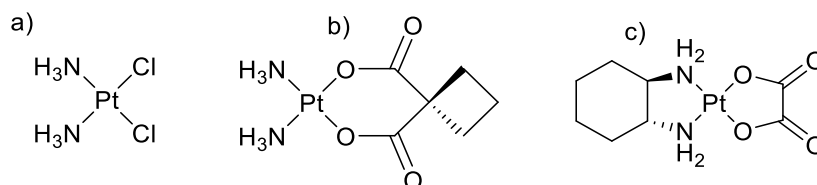


Figura 1. Estructura de a) cisplatino, b) carboplatino y c) oxaliplatino.

[5] World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

[6] NIH National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types>

[7] Cetina-Pérez, L.; Luván-Morales, J.; Castro-Eguiluz, D.; Galicia-Carmona, T.; Alarcón-Barrios, S. E.; Arango-Bravo, E. A.; Rivera-Rivera, S.; Quintero-Beuló, G.; Gallardo-Rincón, D.; Madrid-Marina, V. *Gac. Mex. Oncol.* **2023**, *22*, 171-180.

[8] Rosenberg, B.; Van Camp, L.; Krigas, T. *Nature.* **1965**, *205*, 698–699.

[9] Rosenberg, B.; Van Camp, L.; Trosko, J. E.; Mansour, V. H. *Nature.* **1969**, *222*, 385–387.

La forma en la que cisplatino actúa en el cuerpo humano es mediante su interacción con el ADN; se trata de un compuesto que se activa cuando uno o dos de los ligantes cloro son sustituidos por ligantes acuo, posteriormente se une para formar un aducto con los nitrógenos de las bases nitrogenadas guanina o adenina. La formación del aducto causa distorsión en el ADN que conlleva a la apoptosis de las células cancerígenas.

Los compuestos con platino son fármacos muy utilizados actualmente, sin embargo, tiempo después de su descubrimiento y aprobación, se realizaron estudios sobre sus efectos secundarios. Actualmente los efectos más limitantes en el caso de cisplatino son la nefrotoxicidad^[10] y la resistencia al platino debida a las rutas reparadoras del ADN.^[11] El éxito de cisplatino motivó el desarrollo de fármacos basados en platino más eficientes y el desarrollo de compuestos basados en otros centros metálicos, entre estos se encuentran los compuestos de coordinación de Ru(III) (**Figura 2a**) y también organometálicos con centro metálico Ru(II) (**Figura 2b y 2c**), los cuales presentan actividad anticancerígena mediante mecanismos de acción distinta en cada caso.^[12,13,14] Asimismo, los compuestos con Ir(III) como el mostrado en la **Figura 2d** han sido estudiados y demostrado estabilidad en condiciones fisiológicas.^[15]

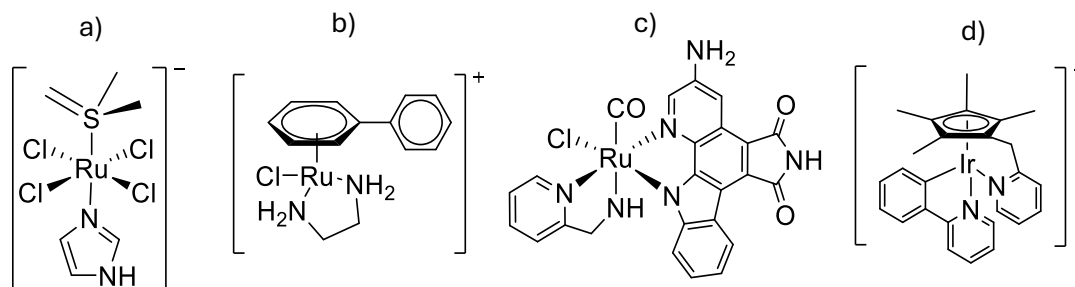


Figura 2. Compuestos anticancerígenos con metales de transición.

[10] Madias, N. E.; Harrington, J. T. *Am. J. Med.* **1978**, *65*, 307-314.

[11] Martin, L.P.; Hamilton, T.C.; Schilder, R.J. *Clin Cancer Res.* **2008**, *14*, 1291-1295.

[12] Alessio, E.; Mestroni, G.; Bergamo, A.; Sava, G. *Curr. Top. Med Chem.* **2004**, *4*, 1525-1535.

[13] Wang, F.; Xu, J.; Habtemariam, A.; Bella, J.; Sadler, P. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 17734–17743.

[14] Feng, L.; Geisselbrecht, Y.; Blanck, S.; Wilbuer, A.; Atilla-Gokcumen, G. E.; Filippakopoulos, P.; Krling, K.; Celik, M. A.; Harms, K.; Maksimoska, J.; Marmorstein, R.; Frenking, G.; Knapp, S.; Essen, L.-O.; Meggers, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5976–5986.

[15] Carrasco, A. C.; Rodríguez-Fanjul, V.; Habtemariam, A.; Pizarro, A. M. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 4005–4021

Los tratamientos que están basados en compuestos metálicos ofrecen propiedades electrónicas y estructurales que no necesariamente están presentes en sus análogos de naturaleza orgánica ya que una propiedad muy conocida de los metales de transición es la presencia de una amplia gama de estados de oxidación, además, diversidad geométrica y una gran variedad de tipos y cantidades de ligantes.

Los metalofármacos presentan una química que abarca diversos tipos de sustituciones de ligantes, así como procesos redox dependientes de los metales y los ligantes. A diferencia de los medicamentos orgánicos convencionales, estos compuestos suelen ser "profármacos", esto quiere decir que se activan en el camino hacia el sitio objetivo o dentro de él. Este proceso generalmente implica la disociación o reemplazo de uno o más ligantes lábiles, la apertura de quelatos o cambios en el estado de oxidación del metal.^[10] Alternativamente, un estímulo externo como la radiación electromagnética puede activar de manera selectiva los metalofármacos en el sitio objetivo en un tratamiento conocido como terapia fotodinámica.^[16, 17]

Adicionalmente a los ejemplos ya mencionados, un grupo de compuestos que han ampliamente estudiados en años recientes son los compuestos organometálicos octaédricos de Mn, Tc y Re. De los tres elementos del grupo, existe evidencia para afirmar que los compuestos de Re(I) tienen un gran potencial para utilizarse como anticancerígenos.^[18] Para este fin, específicamente los compuestos que contienen el fragmento *fac*-[Re(CO)₃]⁺ han atraído el interés de muchos grupos de investigación y es por ellos que una gran cantidad de compuestos con este fragmento han sido caracterizados y probados en diferentes líneas celulares.^[22] Además, se han descubierto otras características como las resumidas en la **Figura 3** donde se puede notar el potencial de este tipo de compuestos.

[16] Anthony, E. J.; Bolitho, E. M.; Bridgewater, H. E.; Carter, O. W. L.; Donnelly, J. M.; Imberti, C.; Lant, E. C.; Lermyte F.; Needham R. J.; Palau, M.; Sadler P. J.; Shi, H.; Fang-Xing, W.; Wen-Ying, Z.; Zhang, Z. *Chem. Sci.*, **2020**, *11*, 12888–12917.

[17] Mjos, K. D.; Orvig, C. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4540–4563.

[18] Romão, C. C.; Royo, B. Rhenium Compounds. *Comprehensive Organometallic Chemistry III*; Elsevier, **2007**, pp 855-960.



Figura 3. Resumen de las características que hacen a los compuestos tricarbonilados de Re(I) posibles candidatos como metalofármacos.

El valor de concentración inhibitoria media (IC₅₀) es una medida de la eficacia de un compuesto para inhibir una actividad biológica. Existe evidencia que demuestra la efectividad de los compuestos de Re(I) para inhibir la reproducción de células cancerígenas y se han reportado valores de IC₅₀ comparables e incluso mejores a los de compuestos con platino.^[19] La efectividad de este tipo de compuestos se ha demostrado en estudios *in vitro* e *in vivo*.

La similitud entre Tc y Re ha permitido estudios acerca de su aplicación en radiofarmacia y la combinación de las propiedades luminiscentes con las propiedades anticancerígenas los hacen candidatos para ser usados como compuestos teranósticos, es decir, la combinación de propiedades diagnósticas y terapéuticas en un solo compuesto.^[20]

[19] Schindler, K.; Zobi, F. *Molecules*. **2022**, *27*, 539-564.

[20] Tan, C.-P.; Zhong, Y.-M.; Ji, L.-N.; Mao, Z.-W. *Chem. Sci.*, **2021**, *12*, 2357-2367.

Los compuestos organometálicos de Re(I) ocupan una posición prominente en la fotoquímica de los metales de transición^[21] y una gran variedad de compuestos, principalmente de la forma *fac*-[Re(CO)₃(NN)L], han sido estudiados y han demostrado estados de emisión de larga duración y relativamente grandes desplazamientos de Stokes.^[22]

Adicionalmente, los compuestos *fac* tricarbonilados de renio son relativamente fáciles de sintetizar, esto quiere decir que la síntesis de estos compuestos implica pocos pasos de reacción.

Con base en lo mencionado anteriormente, en el grupo de investigación existe un gran interés en la obtención de compuestos de Re(I) con la disposición facial de los tres ligantes carbonilo y de sus posibles propiedades anticancerígenas y luminiscentes.

En el presente trabajo se reporta la síntesis y caracterización de dos ligantes polidentados y sus respectivos compuestos dinucleares que contienen dos fragmentos *fac*-[Re(CO)₃]⁺, los ligantes son de la forma **L1** = NN-antraceno-NN (NN=ligante bidentado con dos átomos de nitrógeno), **L2** = NNN-antraceno-NNN (ligante tridentado con tres átomos de nitrógeno) así como el estudio comparativo de las propiedades de reactividad, espectroscópicas y de actividad biológica entre los dos ligantes y los respectivos compuestos organometálicos.

[21] Lees, A. J. *Photophysics of Organometallics*; Topics in Organometallic Chemistry, Vol. 29; Springer Berlin, Heidelberg, 2010; pp 1-31

[22] Leonidova, A.; Gasser, G. *ACS Chem. Biol.* **2014**, *9*, 2180–2193.

2

Antecedentes

2.1 Compuestos organometálicos de Re(I)

2.1.1 Características y propiedades del renio

En la tabla periódica el átomo de renio (Re) posee el número atómico 75, se encuentra en el sexto periodo y forma parte del grupo siete junto con manganeso, tecnecio y bohrio. Es un elemento poco abundante en la corteza terrestre, cuyos isótopos encontrados en la naturaleza son ^{187}Re que representa el 62.6% y ^{185}Re con el 37.4 % de abundancia. ^{187}Re es radioactivo, con un tiempo de vida media muy grande, aproximado de 4.3×10^{10} años y una energía de radiación baja, 0.3 MeV. ^[23]

El estado de oxidación más alto del grupo siete es +7, apreciable en sus respectivos óxidos M_2O_7 (M= Mn, Tc, Re), otro estado de oxidación en común es +4, presente en MO_2 , Mn tiene también óxidos en donde presenta estados de oxidación +2 y +3 mientras que renio presenta un estado de oxidación +6 en ReO_3 , la variedad de sus estados de oxidación más altos también se observa en sus respectivos haluros. Sin embargo, la química organometálica de renio está determinada por estados de oxidación bajos, en su mayoría se trata de compuestos con el centro metálico Re(I).

2.1.2 El fragmento *fac*-[Re(CO)₃]⁺

[23] A. Millensifer, T.; Sinclair, D.; Jonasson, I.; Lipmann, A. . Rhenium. En *Critical Metals Handbook, 1er ed.*; John Wiley & Sons, **2014**, 340-360.

Uno de los ligantes más importantes en la química organometálica es el ligante carbonilo, muchos metales de transición forman compuestos en donde el monóxido de carbono actúa como ligante. Además, los compuestos con ligantes carbonilo en su mayoría cumplen la regla de los 18 electrones.

El ligante carbonilo es un excelente aceptor π , el orbital vacío de más baja energía (LUMO) permite recibir densidad electrónica de otros orbitales ocupados con ésta, como los 3d, 4d y 5d de los metales de transición, pero al mismo tiempo el último orbital lleno de mayor energía (HOMO) permite unirse al metal como un ligante donador σ . La retrodonación del metal al ligante permite estabilizar complejos con centros metálicos ricos en electrones. Los compuestos carbonílicos de renio presentan por lo general, una geometría octaédrica y una configuración electrónica d^6 de bajo espín.

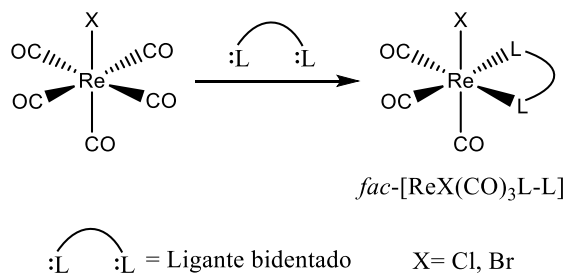
Los compuestos del tipo $[\text{Re}(\text{CO})_5\text{X}]$ ($\text{X}=\text{Cl}$ o Br) comprenden uno de los principales precursores metálicos para la síntesis de compuestos tricarbonilados de renio y se encuentran comercialmente disponibles. La fácil accesibilidad sintética de los compuestos con el fragmento *fac*- $[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$ se encuentra en los efectos cinéticos y termodinámicos implicados en las reacciones de sustitución de ligantes, especialmente los denominados efecto *cis* y efecto *trans*.

El efecto *trans* es un efecto cinético que ha sido mayormente estudiado para los complejos planos cuadrados, especialmente en los complejos de platino y generalmente se utilizan estos compuestos de coordinación para dar la explicación a dicho efecto.^[24, 25, 26] Sin embargo, las conclusiones de aquellos ejemplos son aplicables también para complejos octaédricos. El efecto *trans* en complejos octaédricos está relacionado con la estabilización del estado de transición durante la etapa de disociación, la cual es la etapa determinante de las reacciones de sustitución de ligantes, esta estabilización es favorecida al tener presentes ligantes aceptores π .^[25] La descripción más cualitativa del efecto *trans* en ligantes aceptores π es que la competencia entre dos ligantes aceptores que están *trans* entre sí,

compitiendo por la densidad electrónica hace que se reduzca la cantidad de retrodonación y por lo tanto se debilite el enlace metal-carbonilo y sea susceptible a una sustitución. A la consecuencia termodinámica del efecto *trans* se le denomina influencia *trans*, ésta se exhibe en ligantes que son fuertes donadores σ y/o aceptores π como el ligante CO y se demuestra al debilitar el enlace metal-ligante *trans* a ellos. Dicho efecto tiene implicaciones en el estado fundamental del complejo y existe evidencia principalmente con datos espectroscópicos.^[27]

Adicionalmente, existe también el denominado efecto *cis* que contribuye, aunque en menor medida, a la sustitución de ciertos ligantes en el complejo. En el caso de los complejos halopentacarbonilados, el halógeno ejerce un efecto que hace más susceptible la sustitución de los carbonilos *cis* a él, la velocidad de sustitución de ligantes debido a tal efecto sigue la tendencia $\text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$.^[25]

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, en reacciones de sustitución de ligantes carbonilo en donde participa el precursor del tipo $[\text{Re}(\text{CO})_5\text{X}]$ ($\text{X}=\text{Cl}$ o Br) lleva a la formación del isómero *fac*, de forma preferente al isómero *mer*. Existe gran variedad de ligantes empleados para la sustitución de los carbonilos de la posición ecuatorial, siendo los ligantes bidentados los más comunes. Para este tipo de ligantes se tiene el esquema de reacción general mostrado en el **Esquema 1**.



Esquema 1. Reacción general de sustitución de ligantes carbonilo en $[\text{Re}(\text{CO})_5\text{X}]$ con un ligante bidentado.

[24] Bochmann, M. *Organometallics and Catalysis: An Introduction*; Oxford University Press, **2014**.

[25] Spessard, G. O.; Miessler, G. L. *Organometallic Chemistry*, 2a ed.; Oxford University Press, **2009**.

[26] Huheey, J. E.; Keiter, E. A.; Keiter, R. L. *Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity*, 4a ed.; HarperCollins College, **1993**.

[27] Gupta, B. D.; Elias, A. J. *Basic organometallic chemistry: Concepts, syntheses, and applications of transition metals*: CRC Press. **2010**.

Además, en el producto $fac-[ReX(CO)_3L-L]$ el átomo de halógeno puede ser sustituido por otro ligante monodentado o bien, la sustitución del halógeno junto con los dos carbonilos axiales en la misma reacción haciendo uso de ligantes tridentados. En este caso, por lo general se observa la formación de compuestos catiónicos y estos también comprenden una parte importante de los compuestos reportados en la literatura.

2.1.3 Ligantes con átomos donadores de nitrógeno

En cuanto a los ligantes que rodean al fragmento $fac-[Re(CO)_3]^+$, los átomos donadores son variados, entre ellos los átomos de P, O, S o N e incluso Se. De forma general se ha observado una preferencia en las publicaciones hacia ligantes quelato ya sea bidentados o tridentados y que producen tanto compuestos neutros como catiónicos, como ya se ha mencionado en la sección anterior. Asimismo, en cuanto a los átomos donadores que forman el quelato; se han reportado gran cantidad de complejos en donde los átomos donadores son dos nitrógenos que forman parte de uno o dos heterociclos, nitrógenos de grupo funcional imina y también nitrógenos con hibridación sp^3 . Algunos ejemplos de estos ligantes se muestran en la **Figura 4**.

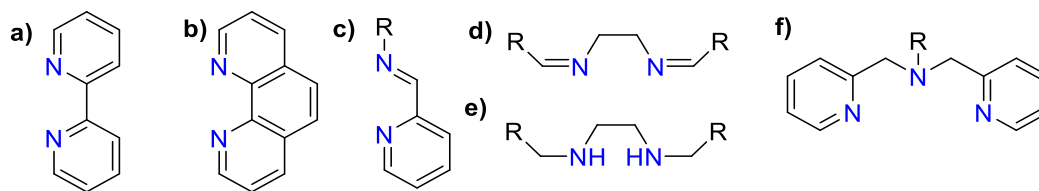


Figura 4. Algunos ejemplos de estructuras N-N que forman la base estructural de ligantes en complejos de Re(I)

De los ejemplos mostrados en la **Figura 4**, las estructuras **a)** bipyridina (bpy) y **b)** fenantrolina (phen), ocupan un lugar prominente en los compuestos de metales de transición y se encuentran formando parte de muchas estructuras en los complejos de Re(I). En el caso de la figura **c)** y **d)** este tipo de ligandos bases de Schiff

se obtienen generalmente mediante la reacción de condensación de grupo carbonilo y una amina secundaria, la reducción de los dobles enlaces C=N produce el ligante mostrado en **e**). Por último, en el caso de ligantes tridentados existen varios compuestos reportados usando una estructura dipicolilaimina mostrada en la figura **f**) en donde se lleva a cabo la formación de dos quelatos.

Los compuestos con ligantes diimínicos que emplean como base las estructuras bipyridina o fenantrolina han atraído gran interés muy probablemente debido a las propiedades fotofísicas que adquieren los complejos con estos ligantes; ya que las transiciones MLCT (Metal to Ligand Charge Transfer) se encuentran favorecidas en complejos que contienen ligantes aceptores π . En esta categoría se encuentran complejos con ligantes CO, CN, piridina, bipyridina, pirazina y σ -fenantrolina.^[28] De hecho, los compuestos de este tipo formaron parte de los primeros estudios, realizados en 1970, de las propiedades fotofísicas y fotoquímicas para compuestos tricarbonilados de renio y tuvieron un rol importante para comprender los procesos de transferencia electrónica en estos complejos.^[29]

Un ejemplo de cómo los sustituyentes en los anillos aromáticos del ligante afecta las características espectroscópicas en el complejo se ha reportado con los compuestos de la **Figura 5**. Los compuestos **b**) y **c**) presentan una banda con una $\lambda_{\max} = 486$ UV-vis mientras que el compuesto **a**) tiene esta banda en $\lambda_{\max} = 461$ haciendo evidente que la estructura del ligante afecta las transiciones MLCT, en este caso debido al cambio de un grupo electrodonador a un grupo electroattractor.^[30]

[28] *Photophysics of Organometallics*, 1er ed.; Lees, A. J. Eds.; Springer, 2010. pp 1-35

[29] Wrighton, M.; Morse, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4, 998-1003.

[30] Konkankit, C. C.; Vaughn, B. A.; MacMillan, S. N.; Boros, E.; Wilson, J. J. *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 3895-3909.

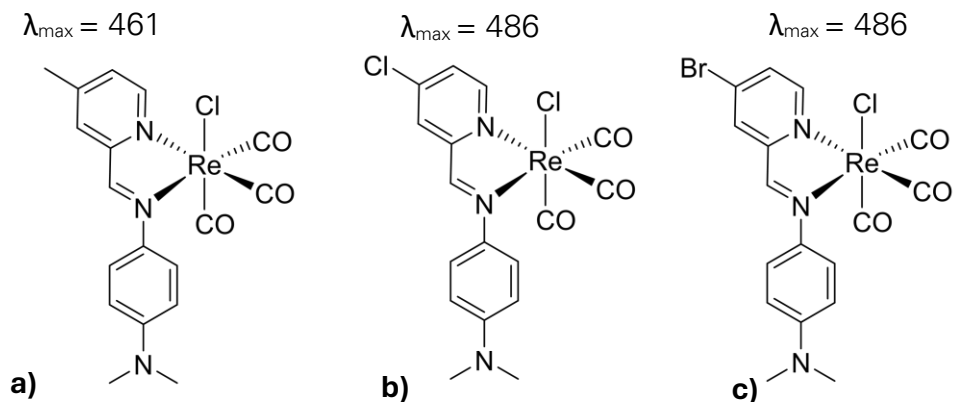


Figura 5. Complejos con ligantes base de Schiff en donde el sustituyente en el anillo de piridina lleva a un cambio en las propiedades espectroscópicas.

Otro tipo de modificaciones que realizan en los complejos para conferir o modificar las propiedades espectroscópicas es la inclusión de un grupo que posea por sí mismo características de fluorescencia. Lo anterior se puede llevar a cabo mediante la inclusión, por ejemplo, de hidrocarburos aromáticos policíclicos.

En este sentido se han reportado los complejos con ligantes derivados de bases de Schiff que contienen dos grupos antracénil, mostrados en la **Figura 6**. Estos compuestos presentan fluorescencia en disolución de CH_2Cl_2 al ser irradiados en una longitud de onda de 254nm.^[31]

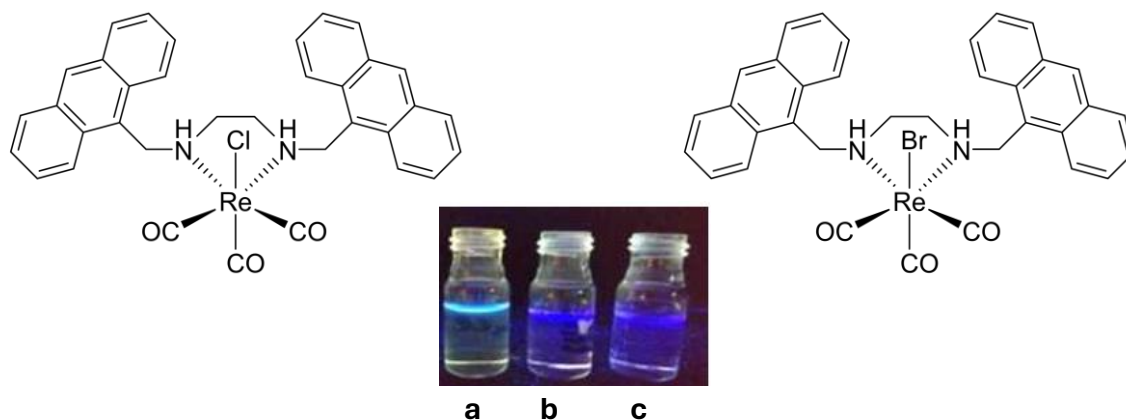


Figura 6. Fluorescencia presentada por (a) el ligante libre Antraxan y los complejos (b) $\text{fac}[\text{ReCl}(\text{CO})_3\text{Antraxan}]$ y (c) $\text{fac}[\text{ReBr}(\text{CO})_3\text{Antraxan}]$.

[31] Palacios E. J. Diseño de compuestos organometálicos de renio(I) como potenciales agentes anticancerígenos. Tesis de Licenciatura, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, 2019.

La incorporación del grupo antracénil ha sido reportada en otros sistemas, como los que se muestran en la **Figura 7** en donde se hace uso del policiclo antraceno para mejorar la actividad fotocatalítica del complejo en la reducción de CO_2 , esto debido a que se ha encontrado que una forma de lograr estados de excitación más prolongados en los complejos metálicos es unirlos a cromóforos orgánicos que poseen un estado excitado triplete, dentro de estos cromóforos se encuentra el antraceno.^[32]

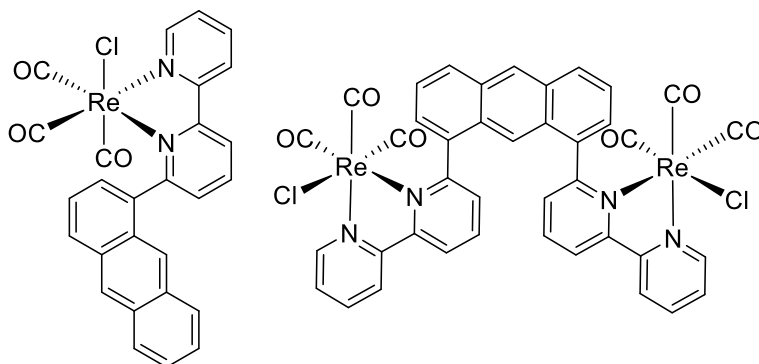


Figura 7. Complejos de renio con actividad catalítica para la reducción de CO_2 .

La estrategia de añadir el fragmento antracénil a un ligante también se ha empleado en el área de sensores químicos aprovechando las propiedades de fluorescencia para la detección de metales de la primera serie de transición, en donde se ha reportado que la fluorescencia depende del pH y de la coordinación al metal, empleando el ligante de la **Figura 8a)** para la detección de Cu^{2+} .^[33] También para la detección selectiva de fosfopéptidos en medio acuoso, en donde la unión de estas moléculas al respectivo compuesto de coordinación de zinc conlleva a un cambio en las propiedades fluorescentes (**Figura 8b)** y **8c)**.^[34]

[32] Liyanage, N. P.; Yang, W.; Guertin, S. L.; Sinha Roy, S.; Carpenter, C. A.; Adams, R. E.; Schmehl R. H.; Delcamp, J. H.; Jurss, J. W. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 993-996.

[33] Amendola, V.; Fabbrizzi, L.; Pallavicini, P.; Parodi, L.; Perotti, A. J. *Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 12, 2053-2058.

[34] Ojida, A.; Mito-oka, Y.; Inoue, M.; Hamachi, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6256-6258.

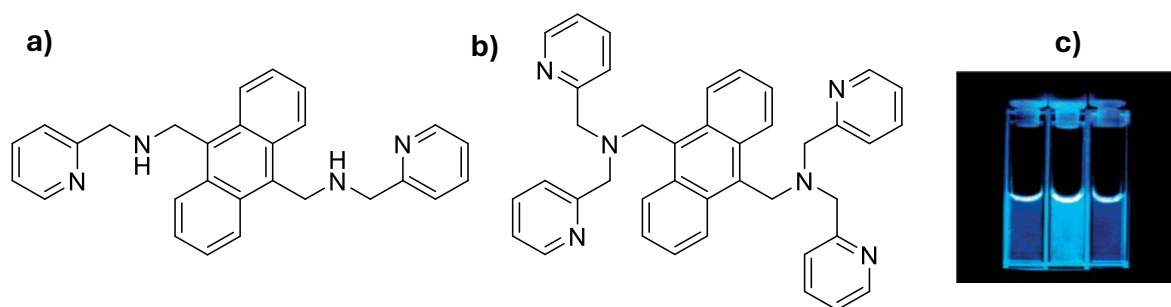


Figura 8. Ligantes utilizados para: **a)** la detección de Cu^{2+} y **b)** fosfopéptidos empleando el respectivo complejo de coordinación con Zn^{2+} . **c)** Cambio en la emisión de las disoluciones en presencia de un fosfopéptido (centro), del complejo con zinc (izquierda), y de un péptido sin grupos fosfato.

En cuanto a los ligantes tridentados que contiene el fragmento dipicolilamina como el de la **Figura 8b)** se han reportado también complejos con el fragmento *fac*- $[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$ en donde nuevamente la inclusión de un policiclo aromático cambia las propiedades fotofísicas del complejo. Considerando, por ejemplo, los compuestos mostrados en la **Figura 9**; el complejo mostrado en la **Figura 9 a)** presenta un grupo sulfonamida, que si bien puede actuar como un grupo cromóforo; el complejo con renio no presenta un espectro de emisión con bandas de intensidad similar a las del ligante libre.^[35] Por otra parte, el complejo de la **Figura 9 b)** los espectros de emisión del ligante libre y del respectivo complejo muestran espectros de emisión similares, sugiriendo que las propiedades fotofísicas son debidas al anillo policíclico.^[36]

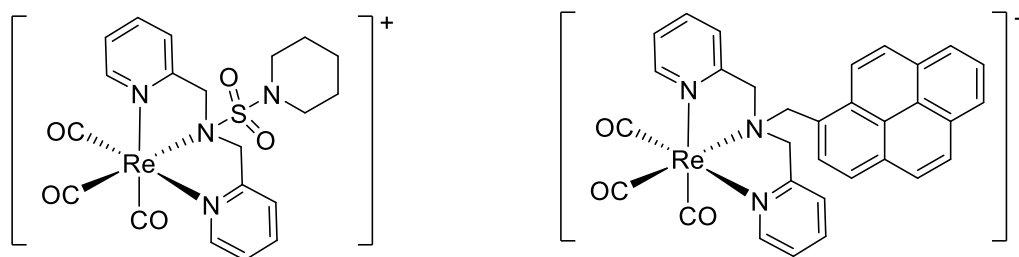


Figura 9. Ejemplo de compuestos de renio en donde **a)** las características de emisión no son transferidas del ligante al complejo y **b)** el ligante y el complejo presentan propiedades similares en el espectro de emisión.

[35] Subasinghe, A.; Perera, I. C.; Pakhomova, S.; Perera, T. *Bioinorg. Chem. Appl.* **2016**, 2675937, 1-10.

[36] Mullice, L. A.; Laye, R. H.; Harding, L. P.; Buurma, N. J.; Pope, S. J. A. *New J. Chem.* **2008**, 32, 2140-2149.

2.2 Química bioorganometálica

2.2.1 Radiofármacos

El radioisótopo ^{99m}Tc es ampliamente conocido y utilizado en el diagnóstico por imagen debido a sus propiedades nucleares. La emisión de radiación γ , con una energía de 140 keV hace posible su uso como marcador en la tomografía computarizada de emisión monofotónica (Single-photon emission computed tomography, SPECT). El descubrimiento y desarrollo de la radiofármacos basados en ^{99m}Tc dio paso a la búsqueda de especies con propiedades similares, se cree incluso que la investigación en la química de tecnecio se ha visto disminuida; primero debido a su naturaleza radioactiva que lo hace un área de investigación de “nicho” pero también debido al descubrimiento de nuevas especies con propiedades diagnósticas y/o terapéuticas.^[37]

Por otra parte, la química del tecnecio está relacionada con la de su compañero de familia en la tercera serie de transición, renio, principalmente debido a su posición en la tabla periódica; ambos elementos poseen radios atómico e iónico similares debido a los efectos de la contracción lantánida. Adicionalmente, tecnecio y renio presentan una química de coordinación muy parecida que esencialmente daría como resultado compuestos isoestructurales.^[38]

Las primeras propuestas en la búsqueda de especies con propiedades similares a las de ^{99m}Tc en radiofarmacia proviene de hecho de la química de renio, surgiendo la cuestión de la existencia de compuestos homólogos de tecnecio, lo anterior ha ido tomado relevancia recientemente por el descubrimiento de compuestos con el fragmento *fac*- $[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$ que han demostrado ser altamente activos contra células cancerígenas. Los radioisótopos de renio de interés en medicina nuclear son: ^{186}Re [$t_{1/2} = 90$ h, 1.02 MeV β^- , 137 keV γ (7%)] y ^{188}Re [$t_{1/2}$

[37] Alberto R. *Inorg. Chem.* **2023**, *62*, 20539–20548.

[38] Deutsch, E.; Libson, K.; Vanderheyden, J.-L.; Ketrting, A. R.; Maxon, H. R. *Nucl. Med. Biol.* **1986**, *13*, 465–411, 1986

= 17 h, 2.11 MeV β^- , 155 keV γ (15%)], debido a que son emisores β y γ y son de utilidad en la tomografía SPECT.^[38]

2.2.2 Interacción con el ADN

Se ha hecho evidente que algunos metalofármacos producen sus efectos terapéuticos principalmente al interactuar con biomoléculas como el ADN o las proteínas. Las moléculas pequeñas que interactúan con los ácidos nucleicos lo hacen de varias formas; ya sea mediante interacciones covalentes o no covalentes. En el caso de las interacciones no covalentes existe un modo de interacción denominado intercalación; a la molécula se le conoce entonces como un intercalador.^[39] La consecuencia de esta interacción conlleva, generalmente, a la muerte celular por lo que el uso de intercaladores tiene gran aplicación en el tratamiento del cáncer.

La naturaleza de la interacción entre los intercaladores y las bases nitrogenadas del ADN son principalmente del tipo interacción π - π , por lo que los intercaladores tienen en su mayoría una parte aromática y, por lo tanto, plana. En este sentido, los complejos metálicos con ligantes aromáticos pueden actuar como intercaladores y se han reportado complejos planos de platino con ligantes heterocíclicos aromáticos, pero también complejos octaédricos de rodio, rutenio osmio e iridio.^[40]

Un ejemplo muy relevante en esta área es el complejo de Rh(III) mostrado en la **Figura 10 a)**; debido a la técnica empleada en la elucidación de la interacción intercalador-ácido nucleico. Mediante difracción de rayos X se ha demostrado que el complejo interactúa de dos formas con las bases nitrogenadas en las cadenas de un oligonucleótido; la primera forma de interacción comprende la intercalación mientras que la segunda forma implica una inserción en la que dos pares de bases

[39] Mukherjee, A.; Sasikala, W. D. Drug–DNA Intercalation From Discovery to the Molecular Mechanism. In *Dynamics of Proteins and Nucleic Acids*. Karabancheva-Christova, T., Ed.; Advances in Protein Chemistry and Structural Biology, Vol. 92; Elsevier, **2013**; pp 1-62.

[40] Liu, H.-K.; Sadler, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 349–359.

nitrogenadas son desplazadas. Además, este complejo de rutenio demostró ser selectivo ya que el lugar en donde ocurre la inserción corresponde a un sitio en donde se presenta discordancia en los pares de bases nitrogenadas.^[41]

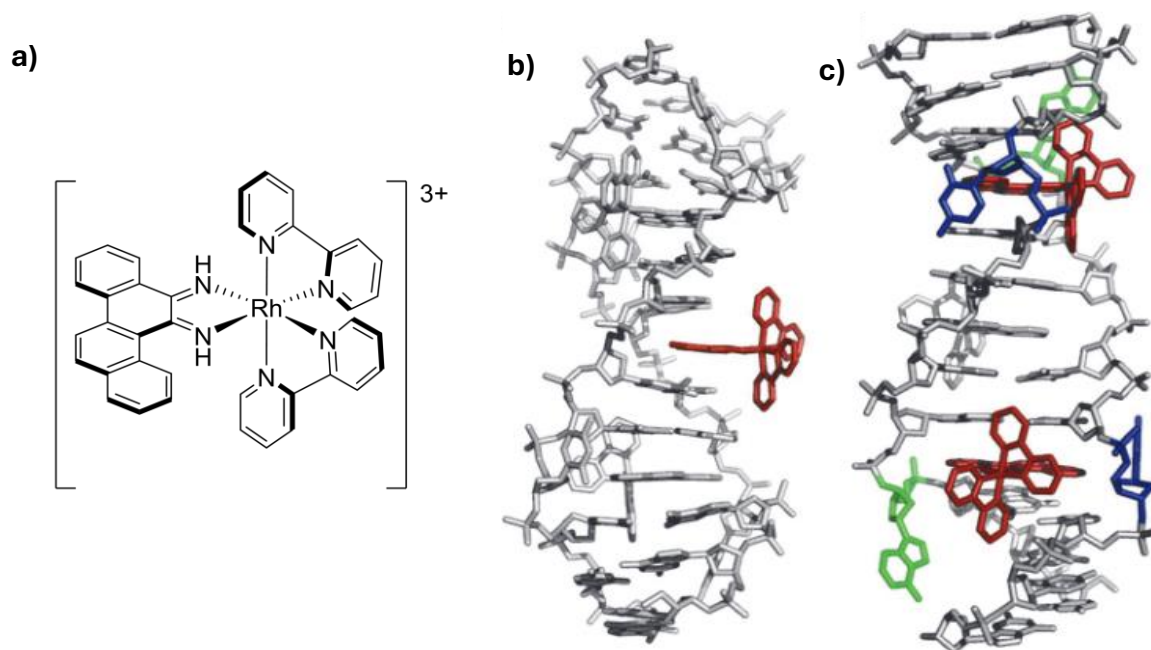


Figura 10. a) Complejo de rodio utilizado como intercalador, b) Intercalación del complejo en uno de los surcos mayores del oligonucleótido, c) Inserción del complejo en los surcos menores del oligonucleótido. El complejo se representa en rojo, adenosina en verde y citosina en azul.

La difracción de rayos X permite obtener detalles moleculares de las estructuras y analizar de forma directa las interacciones, sin embargo, gran parte de los experimentos para estudiar la intercalación se basa en mediciones indirectas de alguna propiedad; tal como el cambio en la viscosidad del ADN, cambios en la temperatura de fusión, estudios fotofísicos y caracterización termodinámica de las interacciones.^[37]

Con respecto a los complejos octaédricos de renio, se han reportado trabajos en esta área, por ejemplo; para el compuesto mencionado anteriormente de la

[41] Pierre, V. C.; Kaiser, J. T.; Barton, J. K. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2007**, *104*, 429-434.

[42] Rav S.; Rajak K. K. *J. Organomet. Chem.* **2024**, *1009*, 123077.

Figura 9 b) se evaluó la interacción de ADN mediante técnicas de calorimetría. Por otra parte, se presentan como ejemplos los complejos de la **Figura 11** en los que la interacción con el ADN fue evaluada mediante espectroscopía UV-vis, de fluorescencia y mediciones de viscosidad. Debido a que se observó un efecto hipocrómico, disminución en la fluorescencia y un aumento en la viscosidad se determinó que existe evidencia de la unión de los complejos al ADN mediante intercalación debida a las interacciones π - π del grupo pireno en los ligantes.^[42] Es interesante mencionar que, en el complejo de la **Figura 9 b)** y los compuestos de la **Figura 11** existe el mismo fragmento policíclico. Anteriormente ya se había mencionado que estos fragmentos pueden dar lugar a propiedades fotofísicas (sección 2.1.3).

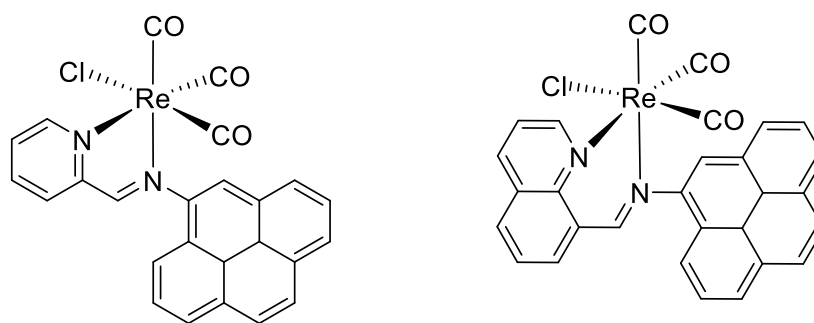


Figura 11. Complejos de renio con estudios de interacción con el ADN

2.2.3 Anticancerígenos

La actividad anticancerígena de los compuestos organometálicos de renio(III) son el principal tema de investigación para compuestos de este tipo y en años recientes se han sintetizado y caracterizado gran cantidad de compuestos con tal objetivo. Asimismo, se han publicado algunas revisiones con referencias para el diseño, síntesis y aplicación.^[19,22]

El fragmento fac -[Re(CO)₃]⁺ es el más estudiado en esta área y la mayoría de los compuestos con potencial actividad anticancerígena de renio contienen en su estructura este fragmento, los compuestos pueden ser neutros o bien compuestos

catiónicos y el tipo de ligantes empleados varía; siendo los más comunes los ligantes tipo quelato bidentados y tridentados con átomos donadores de P, O, S o N e incluso calcógenos. Ya se ha mencionado en la sección 2.1.3 que los ligantes con átomos donadores de nitrógeno son abundantes en la literatura y se mencionaron algunas de sus características.

Por otra parte, la medición de la concentración inhibitoria media es un dato importante al evaluar la citotoxicidad de un compuesto. Se han reportado compuestos con valores de IC_{50} iguales e incluso menores cuando se comparan frente a algún fármaco de referencia. La **Figura 12** muestra varios ejemplos de compuestos que han sido evaluados en este tipo de estudios *in vitro* y la **Tabla 1** contiene los valores reportados y la comparación con cisplatino o citarabina (ARA-C).

A pesar de la gran cantidad de compuestos reportados, la evidencia *in vivo* para compuestos de renio es más limitada que los estudios *in vitro* y ha surgido en años recientes, sin embargo, apoya aún más la posibilidad de su uso como metalofármacos y deja en evidencia que se trata de un tema de interés actual en la química inorgánica medicinal.

Tabla 1. Citotoxicidad de algunos compuestos de renio ante líneas celulares cancerígenas

Compuesto	IC_{50} [μ M]	IC_{50} [μ M] (Fármaco de ref.)	Línea celular	Referencia
1	7.8±3.3	14±0.1	HCT116	[43]
2	4.5±0.5	18.0±2.0	HCT116	[44]
3a	4.4	51.2(ARA-C)	MCF-7	[45]
3b	2.6	51.2(ARA-C)	MCF-7	[45]
3c	2.4	51.2(ARA-C)	MCF-7	[45]
4a	5.0±0.4	34.0±3.3	HeLa	[46]
4b	3.6±3.3	34.0±3.3	HeLa	[46]
5a	3.7±0.6	14.3±1.3	A2780/CP70	[47]
5b	4.1±1.37	14.3±1.3	A2780/CP70	[47]
5c	3.6±0.2	14.3±1.3	A2780/CP70	[47]
6	3.0±0.2	41.5±5.2	A549R	[48]

7	190±5	No reportado	HeLa	[49]
8	200±7	No reportado	HeLa	[49]
9	26±1	3.4±1.4	HeLa	[50]
10	38 ±1	3.4±1.4	HeLa	[50]
11	283	No reportado	MCF-7	[36]
12	3.0±0.7	8.2±1.8	A2780/CP70	[51]

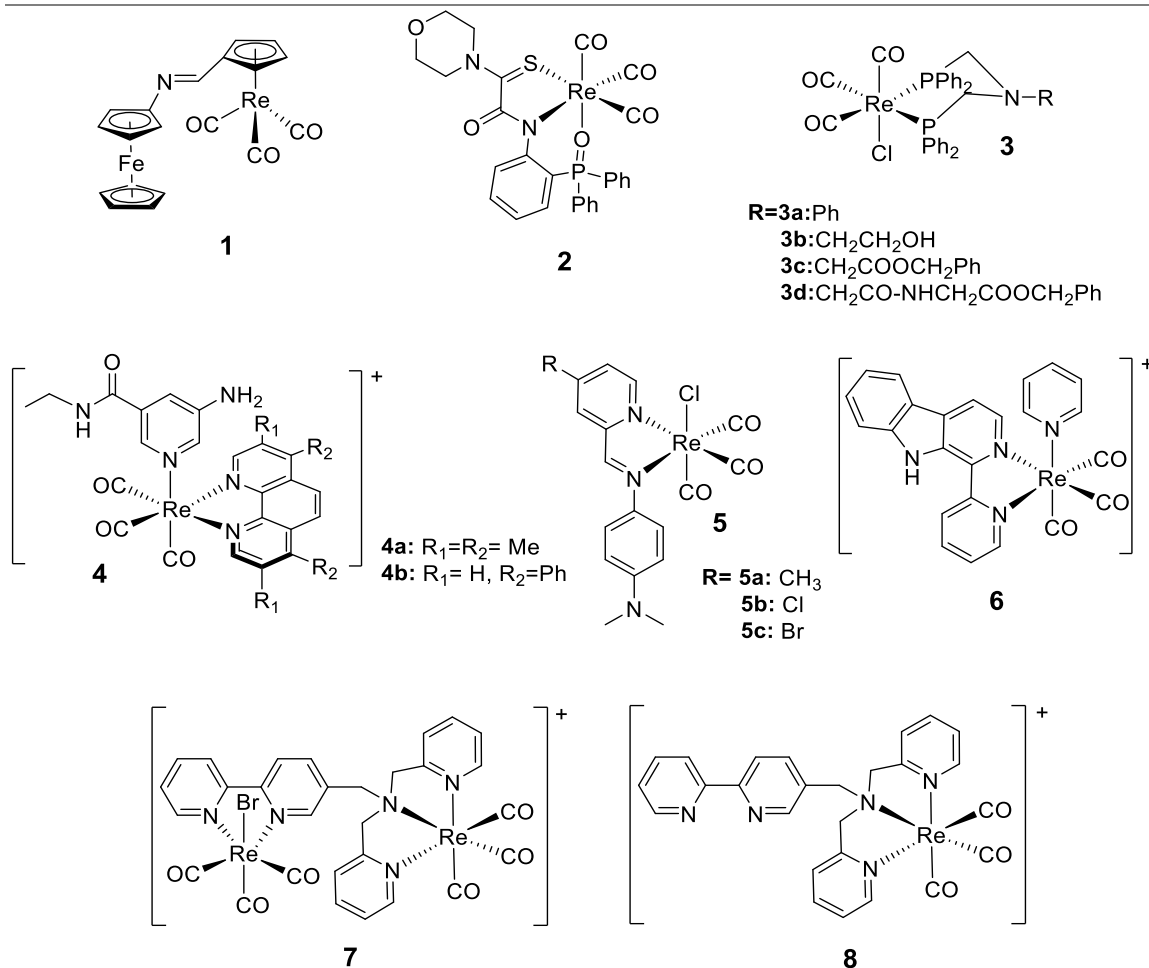


Figura 12. Ejemplos de compuestos de Re(I) con estudios *in vitro* ante diferentes líneas celulares con cáncer.

[43] Oyarzo, J.; Acuña, A.; Klahn, H.; Arancibia, R.; Silva, C.P.; Bosque, R.; López, C.; Font-Bardía, M.; Calvis, C.; Messeguer, R. *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 1635–1649.

[44] Aleksanyan, D. V.; Churusova, S. G.; Brunova, V. V.; Rybalkina, E. Y.; Susova, O. Y.; Peregudov, A. S.; Klemenkova, Z. S.; Denisov, G. L.; Kozlov, V. A. *J. Organomet. Chem.* **2020**, *926*, 121498.

[45] Zhang, J.; Vittal, J. J.; Henderson, W.; Wheaton, J. R.; Hall, I. H.; Hor, T. S. A.; Yan, Y. K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *650*, 123–132.

[46] Louie, M.-W.; Choi, A. W.-T.; Liu, H.-W.; Chan, B. T.-N.; Lo, K. K.-W. *Organometallics.* **2012**, *31*, 5844–5855.

[47] Konkankit, C. C.; Vaughn, B. A.; MacMillan, S. N.; Boros, E.; Wilson, J. *J. Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 3895–3909.

[48] He, L.; Pan, Z.-Y.; Qin, W.-W.; Li, Y.; Tan, C.-P.; Mao, Z.-W. *Dalton Trans.* **2019**, *48*, 4398–4404.

[49] Delasoie, J.; Pavic, A.; Voutier, N.; Vojnovic, S.; Crochet, A.; Nikodinovic-Runic, J.; Zobi, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *204*, 112583.

Los primeros tres ejemplos mostrados en la **Figura 12** difieren de los otros cinco ya que no presentan nitrógenos como átomos donadores en sus ligantes, sin embargo, permiten evidenciar que la actividad anticancerígena puede atribuirse en gran parte al fragmento *fac*-[Re(CO)₃], pues es la parte estructural en común. Estos compuestos (**1** a **3**) presentan valores de IC₅₀ más pequeños que el respectivo fármaco de referencia.

Los compuestos **4a** y **4b** incluyen el ligante fenantrolina, el cual, como ya se ha mencionado, es un ligante muy utilizado. Se ha elegido este ejemplo por su valor bajo de IC₅₀ en células HeLa, una línea celular que ha demostrado gran resistencia al cisplatino.^[46]

Los compuestos **5a**, **5b** y **5c** han demostrado una gran actividad citotóxica ante células con cáncer de ovario (A2780) con valores de IC₅₀ de aproximadamente 4μM. Este valor no se vio afectado cuando se realizaron los mismos estudios en células que son aproximadamente 10 veces más resistentes al cisplatino (A2780/CP70) lo que coloca a este tipo de compuestos como una alternativa viable a una de las principales desventajas de este fármaco; la resistencia adquirida debido a la reparación celular.^[47] Por otra parte, el compuesto **6** ha demostrado actuar como un compuesto citotóxico y antitumoral mediante un mecanismo distinto al cisplatino; mediante vía lisosomal, lo que ofrece también una alternativa a los compuestos que actúan mediante interacción con el ADN.^[48]

En el caso de los compuestos **7** y **8** que contienen un ligante tridentado basado en el fragmento dipicolilamina estos presentan un valor de IC₅₀ grande comparado con los ejemplos anteriores. Esto es interesante puesto que se han reportado otros compuestos con un comportamiento similar cuando se usa el mismo fragmento. Por ejemplo, se tienen los compuestos de la **Figura 13**, se ha reportado que la dipicolilamina por sí misma presenta citotoxicidad ante células HeLa y la coordinación con renio en el complejo **9** disminuye ligeramente la citotoxicidad, el mismo comportamiento fue observado para el complejo **10** y el respectivo

ligante.^[50] Otro ejemplo es el del complejo **11** en donde el ligante libre y el complejo tienen valores de citotoxicidad media y nuevamente la coordinación al metal disminuye ligeramente el valor de IC_{50} frente a células MCF-7.^[36]

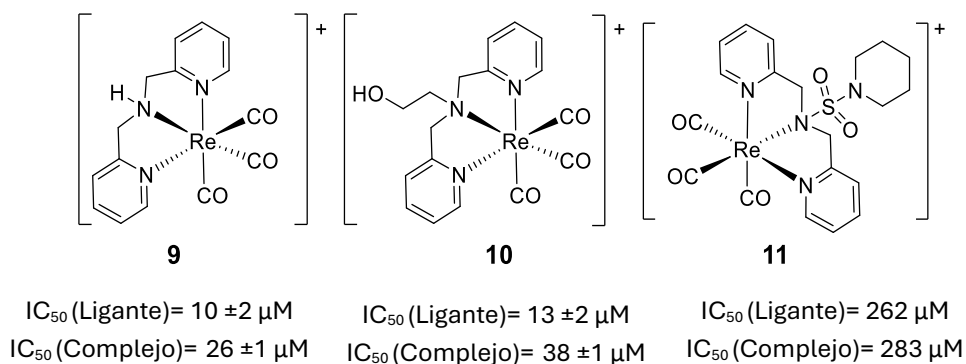


Figura 13. Ejemplos de compuestos de Re(I) con el fragmento dipicolilamina.

Como se mencionó anteriormente, la evidencia *in vivo* es más reciente y uno de los primeros trabajos con estudios de este tipo fue publicado en el año 2015 para un compuesto con un ligante bidentado de selenio, compuesto **12** mostrado en la **Figura 14 a)**, el cual anteriormente había demostrado actividad citotóxica ante células MCF-7. El tratamiento vía oral de ratones previamente injertados con células de cáncer de mama (MDA-MB231) demostró una disminución en el volumen del tumor de un grupo de ratones cuando fueron tratados con **12** (grupo 1), en comparación de aquellos a los que se les suministró cisplatino (grupo 2) y la combinación cisplatino con **12**. El volumen del tumor fue disminuido al grado que, en las imágenes de bioluminiscencia para dos ratones, el tumor desapareció completamente después de 51 y 58 días de tratamiento, **Figura 14 b)**. Adicionalmente, los estudios de biodistribución indican un probable mecanismo de excreción renal.^[51]

[50] Schutte-Smith, M.; Fourie, E.; van Staden, C.; Gideon Visser, H. *Polyhedron*. **2024**, *259*, 117070.

[51] Collery, P.; Mohsen, A.; Kermagoret, A.; Corre, S.; Bastian, G.; Tomas, A.; Wei, M.; Santoni, F.; Guerra, N.; Desmaële, D.; d'Angelo, J. *Invest. New Drugs*. **2015**, *33*, 848–860.

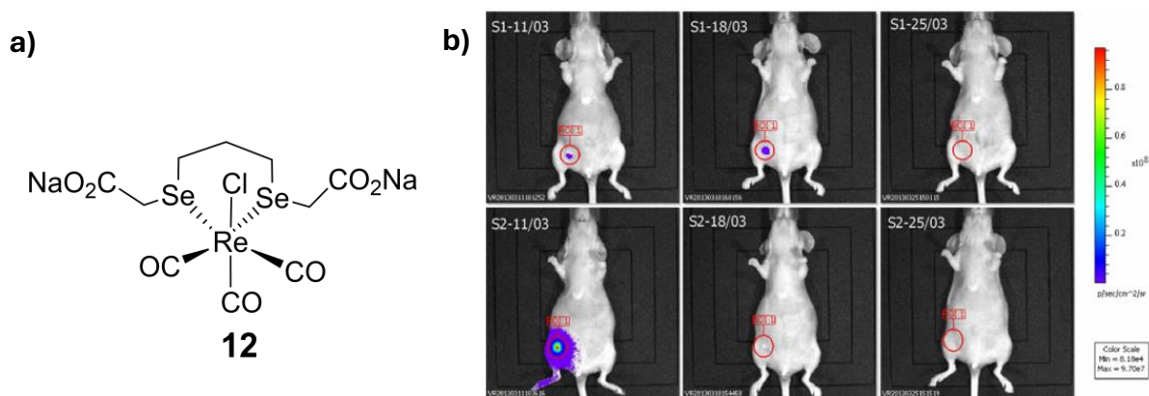


Figura 14. a) Complejo de Re(I) con evidencia *in vivo* y b) Imágenes de bioluminiscencia para dos ratones tratados con **12**.^[51]

Un resultado similar fue obtenido con respecto a la línea celular de cáncer de ovario A2780. En el año 2019 el grupo se reportó la evidencia *in vivo* del complejo **13**, demostrando la estabilidad del complejo y la posible excreción vía renal y hepática. En este trabajo fue detectada la acumulación del complejo en la mitocondria, como ocurre con otros complejos de renio, y una disminución en el volumen del tumor de aproximadamente 60% cuando fueron tratados ratones NSG (NOD scid gamma mouse) con dosis de 10, 20 o 40 mg/kg del compuesto **13**. Además, se encontró que no existe diferencia en el peso corporal de los ratones tratados con el compuesto y aquellos del grupo control, sugiriendo una baja toxicidad durante el tratamiento.^[52]

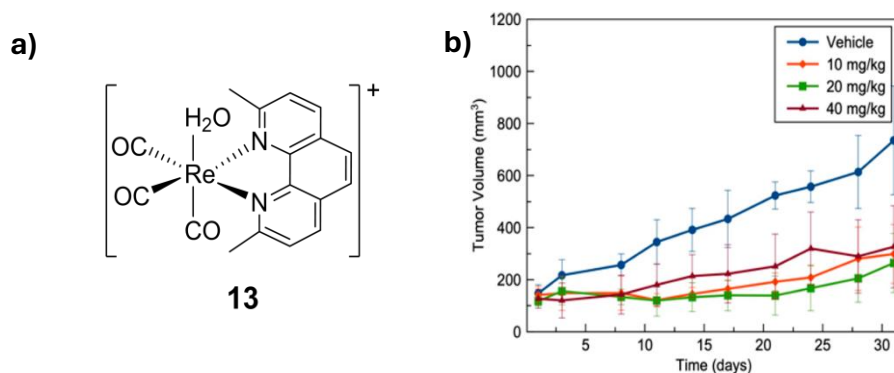


Figura 15. a) Complejo de Re(I) con evidencia *in vivo* y b) Volumen de tumor en los ratones tratados con **8** a través del tiempo.

[52] Konkankit, C. C.; King, A. P.; Knopf, K. M.; Southard, T. L.; Wilson, J. J. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. **2019**, *10*, 822-827.

2.2.4 Agentes de contraste

Muchos compuestos carbonílicos de Re(I) que se han reportado en años recientes tienen propiedades luminiscentes y como se ha mencionado anteriormente en la sección 2.1.3, estas características tienen su origen en las transiciones electrónicas metal-ligante (MLCT). Entre las propiedades luminiscentes interesantes se encuentran los largos tiempos de vida media, grandes desplazamientos de Stokes y los rendimientos cuánticos altos. Lo anterior hace que existan evidencias del uso de compuestos tricarbonilados de Re(I) como agentes de imagen y ser candidatos ideales para la visualización de procesos biológicos *in vitro* o *in vivo*.^[53]

La microscopía confocal es una técnica ampliamente utilizada en las ciencias biológicas que permite obtener imágenes tridimensionales y determinar la localización exacta de estructuras celulares. En esta técnica las muestras deben teñirse con marcadores fluorescentes o poseer fluorescencia natural, por lo que aquellos compuestos que poseen tal propiedad son de gran utilidad en esta técnica. En este sentido, los complejos de Re(I) con ligantes fenantrolina mostrados en la **Figura 16** mostraron propiedades de fosforescencia por lo que la distribución intracelular fue fácilmente monitoreada mediante microscopía, además todos ellos demostraron actividad citotóxica ante células A549, A549R y HeLa.^[54]

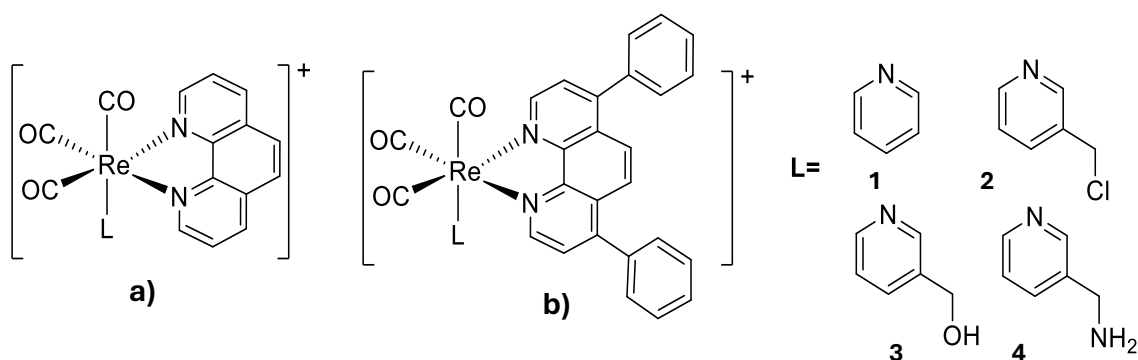


Figura 16. Complejos de Re(I) con propiedades de fosforescencia, usados en microscopía confocal.

[53] Qi, Q.; Wang, Q.; Li, Y.; Silva, D.Z.; Ruiz, M.E.L.; Ouyang, R.; Liu, B.; Miao, Y. *Molecules*. **2023**, *28*, 2733-2756.

[54] Yang, J., Zhao, J.-X., Cao, Q., Hao, L., Zhou, D., Gan, Z.; Ji L.-N.; Mao, Z.-W. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2017**, *9*, 13900–13912.

La **Figura 17** muestra la capacidad de algunos complejos de la **Figura 16** para marcar las mitocondrias en células A549, lugar en donde se acumulan los complejos. La comparación con un marcador comercial específico para mitocondrias (MitoTracker Deep Red, MTDR) mostró un alto grado de localización entre la visualización debido a la fosforescencia de los complejos y el MTDR. Además, fue posible el monitoreo en tiempo real de la disfunción causada en el metabolismo de las mitocondrias y el cambio en su morfología, **Figuras 17 a)** y **17 b)**, respectivamente.^[54]

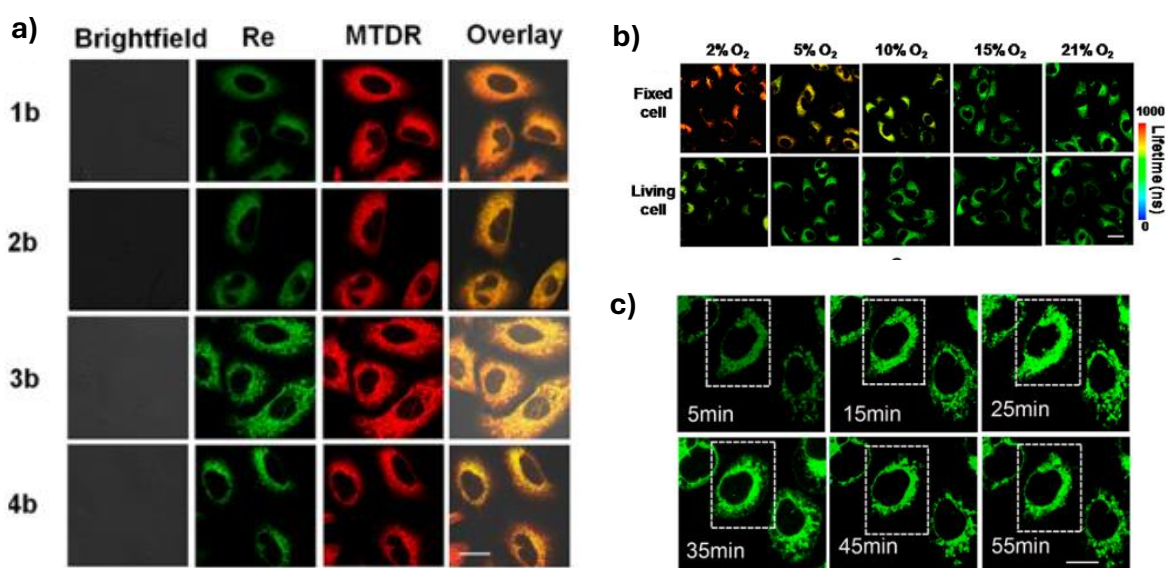


Figura 17. a) Localización intracelular de los complejos de renio con MTDR usando microscopía confocal, b) Monitoreo en tiempo real de la disfunción en el metabolismo mitocondrial y c) Cambio en la morfología de las mitocondrias.

Un estudio similar fue realizado en 2019 para los compuestos dinucleares de la **Figura 18** denominados **ReN** y **ReS**.^[55] Ambos compuestos mostraron actividad citotóxica con valores de IC_{50} más pequeños en comparación con cisplatino. El compuesto **ReS** demostró propiedades luminiscentes más interesantes, esto es; un valor de rendimiento cuántico mayor y un tiempo de vida media más largo respecto a **ReN**.

[55] Wang, F.-X.; Liang, J.-H.; Zhang, H.; Wang, Z.-H.; Wan, Q.; Tan, C.-P.; Ji L.-N.; Mao, Z. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2019**, 11, 14, 13123–13133.

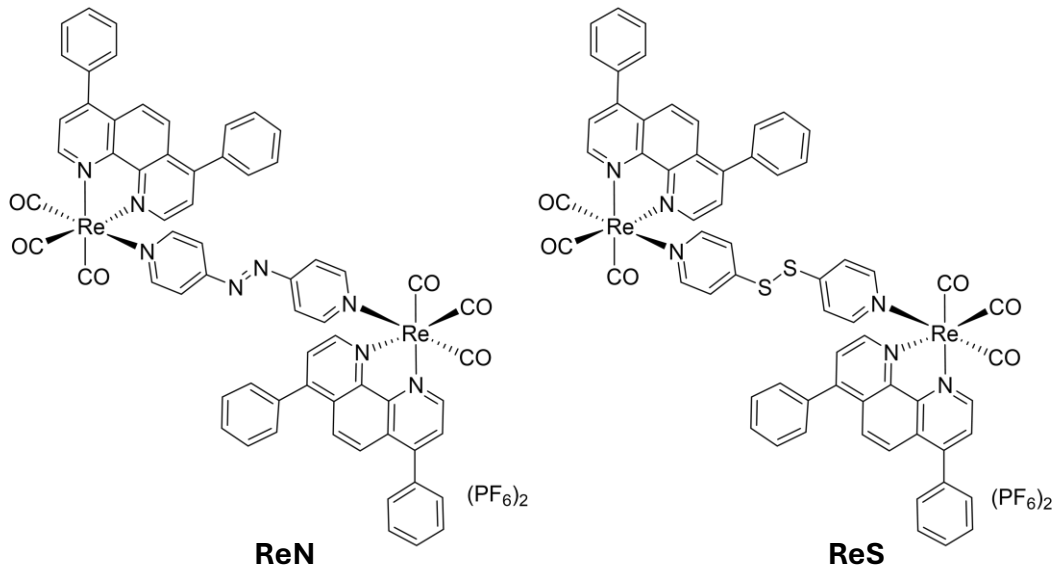


Figura 18. Compuestos dinucleares de Re(I) utilizados en microscopía confocal.

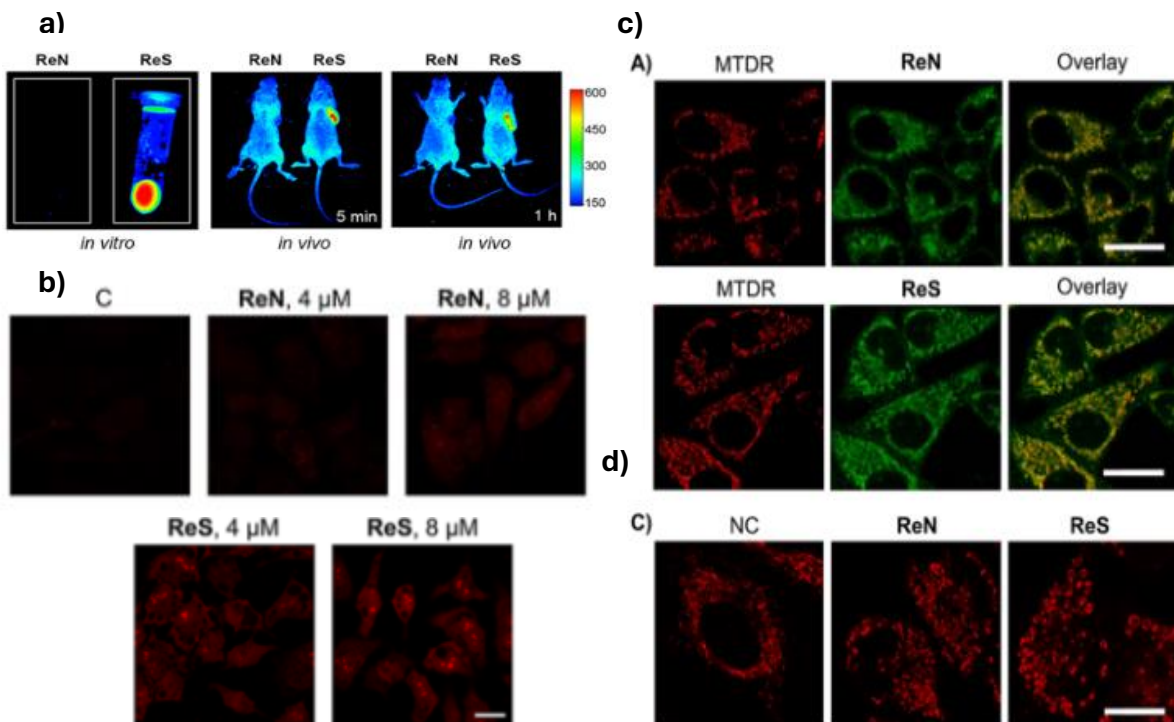


Figura 19. a) Emisión in vivo de los compuestos ReN y ReS, b) Aumento de ROS en las células debido al tratamiento, c) Localización de las mitocondrias usando los complejos y MTDR, d) Cambio en la morfología mitocondrial.

Lo anterior se vio reflejado en la emisión *in vivo* después una inyección intratumoral; en la **Figura 19 a)** se muestra que después de 1h de la inyección el complejo sigue marcando la zona en donde se localiza el tumor.^[39] Al igual que los ejemplos de la **Figura 16**, ReN y ReS se acumulan en la mitocondria; además, se evidenció que el mecanismo de acción de los compuestos es mediante estrés oxidativo causado en las células (**Figura 19 b)**). Las propiedades de fluorescencia de los compuestos permitieron establecer tal biodistribución utilizando microscopía confocal y el marcador MTDR en células HeLa (**Figura 19 c)**) asimismo los cambios en la morfología después del tratamiento con los complejos (**Figura 19 d)**).

3

Planteamiento del problema

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo. El tratamiento de este padecimiento depende en gran medida del grado de avance de la enfermedad. En este sentido, el tratamiento mediante quimioterapia es una de las primeras opciones a considerar cuando se presenta un grado de cáncer avanzado, es decir, cáncer en la etapa de metástasis. Los fármacos utilizados en quimioterapia tienen desventajas principalmente relacionadas con la citotoxicidad ante las células sanas, dentro de estas desventajas se encuentran los efectos adversos como la mielosupresión, lesiones gastrointestinales, pérdida del cabello y la resistencia adquirida al fármaco.^[56]

Los fármacos derivados del platino son parte de la variedad de compuestos utilizados en el tratamiento de la metástasis; su descubrimiento y desarrollo abrió toda un área de investigación sobre compuestos inorgánicos con aplicación biológica. El desarrollo de compuestos anticancerígenos con mayor especificidad basados en metales de transición ha tenido un gran desarrollo en años recientes, en donde el descubrimiento de la actividad anticancerígena del fragmento *fac*-[Re(CO)]₃⁺ tiene especial relevancia. Adicionalmente, las propiedades luminiscentes relacionadas con la estructura de los ligantes unidos al centro metálico Re(II) hacen de estos compuestos candidatos prometedores en esta área.

[56] Nussbaumer, S.; Bonnabry, P.; Veuthey, J.-L.; Fleury-Souverain, S. *Talanta*. **2011**, *85*, 2265–2289.

4

Hipótesis

Para este proyecto de investigación se plantea la siguiente hipótesis:

Hipótesis de investigación: Se obtendrán compuestos octaédricos tricarbonilados de renio dinucleares neutros que presentan propiedades luminiscentes en disolución y citotoxicidad ante células cancerígenas.

5

Objetivos

3.1 Objetivo general

Sintetizar y caracterizar una serie de compuestos organometálicos dinucleares a partir de halopentacarbonilos de renio(I) y ligantes polidentados nitrogenados.

3.2 Objetivos particulares

- Sintetizar y caracterizar el 9,10-bis(clorometil)antraceno para emplearlo como precursor de dos ligantes: **L1** y **L2**.
- Sintetizar y caracterizar dos ligantes polidentados **L1** y **L2**, a partir de reacciones de sustitución entre 9,10-bis(clorometil)antraceno con picolilamina y dipicolilamina, respectivamente.
- Explorar la reactividad y el modo de coordinación de los ligantes frente a $[\text{ReCl}(\text{CO})_5]$ y $[\text{ReBr}(\text{CO})_5]$.
- Caracterizar los compuestos obtenidos mediante espectrometría de masas, las técnicas espectroscópicas de: infrarrojo en estado sólido, Infrarrojo en disolución, resonancia magnética nuclear, UV-vis, fluorescencia en estado sólido, fluorescencia en disolución y mediante difracción de rayos X de cristal único, en el caso de obtener cristales adecuados para su estudio.
- Realizar estudios biológicos en diferentes líneas celulares de los compuestos organometálicos y de sus materias primas para examinar su actividad citotóxica.

6

Resultados y discusión

En este capítulo se presentan los resultados de los métodos de síntesis y caracterización de los siete compuestos que forman parte de este trabajo, así como su discusión. El primer apartado de esta sección contiene lo correspondiente al 9,10-bis(clorometil)antraceno, denominado **L**. La molécula **L** fue el precursor de los ligantes nitrogenados denominados **L1** y **L2**, de los cuales **L1** es un ligante bidentado y **L2** es tridentado y fueron obtenidos mediante reacciones de sustitución. La metodología de síntesis y la caracterización de ambos ligantes se presentan en la segunda sección. Es importante mencionar que las moléculas **L**, **L1** y **L2** ya habían sido sintetizadas y caracterizadas mediante RMN de ^1H y ^{13}C .^[55, 32,33] En este trabajo se complementa la caracterización mediante RMN- ^{13}C DEPTQ; RMN de dos dimensiones (COSY y HSQC); espectroscopía IR y UV-Vis; y la determinación estructural mediante difracción de rayos X del ligante **L2**.

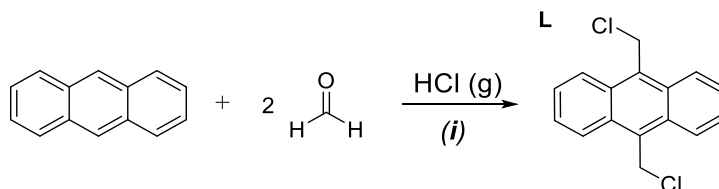
En la tercera sección se describe la síntesis de los cuatro compuestos organometálicos. Con el ligante **L1** se sintetizaron compuestos organometálicos neutros con la fórmula general $[\text{Re}_2(\text{CO})_6\text{L1X}_2]$, mientras que con **L2** se obtuvieron compuestos organometálicos catiónicos con fórmula general $[\text{Re}_2(\text{CO})_6\text{L2}]X_2$, donde $X = \text{Cl}$ y Br . Los cuatro complejos se han nombrado mediante las claves **L1ReCl**, **L1ReBr**, **L2ReCl** y **L2ReBr**. Para las reacciones de los complejos se presentan los resultados del seguimiento de reacción mediante espectroscopía de infrarrojo en disolución.

La caracterización de los ligantes y sus respectivos compuestos organometálicos se realizó analizando los distintos experimentos de espectrometría de masas, espectroscopía de infrarrojo en estado sólido y en disolución, así como el análisis mediante experimentos de RMN unidimensional (^1H y ^{13}C) y bidimensional (COSY, TOCSY y HSQC). También se presentan los resultados obtenidos del estudio de difracción de rayos del compuesto organometálico **L2ReBr**. Los estudios por fluorescencia que se discuten más adelante se llevaron a cabo en disolución y en estado sólido. Por último, se presentan las pruebas de viabilidad celular realizadas en líneas celulares cancerígenas humanas.

6.1 Síntesis y caracterización del precursor L

6.1.1 Método de síntesis

La síntesis de **L** fue realizada siguiendo la metodología de Miller y colaboradores y se ilustra en el **Esquema 2**.^[58]



(i) Dioxano/HCl 36%, 3h reflujo, 16h agitación a t.a.

Esquema 2. Síntesis del precursor **L** (9,10-bis(clorometil)antraceno)

La reacción de clorometilación del antraceno consistió en una reacción de sustitución electrofílica aromática usando como electrófilo al formaldehído proveniente de la despolimerización de paraformaldehído en presencia de calor. El precursor **L** fue obtenido después de la purificación con un rendimiento del 65% en forma de cristales amarillos con un punto de fusión de 257-259°C, que corresponde a lo descrito en la literatura. Presentan una solubilidad parcial en diclorometano, acetona, cloroformo y son totalmente solubles en tolueno caliente.

[58] Miller, M. W.; Amidon, R. W.; Tawney, P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 10, 2845–2848.

6.1.2 Caracterización de L por resonancia magnética nuclear

El análisis mediante resonancia magnética nuclear de ^1H fue suficiente para confirmar la obtención de la molécula y el espectro correspondiente se ilustra en la **Figura 20**. Las tres señales asignables integran para cuatro hidrógenos cada una de ellas, como es de esperarse para el número de hidrógenos totales en la molécula. La señal ubicada a mayor frecuencia se asignó a H-1 y corresponde a una señal doble de dobles (*dd*) en 8.389 ppm, con constantes de acoplamiento 6.9 Hz ($^3J_{\text{H1-H2}}$) y 3.24 Hz ($^4J_{\text{H1-H2}}$). En 7.662 ppm está ubicada la señal correspondiente a H-2, esta señal doble de dobles está relacionada con la anterior, como lo muestran los valores de sus constantes de acoplamiento; 6.87 Hz ($^3J_{\text{H2-H1}}$) y 3.21 Hz ($^4J_{\text{H2-H1}}$). Lo anterior está en concordancia con un sistema AA'BB', característico de los anillos aromáticos *orto* disustituidos. Por último, la señal simple (*s*) en 5.613 ppm se asignó a los hidrógenos del grupo metileno, es decir, los de la posición H-5.

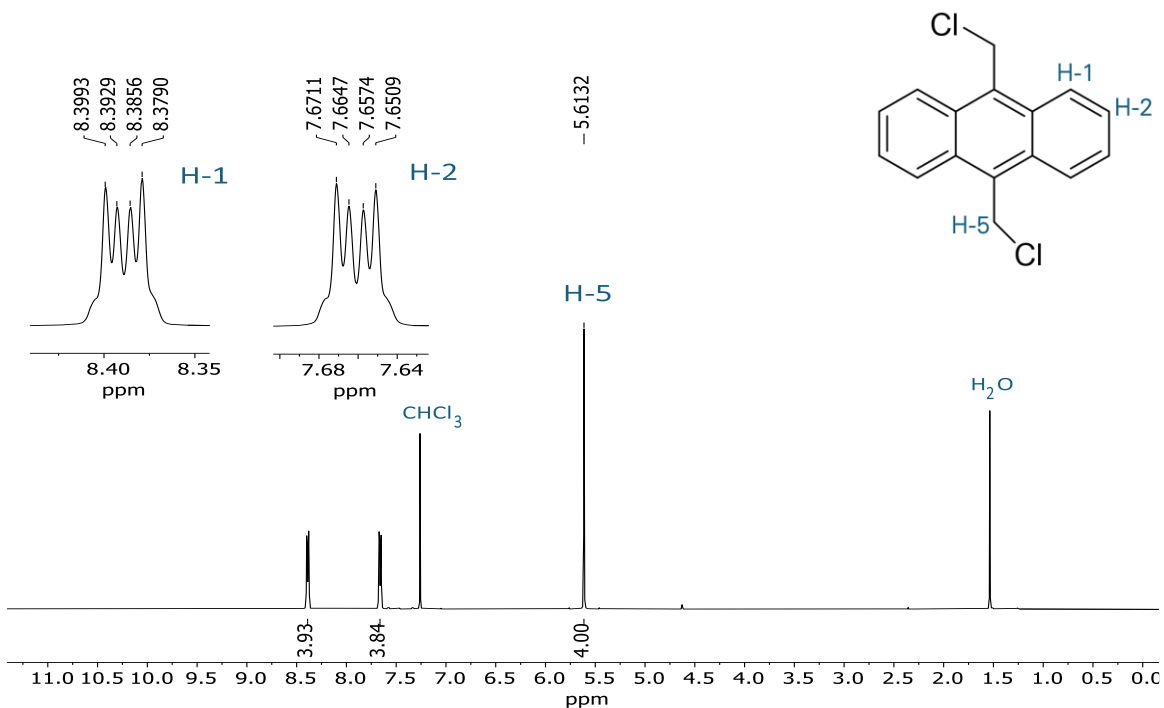


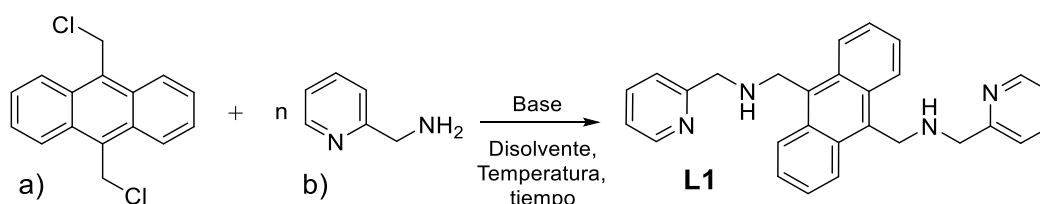
Figura 20. Espectro de RMN- ^1H de L en CDCl_3 a 500MHz

6.2 Síntesis y caracterización de los ligantes

6.2.1. Método de síntesis

6.2.1.1 Ligante L1

Con el objetivo de obtener el ligante L1 (**Esquema 3**), se propusieron y evaluaron distintas condiciones de reacción basadas en los trabajos de Amendola^[23], en el cual se describe un método de síntesis empleando las condiciones indicadas para el Experimento 1 (Exp. 1) en la **Tabla 2**, y de Castillo^[57], donde se presentan metodologías sintéticas para la obtención de aminas secundarias. Se logró establecer que las mejores condiciones para la obtención del ligante L1 son con agitación a temperatura ambiente y por tiempo prolongado, además de no utilizar a la 2-picolilamina como base. Las condiciones evaluadas se muestran en la **Tabla 2**.



Esquema 3. Reacción general para la síntesis del ligante L1.

Tabla 2. Condiciones de reacción para la síntesis de L1.

Exp.*	n**	Disolvente	Base	Tiempo	Temperatura	Rendimiento
1	9.4	Tolueno	Exceso de b)	16 h	≈110°C (Reflujo)	46.8%***
2	4	Acetona	Na ₂ CO ₃	24 h	t. a.	Trazas
3	4	DMF	Cs ₂ CO ₃	24 h	t. a.	56.9%
4	4	DMF	Cs ₂ CO ₃	3 h	80°C	34%

*Exp. =Experimento, **n= equivalentes de reactivo b) en Esquema 3, *** calculado con impurezas, t.a. = temperatura ambiente

La purificación de **L1** consistió en recristalizaciones utilizando una cantidad mínima de acetona para disolver y agregando hexano en exceso. El sólido amarillo policristalino resultante presentó un punto de fusión de 109-111°C es altamente soluble en diclorometano, cloroformo y acetona, parcialmente soluble en acetato de etilo y éter etílico e insoluble en hexano. Además, como se muestra en la **Figura 21**, **L1** presenta fluorescencia en estado sólido y disolución al ser irradiado con luz UV, utilizando $\lambda = 254\text{nm}$ y $\lambda = 365\text{nm}$, respectivamente.

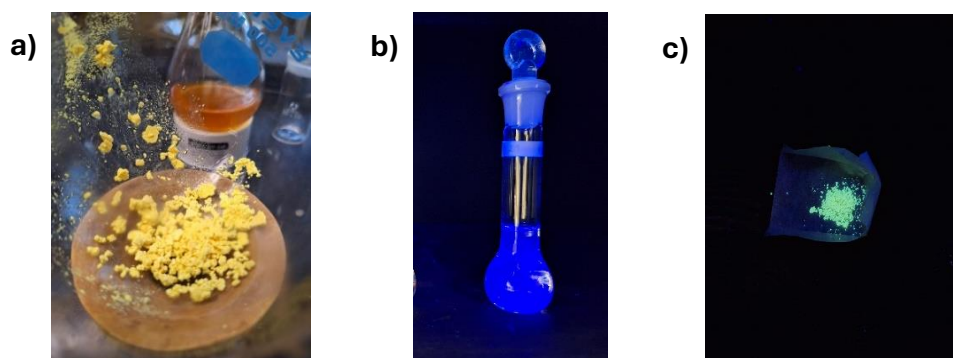
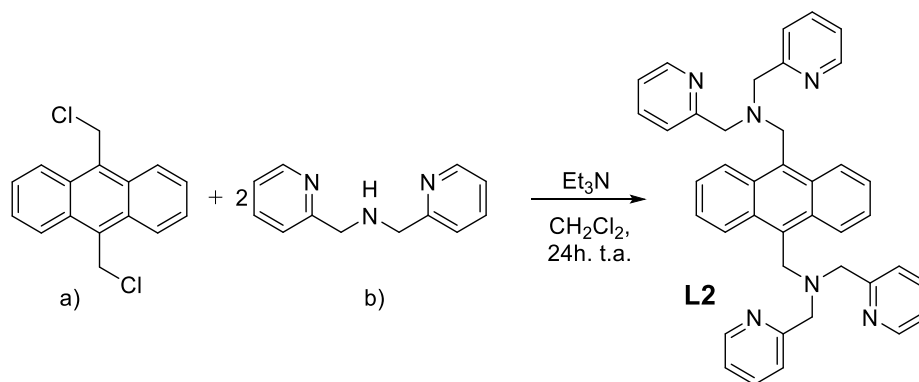


Figura 21. a) Apariencia física del Ligante 1 (**L1**), b) Disolución de **L1** en CHCl_3 irradiada con luz UV ($\lambda = 365\text{nm}$), c) Sólido de **L1** irradiado con luz UV ($\lambda = 254\text{nm}$)

6.2.1.2 Ligante L2

La síntesis del ligante denominado **L2** se muestra en el **Esquema 4**.



Esquema 4. Síntesis del ligante **L2**.

El método de síntesis para obtener **L2** consistió en una reacción de sustitución para formar la respectiva amina terciaria. Se utilizó di-(2-picolil)amina en cantidades equivalentes y fue necesario el uso de una base orgánica para promover la reacción. La reacción se realizó en diclorometano con agitación durante 24 horas. Después de la purificación, el rendimiento fue de 68.76%, los cristales color café claro fundieron en un intervalo de 193-195°C y fueron solubles en acetona, acetato de etilo, diclorometano, cloroformo e insolubles en hexano. Como se muestra en la **Figura 22** el ligante **L2**, al igual que **L1**, presentó fluorescencia en estado sólido al ser irradiado con luz UV ($\lambda = 254 \text{ nm}$).

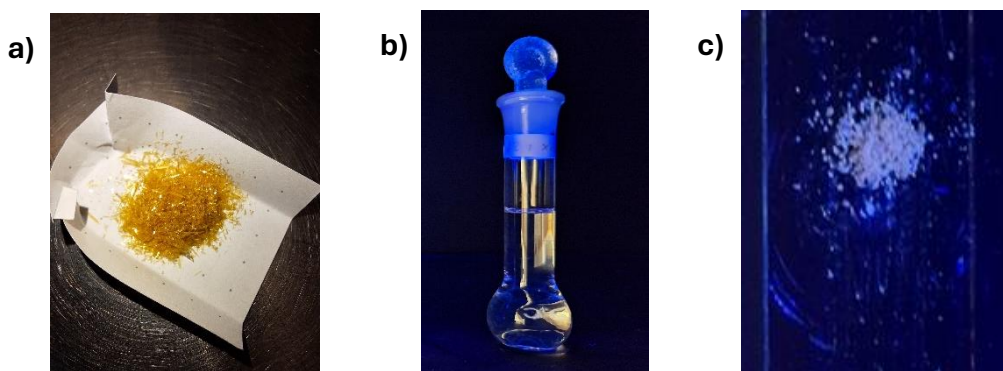


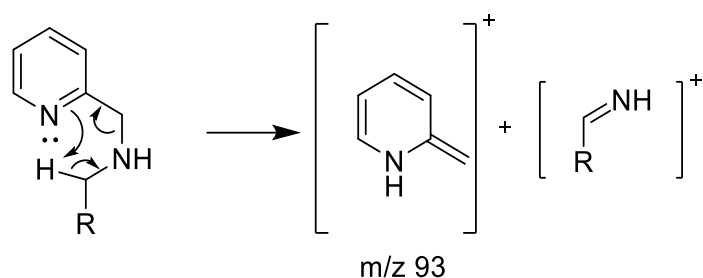
Figura 22. a) Apariencia física del Ligante 2 (**L2**), b) Disolución de **L2** en CHCl_3 irradiada con luz UV ($\lambda = 365\text{nm}$), c) Sólido de **L2** irradiado con luz UV ($\lambda = 254\text{nm}$)

6.2.2. Caracterización de los ligantes

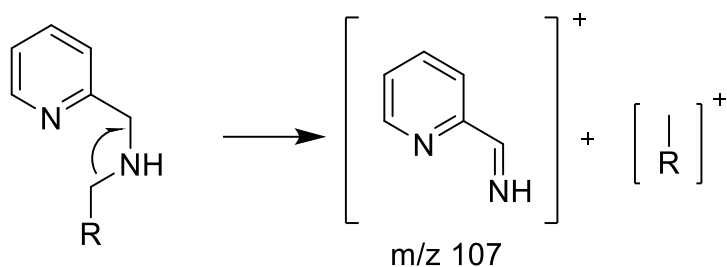
6.2.2.1. Espectrometría de masas

Ambos ligantes fueron analizados por espectrometría de masas, empleando como técnica de ionización el bombardeo rápido de átomos positivo (Fast Atom Bombardment, FAB⁺) y alcohol nitrobenílico como matriz. Las **Figuras 23** y **24** muestran los espectros de masas de **L1** y **L2**, respectivamente. Para el ligante **L1** se ha observado el pico (M+1) con un valor de m/z 419 (peso molecular **L1**= 418.544 g/mol), mientras que para **L2** el pico que se observó corresponde a (M-1) con un valor de m/z 599 (peso molecular **L2**= 600.770 g/mol). Además, se observó la

presencia de picos comunes en ambos espectros. Se propone que el patrón de fragmentación de ambos ligandos presenta dos tipos de ruptura importantes: a) un rearrreglo de McLafferty^[58] mostrado en el **Esquema 5**, donde se produce el fragmento m/z 93; y b) una fragmentación alfa mostrada en el **Esquema 6** que produce fragmentos característicos de cada ligante.



Esquema 5. Rearreglo de McLafferty en L1 y L2



Esquema 6. Fragmentación alfa en L1 y L2

Los fragmentos propuestos en los **Esquemas 5** y **6** son coincidentes con picos en ambos espectros de masas, lo que corrobora la propuesta de mecanismo de fragmentación para estos ligandos.

[58] Vyvyan, J. R.; Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S. *Introduction to Spectroscopy*, 5a ed.; Brooks/Cole: Florence, KY, Estados Unidos, **2013**.

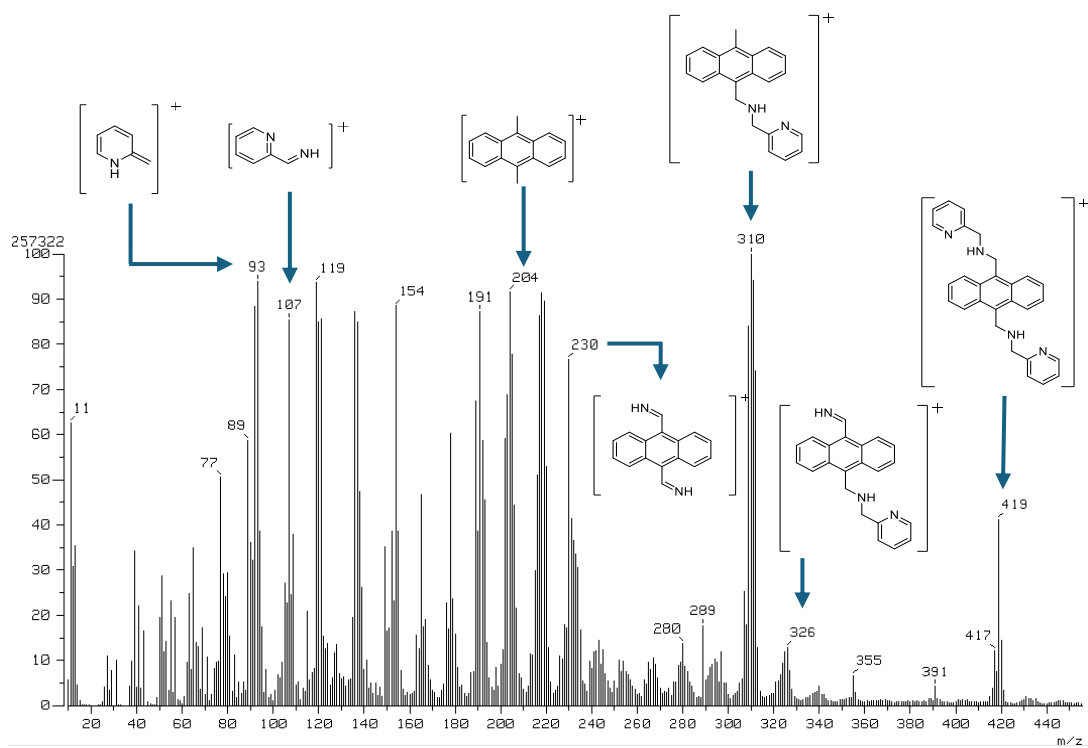


Figura 23. Espectro de masas-FAB⁺ para el ligante L1.

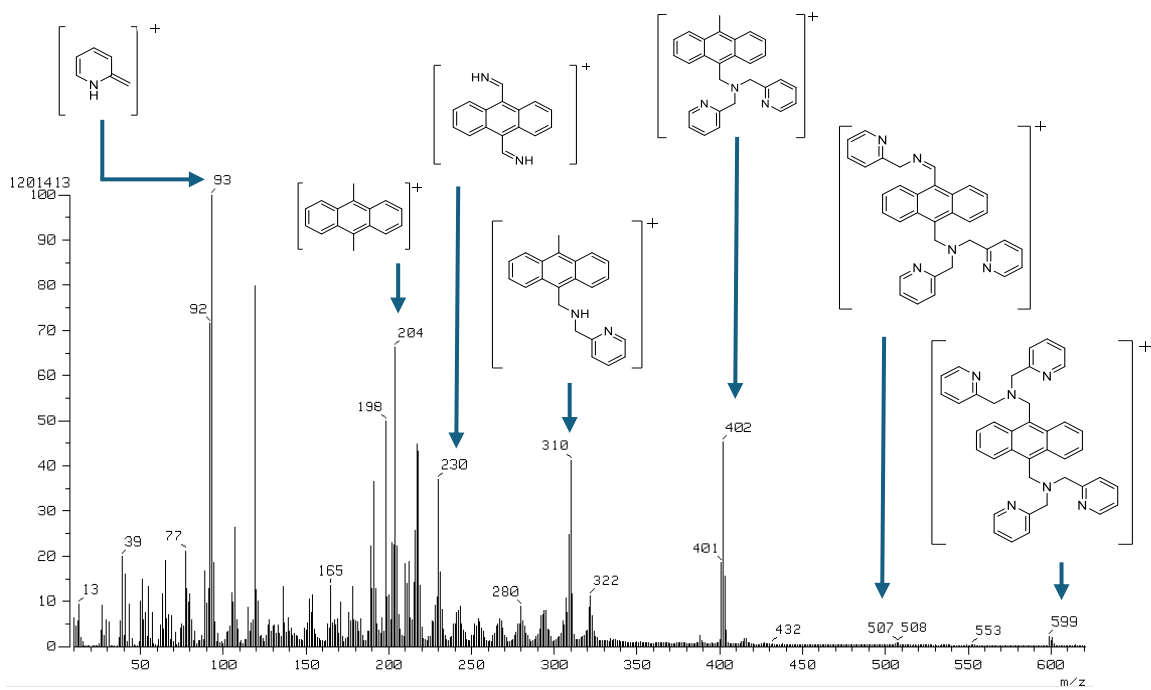


Figura 24. Espectro de masas-FAB⁺ para el ligante L2.

6.2.2.2. Espectroscopía de infrarrojo

En la **Figura 25** se muestra una comparación de los espectros de infrarrojo para los ligantes **L1** y **L2**. Ambos espectros son muy similares, siendo la diferencia principal la banda de vibración de estiramiento del enlace N-H ubicada en 3331 cm^{-1} y que corresponde al grupo funcional amina secundaria presente en la molécula **L1** y que no se observa para el ligante **L2**. Cerca de la frecuencia de 3000 cm^{-1} se encuentran un conjunto de bandas correspondientes a las vibraciones de estiramiento de los enlaces C-H; por arriba de 3000 cm^{-1} se asignaron a estiramientos C-H con carbonos con hibridación sp^2 y por debajo este mismo valor a estiramientos C-H con carbonos con hibridación sp^3 . Entre las frecuencias 1600 a 1500 cm^{-1} se encuentran bandas de intensidad media, que fueron asignadas al estiramiento del enlace C=N de los anillos de piridina presentes en ambos ligantes. En esta misma zona se encuentran las bandas de estiramiento de los enlaces C=C que probablemente se traslapan entre sí.

Las bandas de estiramiento de los enlaces C=C para ambos espectros aparecen en la zona de 1470 a 1430 cm^{-1} como bandas de intensidad fuerte y pueden corresponder a cualquiera de los dos sistemas aromáticos de los ligantes. La banda de estiramiento del enlace C-N se ubica en 1095 cm^{-1} para el ligante **L1** mientras que para **L2** se encuentra en 1083 cm^{-1} . Por otra parte, las bandas de intensidad fuerte que se encuentran entre 740 y 780 cm^{-1} corresponden a vibraciones de flexión fuera del plano del anillo de piridina. La **Tabla 3** muestra un resumen de las bandas de vibración más importantes que fueron asignadas para cada ligante.

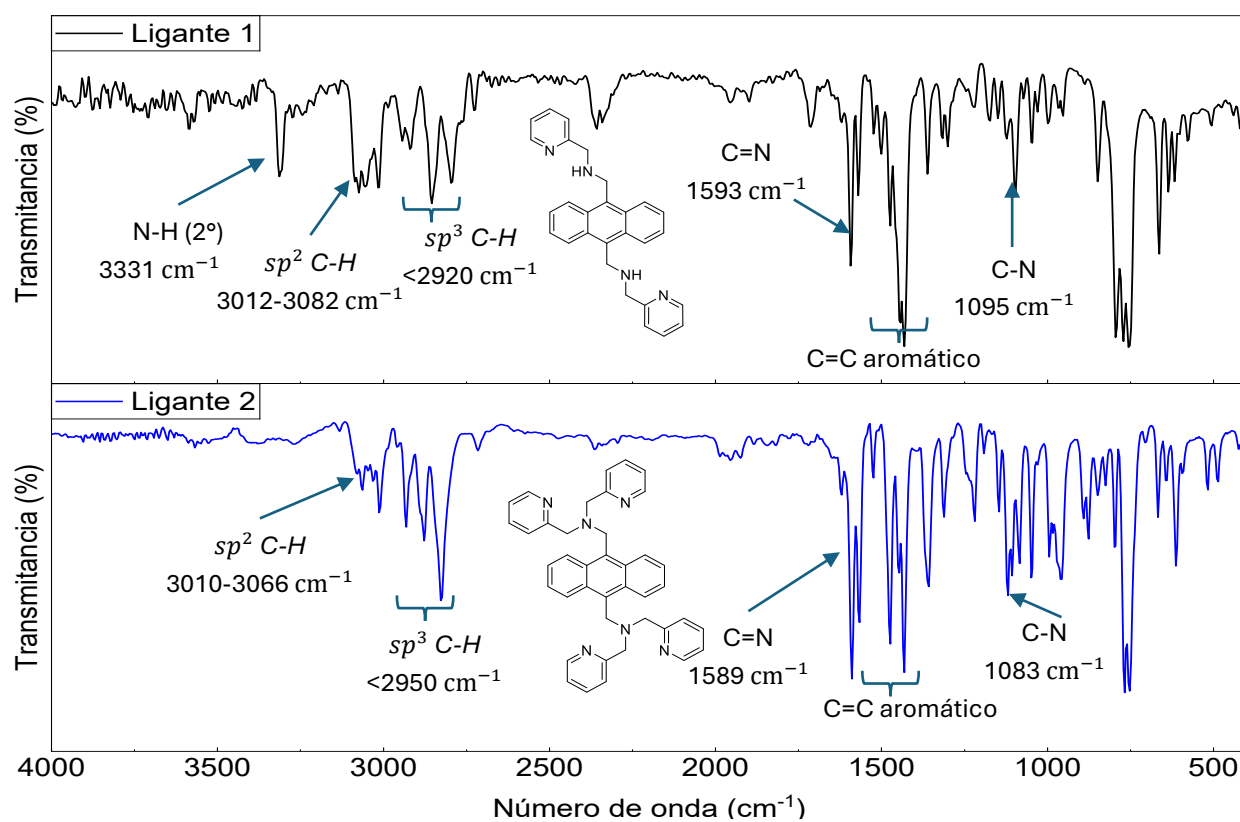


Figura 25. Comparación de espectros de infrarrojo para los ligantes L1 y L2, obtenidos en pastilla de KBr.

Tabla 3. Vibraciones en el espectro de infrarrojo para L1 y L2

Enlace	Vibración	Intensidad	ν (cm ⁻¹) L1	ν (cm ⁻¹) L2
N-H (amina 2°)	Estiramiento	Débil	3331	-
C-H (sp ²)	Estiramiento	Débil	3012(d), 3051(d), 3074(d),	3012(d), 3032(d), 3062(d),
CH ₂	Estiramiento asimétrico	Débil	2916(d)	2931(d)
CH ₂	Estiramiento simétrico	Débil	2854(d)	2877(d)
C=N (piridina)	Estiramiento	Media	1593(m), 1570(m)	1589(f), 1566(m)
N-H	Flexión	Débil	1500(d)	-
C-N	Estiramiento	Media	1095 (m)	1083(m)
C-H (piridina)	Fuera del plano	Fuerte	794(f), 771(f), 752(f)	794(m), 767(f), 752(f)

6.2.2.3. Resonancia magnética nuclear

El estudio por espectroscopía de RMN ayudó a confirmar la obtención de ambos ligantes. Se obtuvieron espectros de ¹H y ¹³C-DEPT-Q para las dos moléculas. En el caso de L1 se realizó la comparación con lo reportado en la literatura.^[33] Además, para verificar la correcta asignación de señales en ambos ligantes, se realizaron experimentos bidimensionales COSY y HSQC. A continuación, se presenta el análisis de cada uno de ellos.

Ligante L1

El espectro de RMN de ¹H para L1 se ilustra en la **Figura 26**, La simetría de la molécula permite la asignación de señales considerando la mitad de la molécula. En el espectro se observan un total de ocho señales asignables a hidrógenos de la

molécula. Las seis señales de los hidrógenos aromáticas se muestran en la **Figura 27**.

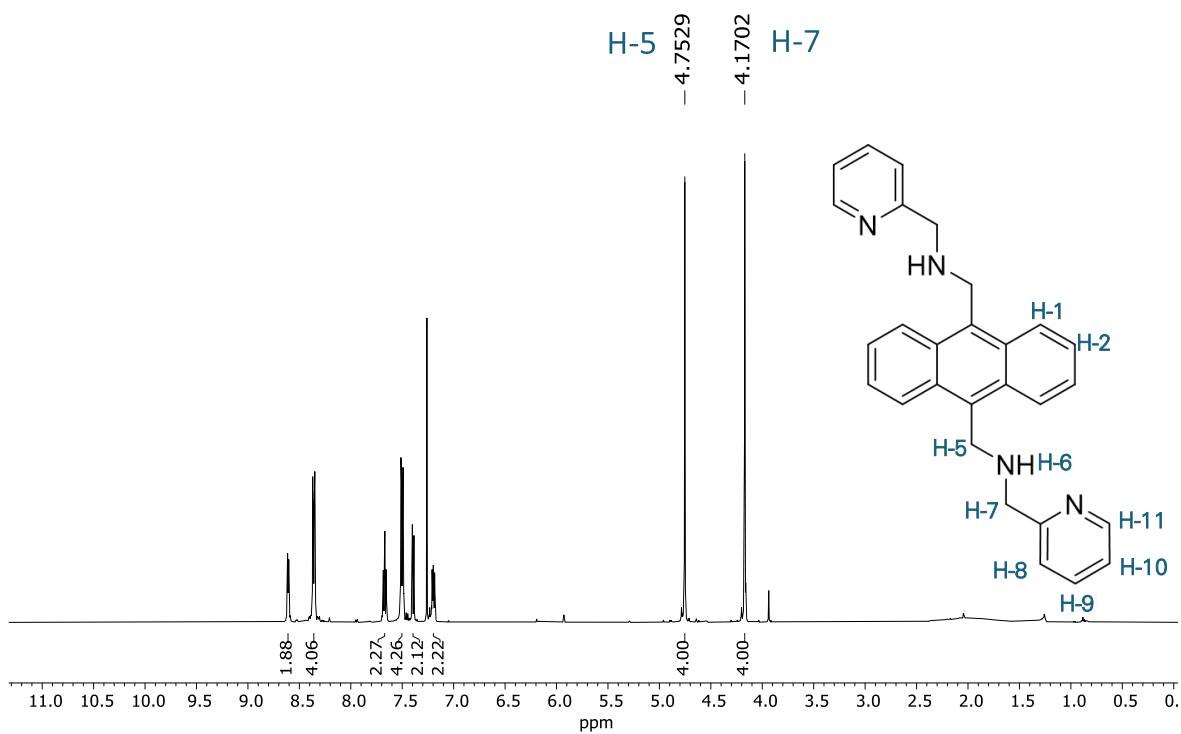


Figura 26. Espectro de RMN-¹H de L1 en CDCl₃ a 500MHz

La **Figura 27** muestra una ampliación de las señales de los hidrógenos aromáticos para L1, donde se puede observar que la señal con el valor más grande de desplazamiento químico es una señal con multiplicidad doble (*d*) ubicada en 8.610 ppm, la integración da un valor aproximado a dos hidrógenos y se asignó al hidrógeno más cercano al átomo de nitrógeno del heterociclo (H-11), $^3J_{H11-H10} = 4.85\text{Hz}$.

La señal ubicada en 8.360 ppm es muy similar a la ubicada en 7.502 ppm y ambas corresponden a las del anillo antraceno; señales correspondientes a H-1 y H-2, respectivamente. La relación entre estas dos señales se observa perfectamente con el valor de sus constantes de acoplamiento, para H-1: $^3J_{H1-H2}(\text{orto}) = 6.85\text{ Hz}$ y $^4J_{H1-H2}(\text{meta}) = 3.2\text{ Hz}$; para H-2: $^3J_{H2-H1}(\text{orto}) = 6.9\text{ Hz}$ y $^4J_{H2-H1}(\text{meta}) = 3.2\text{ Hz}$.

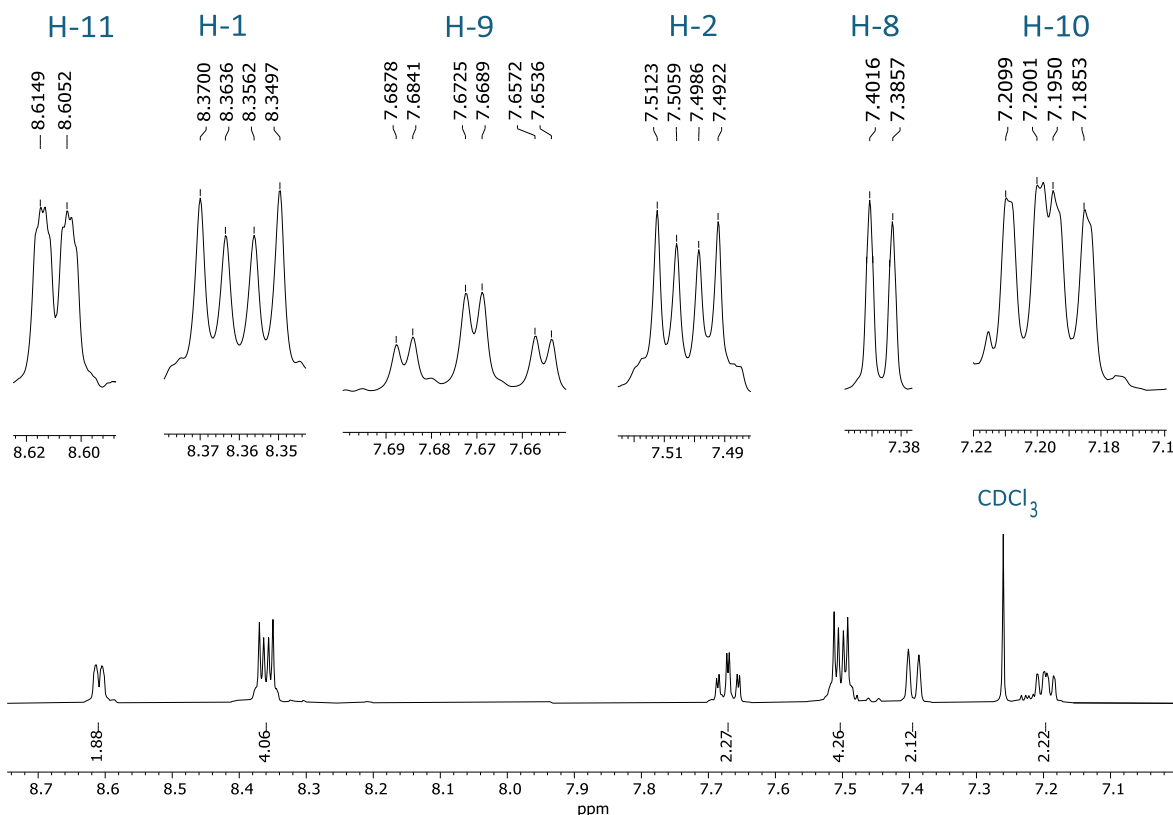


Figura 27. Ampliación de la región aromática del espectro de RMN del ligante L1.

La señal ubicada en 7.670 ppm tiene una multiplicidad triple de dobles (*td*) y se asignó a H-9, la multiplicidad de esta señal se explica debido al valor similar que presentan las constantes de acoplamiento ${}^3J_{H9-H10}$ y ${}^3J_{H9-H8}$, es decir, la multiplicidad esperada (doble de doble de dobles) tiene dos valores muy similares en las constantes de acoplamiento para los hidrógenos en las posiciones *orto*, el valor de la constante más pequeña es, por lo tanto, la correspondiente a un acoplamiento con un hidrógeno en posición *meta* respecto a H-9, los valores de las constantes de acoplamiento son: ${}^3J_{H9-H10} \approx {}^3J_{H9-H8} = 7.6$ Hz y ${}^4J_{H9-H11} = 1.8$ Hz.

La siguiente señal aromática es una señal doble (*d*) con un desplazamiento químico de 7.393 ppm, la integración es para dos hidrógenos y se ha asignado a H-8, la respectiva constante de acoplamiento es ${}^3J_{H8-H9} = 7.9$ Hz. La última señal aromática por describir se encuentra en 7.197 ppm y tiene una multiplicidad doble

de dobles (*dd*), la integración es para dos hidrógenos que corresponden a los dos H-10 de la molécula. El valor de las constantes de acoplamiento son 4.8 Hz para ${}^3J_{H10-H11}$ y 7.4 Hz para ${}^3J_{H10-H9}$. Los valores de las constantes de acoplamiento que se han descrito están en conformidad con los valores esperados para un anillo de piridina monosustituido en la posición 2. Por último, las dos señales alifáticas con multiplicidad simple (*s*) corresponden a H-5 y H-7, integran para dos hidrógenos cada una y se ubican en 4.170 y 4.753, respectivamente. Adicionalmente al análisis realizado con los valores de las constantes de acoplamiento, la asignación de las señales aromáticas se confirmó mediante el experimento COSY mostrado en la **Figura 29**.

El otro núcleo que se analizó mediante RMN fue el de ${}^{13}\text{C}$ y en la **Figura 28** se muestra el espectro de ${}^{13}\text{C}$ -DEPT-Q para el ligante **L1**. El experimento DEPT-Q permitió la identificación de los tres carbonos cuaternarios C-4a, C-10 y C-13 por su posición en el espectro y sus intensidades, las demás señales fueron asignadas por el valor del desplazamiento químico y con ayuda del experimento bidimensional HSQC, el cual se muestra en la **Figura 30**.

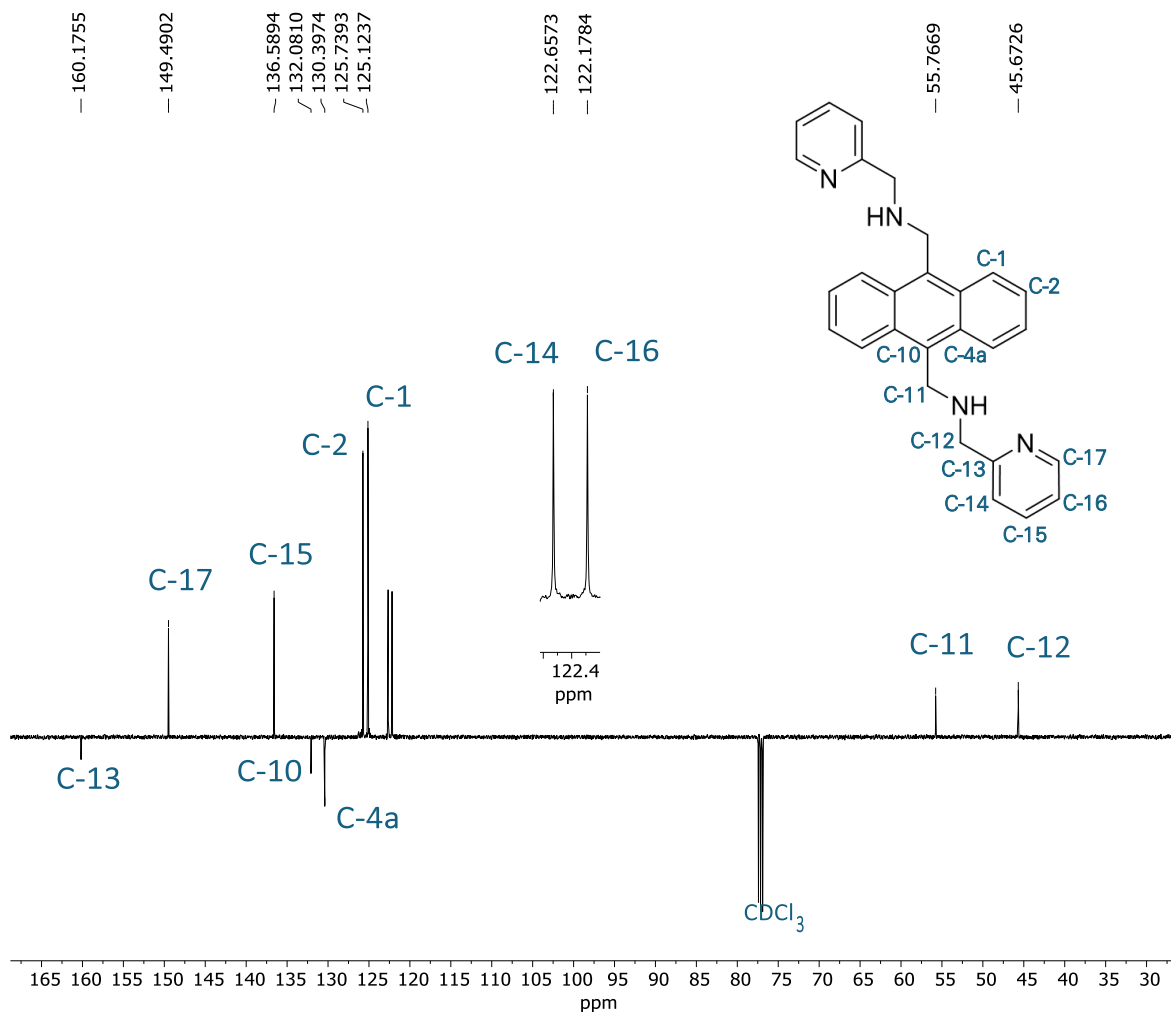


Figura 28. Espectro de RMN- ^{13}C DEPT-Q de L1 en CDCl_3 a 125MHz.

El espectro de RMN bidimensional COSY para el ligante L1 se presenta en la **Figura 29** y muestra solamente la zona de señales aromáticas. Se pueden observar las correlaciones que corroboran los acoplamientos entre señales; la señal H-11 acopla con la señal asignada como H-10, que a su vez tiene acoplamiento con H-9. La señal H-9 muestra una correlación con las señales H-10 y H-8. Las señales H-1 y H-2 están relacionadas entre sí, como ya se ha mencionado anteriormente en el análisis del espectro RMN- ^1H .

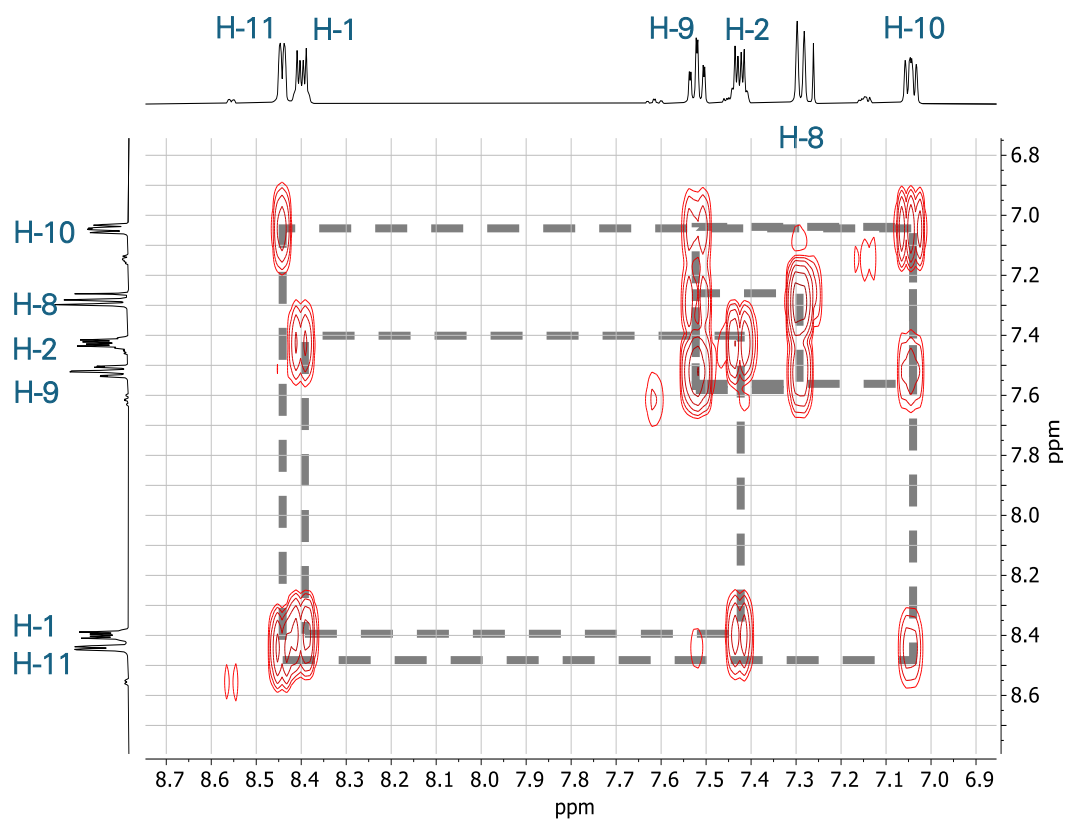


Figura 29. Espectro de RMN- COSY de L1 en CDCl₃ para la zona de señales aromáticas.

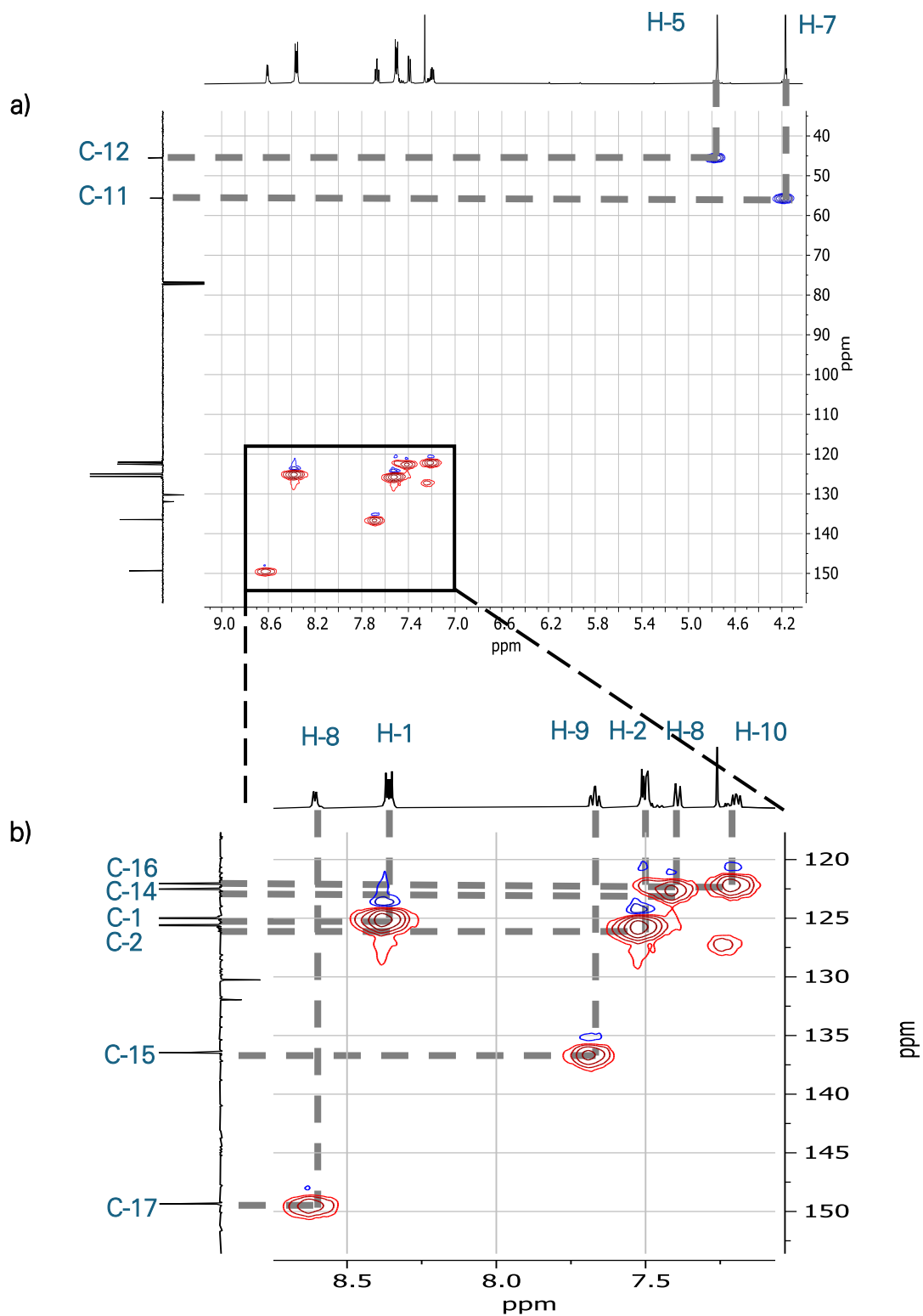


Figura 30. a) Espectro de RMN- HSQC de L1 en CDCl_3 , b) Expansión en la zona de señales aromáticas.

Ligante L2

El análisis mediante espectroscopía de RMN para el ligante **L2** es muy parecido al análisis descrito para **L1** debido a la similitud de ambas moléculas. En el espectro de RMN-¹H los valores de desplazamiento químico son ligeramente distintos a los de **L1**, pero el número de señales, la multiplicidad y el orden en el que aparecen en el espectro es el mismo. El espectro de RMN-¹H para **L2** se muestra a continuación en la **Figura 31**, el valor de las integrales es 4 para la mayoría de las señales, a excepción de la señal simple que aparece a campo alto, asignada a H-6.

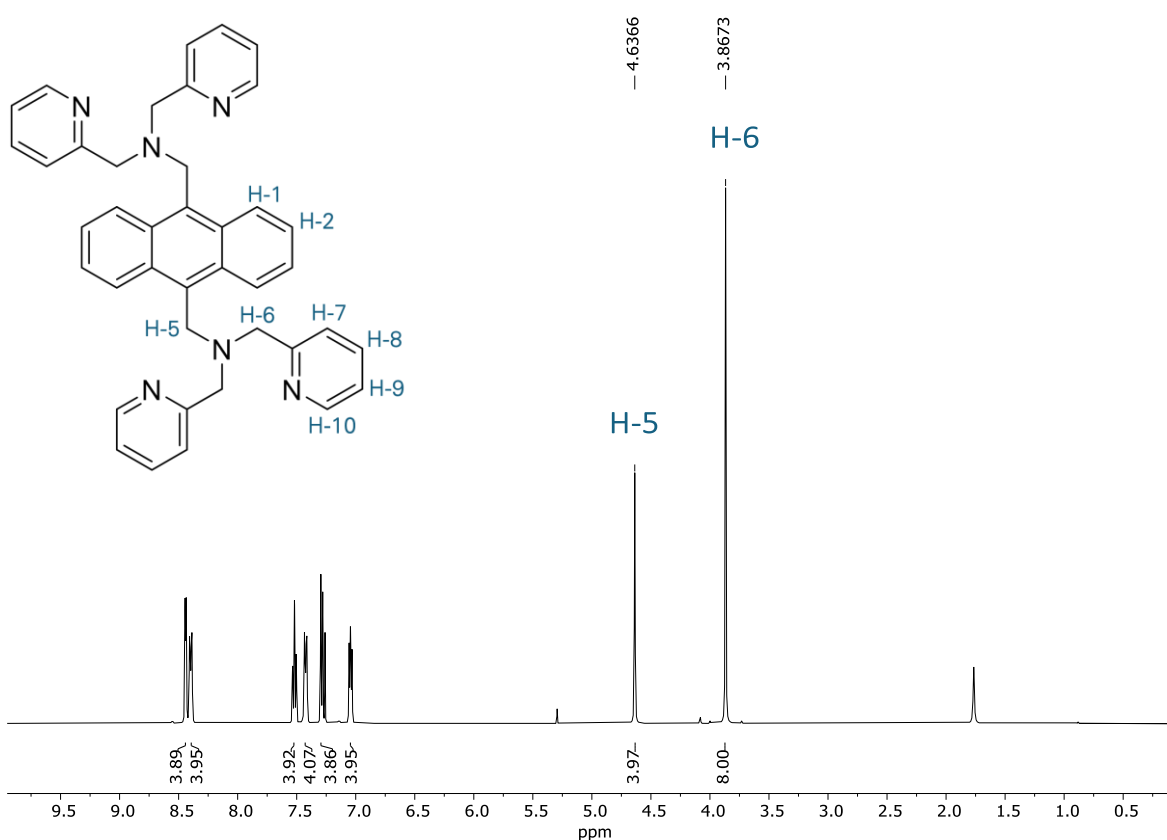


Figura 31. Espectro de RMN-¹H de **L2** en CDCl₃ a 500MHz

La ampliación de señales de 7 a 9 ppm se muestra en la **Figura 32** en donde se han realizado expansiones de cada una de las señales aromáticas. La señal que aparece a mayor ppm está ubicada en 8.441ppm, fue asignada al hidrógeno H-10 y su constante de acoplamiento es $^3J_{H_{10}-H_9} = 4.95\text{Hz}$. Las dos señales dobles de dobles

características del policiclo antraceno se ubican en 8.397 y 7.424 ppm y fueron asignadas a H-1 y H2, respectivamente. Sus constantes de acoplamiento son H-1: ${}^3J_{H1-H2}(\text{orto}) = 6.95\text{Hz}$ y ${}^4J_{H1-H2}(\text{meta}) = 3.35\text{Hz}$; para H-2: ${}^3J_{H2-H1}(\text{orto}) = 7.00\text{ Hz}$ y ${}^4J_{H2-H1}(\text{meta}) = 3.30\text{ Hz}$.

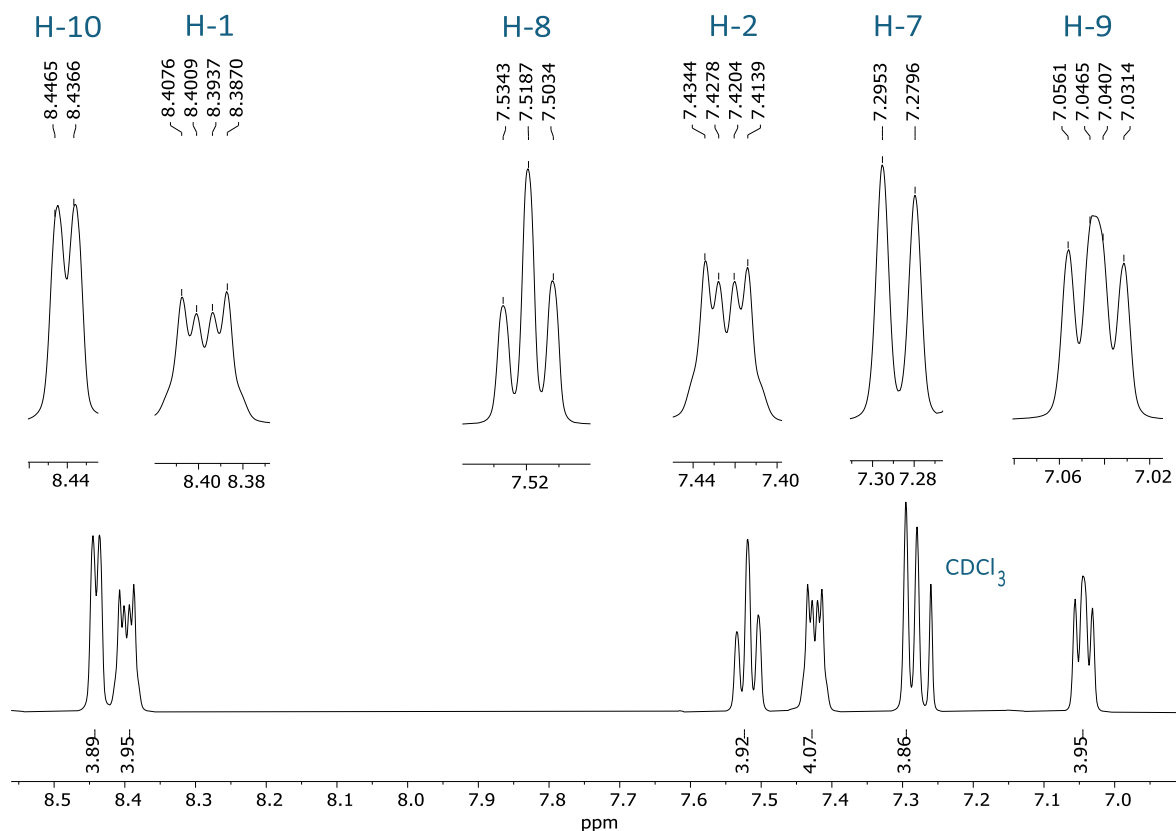


Figura 32. Expansión de las señales de los hidrógenos aromáticos de L2

La señal que está en posición *para* al nitrógeno en el anillo de piridina tiene una multiplicidad triple, a diferencia de lo que ocurre en L1 en donde la multiplicidad fue triple de dobles. La multiplicidad esperada para H-8 es de un doble de doble de dobles (*ddd*). En este caso, la multiplicidad triple se explica porque desde un principio en el espectro no se vio el desdoblamiento debido al acoplamiento en posición *meta*, es decir, con H-10. Además, puesto que los valores de las constantes de acoplamiento para las posiciones *orto* son iguales (${}^3J_{H8-H9} = {}^3J_{H8-H7}$), la señal

resultante es una señal triple. La señal para H-8 se ubica en 7.518 ppm con ${}^3J_{H8-H9} = {}^3J_{H8-H7} = 7.80\text{Hz}$.

Las últimas dos señales aromáticas por describir son: una señal doble en 7.287 ppm que se asignó a H-7 con constante ${}^3J_{H7-H8} = 7.85\text{Hz}$ y una señal doble de dobles que corresponde a H-9 ubicada en 7.044, las constantes de acoplamiento son ${}^3J_{H9-H8} = 7.70$ y ${}^3J_{H9-H10} = 4.85$. Al igual que para **L1**, la asignación de las señales fue corroborada con ayuda del espectro COSY, que se presenta en la **Figura A1** del apéndice.

El espectro RMN- ${}^{13}\text{C}$ DEPT-Q para **L2** es el de la **Figura 33**, este espectro al igual que el de **L1** consta de once señales, de las cuales tres de ellas corresponden a carbonos cuaternarios, la asignación se realizó analizando el espectro bidimensional HSQC correspondiente, mostrado en la **Figura A2** del apéndice.

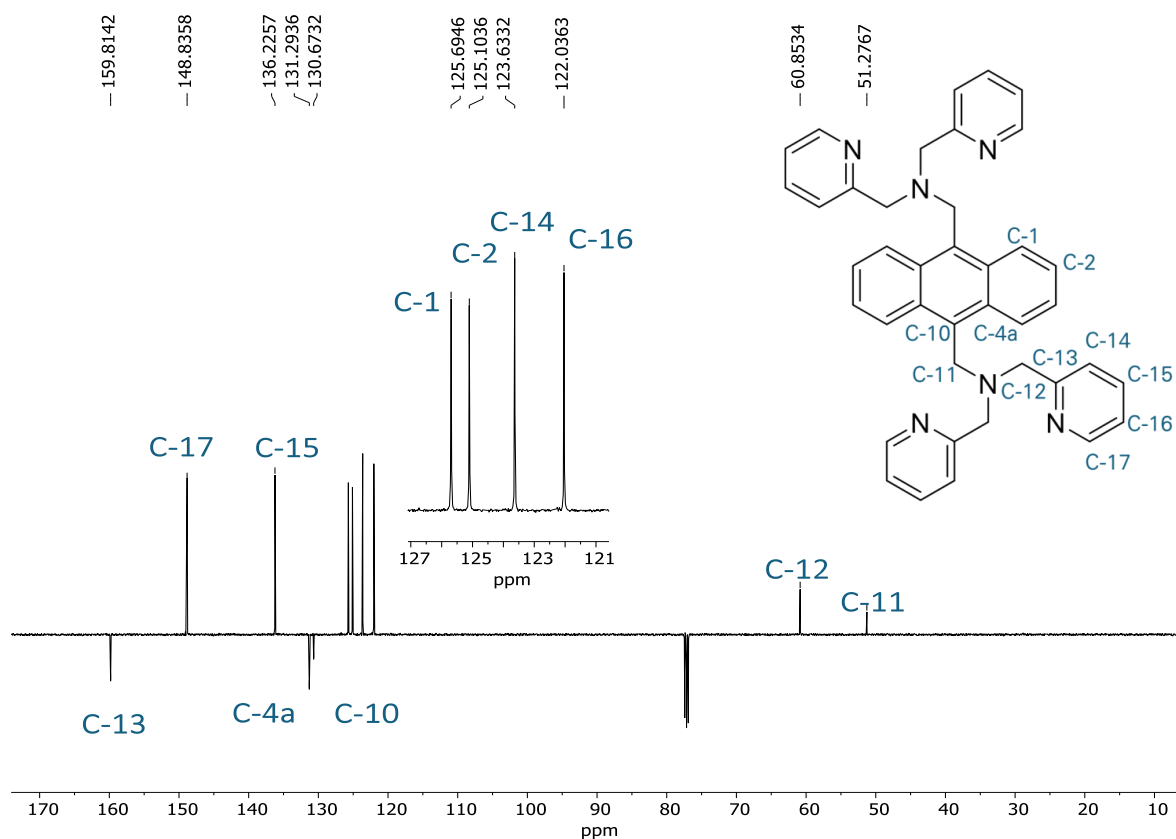


Figura 33. Espectro de RMN- ${}^{13}\text{C}$ DEPT-Q de **L2** en CDCl_3 a 125MHz.

6.2.2.4 Difracción de Rayos X

Para el ligante **L2** fue posible obtener cristales adecuados para el estudio mediante difracción de rayos X de monocristal. Los cristales fueron obtenidos mediante evaporación lenta del disolvente de una disolución saturada de **L2** en CH_2Cl_2 . En la **Figura 34** se puede apreciar la apariencia de los cristales y la respectiva estructura molecular.

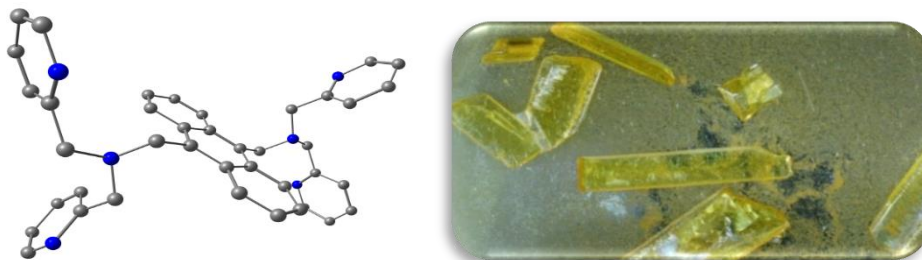


Figura 34. Estructura molecular y hábito cristalino del ligante **L2**.

En la **Figura 35** se presentan imágenes de la celda unitaria, en la cual se observa un empaquetamiento muy eficiente con nueve moléculas de ligante por celda. El sistema cristalino es monoclinico y el grupo espacial es $P21/n$. Los datos cristalográficos completos y de refinamiento se encuentran en la **Tabla A1** del apéndice.

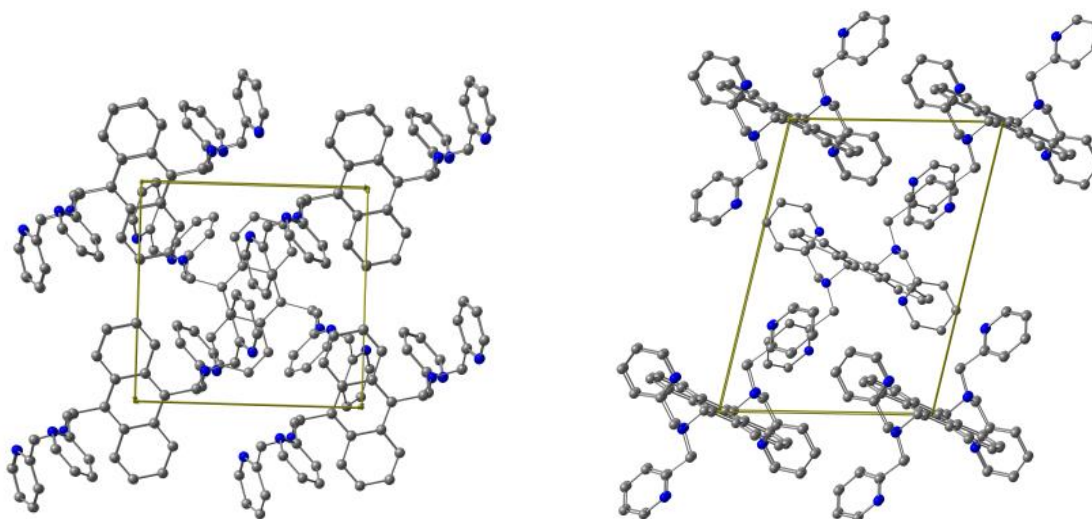


Figura 35. Celda unitaria del ligante **L2**.

El análisis estructural en el software Mercury mostró que los grupos dipicolilamina unidos al policiclo prefieren la conformación *anti*, apreciable en la Figura 34.

En cuanto a las interacciones intermoleculares, las más interesantes son aquellas del tipo C-H...N entre los nitrógenos del heterociclo y los hidrógenos del antraceno; de las cuales se han encontrado dos. Al comparar las distancias experimentales con los valores de la suma de radios de Van Der Waals (2.75Å) el valor experimental fue menor en ambos casos con valores de 2.605 Å y 2.508 Å (ver Figura 36 y Tabla 3).^[58]

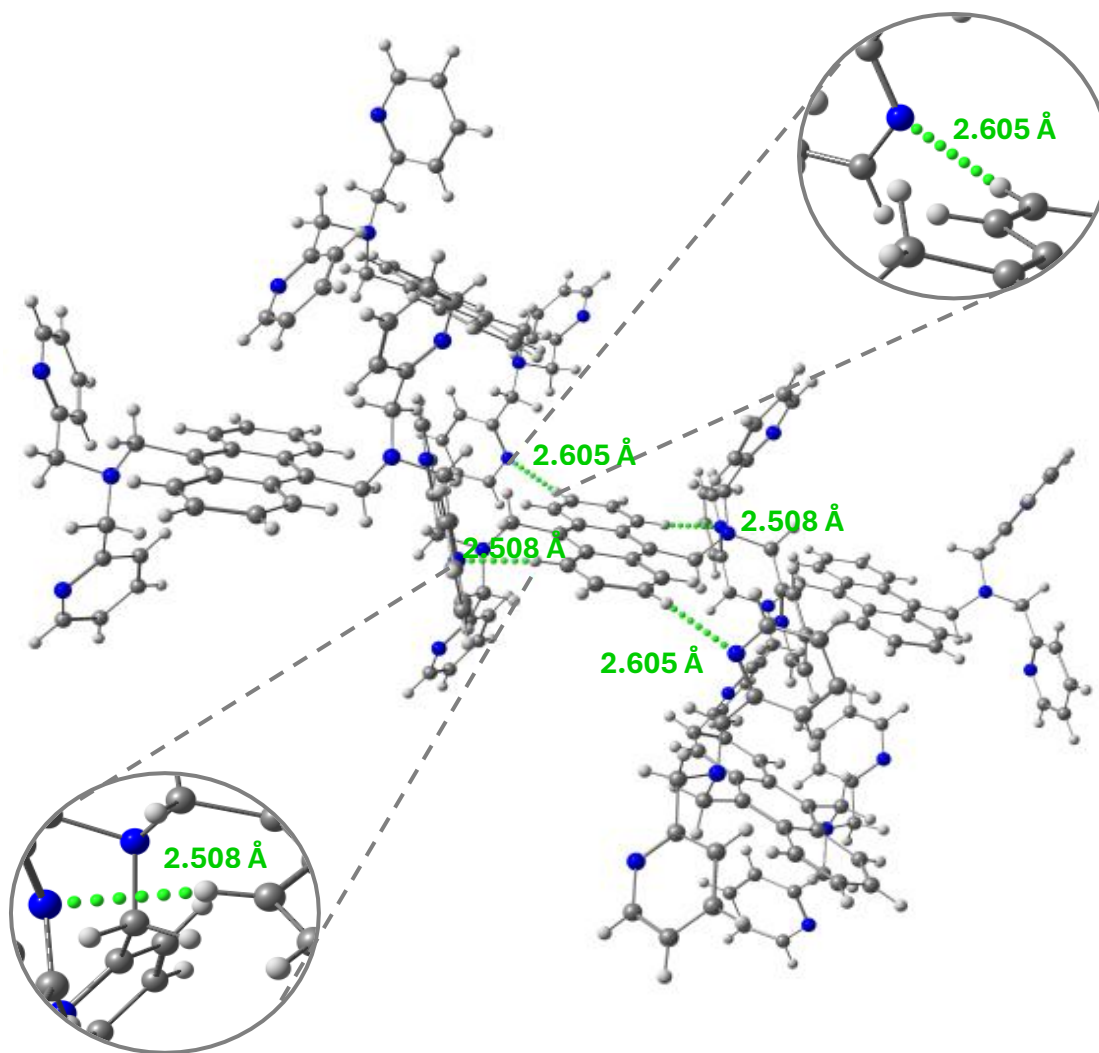


Figura 36. Interacciones por puentes de hidrógeno en la red cristalina de L2 con las distancias en Ånstrom (verde) y los ángulos de la interacción

Tabla 3. Datos de las interacciones por puente de hidrógeno en L2

Átomo donador (D)	Átomo aceptor (A)	Distancia (H...A) [Å]	Distancia(D-A) [Å]	Ángulo [°]
C8	N19	2.508	3.390	154.57
C6	N12	2.605	3.535	166.4

En la **Tabla 3** se muestran las distancias y los ángulos para las interacciones encontradas. Este tipo de fuerza intermolecular es considerada una interacción muy fuerte en moléculas neutras y ocurre cuando un átomo electronegativo (llamado donador y abreviado como D) tiene enlazado un hidrógeno (H) que interactúa de forma electrostática con un átomo aceptor (A). Sin embargo, la interacción entre un C-H aromático y un nitrógeno de un heterociclo, como la observada en **L2**, corresponde a una interacción por puente de hidrógeno débil, considerada así principalmente porque el átomo que dona el hidrógeno es un carbono.^[60] Los valores de las distancias D-A y H...A reportados en este trabajo están en concordancia con valores reportados en la literatura en sistemas similares.^[61]

[59] Bondi, A. *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441-451

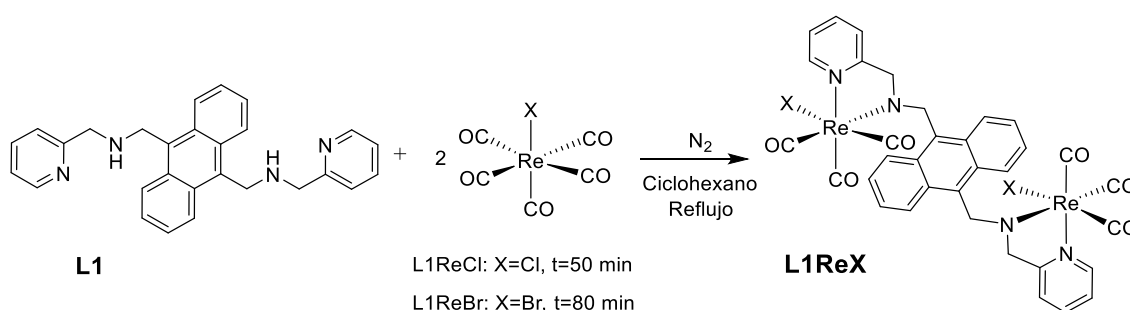
[60] Desiraju, G.; Steiner, T. *The Weak Hydrogen Bond: In Structural Chemistry and Biology*, International Union of Crystallography Monographs on Crystallography, Oxford Academic, **2001**.

[61] Rowland, R. S; Taylor, R. J. *Phys. Chem.* **1996**, *100*, 18, 7384–7391

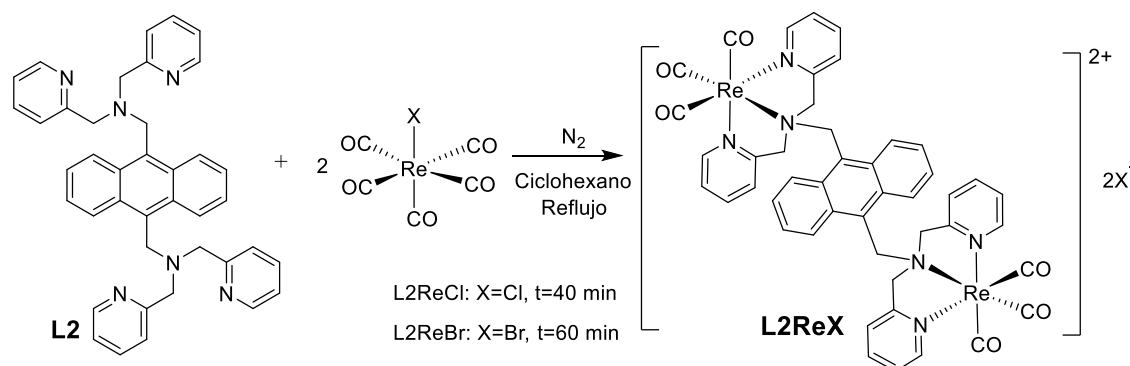
6.3 Síntesis y caracterización de los compuestos organometálicos

6.3.1. Método de síntesis

El método general de síntesis para los compuestos organometálicos se presenta en los esquemas que se muestran a continuación, en el **Esquema 7** la síntesis de los complejos derivados del ligante **L1** y en el **Esquema 8** los complejos derivados del ligante **L2**:



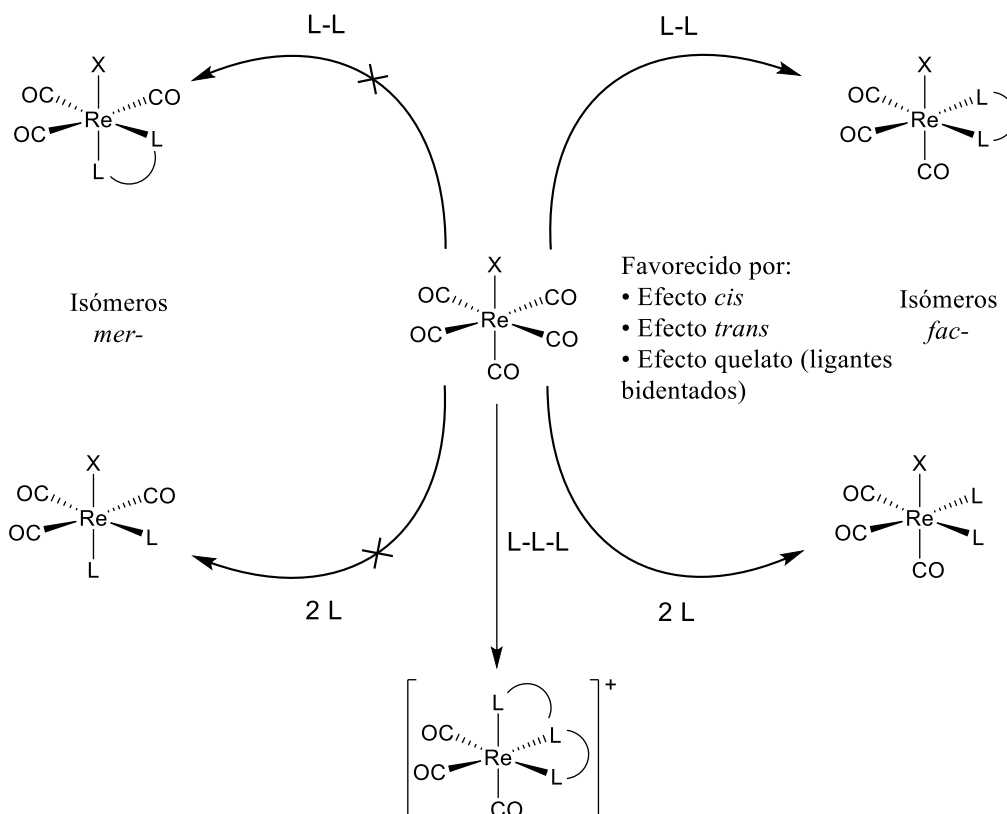
Esquema 7. Reacción general para la síntesis de los compuestos organometálicos **L1ReCl** y **L1ReBr**.



Esquema 8. Reacción general para la síntesis de los compuestos organometálicos **L2ReCl** y **L2ReBr**.

Los complejos fueron obtenidos en rendimientos del 63.42% al 92.4%, las condiciones fueron similares en todos los casos; considerando dos equivalentes del halopentacarbonilo de renio y un equivalente de ligante, la reacción se realizó bajo

atmósfera de nitrógeno y se mantuvo a reflujo durante un tiempo de reacción determinado. Los tiempos de reacción fueron establecidos mediante el monitoreo de la reacción por espectroscopía de infrarrojo en disolución que se describe en la sección 6.3.2.2.1.



Esquema 9. Reacciones de sustitución para complejos de Re(I) con ligantes mono- (L), bi- (L-L), o tridentados (L-L-L), X= Cl o Br.

La reacción es selectiva hacia la sustitución de dos ligandos carbonilos en la posición ecuatorial. Los efectos termodinámico y cinético favorecen la formación del isómero *fac* mientras que el isómero *mer* no se observa. El efecto *trans* ejercido entre los ligandos carbonilos contribuye en mayor medida a la labilización de estos ligandos en posición ecuatorial, el efecto *cis* ejercido por el halógeno también contribuye a este resultado. Adicionalmente, el halógeno sigue siendo un ligando lábil que permite la formación de productos catiónicos, por ejemplo, en el caso de ligandos tridentados, lo anterior se ilustra en el **Esquema 9**. De esta manera, los compuestos organometálicos sintetizados con **L1** son neutros

mientras que los de **L2** son catiónicos, los cuatro compuestos son de bajo espín y cumplen la regla de 18 electrones. **6.3.2 Caracterización de los compuestos organometálicos**

6.3.2.1 Espectrometría de masas

Los cuatro compuestos organometálicos fueron analizados mediante espectrometría de masas en donde se empleó el bombardeo rápido de átomos positivos (FAB⁺) como técnica de ionización y el alcohol nitrobencílico como matriz.

En las **Figuras 37** y **38** se muestran los espectros de masas para **L1ReCl** y **L1ReBr** respectivamente. En estos se observa que la fragmentación de los compuestos es similar para ambos, siendo el fragmento de mayor m/z el que corresponde a la pérdida de uno de los átomos de halógeno. En este sentido, para el compuesto **L1ReCl** dicho fragmento fue el que presenta un valor de 994 m/z ; mientras que para **L1ReBr** se detectó el pico en 1038 m/z . Además, para **L1ReBr** fue detectado el pico M^+ en 1116 m/z . La fragmentación de los compuestos **L1ReCl** y **L1ReBr** continua con la descoordinación de uno de los centros metálicos observándose en ambos espectros el fragmento 689 m/z . Posteriormente, la rotura del enlace C-N que une el fragmento picolil con el policiclo se fragmenta para dar un pico de 581 m/z que también se observa en ambos espectros. El último fragmento común es un quelato de cinco miembros y tres grupos carbonilo unidos al metal con un valor de 378 m/z .

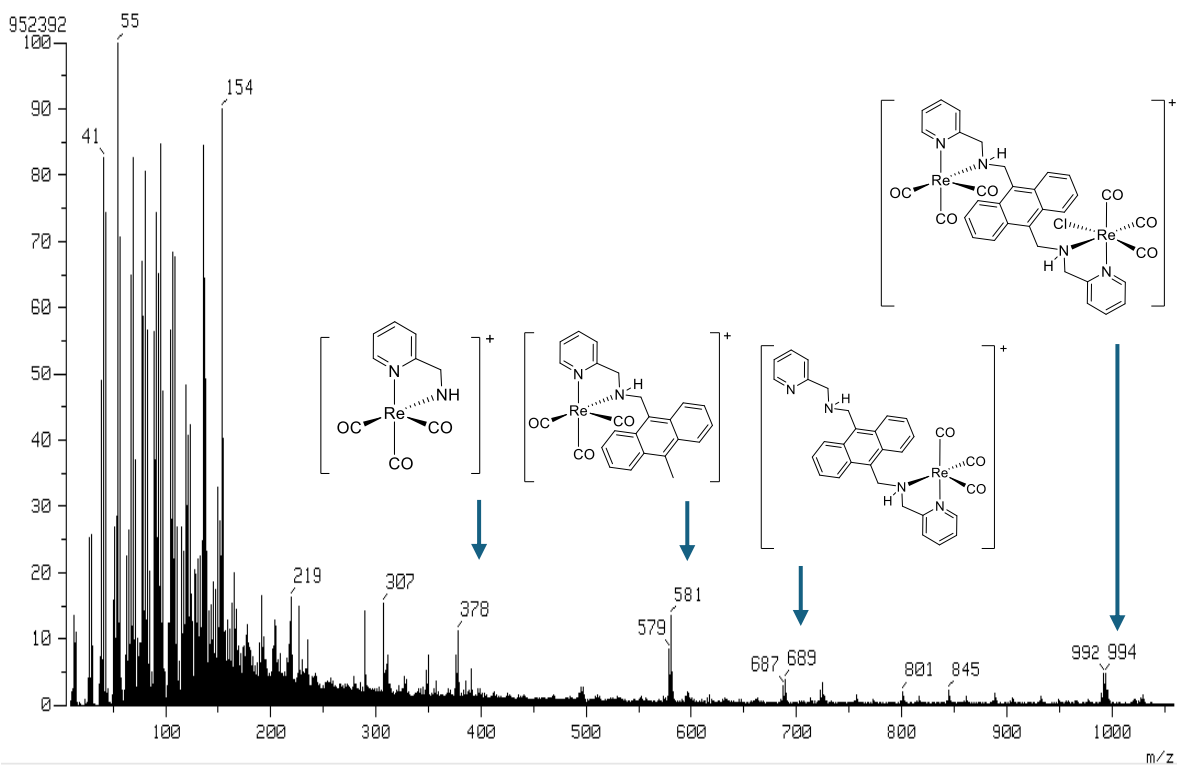


Figura 37. Espectro de masas-FAB⁺ para el compuesto L1ReCl.

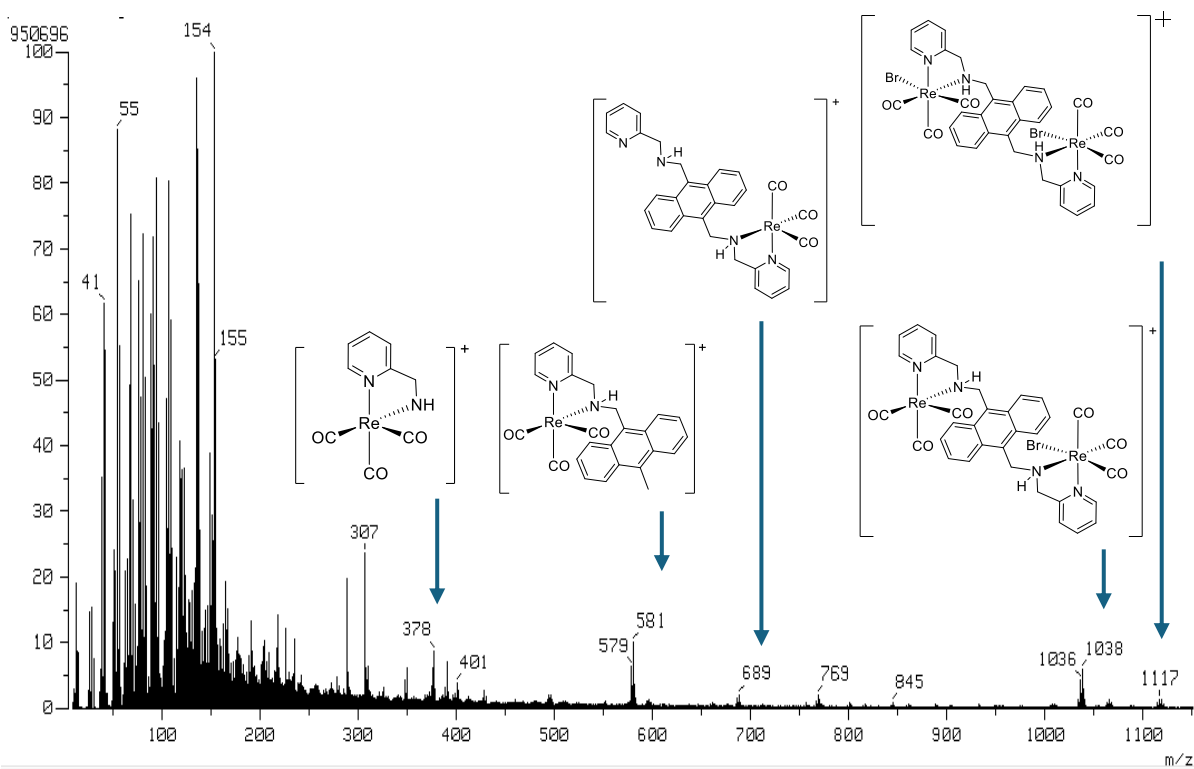


Figura 38. Espectro de masas-FAB⁺ para el compuesto L1ReBr.

Con respecto a los complejos **L2ReCl** y **L2ReBr**, los respectivos espectros de masas se presentan en las **Figuras 39** y **40**. Para estos espectros se ha propuesto que los fragmentos con mayor valor de m/z provienen de la inserción del respectivo contraión a la esfera de coordinación, tal mecanismo implica como primer paso la formación de una vacancia al descoordinarse uno de los nitrógenos del complejo inicial. Lo anterior explica el pico en 1176 m/z en el espectro de **L2ReCl** y el pico en 1220 m/z en el espectro de **L2ReBr**, las estructuras propuestas de estos fragmentos se muestran sobre las **Figuras 39** y **40**.

Se han encontrado picos en común para ambos espectros de masas, al igual que ocurre con los espectros de los complejos derivados de **L1**. Por lo tanto, se propone que en ambos casos la fragmentación comienza con la descoordinación del respectivo fragmento $fac-[ReX(CO)_3]$, lo que produce el pico en 871 m/z , la posterior fragmentación alfa, similar a la fragmentación del ligante libre (**Esquema 6**), genera el fragmento 672 m/z . El ultimo fragmento en común es el que tiene un valor de 469 m/z y que implica la estructura $fac-[ReX(CO)_3]$ unida al fragmento dipicolilamina.

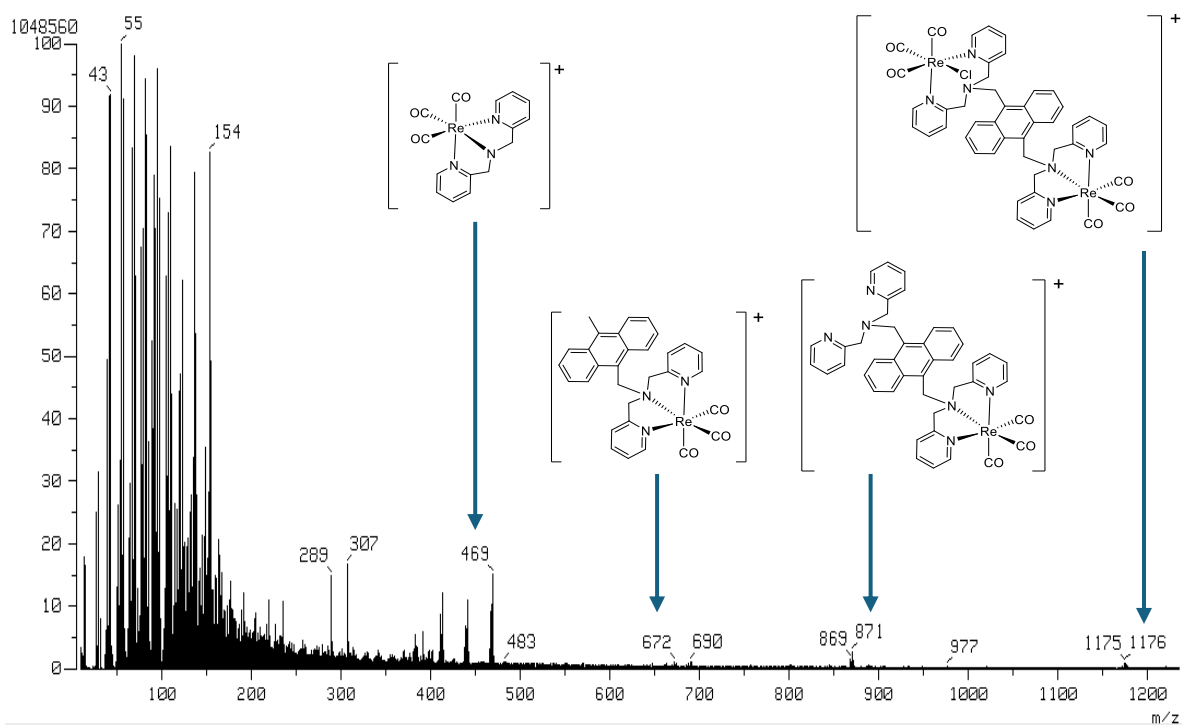


Figura 39. Espectro de masas-FAB⁺ para el compuesto **L2ReCl**.

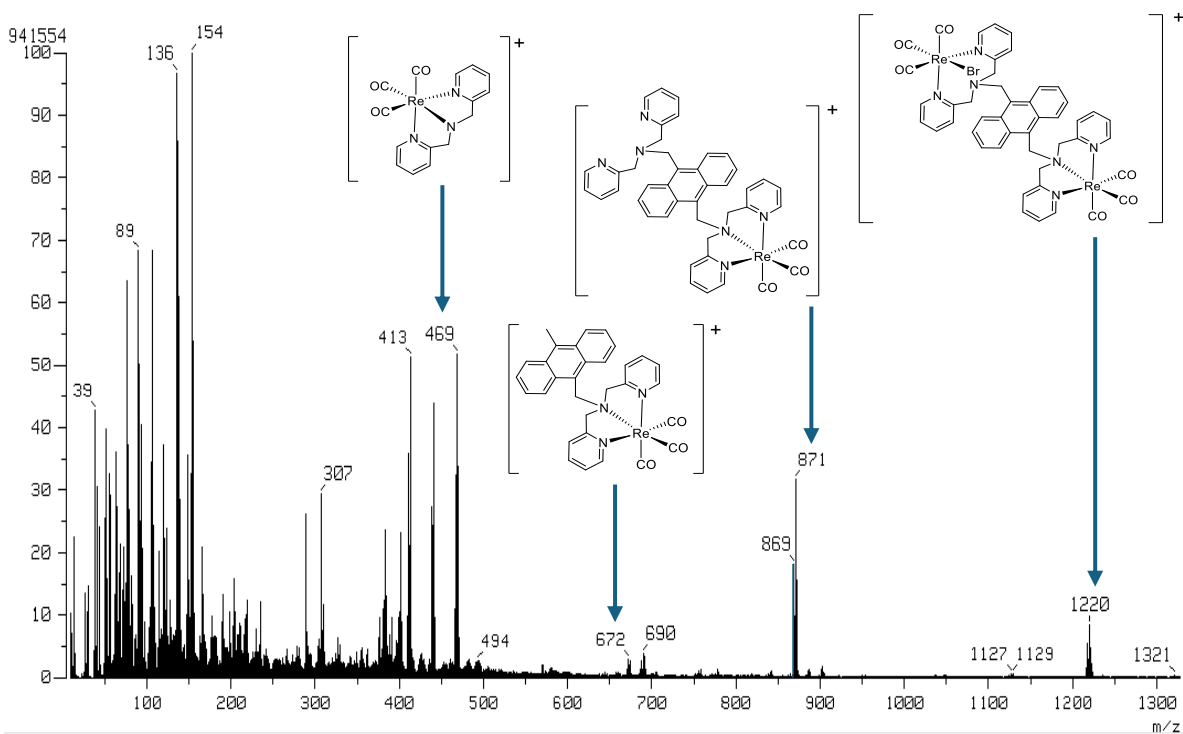


Figura 40. Espectro de masas-FAB⁺ para el compuesto L2ReBr.

Para la mayoría de los fragmentos propuestos en los espectros de las Figuras 37 a 40 fue posible confirmar el patrón isotópico del renio: ^{185}Re 37.4%, ^{187}Re 62.6%, en donde los picos que difieren en dos unidades de m/z guardan una relación aproximada de 1:1.7, respectivamente.

6.3.2.2 Espectroscopía de infrarrojo

6.3.2.2.1 Seguimiento de reacción

Las cuatro reacciones para la síntesis de los complejos fueron monitoreadas mediante espectroscopía de infrarrojo en disolución de ciclohexano/CH₂Cl₂ (1:1) y usando una celda de ZnSe. Específicamente se monitoreó la zona de 1700 a 2200 cm⁻¹ que corresponde a la zona de carbonilos metálicos. Se tomó una alícuota cada diez minutos una vez iniciado el reflujo.

Las bandas de los compuestos halopentacarbonilados [ReX(CO)₅] (X=Cl, Br) son tres y no difieren entre sí con el cambio de halógeno, éstas se encuentran en 2153(d), 2046(f) y 1988(d) cm⁻¹. En todos los casos se dio seguimiento al consumo total de la banda de mayor intensidad ubicada en 2046 cm⁻¹; el tiempo en el que desapareció totalmente se estableció como el tiempo de reacción mostrado en los **Esquemas 7 y 8**.

Se observó que de los cuatro compuestos organometálicos **L1ReCl** y **L2ReCl** tienen un tiempo de reacción menor respecto a los análogos con bromo, esto está de acuerdo con la tendencia en el efecto *cis* ejercido por el halógeno hacia los ligantes carbonilo: I < Br < Cl.^[62]

En la **Figura 41** se muestra el seguimiento de reacción para los complejos **L1ReBr** y **L1ReCl**. En esta figura se muestran 6 mediciones y se han omitido algunos tiempos para simplificar el gráfico; en los tiempos que fueron omitidos no se observó un cambio relevante en el patrón de bandas con respecto a los tiempos cercanos ilustrados en la **Figura 41**. Los tiempos de reacción para **L1ReBr** y **L1ReCl** fueron 80 minutos y 50 minutos, respectivamente. En ambos casos al transcurrir 10 minutos de reacción no se aprecia cambio en el patrón de bandas, sin embargo, después de 50 minutos en la reacción de **L1ReBr** se observa la aparición de las bandas correspondientes a dicho complejo (2025, 1921 y 1893 cm⁻¹) que son de igual

[62] Atwood, J. D.; Bronwn, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3160.

intensidad respecto a las bandas de la materia prima. Lo mencionado anteriormente ocurre a los 20 minutos de reacción para **L1ReCl**. Las bandas pequeñas ubicadas entre 2025 y 1921 cm^{-1} corresponden a subproductos que no fueron identificados.

En la **Figura 42** se muestra el seguimiento de reacción para los complejos **L2ReBr** y **L2ReCl**, al comparar ambas reacciones, se observa que a los 20 minutos de iniciado el reflujo en la reacción para **L2ReBr** apenas han comenzado a aparecer las bandas del producto, ubicadas en 2033 y 1924 cm^{-1} mientras que en la reacción de **L2ReCl** estas bandas tienen ya una intensidad similar a las de la materia prima. Se determinó que el tiempo de reacción para la síntesis de **L2ReBr** fue a los 60 minutos, tiempo en el cual se consumió completamente la banda en 2046 cm^{-1} , propia del precursor metálico. En el caso de **L2ReCl** se puede observar en la **Figura 42** que del minuto 40 al 50 no existe una gran diferencia en el patrón de bandas y aquellas que corresponden a la materia prima se han consumido completamente, por lo tanto, el tiempo de reacción para **L2ReCl** se estableció a los 40 minutos. La aparición de las bandas de los productos a menor frecuencia con respecto a la materia prima es consistente con un efecto mayor de retrocoordinación por parte del renio hacia los ligantes carbonilo debido a la donación de densidad electrónica por parte de los átomos de nitrógeno del ligante polidentado.

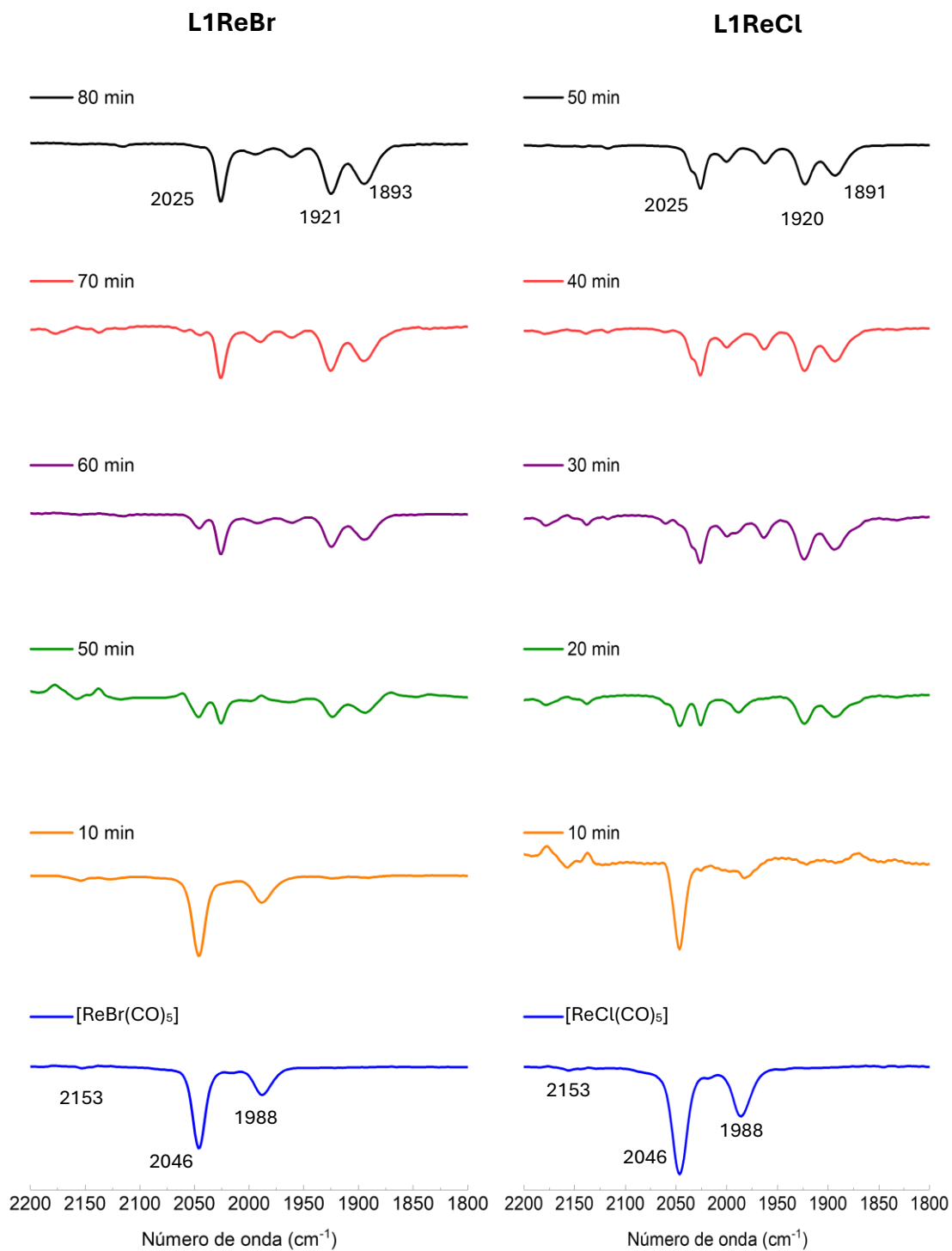


Figura 41. Seguimiento de reacción por IR de los complejos L1ReBr y L1ReCl.

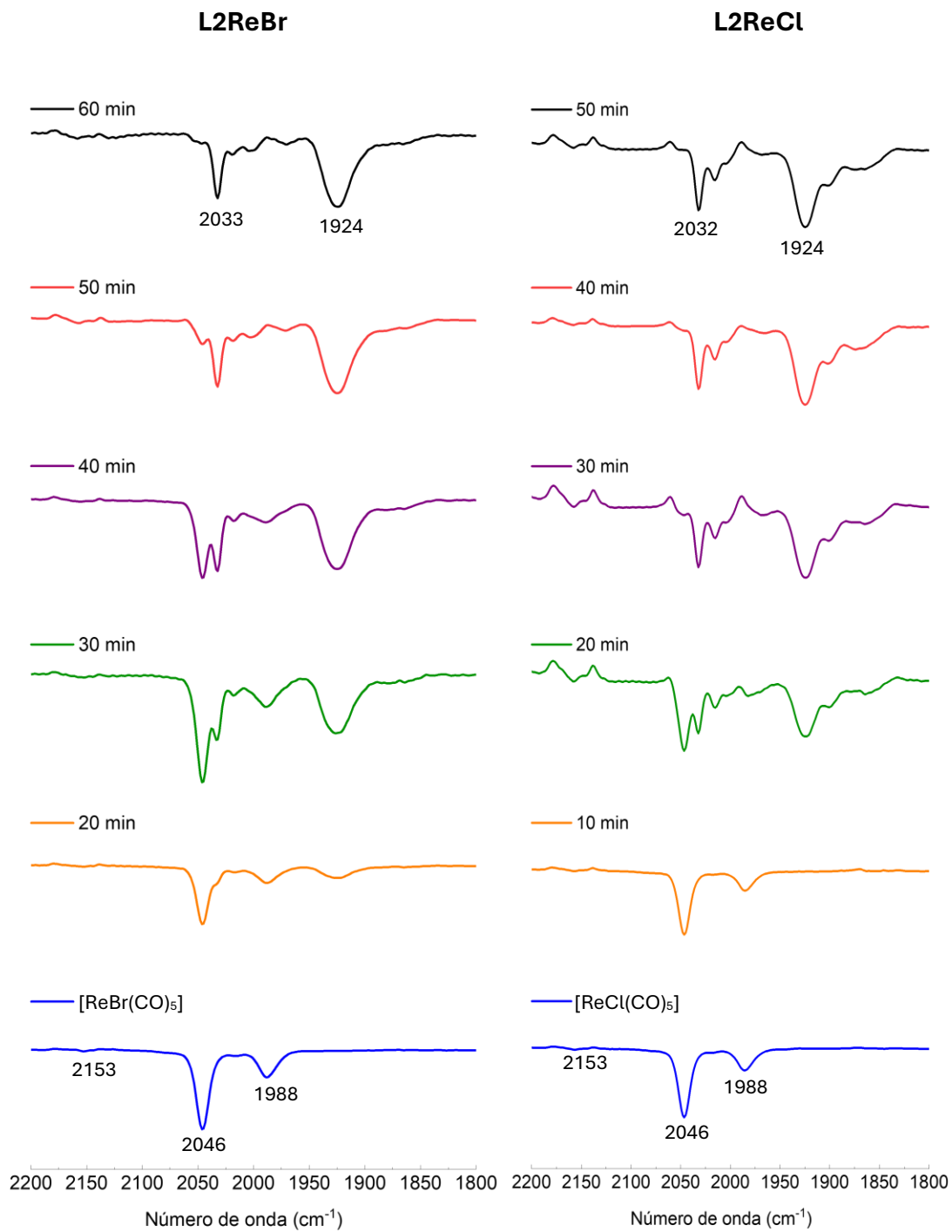


Figura 42. Seguimiento de reacción por IR de los complejos L2ReBr y L2ReCl.

6.3.2.2.2 Caracterización de los compuestos

Los cuatro compuestos organometálicos, una vez purificados, fueron estudiados mediante espectroscopía de infrarrojo en estado sólido y en disolución de CH_2Cl_2 . El análisis por ambas técnicas, en la zona de carbonilos metálicos, indicó que el patrón de bandas y el desplazamiento de estas es propio de complejos con geometría octaédrica con los tres grupos carbonilo enlazados de manera terminal (2120 – 1850) en disposición *fac*. Es interesante hacer notar que, los compuestos **L1ReCl** y **L1ReBr** muestran aparentemente dos bandas intensas en esta zona; con un desdoblamiento de la banda ubicada a menores frecuencias mientras que los compuestos **L2ReBr** y **L2ReCl** muestran un patrón de dos bandas, con la banda a menor frecuencia sin desdoblar. Este último hecho mencionado se discute más adelante haciendo uso de los espectros de infrarrojo en disolución, en donde el desdoblamiento de bandas es más evidente debido a la homogeneidad de las interacciones entre las moléculas.

En la **Figura 43** se puede observar la comparación de espectros para ambos compuestos derivados de $[\text{ReCl}(\text{CO})_5]$ mientras que en la **Figura 44** se muestran los compuestos obtenidos de la reacción con $[\text{ReBr}(\text{CO})_5]$, en ambos casos se compara con respecto a la materia prima y se puede observar un cambio notable en el patrón y ubicación de las bandas, estos espectros fueron obtenidos en pastilla de KBr . Aunque en los espectros de las **Figuras 43** y **44** permiten visualizar dos bandas y el desdoblamiento de una de ellas en **L1ReCl** y **L1ReBr**, los espectros obtenidos en disolución de CH_2Cl_2 , presentados en las **Figuras 45** y **46**, permiten un mejor análisis debido a la mayor resolución. Los números de onda de las bandas más importantes para cada compuesto se enlistan en la **Tabla 4**.

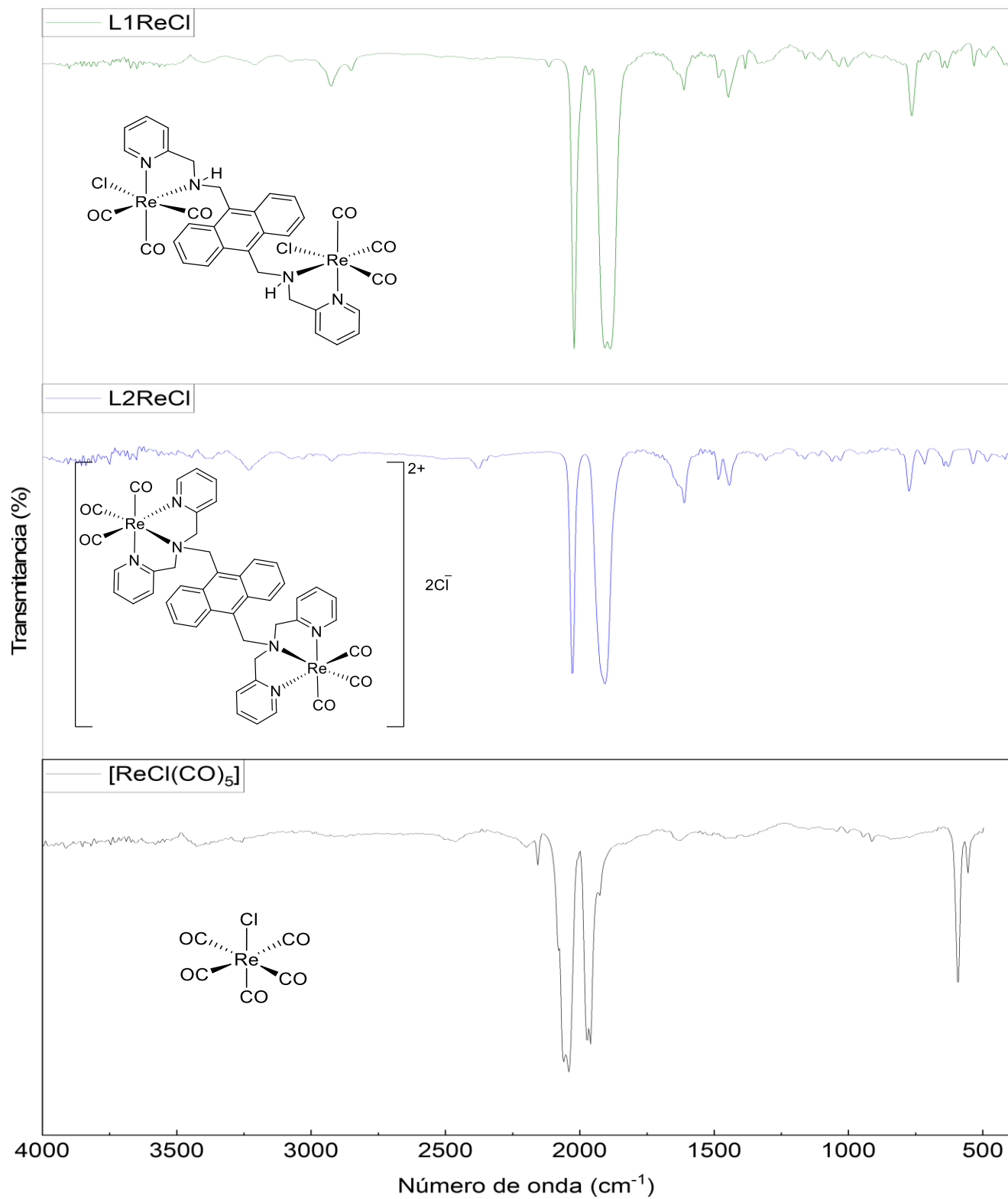


Figura 43. Comparación de espectros de infrarrojo de los complejos L1ReCl y L2ReCl frente al precursor [ReCl(CO)₅] obtenidos en KBr.

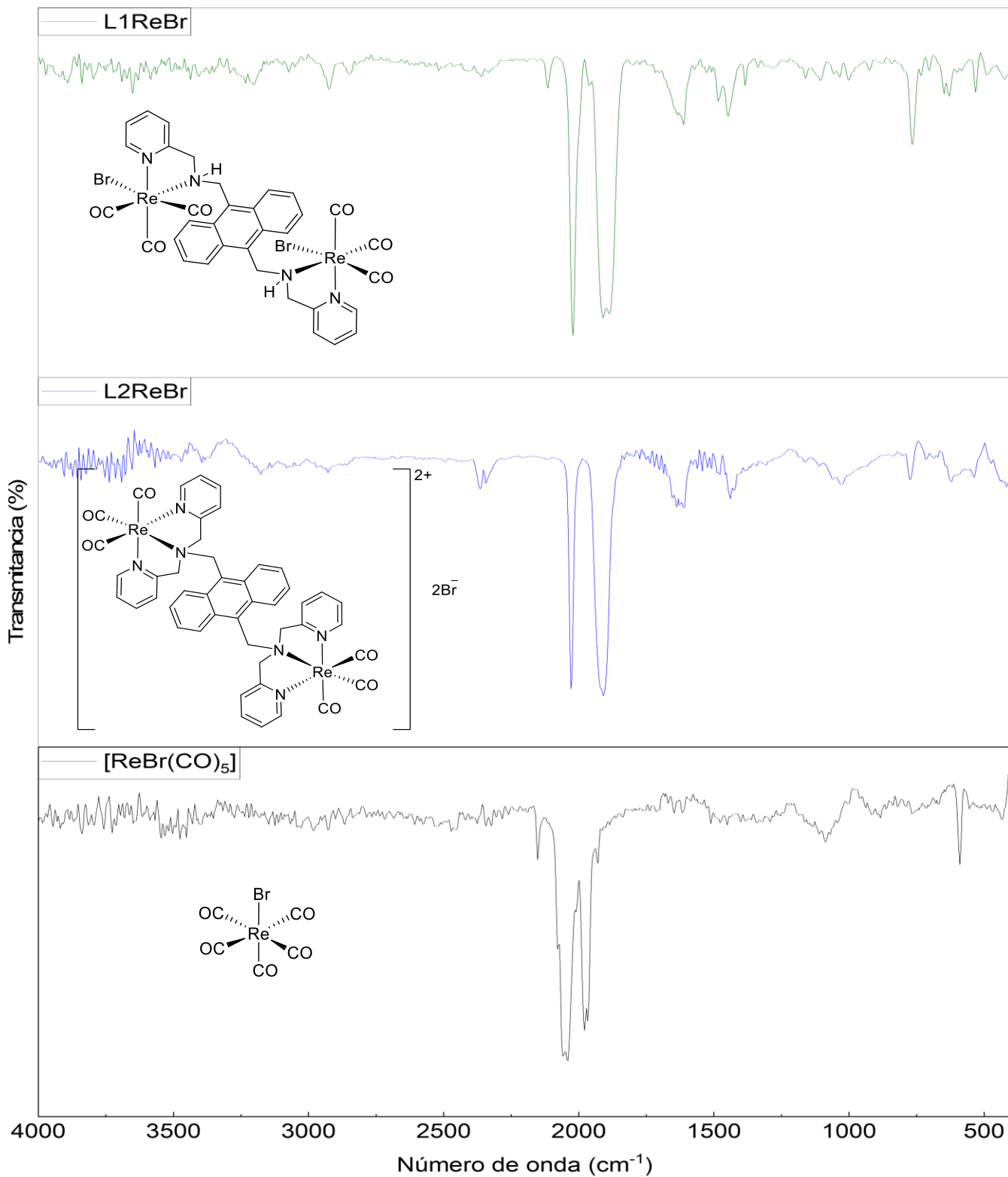
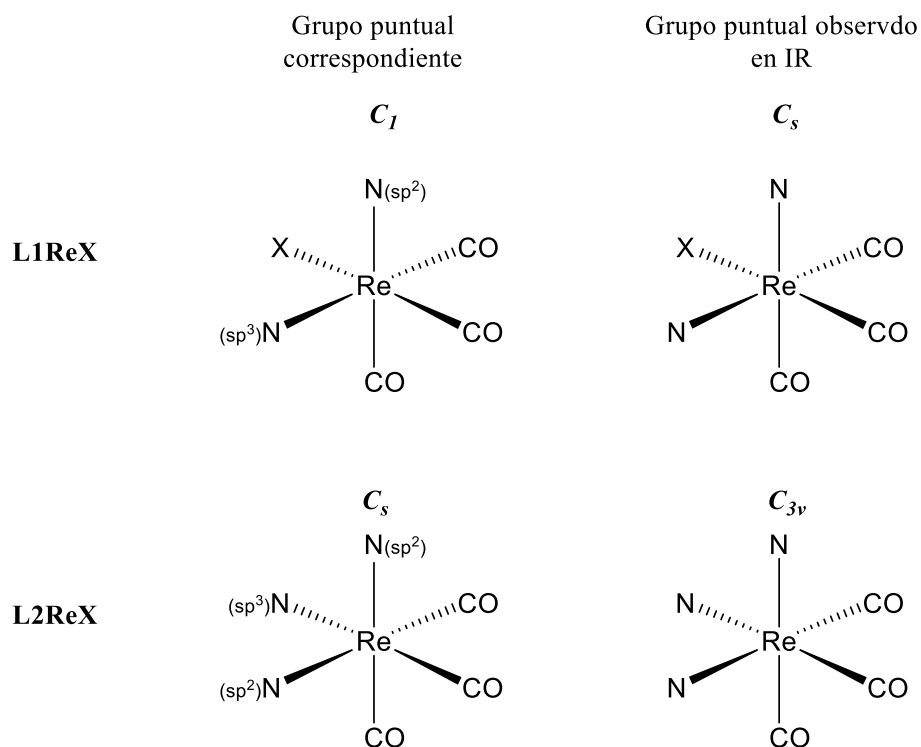


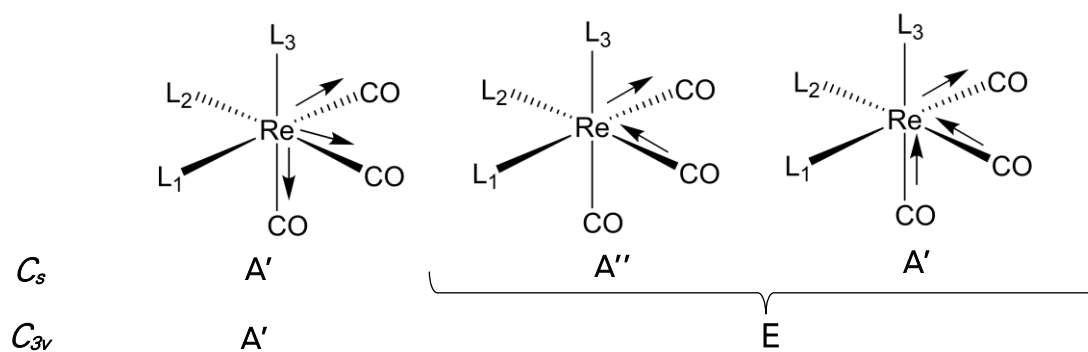
Figura 44. Comparación de espectros de infrarrojo de los complejos L1ReBr y L2ReBr frente al precursor [ReBr(CO)₅] obtenidos en KBr.

El análisis de las bandas observadas en infrarrojo empieza mencionando que, de forma general, en compuestos octaédricos que contienen el fragmento *fac*-[ReCO₃] se pueden presentar diferentes grupos puntuales según la naturaleza de los ligantes *trans* a los grupos carbonilo y por lo tanto diferentes patrones de bandas. Por ejemplo, para aquellos que pertenecen al grupo puntual C_{3v} se espera un patrón de dos bandas en la zona de carbonilos metálicos asociadas con los modos de vibración $A_1 + E$. Sin embargo, en aquellos que pertenecen al grupo puntual C_s se ha reportado ampliamente un patrón de tres bandas con modos de vibración $2A' + A''$.^[62] Además, en la espectroscopía de infrarrojo de carbonilos metálicos de renio se suele considerar una simetría local para asignar el grupo puntual.^[62] En este sentido, los complejos **L1ReCl** y **L1ReBr** pertenecen al grupo puntual C_1 mientras que **L2ReCl** y **L2ReBr** corresponden al grupo puntual C_s (en el sitio del centro metálico hexacoordinado).

Al visualizar los espectros de la **Figura 45**, correspondientes a **L1ReCl** y **L1ReBr** observamos dos bandas (patrón de bandas característico de un complejo con el fragmento *fac*-[ReCO₃] y grupo puntual C_s) mientras que de la **Figura 46** en donde se presentan los espectros de **L2ReCl** y **L2ReBr** observamos un patrón de dos bandas con un desdoblamiento de una de ellas (propias de un complejo con fragmento *fac*-[ReCO₃] y un grupo puntual C_{3v}). De esta manera, el grupo puntual correspondiente no parece estar en concordancia con lo observado en espectroscopía de infrarrojo y un resumen visual se muestra en el **Esquema 9**. La explicación a este hecho se aborda considerando que muy probablemente la naturaleza de los nitrógenos afectan de forma mínima la simetría local alrededor del centro metálico y aún más importante, es probable que en estos cuatro complejos la diferencia en la hibridación de los nitrógenos sp^2 y sp^3 tiene un efecto mínimo en la retrodonación hacia los ligantes carbonilo, por esta razón los modos de vibración se ven afectados. Estos modos vibracionales propuestos se muestran en el **Esquema 10**, en donde la vibración simétrica de los tres carbonilos se asigna a la banda de mayor frecuencia mientras que las otras vibraciones se asignan como $A'' > A'$.^[63]



Esquema 9. Comparación de grupos puntuales asignados por simetría local y según lo observado en IR para los complejos organometálicos.



Esquema 10. Modos de vibración para los complejos. **L1ReCl** y **L1ReBr** L1=N (sp^2), L2 = N (sp^3), L3= Cl o Br; **L2ReCl** y **L2ReBr** L1=L3=N (sp^2), L2 = N (sp^3)

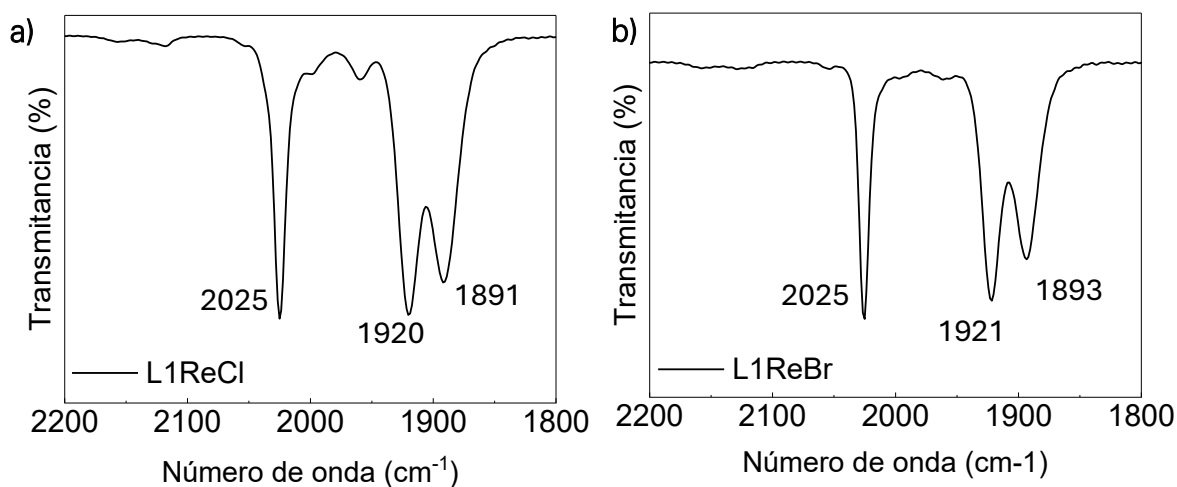


Figura 45. Espectros de infrarrojo en disolución de los complejos a) **L1ReCl** y b) **L1ReBr** obtenidos en CH_2Cl_2

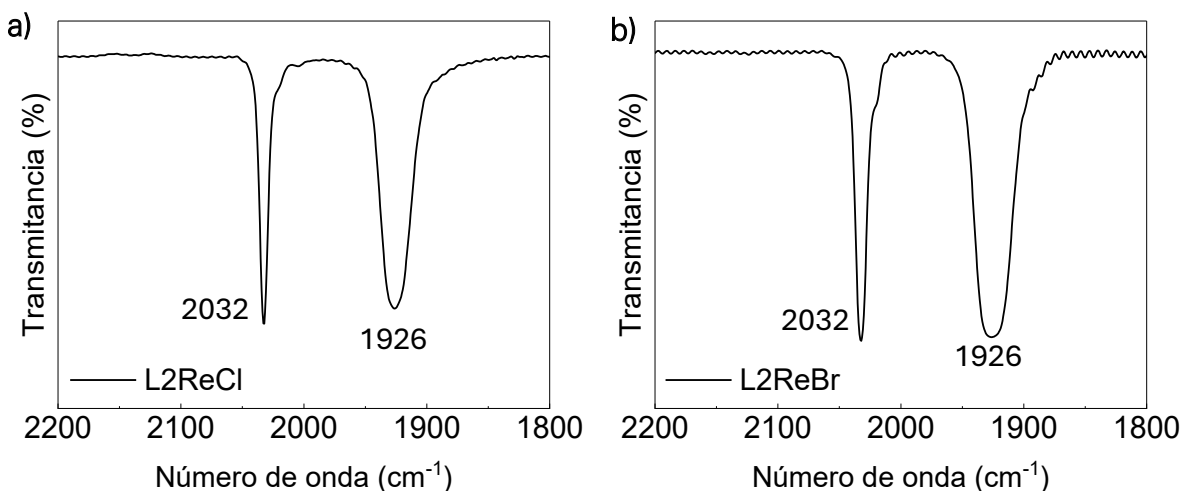


Figura 46. Espectros de infrarrojo en disolución de los complejos a) **L2ReBr** y b) **L2ReCl** obtenidos en CH_2Cl_2

En **L1ReCl** y **L1ReBr** el halógeno no tiene una contribución importante en el ambiente electrónico alrededor del centro metálico, lo anterior se observa al comparar valores de las tres bandas observadas, los cuales son muy similares en ambos espectros. Lo mismo ocurre al comparar **L2ReCl** y **L2ReBr**, en este caso es de esperarse los valores idénticos puesto que el halógeno no forma parte de la esfera de coordinación primaria.

Además, las bandas en **L1ReCl** y **L1ReBr** tienen un valor menor de número de onda al comparar con **L2ReCl** y **L2ReBr**, lo anterior no resulta extraño puesto que en los complejos derivados de L2 el átomo de renio posee una carga formal positiva. Por lo tanto, en **L1ReCl** y **L1ReBr** existe una mayor densidad electrónica en el metal y una mayor retrocoordinación hacia los ligantes carbonilo, lo que se traduce en una disminución en el orden de enlace; observado a través de la disminución en la energía requerida para la vibración del enlace carbono-oxígeno.

Tabla 4. Datos de espectroscopía de infrarrojo (1700 a 2200 cm^{-1}) para los compuestos organometálicos

Compuesto	ν_{CO} (cm^{-1}) KBr	ν_{CO} (cm^{-1}) CH_2Cl_2
L1ReBr	2021(f), 1909(f), 1883(f)	2025(f), 1921(f), 1893 (f)
L1ReCl	2021(f), 1909(f), 1882(f)	2025(f), 1920(f), 1891(f)
L2ReBr	2029(f), 1909(a)	2032 (f), 1926(f)
L2ReCl	2029(f), 1909(a)	2032 (f), 1926(f)

f= fuerte, a= ancha,

De los desplazamientos establecidos en la tabla anterior es evidente que los números de onda en estado sólido son mínimamente menores con respecto a los de disolución. Dicho comportamiento se atribuye a que en disolución las interacciones intermoleculares son más débiles que en estado sólido.

6.3.2.3 Resonancia magnética nuclear

Fueron obtenidos espectros de ^1H y ^{13}C (DEPT-Q) así como experimentos bidimensionales para los cuatro compuestos organometálicos. Como es de esperarse, los espectros de los complejos **L1ReBr** y **L1ReCl** son muy similares entre sí, asimismo los espectros obtenidos para **L2ReBr** y **L2ReCl**, con ligeras diferencias en los valores de desplazamiento químico. A continuación, se realiza el análisis de los espectros para **L1ReBr** y **L2ReCl** mientras que los espectros restantes se encuentran en el apéndice.

6.3.2.3.1 Complejos L1ReBr y L1ReCl

El espectro de RMN de ^1H del compuesto **L1ReBr** se ilustra en la **Figura 47**, en donde se observan señales anchas para casi todos los hidrógenos de la molécula.

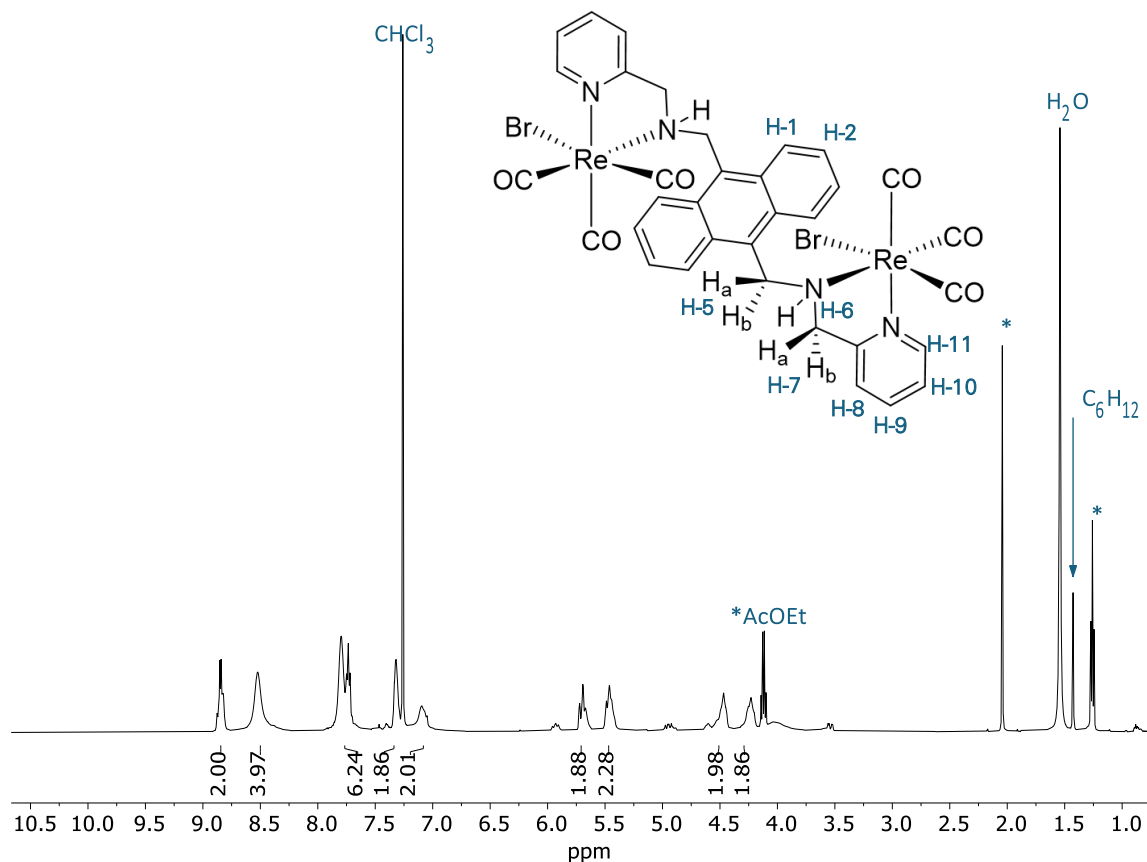
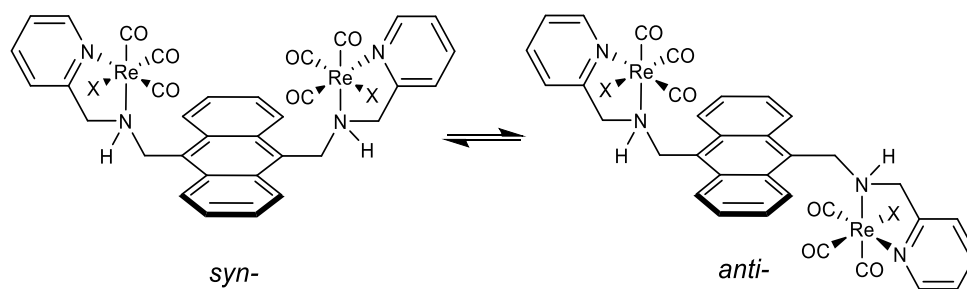


Figura 47. Espectro de RMN- ^1H de **L1ReBr** en CDCl_3 a 500MHz

Debido a que las señales no presentan una multiplicidad bien definida, la asignación de señales fue posible gracias a los valores de integración y con ayuda del experimento bidimensional TOCSY. Una posible explicación al ensanchamiento de las señales en el espectro es porque están presentes efectos dinámicos; la libre rotación que existe en los sustituyentes en las posiciones 9 y 10 del anillo de antraceno hace posible el equilibrio entre los conformeros *syn* y *anti* mostrados en el **Esquema 10**. Este tipo de conformación ha sido reportado para sistemas con antracenos 9,10 disustituidos con sustituyentes de naturaleza orgánica en donde los espectros de RMN muestran señales anchas para los hidrógenos en las posiciones 1 y 2 del policiclo antraceno y las señales correspondientes en el espectro de ^{13}C además de ser anchas, presentan una baja intensidad.^[64]



Esquema 10. Equilibrio conformacional de los compuestos **L1ReX** (X=Cl o Br)

Considerando el equilibrio entre ambos conformeros, probablemente la velocidad de rotación del enlace C-N se ve disminuida debido al grupo *fac*-[Re(CO)₃X] comparada con la velocidad de rotación en el ligante libre y esto se ve reflejado en los espectros de RMN.

En la **Figura 48** se encuentra la expansión de señales para el espectro de RMN- ^1H de **L1ReBr** en donde se puede observar que la señal con mayor valor de desplazamiento químico se encuentra en 8.847 ppm, con una integración para dos hidrógenos y que fue asignada a H-11 en la molécula por analogía con la posición de la señal H-11 en el ligante libre, en donde la multiplicidad es de una señal doble. Esta

[64] Perić, B.; Szalontai, G.; Borovina, M.; Vikić-Topić, D.; Kirin, S. I. *J. Mol. Struct.* **2020**, *1221*, 128834.

señal en la **Figura 48** parece tener una multiplicidad mayor, de hecho, la multiplicidad esperada es la de un doble de dobles (*dd*) sin embargo, el análisis de los valores de la constante de acoplamiento nos indica un valor de 5.6 Hz y 11.3 Hz; siendo este último un valor demasiado grande para un acoplamiento en un sistema de hidrógenos en un anillo aromático. Por lo tanto, se propone que la señal contiene las correspondientes señales dobles para ambos conformeros con una constante de acoplamiento promedio de $^3J_{H11-H10} = 5.70$ Hz.

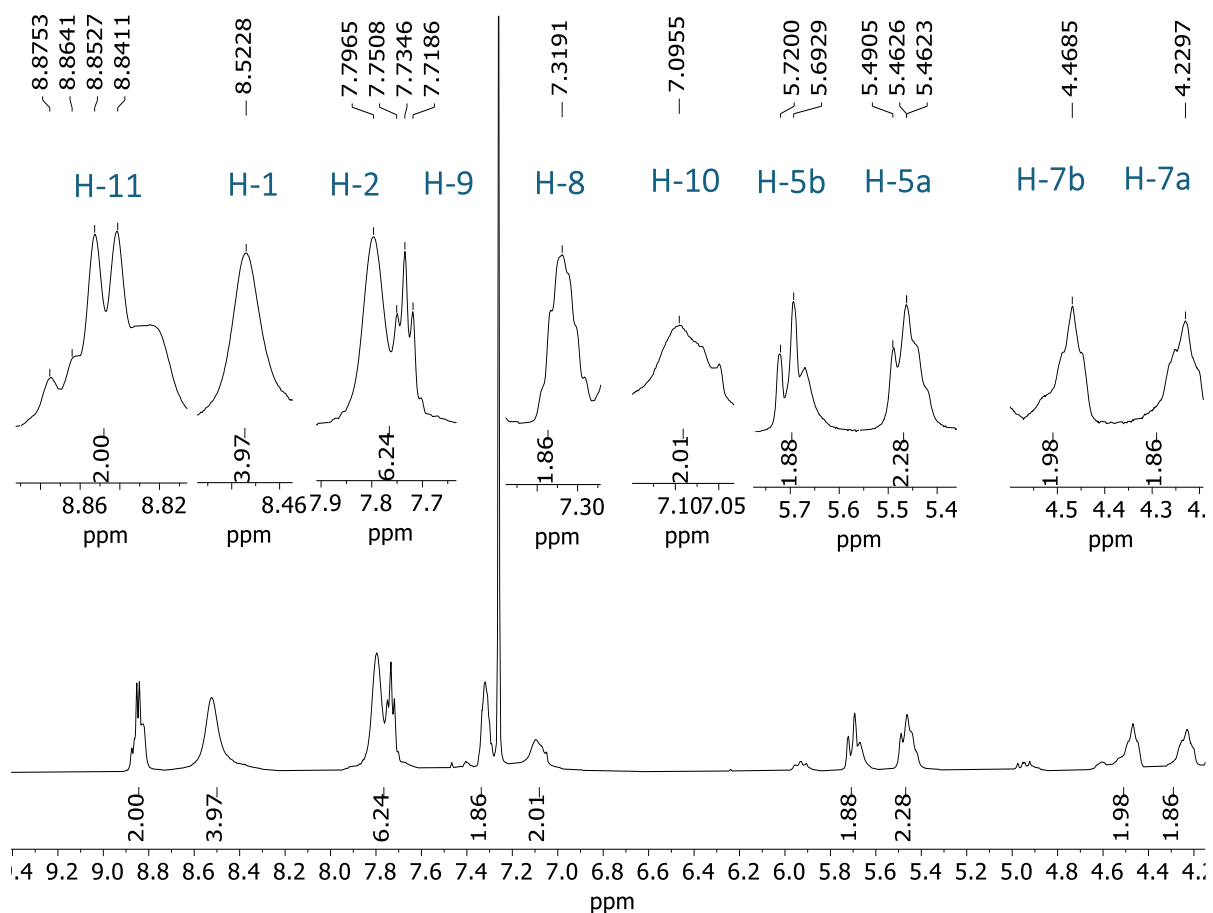


Figura 48. Ampliación de señales del espectro de RMN- ^1H de **L1ReBr** en CDCl_3 a 500MHz

Las siguientes dos señales anchas ubicadas en 8.523 y 7.796 ppm corresponden, por el valor en la integración, a las dos señales del antraceno; por analogía al ligante libre se pueden asignar a H-1 y H-2 respectivamente.

En 7.734 ppm se encuentra una señal triple con un valor de integración para dos hidrógenos del anillo de piridina, ha sido asignada a H-9 y tiene un valor en la constante de acoplamiento ${}^3J_{H9-H10} = 8.10$ Hz. En esta señal, el valor muy similar de la constante de acoplamiento ${}^3J_{H9-H8}$ resulta en la multiplicidad triple observada. Las señales que siguen en el espectro corresponden a dos hidrógenos del anillo del heterociclo; están ubicadas en 7.319 y 7.095 ppm, son dos señales anchas, ambas con un valor de integración para dos hidrógenos y se asignaron a H-8 y H-10 respectivamente. La asignación está basada en los acoplamientos observados en el espectro TOCSY de la **Figura 51** en donde la señal en 8.847 ppm está relacionada con la señal ubicada en 7.095 ppm; un sistema de acoplamiento similar a lo observado en el ligante libre. Asimismo, los demás acoplamientos en los sistemas aromáticos tienen similitud con aquellos en el ligante libre.

Con respecto a las señales alifáticas, se observa un total de cuatro señales con el mismo valor de integración. Un par de señales debe corresponder a los hidrógenos H-7a y H-7b que se encuentran formando parte del quelato, en este caso se espera que produzcan señales que muestren un acoplamiento geminal con una multiplicidad doble (d) en caso de que el hidrógeno H-6 del grupo amina no se observe o bien, doble de dobles (dd) si este hidrógeno aparece en el espectro. El otro par de señales debe corresponder, por lo tanto, a los protones del grupo metileno más cercano al anillo de antraceno, en donde probablemente la rotación impedida por la formación del quelato hace que los hidrógenos H-5 pierdan la equivalencia magnética y muestren un par de señales relacionadas entre sí por un acoplamiento geminal. La propuesta de asignación para estas señales se realizó considerando los espectros bidimensionales TOCSY y HSQC, el análisis de estos espectros se presenta más adelante.

El espectro DEPT-Q para el complejo **L1ReBr** se muestra en la **Figura 49**. La asignación de señales solamente fue posible gracias al experimento bidimensional

HSQC de la **Figura 52**, en donde se buscaron las correlaciones con el respectivo hidrógeno.

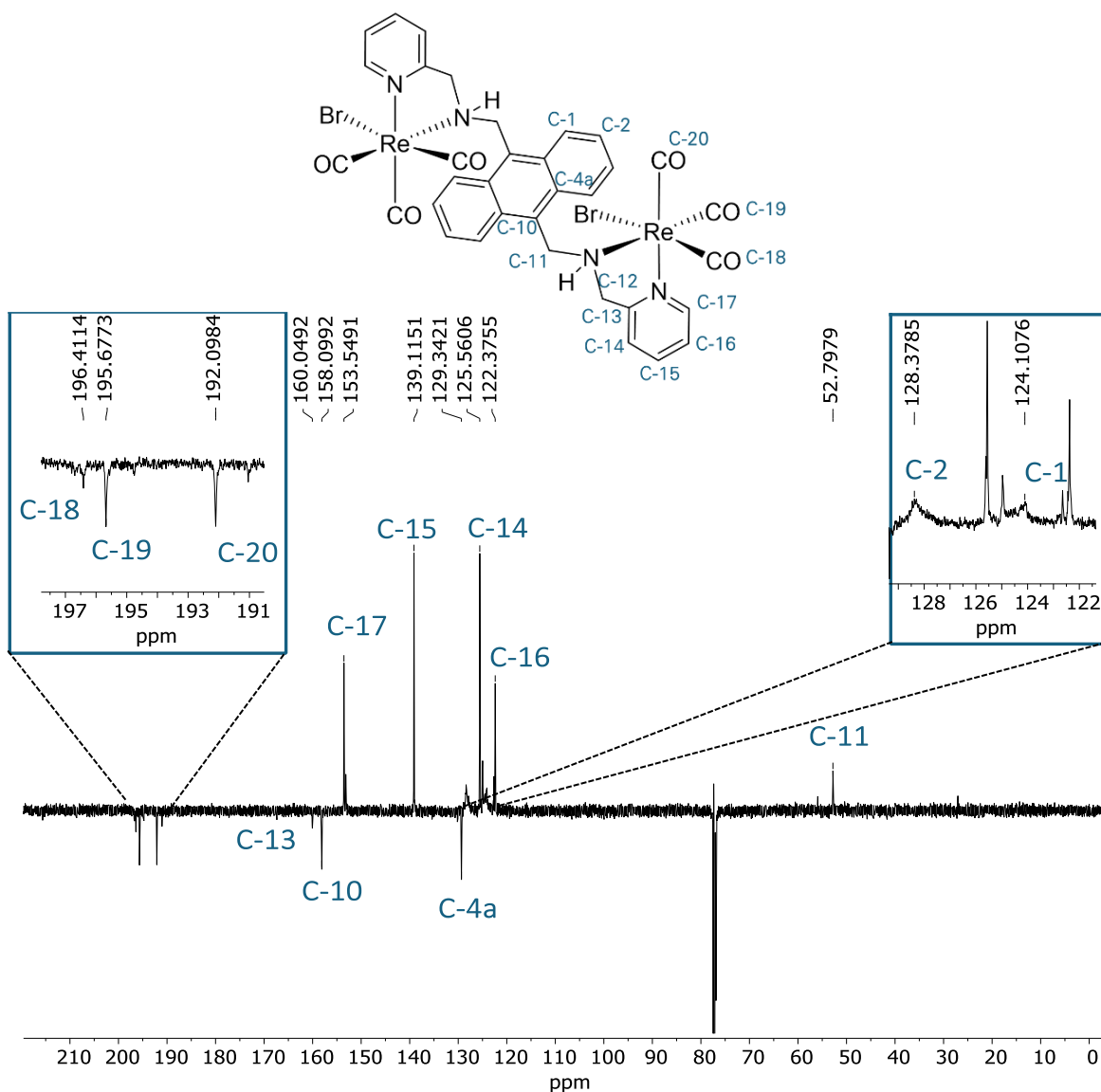


Figura 49. Espectro de RMN-¹³C DEPT-Q de **L1ReBr** en CDCl₃ a 125MHz

Del espectro bidimensional HSQC se puede observar que las señales H-1 y H-2 correspondientes del policiclo muestran un acoplamiento con señales de muy baja intensidad (líneas rojas **Figura 52**) que pueden asignarse a C-1 y C-2 en el espectro DEPT-Q de la **Figura 49**.

Por otra parte, la señal correspondiente a C-11 en 52.7979 ppm fue asignada por su posición en el espectro y considerando el acoplamiento con dos hidrógenos observado en el espectro HSQC de la **Figura 52**.

Con respecto a la señal de C-12, se esperaba observar una señal con intensidad similar a la de C-11, sin embargo, la primera propuesta a la aparente ausencia de esta señal es considerar que se ubica en el mismo desplazamiento químico que la señal C-11, es decir; que sean señales sincrónicas. Otra propuesta a la ausencia de esta señal es debido a los efectos relativistas inducidos por un átomo pesado sobre otro átomo más ligero en un efecto denominado efecto SO-HALA (spin-orbit heavy atom effect on light atom); un efecto que consiste, en términos generales, en un acoplamiento spin-orbital de manera similar como ocurre el acoplamiento spin-spin que observamos en RMN.^[65,66] La evidencia de este efecto se encuentra principalmente fundamentada en química computacional. Por ejemplo, Pawlak y colaboradores reportan los cálculos de desplazamiento químico en RMN ¹³C para los compuestos de Pt y Au con el ligante 2-fenilpiridina en donde se estimó la contribución de tal efecto al valor observado de desplazamiento químico en los espectros de ¹³C, en el caso del compuesto con Pt se obtuvieron valores de aproximadamente -27.7 ppm para el átomo de C directamente unido al metal.^[67] Aunque esta propuesta es un poco compleja y probablemente poco común, sin embargo, no se descarta la posibilidad de este efecto o alguno similar.

Como se menciona anteriormente, la propuesta de asignación de las señales alifáticas en el espectro RMN-¹H fue realizada gracias al espectro bidimensional TOCSY que se ilustra en la **Figura 51**. Si bien el espectro bidimensional COSY es de utilidad para distinguir los acoplamientos, se eligió la espectroscopía de correlación total para observar las correlaciones a través de múltiples enlaces dentro de un mismo sistema de espines acoplados, específicamente para el fragmento formado

[65] Kaupp, M.; Malkina, O. L.; Malkin, V. G.; Pyykkö, P. *A European Journal*. **1998**, *4*, 118-126.

[66] Vicha, J.; Novotný, J.; Komorovsky, S.; Straka, M.; Kaupp, M.; Marek, R. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 7065-7103.

[67] Pawlak, T.; Munzarová, M. L.; Pazderski, L.; Marek, R. *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 3909-3923.

por H-5, H-6 y H-7. Se han distinguido entonces los acoplamientos en la zona de hidrógenos aromáticos (<7.0 ppm) y aquellos de la zona de alifáticos (>5.8 ppm). En la **Figura 50** se observa que los acoplamientos entre hidrógenos aromáticos son similares a lo observado en el ligante libre, por ejemplo; las señales H-10 y H-11 del anillo de piridina tienen un acoplamiento entre sí. Asimismo, los hidrógenos H-1 y H-2 presentan acoplamiento y se confirma que pertenecen al sistema de hidrógenos del antraceno.

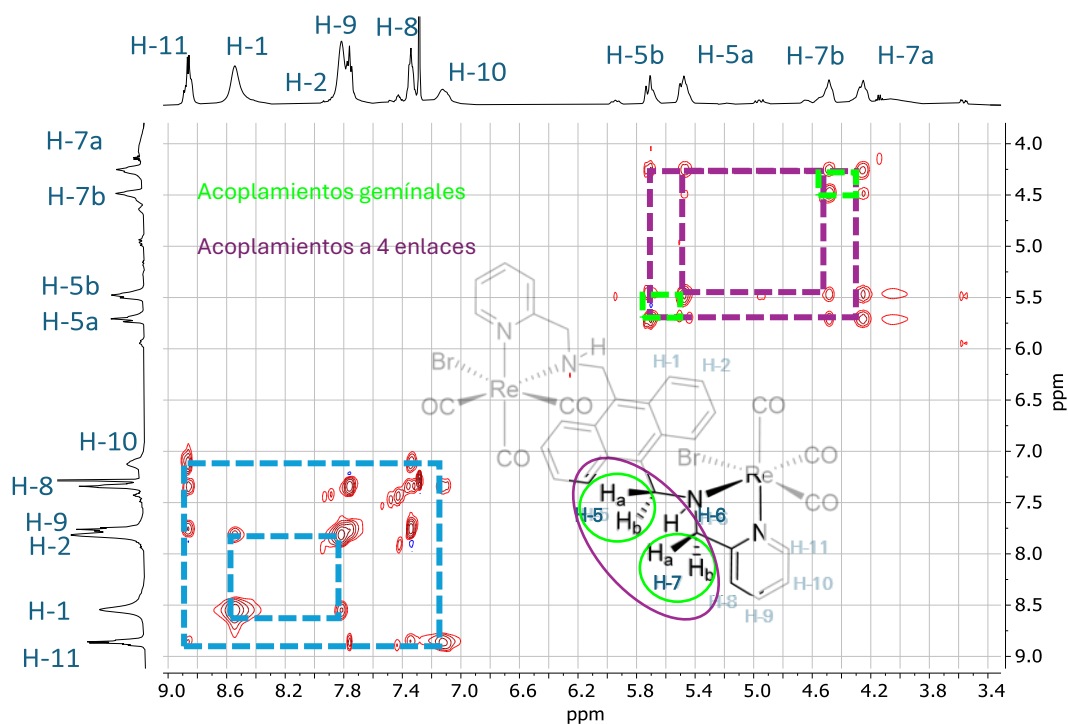


Figura 50. Espectro de RMN-TOCSY de L1ReBr en CDCl_3

La propuesta de asignación de las señales alifáticas consiste en considerar las señales de menor desplazamiento químico 4.468 y 4.229 ppm como aquellas correspondientes a los hidrógenos H-7b y H7a, respectivamente. De esta manera las correlaciones observadas entre H-5a y H-5b así como entre H-7a y H-7b (recuadros verdes en la **Figura 50**) son acoplamientos geminales mientras que los acoplamientos entre los hidrógenos H-5 y H-7 (recuadros morados) muestran el acoplamiento a cuatro enlaces entre hidrógenos de un mismo sistema. Con

respecto al hidrógeno H-6 del grupo funcional amina, este no se observa en el espectro debido al intercambio con deuterio.

El espectro HSQC para el compuesto **L1ReBr** es el que se muestra a continuación en la **Figura 51**. Los respectivos espectros del complejo **L1ReCl** se encuentran en las **Figuras A3** y **A4** del apéndice.

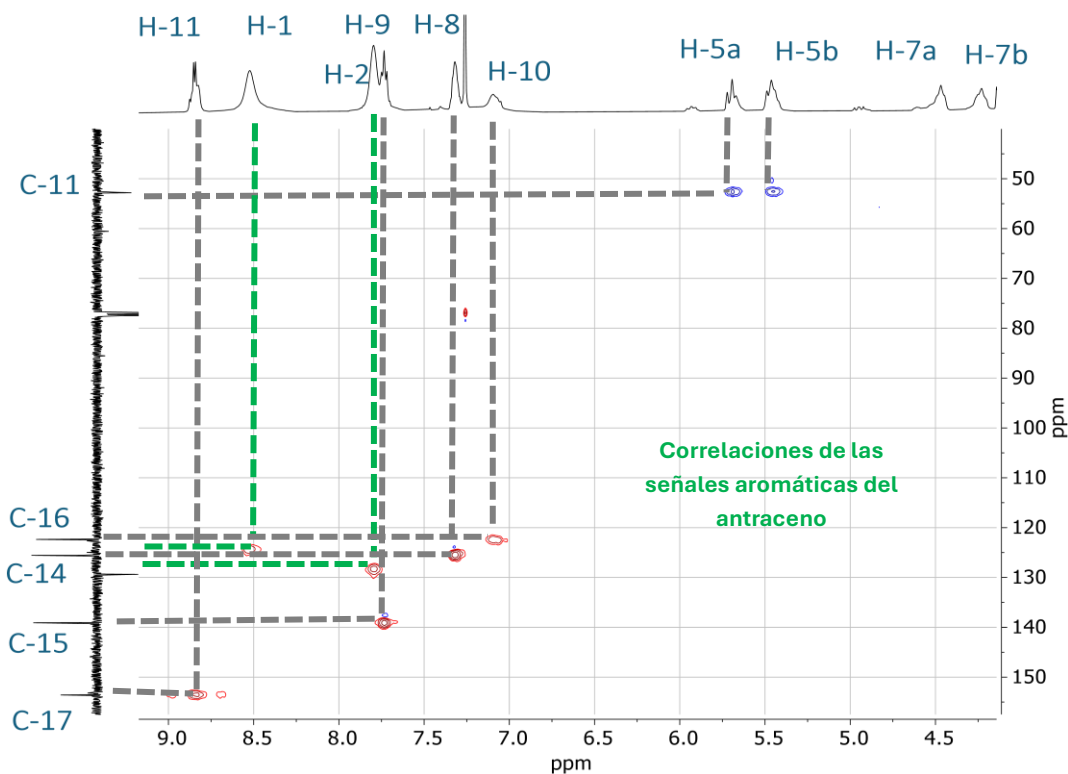


Figura 51. Espectro de RMN-HSQC de **L1ReBr** en CDCl_3

6.3.2.3.2 Complejos **L2ReCl** y **L2ReBr**

La **Figura 52** muestra el espectro de RMN de ^1H del complejo **L2ReCl** en donde se observa un total de nueve señales que tienen aproximadamente el mismo valor de integración (cuatro en todos los casos). En comparación con el ligante, el espectro del complejo tiene un mayor número de señales en la zona de alifáticos; esto debido a que dos grupos metileno se encuentra formando parte del quelato en el complejo, esto genera un centro proquiral en donde los hidrogenos tienen un acoplamiento geminal, tal como se describe más adelante.

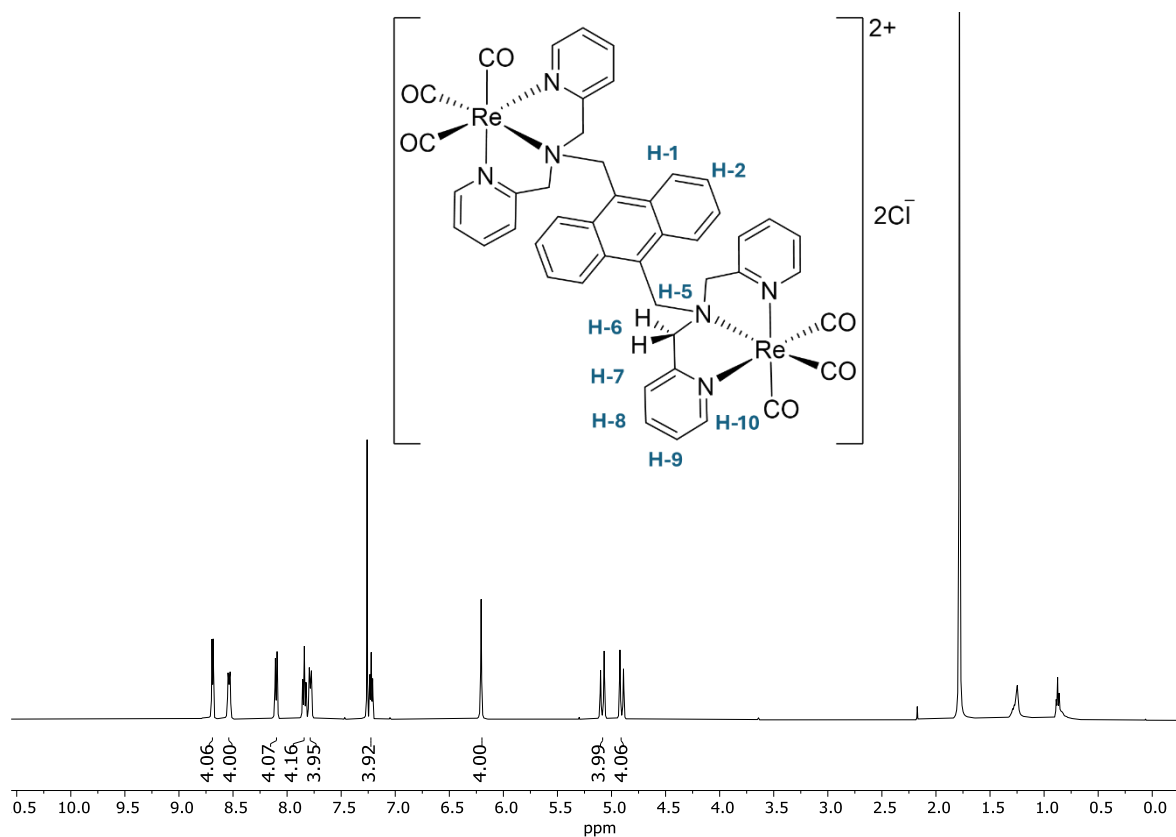


Figura 52. Espectro de RMN-¹H de **L2ReCl** en CDCl₃ a 500MHz

La Figura 53 es una expansión de todas las señales del espectro. La señal ubicada en 8.688 ppm es una señal con multiplicidad doble (*d*) y una constante de acoplamiento ${}^3J_{H10-H9} = 5.60\text{Hz}$ que se asignó al hidrógeno H-10. En el ligante libre, esta señal se encuentra en 8.441 ppm y como resultado de la coordinación del nitrógeno al renio se ha movido a mayor frecuencia. La señal que se encuentra en 8.536 tiene una multiplicidad doble de dobles (*dd*) y corresponde al hidrógeno H-1 del policiclo, presentando las constantes de acoplamiento: ${}^3J_{H1-H2}(\text{orto}) = 6.90\text{Hz}$ y ${}^4J_{H1-H2}(\text{meta}) = 3.35\text{Hz}$.

En 8.100 se encuentra la señal doble (*d*) que se asignó al H-7, el acoplamiento con el hidrógeno H-8 en la posición orto produce una constante de acoplamiento ${}^3J_{H7-H8} = 7.95\text{Hz}$. En 7.840 ppm se encuentra una señal triple (*t*) con constante de acoplamiento ${}^3J_{H8-H9} = 7.70\text{Hz}$ que corresponde al hidrógeno H-8 y el cual debería idealmente presentar una multiplicidad doble de doble de dobles (*ddd*), sin embargo,

no se alcanzó el desdoblamiento por el acoplamiento con el hidrógeno en posición *meta* sino solamente debido a H-9 y H-7 que se encuentran ambos en posición *orto*, para este acoplamiento los valores de la constante son similares lo que explica la multiplicidad triple ${}^3J_{H8-H9} = {}^3J_{H8-H7} = 7.70\text{Hz}$.

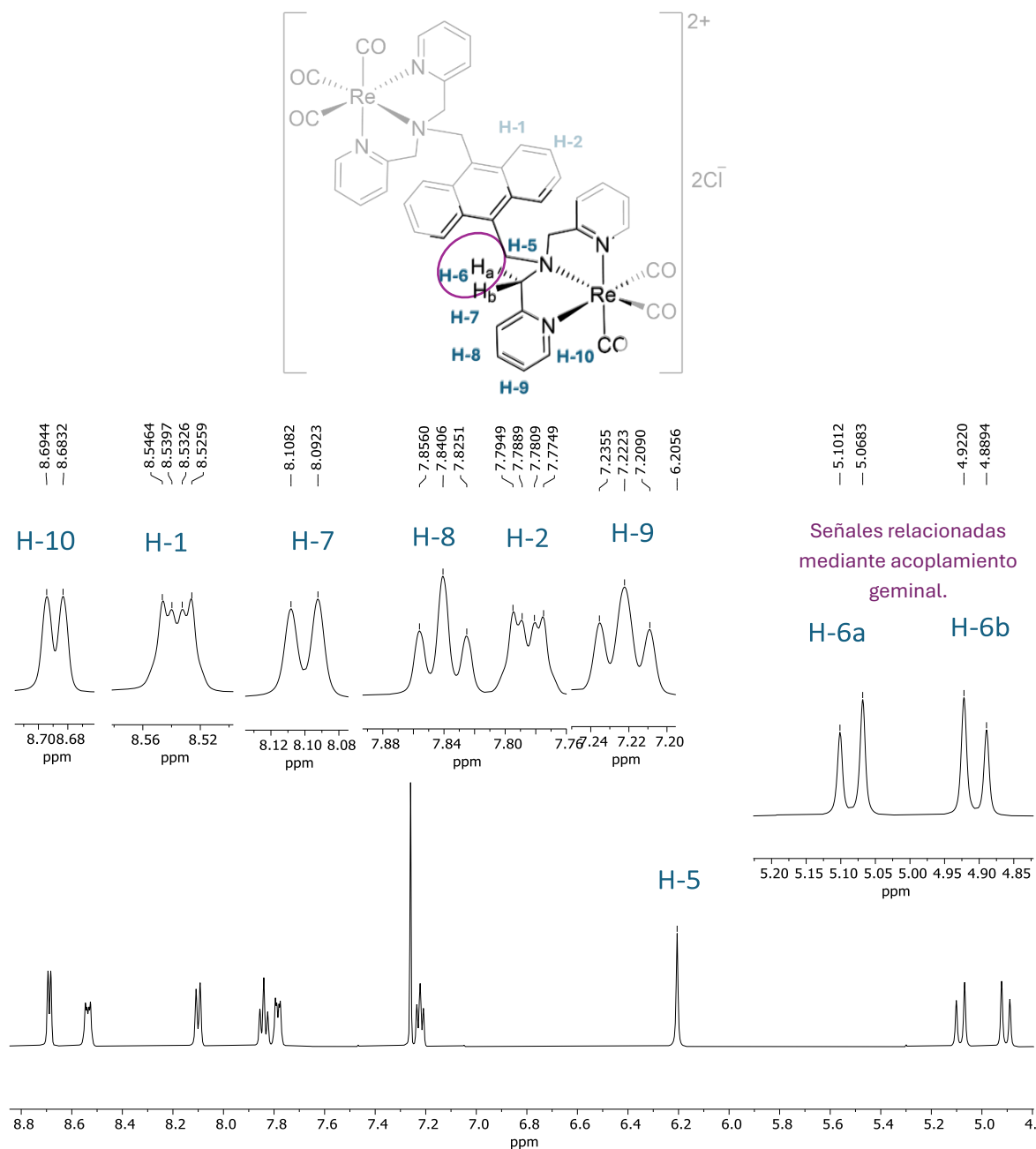


Figura 53. Expansión de las señales del espectro de RMN- 1H de L_2ReCl en $CDCl_3$ a 500MHz

La señal doble de dobles que se ubica en 7.785 ppm está relacionada con H-1 como lo muestran los valores de las constantes de acoplamiento: ${}^3J_{H2-H1}$ (*orto*) = 7.00Hz y ${}^4J_{H2-H1}$ (*meta*) = 3.00Hz. La última señal aromática por describir es una señal triple (*t*) en 7.222ppm que corresponde a H-9, la multiplicidad observada se explica, al igual que con H-8, por el valor de las constantes de acoplamiento: ${}^3J_{H9-H10} = {}^3J_{H9-H8} = 6.60\text{Hz}$. En la zona de hidrógenos alifáticos se observa una señal simple en 6.205ppm, asignada a los hidrógenos del grupo metileno que están fuera del quelato, H-5. Las siguientes dos señales dobles ubicadas en 5.08 y 4.90 están relacionadas entre sí mediante una constante de acoplamiento geminal, ambas integran para cuatro hidrógenos y se han asignado a H-6a y H-6b que corresponden a los hidrógenos proquirales en el grupo metileno que está formando parte del quelato, las respectivas constantes de acoplamiento son: ${}^2J_{H6a-H6b} = 16.4\text{Hz}$, ${}^2J_{H6b-H6a} = 16.3\text{Hz}$

Con respecto a la espectroscopía de ${}^{13}\text{C}$, se obtuvo el espectro DEPT-Q para ambos compuestos. El espectro para el complejo **L2ReCl** se presenta en la **Figura 54**. Se observan un total de trece señales: once para la estructura del ligante y dos que corresponden a carbonos de carbonilos metálicos asignados a C-19 y C-18 por sus valores de intensidad relativa.

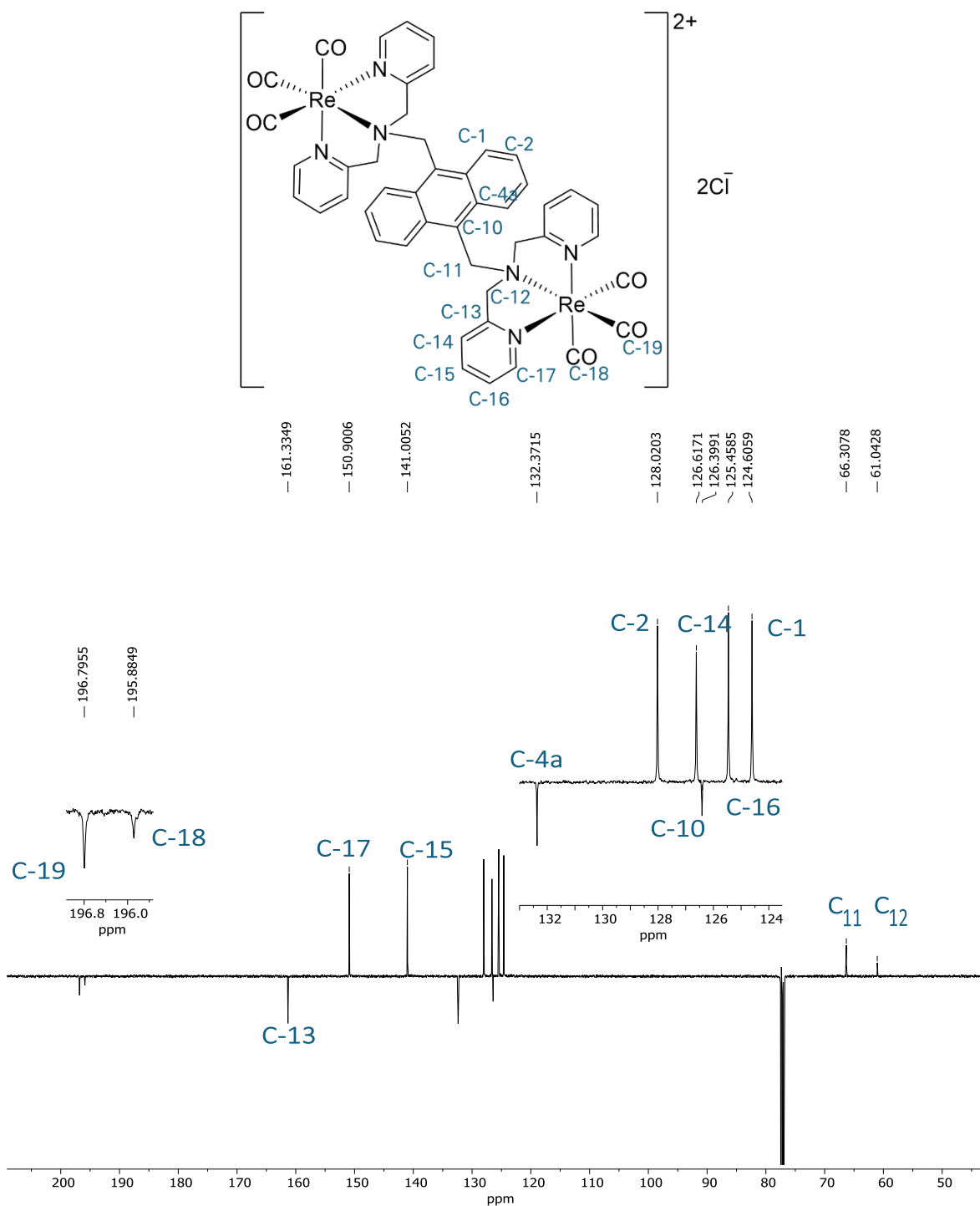


Figura 54. Espectro de RMN- ^{13}C DEPT-Q de L_2ReCl en $CDCl_3$ a 125MHz.

Los espectros bidimensionales COSY y HSQC fueron de gran ayuda en la asignación de las señales presentes para L_2ReCl estos espectros se muestran en las Figuras 55 y 56, respectivamente.

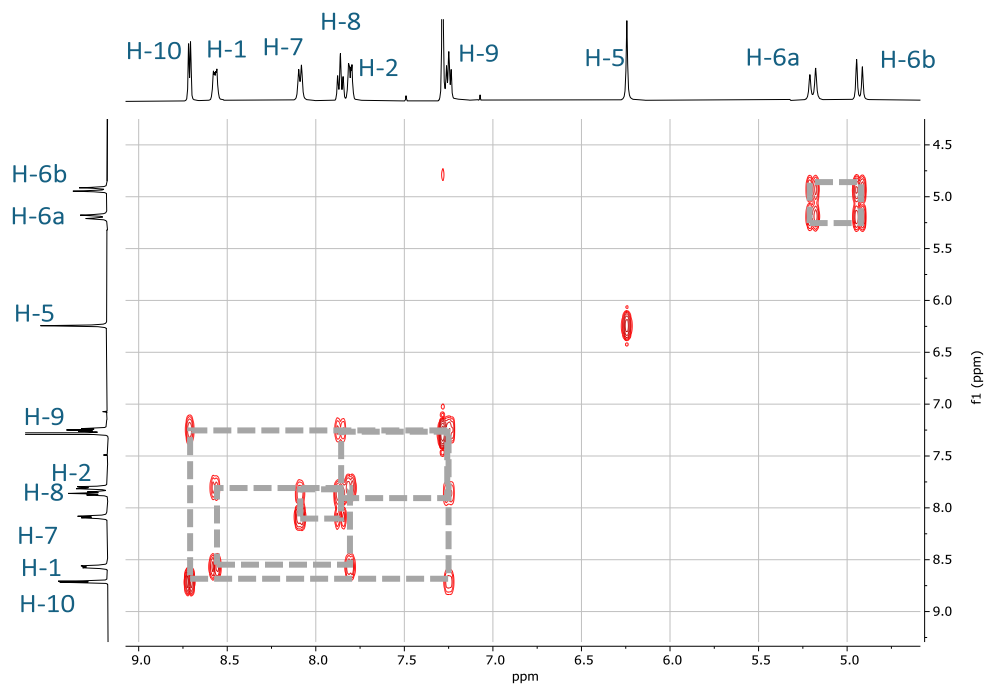


Figura 55. Espectro de RMN- COSY de L2ReCl en CDCl₃.

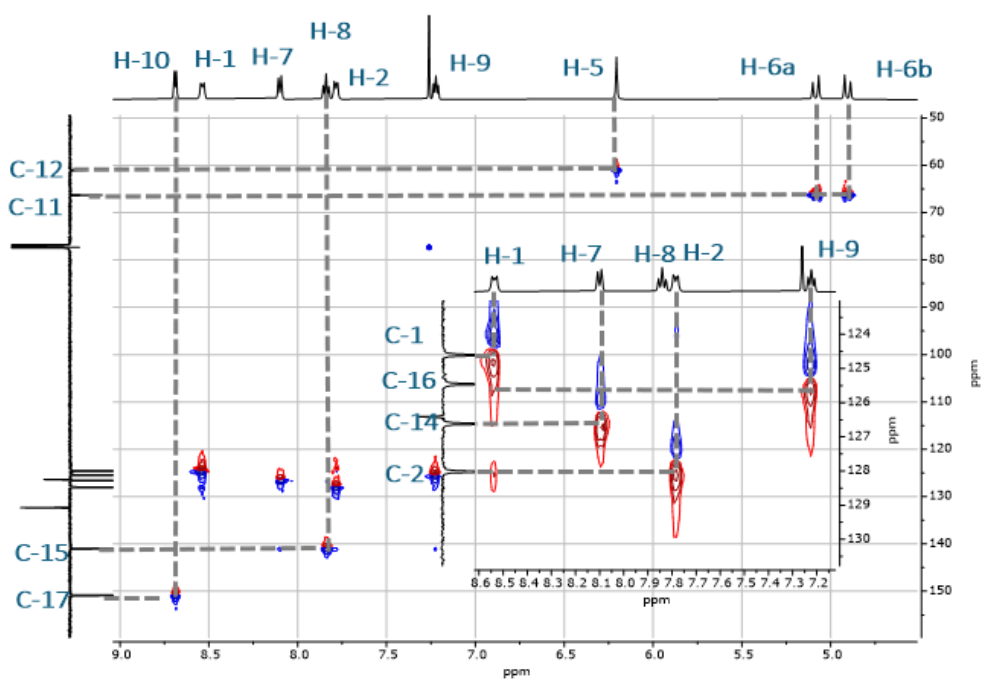


Figura 56. Espectro de RMN- HSQC de L2ReCl en CDCl₃.

En la **Figura 57** se presenta el espectro de RMN de ^1H para el complejo **L2ReBr**, el cual es muy similar al mostrado anteriormente en la **Figura 53**. El patrón de señales, la cantidad de estas y la integración es muy similar a las del compuesto análogo con el halógeno Cl. Una expansión de las señales así como el espectro DEPT-Q para este complejo se encuentran en el apéndice en las **Figuras A4** y **A5**, el análisis y la asignación es muy similar a lo presentado anteriormente para **L2ReCl**.

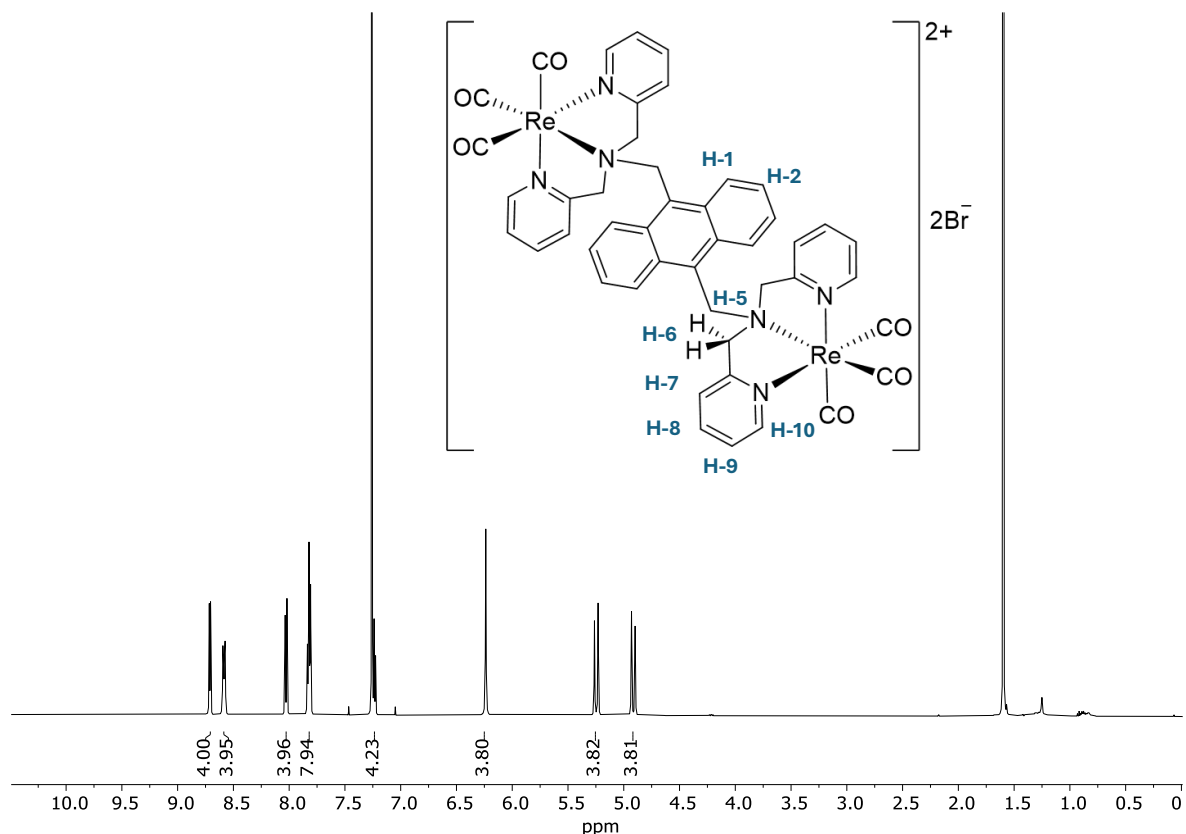


Figura 57. Espectro de RMN- ^1H de **L2ReBr** en CDCl_3 a 500MHz.

6.3.2.4 Difracción rayos X

Para el complejo **L2ReBr** se obtuvieron cristales adecuados que fueron estudiados mediante difracción de rayos X de monocristal. Los cristales mostrados en la **Figura 58** fueron obtenidos utilizando la técnica de difusión líquido-líquido a partir de una disolución saturada de **L2ReBr** en CHCl_3 y se adicionó una capa de hexano para

formar dos fases. La formación de los cristales se observó aproximadamente una semana después.

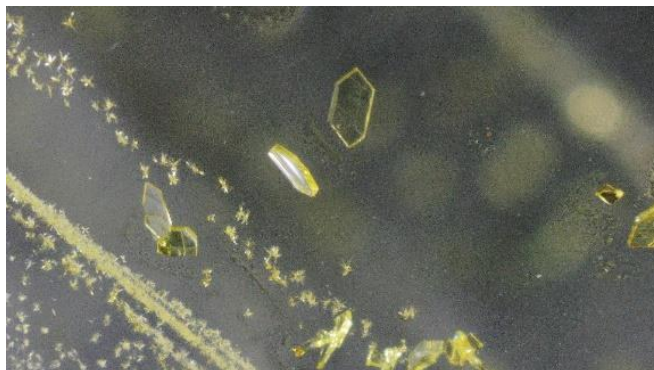


Figura 58. Cristales del complejo L2ReBr.

La celda unitaria se muestra en la **Figura 59**, la cual contiene dos moléculas de complejo, además se observó la inclusión de cloroformo y agua, sin embargo, se han omitido en la **Figura 59** para mayor claridad. La celda presenta un sistema cristalino triclinico y un grupo espacial P-1, las interacciones intermoleculares observadas no conducen a un arreglo supramolecular y son debidas al fenómeno de contacto de empaquetamiento.

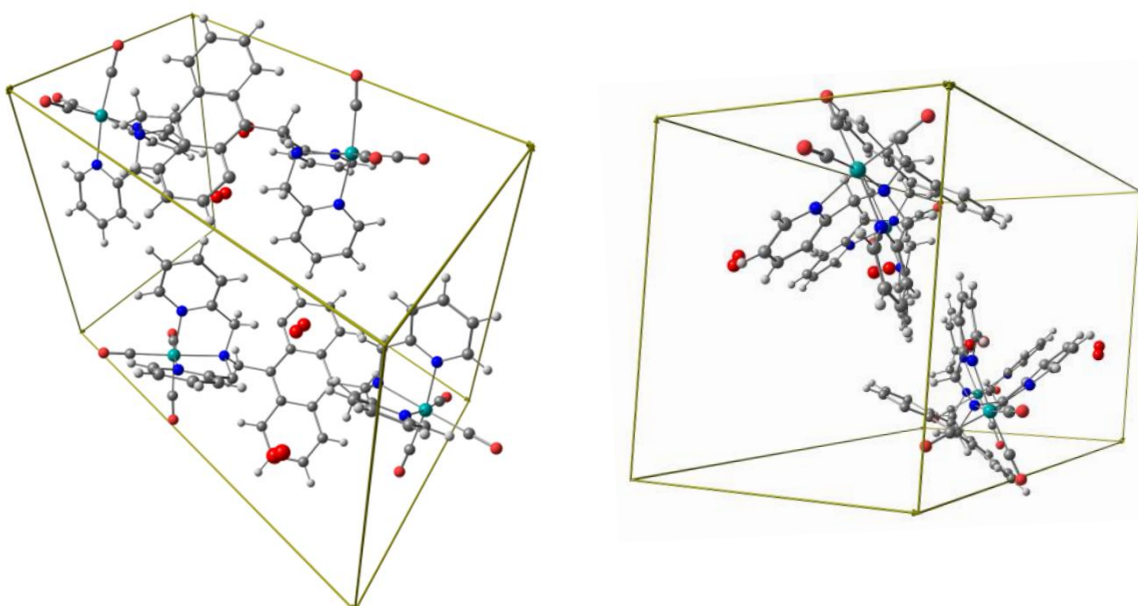


Figura 59. Imágenes de la celda unitaria para el complejo L2ReBr.

En las **Figuras 60 y 61** se muestra la estructura molecular del complejo, en donde se han omitido las moléculas de disolvente y los contraiones para una mayor claridad, se observa que los grupos *fac*-[Re(NNN)CO₃] unidos al policiclo prefieren la conformación *syn*, a diferencia del ligante libre en donde los grupos prefieren la conformación *anti*. La posición en el mismo lado de ambos grupos es probablemente la razón por la cual los anillos laterales del policiclo se encuentran ligeramente desviados respecto del plano del anillo central con ángulo de torsión de 1.45° y 1.31° (ver **Figura 60**). Esto muy posiblemente debido a los efectos estéricos y electrónicos entre los grupos y el sistema electrónico del anillo. Lo anterior queda evidenciado con los ángulos de torsión mostrados en la misma figura.

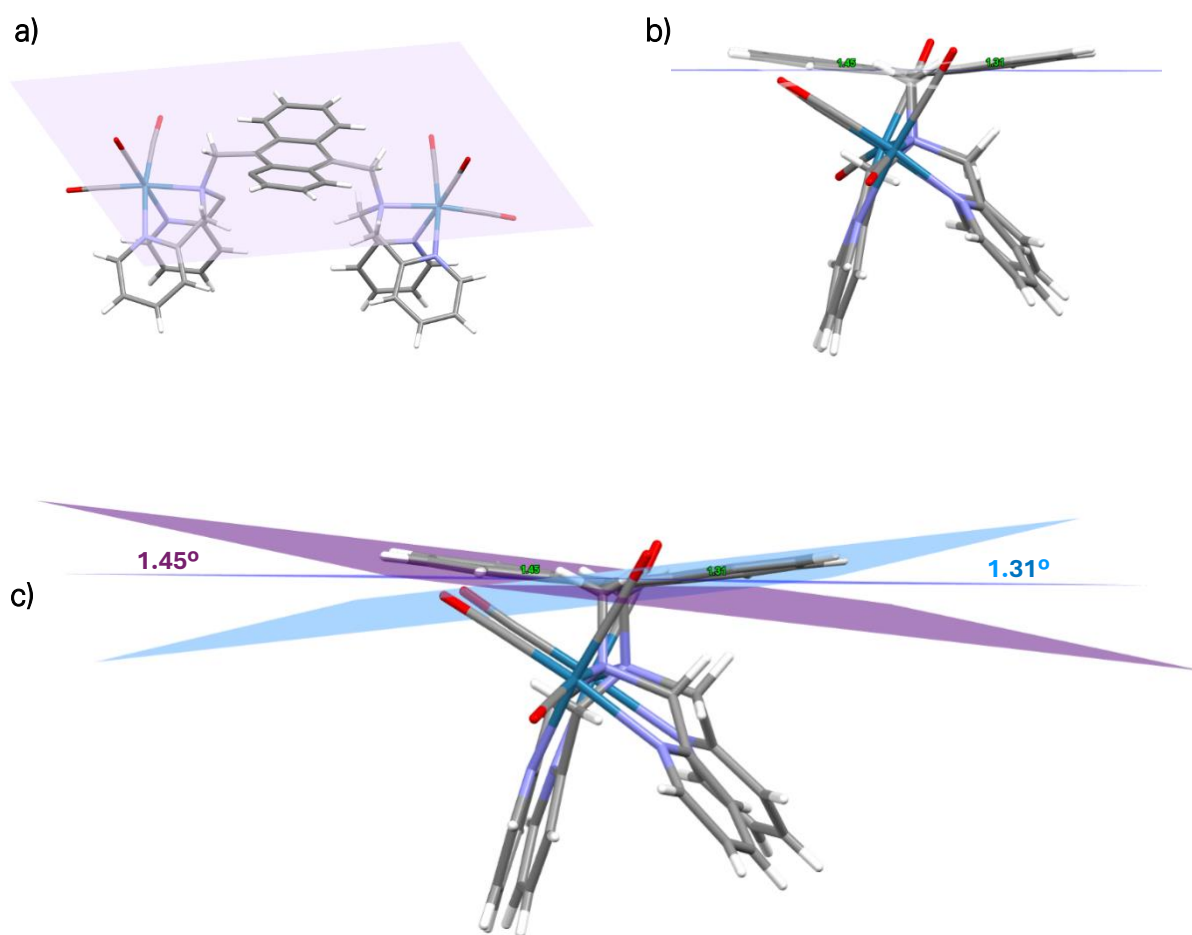


Figura 60. Plano del anillo aromático central del grupo antracénil en **L2ReBr** con **a)** vista superior, **b)** vista lateral y **c)** ángulos de torsión presentes entre los planos de los anillos aromáticos en el complejo.

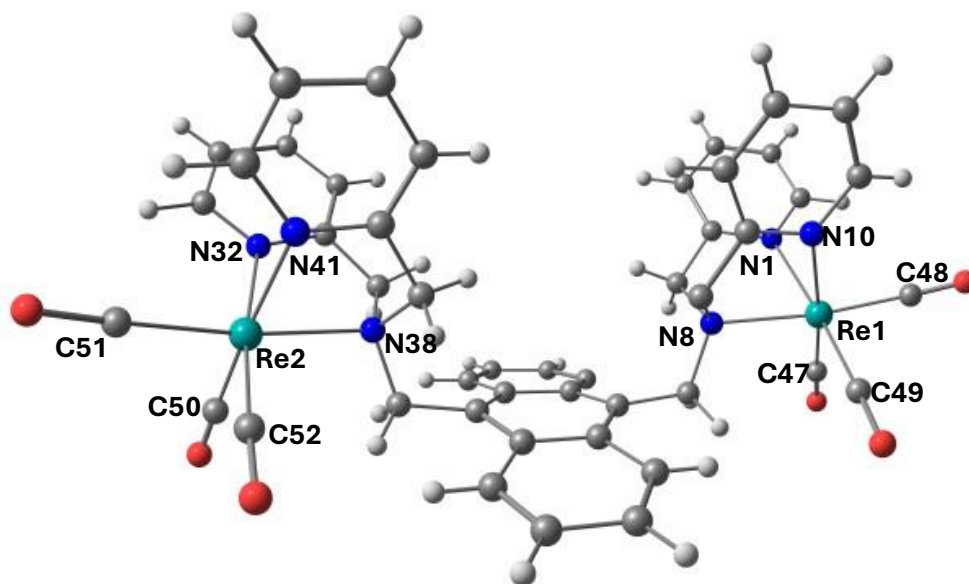


Figura 61. Estructura molecular del complejo L2ReBr.

Tabla 5. Ángulos de enlace para los centros metálicos en L2ReBr

	Centro metálico	Ángulo [°]
Re1	N1-Re1-C49	172.06(13)
	N8-Re1-C48	178.23(13)
	N10-Re1-C47	174.16(13)
Re2	N32-Re2-C52	169.47(14)
	N38-Re2-C51	172.63(15)
	N41-Re2-C50	174.27(14)

La geometría alrededor de ambos centros metálicos en la molécula corresponde a una geometría pseudo octaédrica, lo anterior de acuerdo con los ángulos axiales (N10-Re1-C47 y N41-Re2-C50) y ecuatoriales (N8-Re1-C48, N1-Re1-C49, N38-Re2-C51 y N32-Re2-C52) enlistados en la **Tabla 5**. La estructura molecular también permitió evidenciar la distribución facial de los tres grupos carbonilo, como se había descrito previamente en la espectroscopía de infrarrojo.

Tabla 6. Distancias de enlace para los centros metálicos en L2ReBr

	Centro metálico	Distancia [Å]
Re1	Re1-C47	1.914(4)
	Re1-C48	1.918(4)
	Re1-C49	1.921(4)
	Re1-N8	2.222(3)
	Re1-N1	2.173(3)
	Re1-N10	2.170(3)
Re2	Re2-C50	1.934(4)
	Re2-C52	1.929(4)
	Re2-C51	1.923(4)
	Re2-N41	2.172(3)
	Re2-N32	2.177(3)
	Re2-N38	2.233(3)

En la **Tabla 6** se enlistan las distancias de enlace metal-ligante y corresponden a enlaces covalentes sencillos, según la suma de sus radios covalentes.^[68] En ambos fragmentos *fac*-[Re(NNN)CO₃] las distancias de enlace Re–C pueden considerarse iguales, dentro del error experimental, lo mismo ocurre con las distancias Re–N. Lo anterior deja en evidencia lo observado previamente en espectroscopía de infrarrojo, en donde se estableció que el cambio en la hibridación de los átomos de nitrógeno (sp³ o sp²) no tiene un efecto considerable en la retrocoordinación del metal a los ligantes CO que se encuentran en posición *trans* a ellos. Los datos cristalográficos completos y de refinamiento se encuentran en el apéndice (**Tabla A2**).

En la **Figura 62** se puede observar que los cuatro renacidos de cinco miembros en el complejo tienen una conformación de sobre, con valores en los ángulos de mordida N-Re-N promedio de 78.46°.

[68] Cordero, B.; Gómez, V.; Platero-Prats, A. E.; Revés, M.; Echeverría, J.; Cremades, E.; Barragán, F.; Alvarez, S., *Dalton Trans.* **2008**, 21, 2832–2838

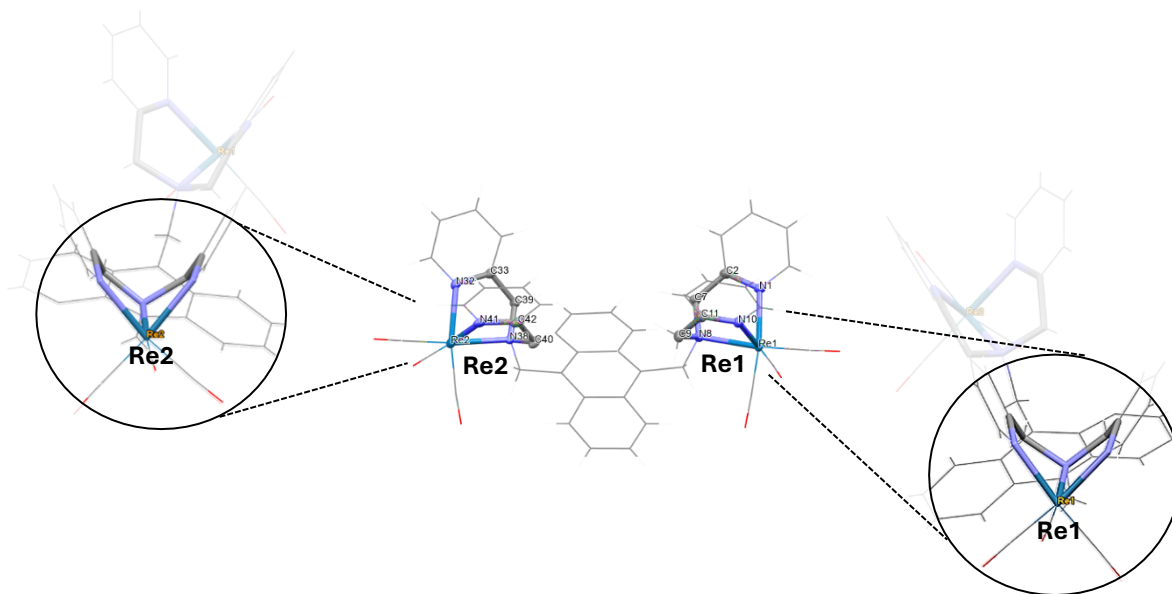


Figura 62. Conformación de sobre para los renacidos en L2ReBr.

6.3.2.5 Estudios de luminiscencia

6.3.2.5.1 Ultravioleta visible

Los ligantes libres y los respectivos complejos organometálicos fueron analizados mediante espectroscopía de UV-vis. Las curvas de calibración de los ligantes permitieron establecer las concentraciones adecuadas para las mediciones; en este sentido para las moléculas **L1**, **L1ReCl** y **L1ReBr** se prepararon disoluciones con concentración $1 \times 10^{-6} \text{ M}$ y para **L2**, **L2ReCl** y **L2ReBr** $1 \times 10^{-5} \text{ M}$. Las concentraciones anteriores garantizan el cumplimiento de la ley de Lambert-Beer.

Las **Figuras 63 a 66** muestran los espectros de los cuatro complejos y la comparación con el respectivo ligante. En general, todos los espectros de absorción obtenidos presentan un patrón de bandas similar: una banda ubicada entre 240 a 280 nm característica de transiciones $\pi-\pi^*$, propias del sistema aromático policíclico y un conjunto de bandas en la región de 350 a 410 nm asignadas a transiciones $n-\pi^*$ debidas a la presencia de pares de electrones libres en los átomos de nitrógeno. En el caso de los complejos organometálicos; la banda de menor energía se considera una transición intraligante (IL) mientras que el conjunto de tres bandas en 350 a 410 han sido descritas como transiciones de transferencia de carga metal-ligante (MLCT).^[69]

Tabla 7. Datos de espectroscopía UV-Visible para los ligantes y los complejos

Compuesto	λ_{max} (nm) ($\pi-\pi^*$)		λ_{max} (nm) ($n-\pi^*$)	
L1	261.028	358.035	376.049	396.951
L1ReCl	263.073	360.056	378.994	400.042
L1ReBr	263.073	360.056	378.994	400.042
L2	263.073	360.050	378.994	400.042
L2ReCl	264.017	363.941	383.953	404.984
L2ReBr	264.017	363.941	383.953	404.984

[69] *Photophysics of Organometallics*, 1er ed.; Lees, A. J. Eds.; Springer, **2010**. pp 73-110.

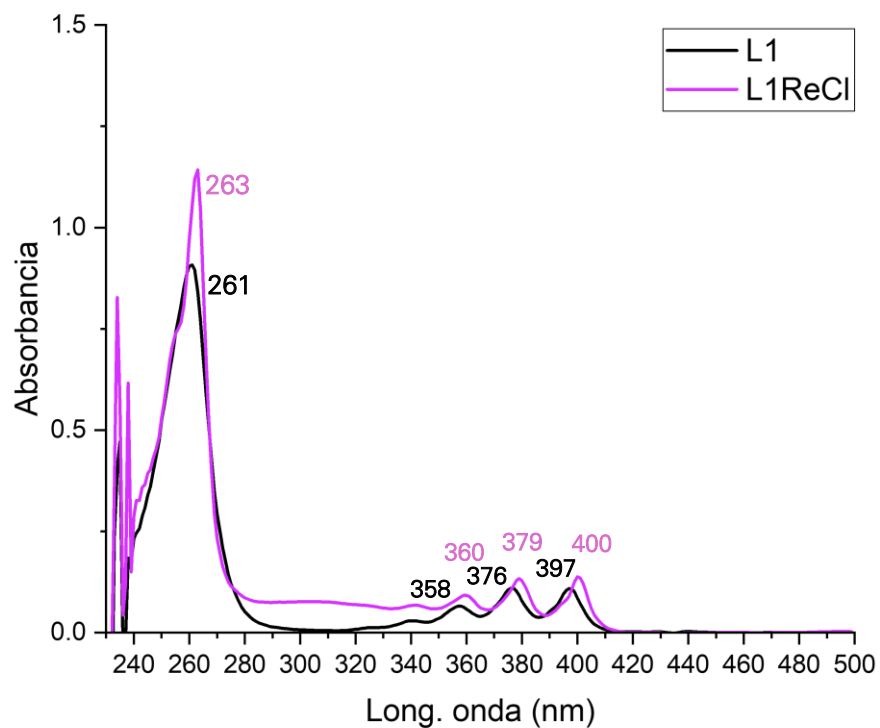


Figura 63. Espectros de UV-Visible en CHCl₃ para L1ReCl (rosa) y L1(negro)

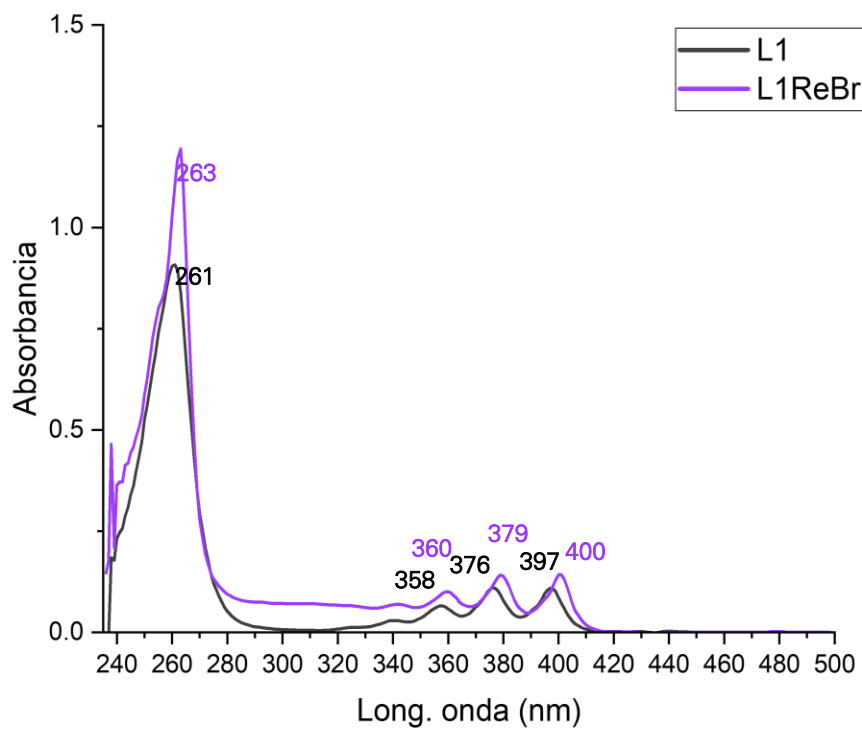


Figura 64. Espectros de UV-Visible en CHCl₃ para L1ReBr (morado) y L1(negro).

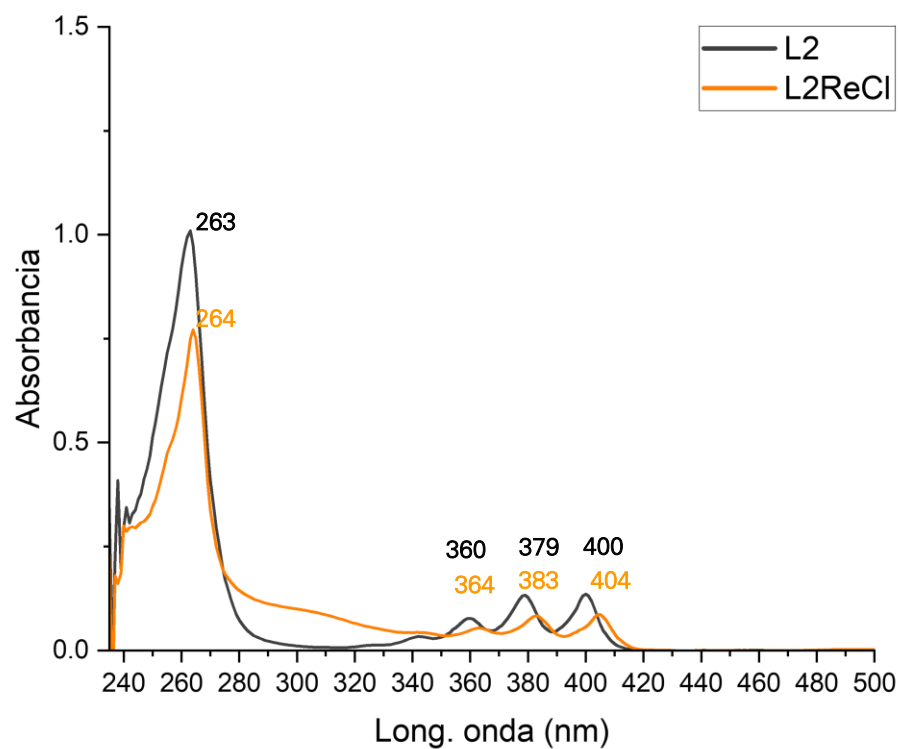


Figura 65. Espectros de UV-Visible en CHCl₃ para L2ReCl (naranja) y L1 (negro)

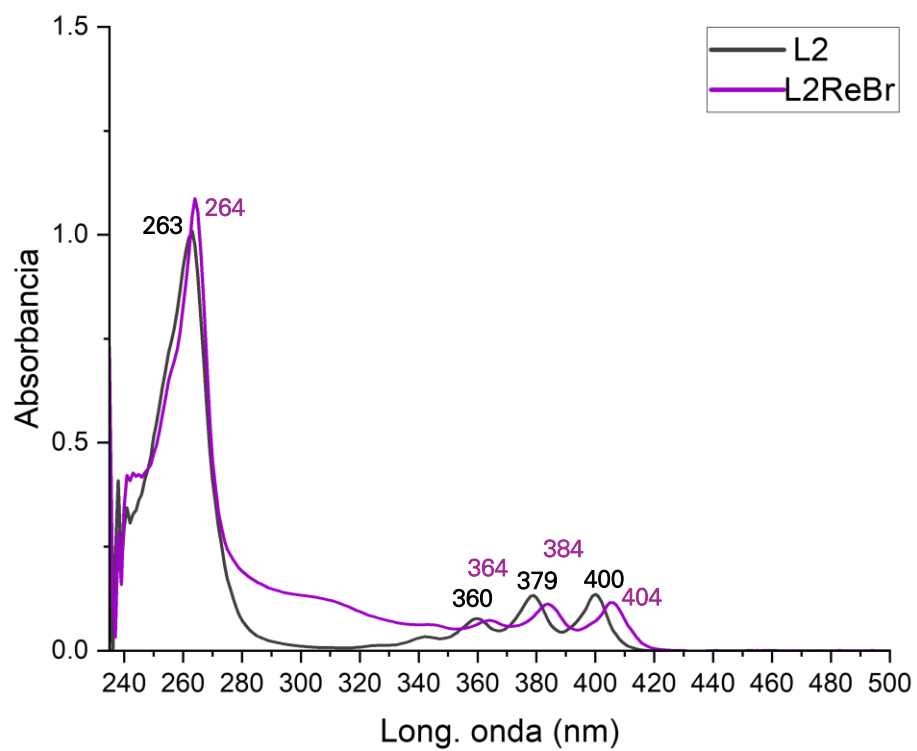


Figura 66. Espectros de UV-Visible en CHCl₃ para L2ReBr (morado) y L1 (negro)

En los espectros de los complejos **L1ReCl** y **L1ReBr** los valores de longitud de onda máxima en las cuatro bandas son idénticos en ambos, lo mismo ocurre entre los complejos **L2ReCl** y **L2ReBr**.

De forma general; al comparar los espectros de los ligantes libres con aquellos de los complejos se observa un efecto batocrómico en todas las bandas, con un desplazamiento de 1 a 2 nm para la banda de la transición π - π^* y de entre 2 a 6 nm para las bandas n - π^* . Este desplazamiento de las bandas es importante porque los átomos de nitrógeno son el sitio en donde ocurre la coordinación con el centro metálico, como ya se había mencionado anteriormente este conjunto de bandas en los complejos representa las transiciones de transferencia de carga (MLCT).

6.3.2.5.2 Fluorescencia en disolución

En la **Figura 67** se presentan las disoluciones de los ligantes y sus respectivos complejos organometálicos al ser irradiados con una longitud de onda de 365 nm. En esta figura se puede apreciar como la disolución de **L1** presenta fluorescencia mientras que los complejos organometálicos aparentemente no emiten. Lo contrario ocurre con el ligante **L2** y los respectivos complejos en donde la coordinación con el metal favorece las propiedades luminiscentes.

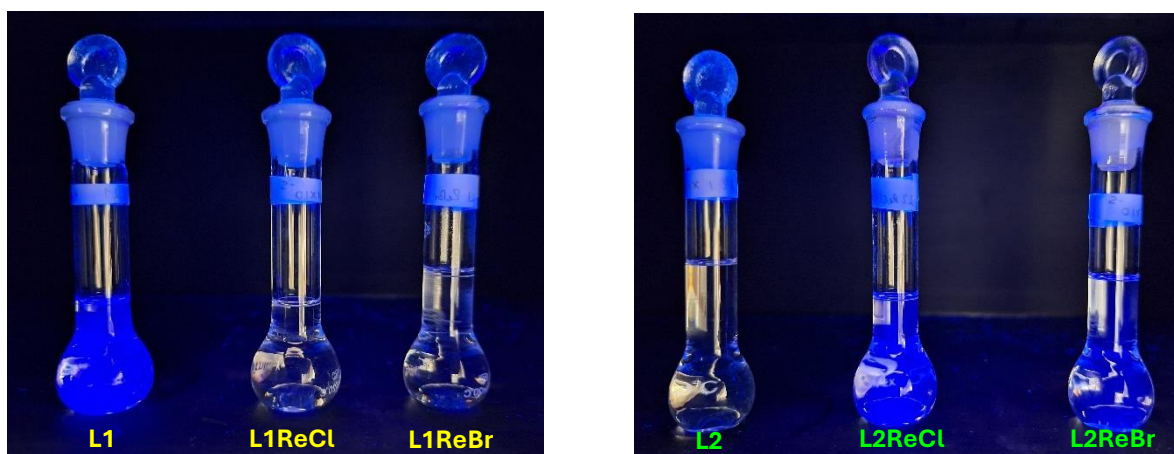


Figura 67. Disoluciones 1×10^{-6} M (izquierda) y 1×10^{-5} M (izquierda) en CHCl_3 de los ligantes con sus respectivos complejos organometálicos irradiados con $\lambda=365\text{nm}$.

Derivado de la observación anterior, se realizaron mediciones de espectroscopía de fluorescencia en disolución, utilizando como longitud de onda de excitación 360 nm; valor cercano a la banda de la transición MLCT de mayor energía. En las Figuras 68 y 69 se muestran los espectros de emisión para ambos ligantes y sus respectivos complejos. Para las moléculas L1, L1ReCl y L1ReBr los espectros fueron obtenidos a partir de una disolución 1×10^{-6} M debido a que la intensidad de la emisión para L1 es muy grande al considerar concentraciones mayores. En el caso de L2, L2ReCl y L2ReBr se utilizó una disolución 1×10^{-5} M.

De la Figura 68 se observa que la intensidad en la emisión del ligante libre es mayor que la de los complejos. Este fenómeno de quenching al coordinar el centro metálico ha sido reportado anteriormente en sistemas que contienen un fragmento antracénil en su estructura y está relacionado con la interacción entre estados excitados del complejo y el estado excitado triplete del antraceno, lo que afecta la ruta de relajación del estado excitado en el sistema.^[32,70]

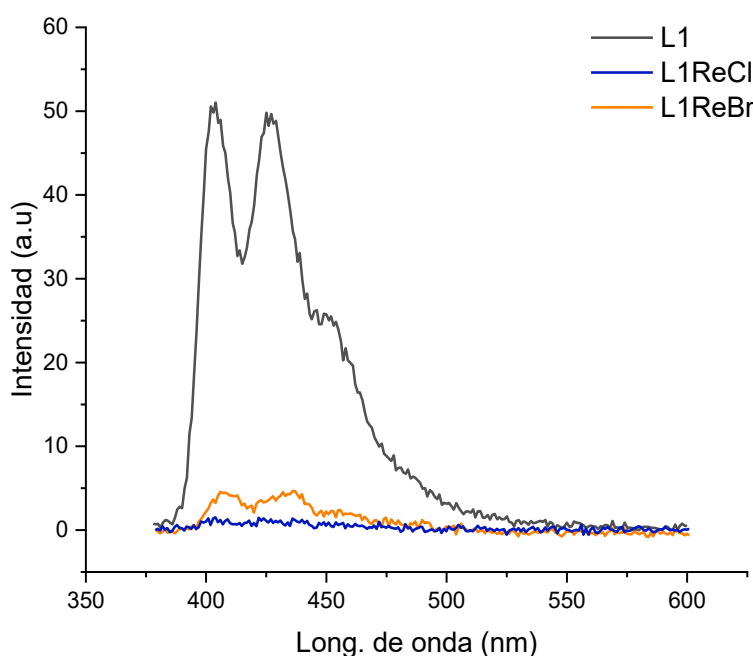


Figura 68. Espectro de emisión para L1, L1ReCl y L1ReBr para una disolución 1×10^{-6} M en CHCl_3 , $\lambda_{\text{excitación}} = 360\text{nm}$

[70] Muñoz, J.; Rojas, X.; Palominos, F.; Arce, R.; Cañas, F.; Pizarro, N.; Vega, A. *Polyhedron* **2023**, 239, 116442.

En el caso de los complejos derivados del ligante **L2**, la intensidad en la emisión se ve incrementada al comparar con el ligante libre, las tres bandas del complejo **L2ReCl** presentan una mayor intensidad que las de su análogo con bromo, esto es probablemente debido al tamaño del contraion; el cual interfiere con el proceso de relajación del estado excitado mediante mecanismos de quencheo vibracional o por colisión. Los datos de longitud de onda para los ligantes y complejos se muestran en la **Tabla 8**.

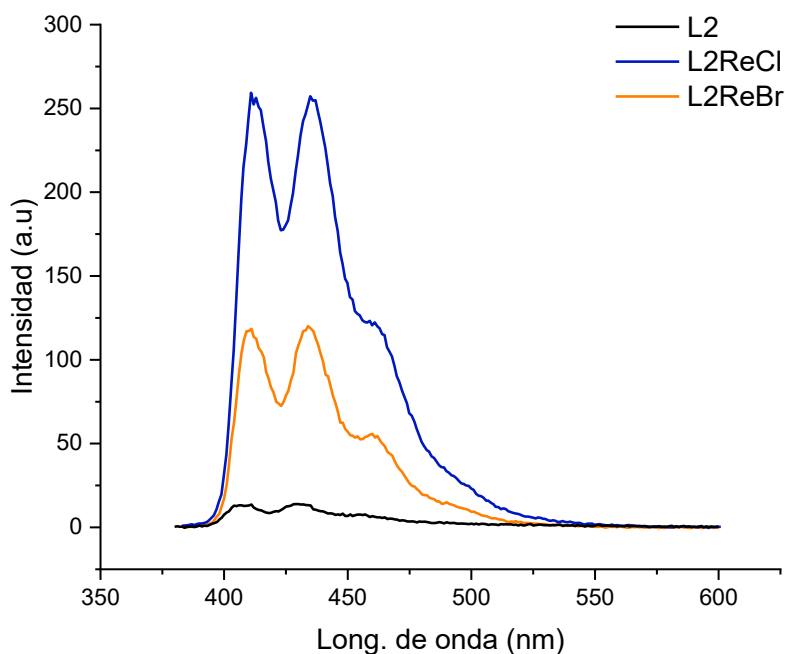


Figura 69. Espectro de emisión para **L2**, **L2ReCl** y **L2ReBr** para una disolución 1×10^{-5} M en CHCl_3 , λ excitación = 360nm

El DMSO es un disolvente comúnmente utilizado para disolver sustancias hidrófobas con fines *in vivo* e *in vitro*. Por esta razón resulta interesante comparar las propiedades de luminiscencia cuando se preparan disoluciones en este disolvente. Con este objetivo, se midieron disoluciones en DMSO utilizando las mismas concentraciones que en cloroformo. Los espectros de emisión para los ligantes y los complejos organometálicos en DMSO se muestran en las **Figuras 70** y **71**, en donde se han colocado a modo de comparación las mediciones realizadas en CHCl_3 .

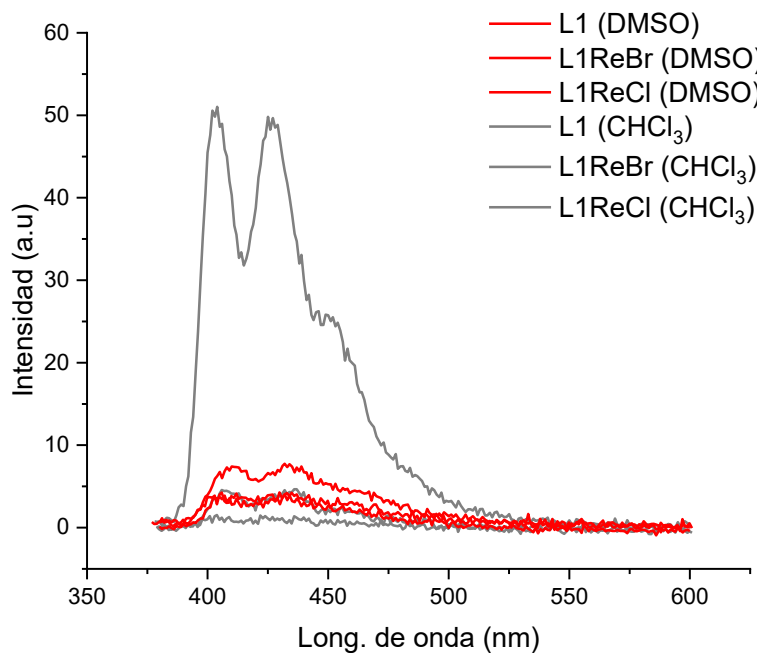


Figura 70. Comparación de los espectros de emisión para L1, L1ReCl y L1ReBr para una disolución 1×10^{-6} M en DMSO (rojo) y CHCl_3 (gris), λ excitación = 360nm

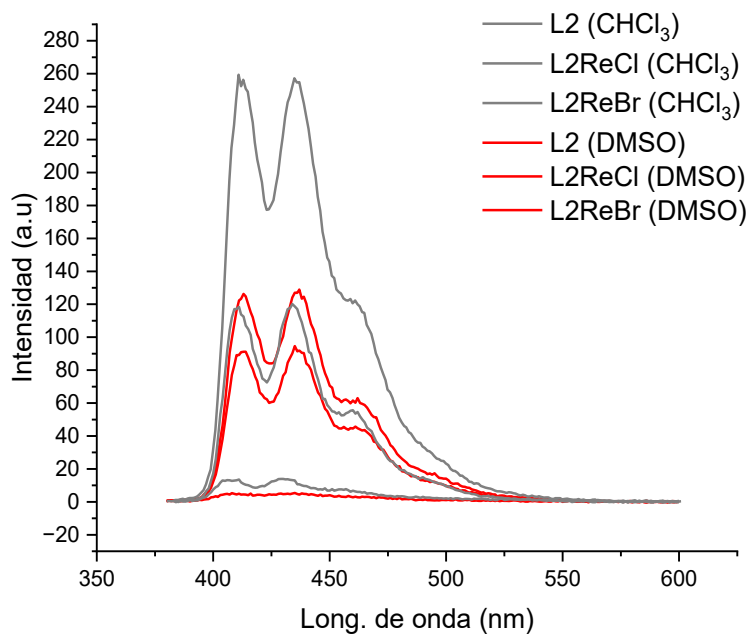


Figura 71. Comparación de los espectros de emisión para L2, L2ReCl y L2ReBr para una disolución 1×10^{-5} M en DMSO (rojo) y CHCl_3 (gris), λ excitación = 360nm

En estas figuras se puede observar que en todos los casos la intensidad de las bandas se ve disminuida, este fenómeno de quenching está relacionado con mecanismos de relajación distintos a la emisión de luz; probablemente de vibración, colisiones con las moléculas de disolvente o la reorientación de las moléculas de disolvente para estabilizar el estado excitado. Este último mecanismo generalmente implica un cambio en la posición de las bandas hacia la zona del infrarrojo, sin embargo, en este caso no se observó tal efecto.

Para los complejos **L2ReCl** y **L2ReBr** es posible obtener el gráfico comparativo de los espectros de absorción y emisión, los cuales se muestran en la **Figura 72** en donde se pueden percibir los desplazamientos de Stokes para las tres bandas correspondientes a las transiciones MLCT. De ambos complejos, **L2ReCl** presenta un valor mayor de desplazamiento de Stokes tal como se muestra en la **Tabla 9**.

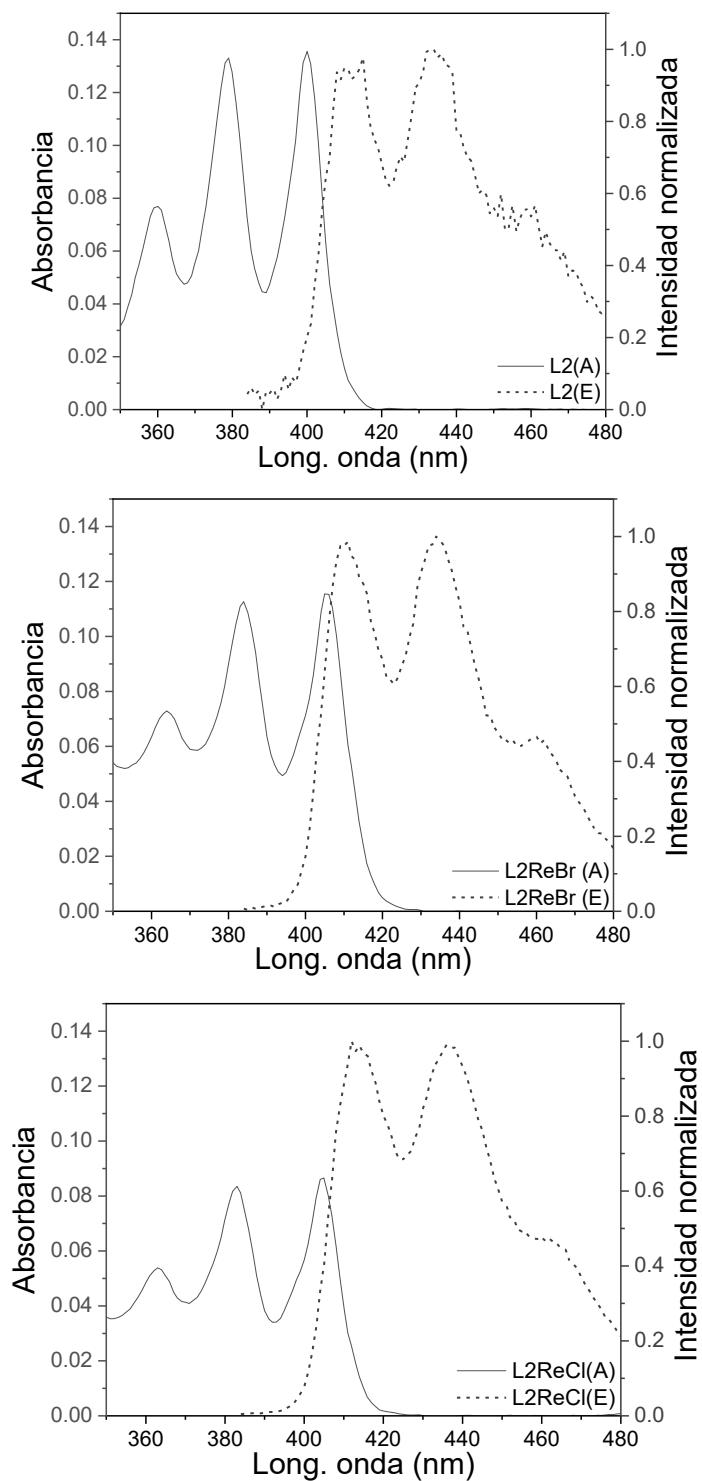


Figura 72. Espectros de absorción-emisión para **a)** L2, **b)** L2ReCl y **c)** L2ReBr.
 absorción: —, emisión: ----

Tabla 8. Datos de espectroscopía de fluorescencia en disolución para los ligantes y los complejos en disolución de CHCl_3

Compuesto	λ_{max} Emisión (nm)		
L1	404.00	425.07	450.00
L1ReCl	-	-	-
L1ReBr	408.92	435.90	-
L2	415.00	433.93	461.06
L2ReCl	411.96	436.06	461.96
L2ReBr	411.06	433.93	460.00

Tabla 9. Datos de desplazamiento de Stokes para L2, L2ReCl y L2ReBr (Considerando λ_{max} de la banda central en las transiciones n- π^*)

Compuesto	λ_{max} Absorción (nm)	λ_{max} Emisión (nm)	Desplazamiento de Stokes (nm)
L2	378.994	433.93	54.94
L2ReCl	383.953	436.06	52.11
L2ReBr	383.953	433.93	49.98

6.3.2.5.3 Fluorescencia en estado sólido

La Figura 73 muestra ambos ligantes y sus complejos en estado sólido al ser irradiados con una longitud de onda de 365 nm.

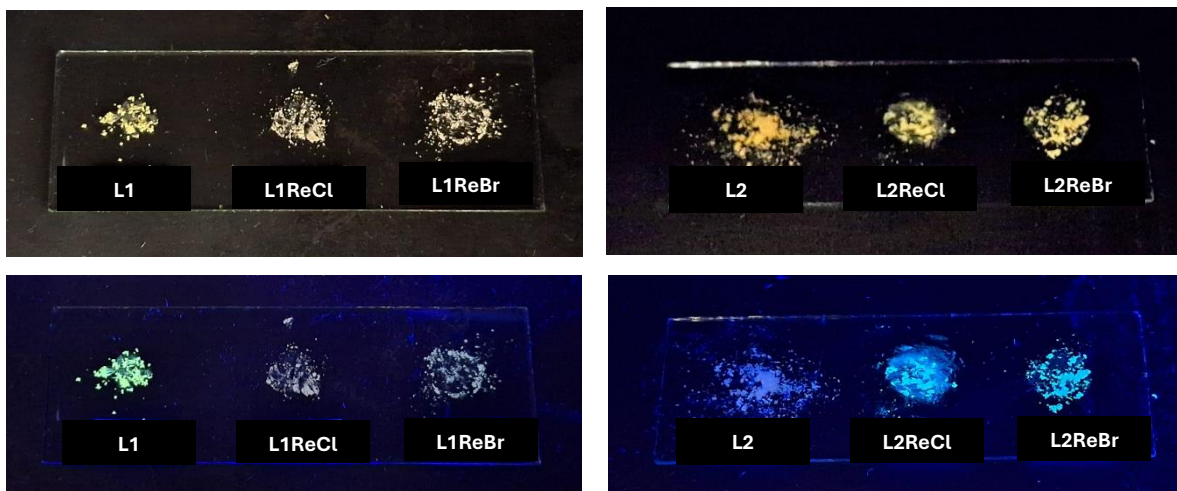


Figura 73. Sólidos de los ligantes y complejos sin irradiar (arriba) e irradiados con $\lambda=365\text{nm}$ (abajo).

En esta figura se observa que todos los productos obtenidos presentan propiedades de emisión en estado sólido, por esta razón se realizaron los estudios de fluorescencia utilizando una longitud de onda de excitación de 325nm. Las Figura 74 muestra las bandas de emisión para los complejos con su respectivo ligante.

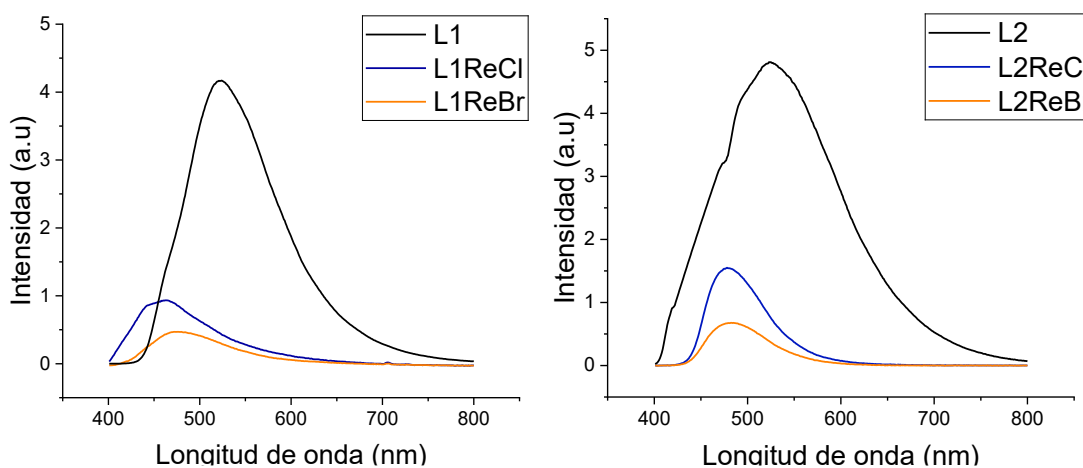


Figura 74. Espectros de emisión en estado sólido para los complejos derivados de L1 (izquierda) y de L2 (derecha) λ excitación=325nm.

Todos los espectros consisten en una única banda con longitudes de onda máxima ubicadas entre 400 a 600nm. En ambos casos se observó un corrimiento al azul de las bandas en los espectros de los complejos al comparar con el respectivo ligante. Los datos de longitudes de onda máxima se enlistan en la **Tabla 10**.

La coordinación de los ligantes al centro metálico provocó una disminución en la intensidad de la emisión, este fenómeno de quenching se propone es debido a los mecanismos de relajación sin emisión de luz, principalmente relajación vibracional.

En el caso del ligante **L2** las propiedades de fluorescencia en estado sólido son contrarias a lo observado en disolución; en estado sólido el ligante si presenta propiedades de fluorescencia e incluso la intensidad de la banda es mayor con respecto a la de los complejos organometálicos **L2ReCl** y **L2ReBr**. Esto es entendible ya que al cambiar de una disolución al estado sólido se están restringiendo los mecanismos de relajación alternativos a la emisión de luz, por ejemplo, las vibraciones y rotaciones intramoleculares o las colisiones con moléculas de disolvente, lo anterior provoca una mejora en las propiedades de emisión.

Tabla 10. Datos de longitud de onda máxima para la fluorescencia en estado sólido

Compuesto	$\lambda_{\text{máxima}}$ (nm)
L1	523
L1ReCl	463
L1ReBr	476
L2	525
L2ReCl	478
L2ReBr	485

6.4 Estudios de inhibición del crecimiento celular

Fueron realizados estudios de citotoxicidad ante líneas celulares de cáncer humano y una línea celular no cancerosa: U251 (glía de sistema nervioso central), PC-3 (próstata), K562 (leucemia), HCT-15 (colon), MCF-7 (mama), SKLU (pulmón), COS-7 (línea celular de riñón de mono, no cancerosa). Las pruebas de citotoxicidad fueron realizadas mediante el ensayo de sulforrodamina B (SRB), utilizando una concentración 25 μ M del respectivo compuesto y DMSO como vehículo. Los resultados de esta prueba se presentan en la **Tabla 11** como valor porcentual de la inhibición de crecimiento. Las **Figuras 75 y 76** muestran un comparativo entre complejos derivados del mismo ligante y las respectivas materias primas.

Los precursores metálicos [ReX(CO)₅] (X= Cl y Br) tienen los valores más bajos de porcentaje de inhibición. El ligante **L1** libre presenta citotoxicidad baja a moderada. La coordinación de **L1** al centro metálico disminuyó la toxicidad en la mayoría de las células estudiadas para **L1ReCl** mientras que para **L1ReBr** se observó un aumento ante la mayoría de las células. Por otra parte, los complejos **L2ReCl** y **L2ReBr** mostraron citotoxicidad ante todas las líneas celulares del ensayo y es evidente que la coordinación al centro metálico es un factor importante en esta propiedad ya que el ligante libre demostró nula toxicidad para las células. El valor más grande para el porcentaje de inhibición corresponde a **L2ReCl** ante las células MCF-7.

Tabla 11. Porcentajes de inhibición del crecimiento celular

Muestra	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS7
Ligante 1	NC	22	52.17	29.06	45.46	49.49	38.07
L1ReCl	26.32	15.05	13.79	NC	22.14	28.35	53.02
L1ReBr	54.49	47.27	40.26	35.81	77.33	69.02	82.67
Ligante 2	NC	NC	NC	NC	NC	1.16	NC
L2ReCl	77.3	68.78	41.55	59.03	98.94	66.27	67.81
L2ReBr	76.11	66.67	28.67	44.93	62.8	63.4	65.9
[ReCl(CO)₅]	3.08	NC	NC	8.08	4.92	4.05	3.01

$[\text{ReBr}(\text{CO})_5]$	0.21	1.48	NC	5.35	6.97	1.83	NC
NC= No citotóxico							

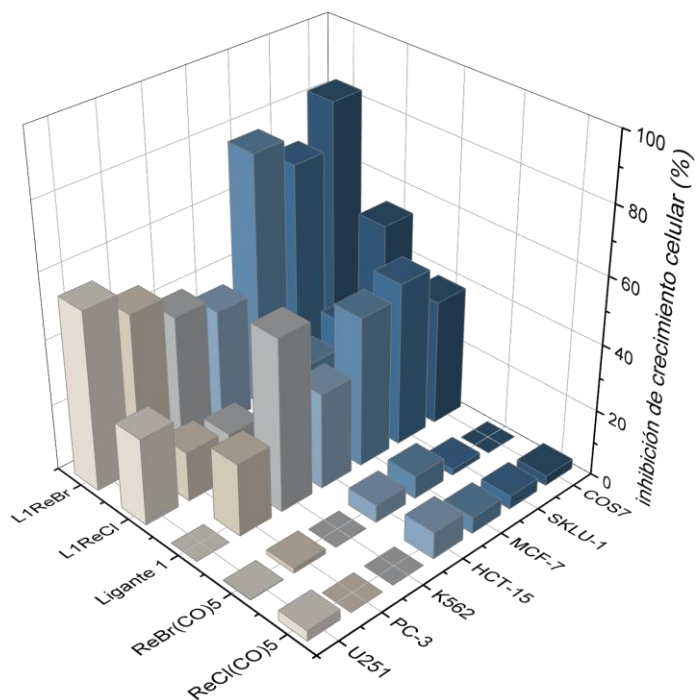


Figura 75. Gráfico del porcentaje de inhibición celular de L1, L1ReCl y L1ReBr ante diferentes líneas celulares.

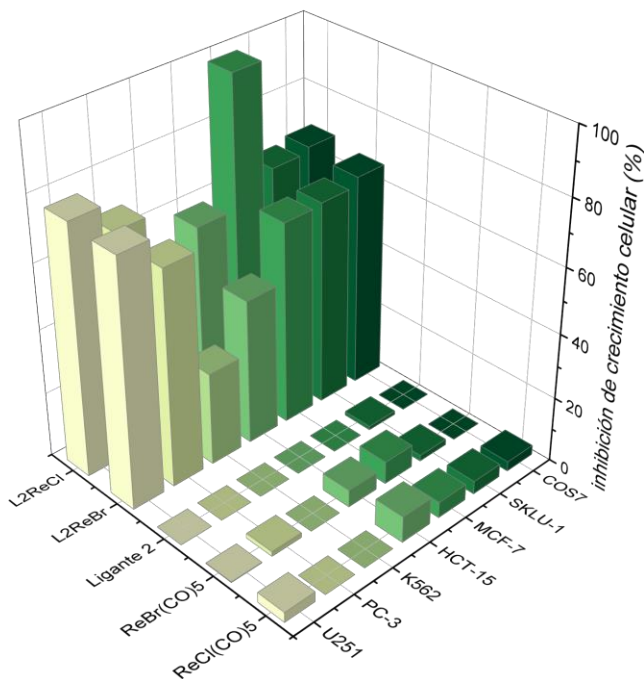


Figura 76. Gráfico del porcentaje de inhibición celular de L2, L2ReCl y L2ReBr ante diferentes líneas celulares.

7

Conclusiones

- Fueron sintetizados mediante reacciones de sustitución dos ligantes polidentados con átomos donadores de nitrógeno, derivados de antraceno y picolil (**L1**) y dipicolilamina (**L2**).
- La reactividad de los ligantes **L1** y **L2** frente a los compuestos halopentacarbonilados $[\text{ReX}(\text{CO})_5]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ y Br) condujo a la obtención de cuatro complejos organometálicos dinucleares.
- Los cuatro complejos organometálicos son dinucleares y la geometría alrededor de los centros metálicos es octaédrica: con los ligantes carbonilo en disposición facial. **L1** se coordina al renio de forma bidentada generando complejos electroneutrales, mientras que **L2** se coordina de forma tridentada conduciendo a la formación de complejos catiónicos.
- Los ligantes y los complejos organometálicos fueron caracterizados mediante espectrometría de masas, espectroscopía de infrarrojo en estado sólido y disolución, UV-vis, espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C y rayos X de cristal único para uno de los ligantes y un complejo.
- Los estudios de luminiscencia en disolución para los ligantes y los complejos demostraron que **L1** presenta propiedades de fluorescencia y la coordinación al renio tiene un fenómeno de quenching mientras que en **L2** la coordinación mejora las propiedades de emisión.

- En los estudios de luminiscencia en estado sólido se observó que los ligantes presentan emisión de mayor intensidad con respecto a los complejos.
- Se realizaron estudios de citotoxicidad en diferentes líneas celulares de cáncer humano, en donde se encontró citotoxicidad en todos los complejos con diferentes porcentajes de inhibición de crecimiento celular. En la mayoría de los casos la coordinación del ligante al renio llevó a un incremento en la citotoxicidad, especialmente en los complejos derivados de **L2**, donde el ligante no es citotóxico. El complejo con mayor valor de citotoxicidad corresponde a **L2ReCl** ante las células MCF-7.

8

Sección experimental

8.1 Reactivos y disolventes

Los reactivos utilizados: antraceno, paraformaldehído, 2-picolilamina, 2,2'-dipicolilamina, carbonato de cesio y los precursores metálicos $[\text{ReCl}(\text{CO})_5]$ y $[\text{ReBr}(\text{CO})_5]$ se adquirieron del proveedor Sigma-Aldrich y fueron utilizados sin purificación previa. Se utilizaron disolventes grado reactivo en las reacciones de los ligantes. En la síntesis de los complejos el ciclohexano grado reactivo fue secado con el sistema sodio-benzofenona. Los disolventes usados en la purificación de los ligantes fueron destilados a partir de disolvente grado industrial mientras que para la purificación de los complejos se utilizaron disolventes grado reactivo.

8.2 Instrumentación

- **Medición del punto de fusión**

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato para medir punto de fusión marca AYSPEL aparatos MOD-PDF A2 y se reportan sin corregir.

- **Espectrometría de masas**

Los espectros de masas fueron obtenidos con un espectrómetro Jeol JMS-SX102A en el Centro de Química del Instituto de Ciencias de la BUAP, se utilizó la técnica de

bombardeo rápido de átomos positivos (FAB+) empleando alcohol nitrobenzílico como matriz.

- **Espectroscopía de infrarrojo**

El análisis mediante espectroscopía de infrarrojo en estado sólido se llevó a cabo en un equipo marca DIGILAB Excalibur FTS300MX del laboratorio de Química Analítica de la Facultad de Ciencias Químicas, BUAP. Los seguimientos de reacción mediante espectroscopía de infrarrojo en disolución y los espectros de los complejos organometálicos fueron obtenidos con un espectrofotómetro Bruker Alpha empleando una celda de ZnSe, en el laboratorio 3-C del Instituto de Química, UNAM.

La descripción de intensidad de las bandas se describen como: (f) = fuerte, (m) = media, (d) = débil, (a) = ancha y con los valores de número de onda en cm^{-1} .

- **Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear**

Los espectros de RMN de los ligantes se obtuvieron en un equipo Bruker de 500MHz en la Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, mientras que los espectros de los complejos organometálicos fueron obtenidos en el equipo de las mismas características en el Centro de Química del Instituto de Ciencias, BUAP. Se utilizó CDCl_3 marca Aldrich. Los desplazamientos químicos para ^1H y ^{13}C tienen como referencia interna el tetrametilsilano (TMS, $\delta = 0$). Los valores de desplazamiento químico (δ) se reportan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz.

- **Difracción de Rayos X**

Los cristales se analizaron en un difractómetro Bruker, modelo Smart Apex, equipado con radiación de Mo ($\lambda=0.71073$ angstrom) en el laboratorio de difracción de rayos X en el Instituto de Química, UNAM.

- **Espectroscopía de UV-Visible**

Los espectros de absorción fueron obtenidos usando una celda de cuarzo de 3.5 mL con CHCl_3 como disolvente y blanco. Se utilizó un equipo marca AGILENT, modelo

Cary 5000 del laboratorio de Bioinorgánica Aplicada en el Centro de Química del Instituto de Ciencias , BUAP.

- **Espectroscopía de fluorescencia en disolución**

Los espectros de emisión fueron obtenidos usando una celda de cuarzo de 3.5 mL con CHCl_3 o DMSO como disolvente. Se utilizó un fluorímetro Cary Eclipse del laboratorio de Bioinorgánica Aplicada en el Centro de Química del Instituto de Ciencias , BUAP. La intensidad de emisión se reporta en unidades arbitrarias (a.u) y se utilizó una λ (excitación) = 360nm.

- **Fotoluminiscencia en estado sólido**

Las mediciones de luminiscencia en estado sólido se llevaron a cabo en un sistema con un láser de He-Cd, con λ (excitación) = 325nm, un monocromador SCIENCETECH modelo 9040 y un detector SCIENCETECH PMH-02 Analog PMT housing. Las mediciones se realizaron en el Centro de Investigaciones en Dispositivos Semiconductores del Instituto de Ciencias, BUAP.

- **Pruebas de citotoxicidad**

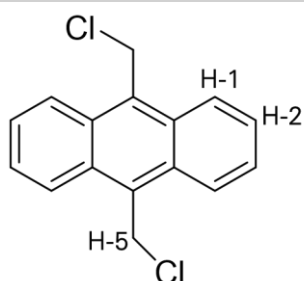
La evaluación de la actividad citotóxica en líneas celulares cancerosas de humano: U251 (glía de sistema nervioso central), PC-3 (próstata), K562 (leucemia), HCT-15 (colon), MCF-7 (mama), SKLU (pulmón), COS-7 (línea celular de riñón de mono, no cancerosa) se realizaron siguiendo el protocolo de Sulforrodamina B descrito por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos. Los ensayos biológicos se realizaron en el laboratorio de Pruebas Biológicas del Instituto de Química, UNAM.

8.3 Método de síntesis

Obtención del precursor L (9,10-bisclorometilantraceno)

En un matraz de tres bocas se colocó una solución de 180 mL de dioxano y ácido clorhídrico al 36% en una proporción 6:1, se colocó una entrada de vapor de HCl, obtenido en un matraz independiente a partir de calentamiento de HCl concentrado. A la solución saturada con vapor de ácido se le añadieron 22.5g de antraceno y 19g de paraformaldehído. La mezcla se agitó y se llevó a reflujo durante tres horas manteniendo la entrada de vapor de ácido, posteriormente se mantuvo en agitación durante toda la noche, al siguiente día se cambió el ácido del matraz independiente y se repitió el procedimiento de reflujo y agitación. El precipitado amarillo/naranja fue filtrado y lavado con varias porciones de dioxano. El sólido amarillo fue recristalizado utilizando tolueno, se formaron cristales amarillos en forma de agujas que fueron lavados con dos porciones de 20 mL de acetato de etilo frío.

L1



Fórmula empírica: C₁₆H₁₂Cl₂. **Masa molecular:** 275.17 g/mol. **Rendimiento:** 65% (g). **P.f.:** 257-259°C. El producto es parcialmente soluble en cloroformo, diclorometano, acetato de etilo y completamente soluble en tolueno caliente. **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃,

TMS) δ : 8.39 (*dd*, ³*J* = 6.9 Hz y ⁴*J* = 3.2 Hz, 4H, H-1), 7.662 (*dd*, ³*J* = 6.9 Hz y ⁴*J* = 3.2 Hz, 4H, H-2), 5.613 (*s*, 4H, CH₂) ppm.

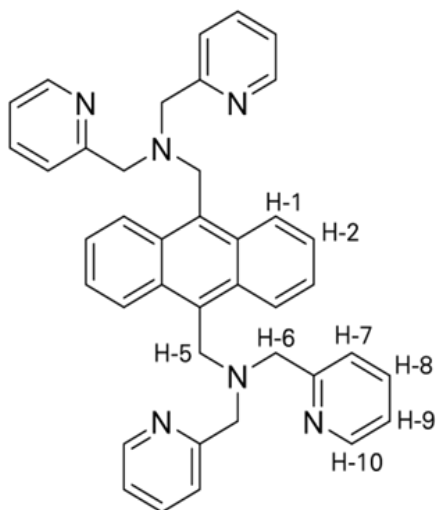
Obtención del ligante L1

El ligante denominado **L1** fue obtenido colocando 300 mg (1.1 mmol) de 9,10-bis(clorometil)antraceno y 0.71 g (2.18 mmol) de Cs₂CO₃ en un matraz de 25 mL, a continuación, se agregaron 8 mL de dimetilformamida y se mantuvo en agitación durante 30 minutos, a esta mezcla fue agregada gota a gota 0.449 mL (4.35 mmol) de picolilamina. La mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante

4.7 (s, 4H, H5), 4.2 (s, 4H, H7) ppm. **RMN-¹³C** (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ: 160.18, 149.49, 136.59, 132.08, 130.40, 125.74, 125.12, 122.66, 122.18 (s, C-Aromáticos), 55.77, 45.67 (s, CH₂) ppm.

Obtención del ligante L2

La síntesis de **L2** se llevó a cabo colocando 200 mg (0.726 mmol) de 9,10-is(clorometil)antraceno en un matraz de 50 mL, se añadieron 20 mL de diclorometano y se mantuvo en agitación unos minutos. Al matraz que contenía al compuesto parcialmente solubilizado se agregaron 0.2 mL (1.45 mmol) mL de trietilamina y se conservó la agitación durante treinta minutos. Transcurrido el tiempo, fueron añadidos gota a gota 0.261 mL (1.45 mmol) de 2,2'-dipicolilamina, la mezcla se mantuvo en agitación durante 24 horas. La mezcla de reacción fue filtrada con algodón y se agregaron 10 mL de diclorometano. La disolución fue colocada en un embudo de separación y lavada por duplicado con 15 mL de agua destilada con el objetivo de retirar sales y la trietilamina residual; la fase acuosa fue desechada. Posteriormente, se lavó la fase orgánica por duplicado con 10 mL de solución saturada de NaCl, se secó empleando Na₂SO₄, fue filtrada y se permitió la evaporación lenta del disolvente. Al evaporarse completamente el disolvente ocurre la formación de cristales color ámbar, los cuales fueron recolectados y lavados con la mínima cantidad de CHCl₃ frío, posteriormente se recrystalizaron empleando la mezcla de disolventes CH₂Cl₂/C₆H₁₄: en un matraz Erlenmeyer se colocaron los cristales y se empleó la mínima cantidad de CH₂Cl₂ para disolverlos, la disolución se llevó a ebullición. En ebullición, se agregó suficiente hexano para formar una disolución con turbidez e inmediatamente se añadió una cantidad mínima de diclorometano para volver traslúcida la disolución; se esperó a que el sistema alcanzara su punto de ebullición, momento en el cual se pasó el matraz a un baño de hielo, los cristales color amarillo formados después de unas horas fueron filtrados y lavados con hexano frío.

L2

Fórmula empírica: C₄₀H₃₆N₆. **Masa molecular:**

600.77 g/mol. **Rendimiento:** 68.76% **P.f.:** 193-

195°C. El producto es soluble en

diclorometano, acetona, cloroformo y acetato

de etilo. **IR (KBr) ν_{\max} :** 3012(d), 3032(d),

3062(d), 2931(d), 2877(d), 1589(f), 1566(m),

1083(m), 794(m), 767(f), 752(f) **RMN-¹H** (500

MHz, CDCl₃, TMS) δ : 8.44 (*d*, ³*J* = 4.9Hz, 4H,

H10), 8.40 (*dd*, ³*J* = 6.9Hz, ⁴*J* = 3.3 Hz, 4H,

H1), 7.52 (*t*, ³*J* = 7.8Hz, , 4H, H8), 7.42 (*dd*, ³*J*

= 7.0 Hz, ⁴*J* = 3.3 Hz, 4H, H2), 7.29 (*d*, ³*J* =

7.8Hz, 4H, H7), 7.04 (*dd*, ³*J* = 7.7Hz, ³*J* = 4.8Hz, 2H, H9), 4.6 (s, 4H, H5), 3.9 (s, 8H,

H6) ppm. **RMN-¹³C** (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ : 159.81, 148.84, 136.23, 131.29,

130.67, 125.69, 125.10, 123.63, 122.03 (s, C-Aromáticos) 60.85, 51.28 (s, CH₂) ppm.

Obtención de los complejos organometálicos

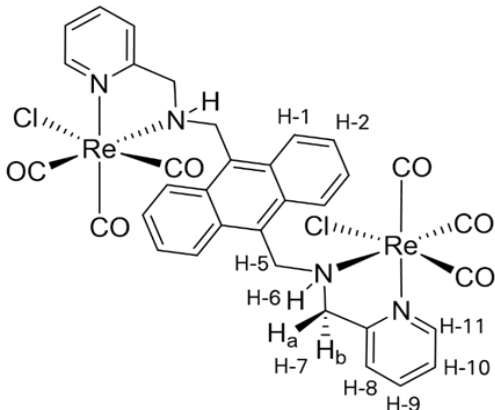
Las reacciones para la obtención de los complejos organometálicos se realizaron en un matraz con salida lateral de 100mL, en el cual se añadieron 90 mg del precursor de renio en las reacciones con **L1** o bien 120 mg para las reacciones con **L2**, así como la cantidad equivalente de ligante. El matraz con las materias primas sólidas se conectó a un tubo refrigerante y el sistema fue purgado mediante tres ciclos de vacío/nitrógeno durante 1 minuto cada uno haciendo uso de la línea de Schlenk. Manteniendo las condiciones de atmósfera inerte se agregaron 30 mL de ciclohexano seco y la reacción se llevó a reflujo. El resumen de las cantidades empleadas en la síntesis de los complejos, los tiempos de reacción y el rendimiento se resume en la **Tabla 12**.

Tabla 12. Cantidades utilizadas en la síntesis de los complejos

Compuesto	Ligante		Precursor de Re		Tiempo (minutos)	Rendimiento
	L1	L2	ReCl(CO) ₅	ReBr(CO) ₅		
L1ReCl	52.0mg 0.124mmol	-	90mg (0.25mmol)	-	50	66.17%
L1ReBr	46.3mg 0.11mmol	-	-	90mg (0.22mmol)	80	63.42%
L2ReCl	-	74.7mg 0.166mmol	120mg (0.33mmol)	-	40	92.64%
L2ReBr	-	88.7mg 0.148mmol	-	120mg (0.29mmol)	60	75.15%

Los tiempos de reacción se determinaron mediante el seguimiento de reacción en espectroscopía de infrarrojo, en donde se monitoreó el consumo del precursor de renio. Una vez concluido el tiempo de reacción, se detuvo la agitación y calentamiento y se permitió la precipitación del producto. Empleando una cánula se retiró la fase líquida del matraz, la cual se colocó en un matraz Schlenk previamente purgado. Todos los productos obtenidos son sólidos amarillos, los cuales fueron recristalizados en acetato de etilo (**L1ReCl** y **L1ReBr**) o cloroformo (**L2ReCl** y **L2ReBr**) y hexano. El color de los sólidos microcristalinos después de la purificación es ligeramente amarillo en todos los casos.

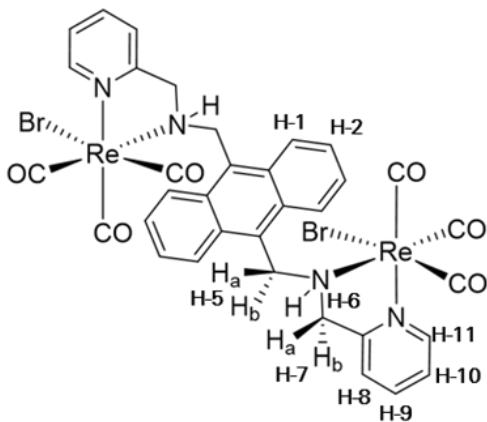
L1ReCl



Fórmula empírica: $C_{34}H_{26}Cl_2N_4O_6Re_2$. Masa molecular: 1027.9 g/mol. Rendimiento: 66.17% (0.084g). P.f.: 221-223°C (desc.). IR (KBr) $\nu(CO)_{max}$: 2021(f), 1909(f), 1882(f) IR (CH_2Cl_2) $\nu(CO)_{max}$: 2025(f), 1920(f), 1891(f) RMN- 1H (500 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ : 8.83 (*d*, 3J = 6.2Hz, 2H, H11), 8.49 (*a*, 4H, H1), 7.77 (*m*, 6H, H2, H9), 7.32 (*m*, 2H, H8), 7.08 (*a*, 2H, H10), 5.7 (*m*, 2H, H5b-quelato), 5.47 (*m*, 2H,

H5a-quelato), 4.42 (*m*, 2H, H7b- CH_2), 4.22 (*m*, 2H, H7a- CH_2) ppm. RMN- ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ : 196.56, 195.7, 192.40 (CO-M), 159.81, 158.00, 153.00, 138.90, 129.16, 128.00, 125.28 124.03, 122.15 (C-Aromáticos), 52.42 (CH_2).

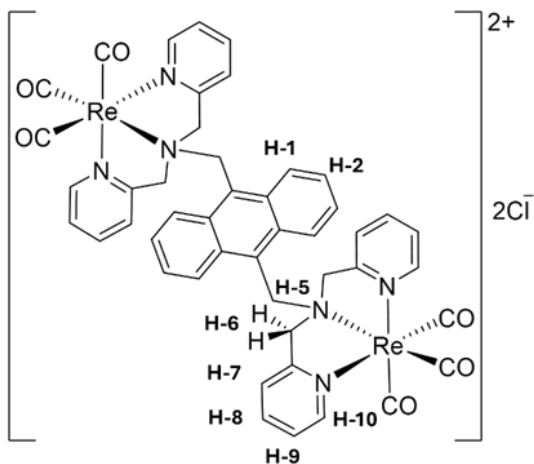
L1ReBr



Fórmula empírica: $C_{34}H_{26}Br_2N_4O_6Re_2$. Masa molecular: 1116.81 g/mol. Rendimiento: 63.42% (0.078g). P.f.: 217-219°C (desc.). IR (KBr) $\nu(CO)_{max}$: 2021(f), 1909(f), 1883(f) IR (CH_2Cl_2) $\nu(CO)_{max}$: 2025(f), 1921(f), 1893(f) RMN- 1H (500 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ : 8.85 (*d*, 3J = 5.6Hz, 2H, H11), 8.52 (*a*, 4H, H1), 7.80 (*a*, 4H, H2), 7.73 (*t*, 3J = 8.1Hz, , 2H, H9), 7.32 (*a*, 2H, H8), 7.09 (*a*, 2H, H10), 5.7 (*m*, 2H, H5b-

quelato), 5.4 (*m*, 2H, H5a-quelato), 4.47 (*m*, 2H, H7b- CH_2), 4.2 (*m*, 2H, H7a- CH_2) ppm. RMN- ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ : 196.42, 195.68, 192.13 (CO-M), 158.24, 158.14, 153.58, 139.08, 128.38, 129.37, 124.11 125.56, 122.36 (C-Aromáticos), 52.82 (CH_2).

L2ReCl



Fórmula empírica: $[C_{46}H_{36}N_6O_6Re_2]Cl_2$. Masa

molecular: 1,212.14 g/mol. Rendimiento:

92.64 % (0.186g). P.f.: 235-237°C (desc.). IR

(KBr) $\nu(CO)_{max}$: 2029(f), 1909(a) IR (CH_2Cl_2)

$\nu(CO)_{max}$: 2032(f), 1926(f) RMN- 1H (500

MHz, $CDCl_3$, TMS) δ : 8.69 (*d*, $^3J = 5.6$ Hz,

4H, H10), 8.54 (*dd*, $^3J = 6.9$ Hz, $^4J = 3.3$ Hz,

4H, H1), 8.10 (*d*, $^3J = 7.9$ Hz, 4H, H7), 7.84

(*t*, $^3J = 7.7$ Hz, , 4H, H7), 7.78 (*dd*, $^3J = 7.0$

Hz, $^4J = 3.0$ Hz, 4H, H2), 7.22 (*t*, $^3J = 6.6$ Hz,

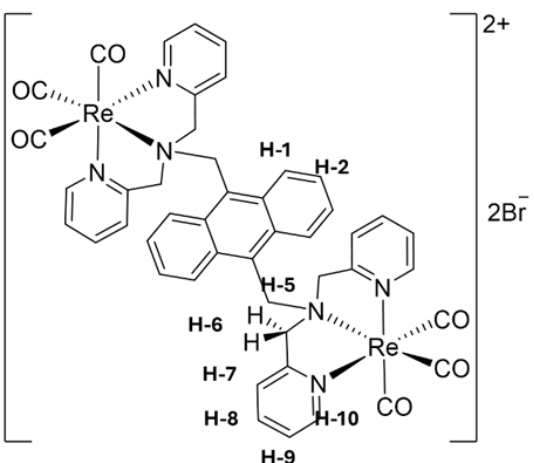
4H, H9), 6.20 (*s*, 4H, H5), 5.08 (*d*, $^3J = 16.4$ Hz, 4H, H6a-quelato), 4.90 (*d*, 8H, $^3J =$

16.3Hz, H6b-quelato) ppm. RMN- ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ : 196.79, 195.88 (CO-

M), 161.33, 150.90, 141.01, 132.37, 128.02, 126.62, 126.40, 125.46, 124.61(C-

Aromáticos), 66.31, 61.04 (CH_2).

L2ReBr



Fórmula empírica: $[C_{46}H_{36}N_6O_6Re_2]Br_2$. Masa

molecular: 1301.04 g/mol. Rendimiento:

75.15% (0.144g). P.f.: 250-252°C. (desc.). IR

(KBr) $\nu(CO)_{max}$: 2029(f), 1909(a) IR (CH_2Cl_2)

$\nu(CO)_{max}$: 2032(f), 1926(f) RMN- 1H (500 MHz,

$CDCl_3$, TMS) δ : 8.71 (*d*, $^3J = 5.6$ Hz, 4H, H10),

8.58 (*dd*, $^3J = 6.9$ Hz, $^4J = 3.3$ Hz, 4H, H1),

8.03 (*d*, $^3J = 7.9$ Hz, 4H, H7), 7.82 (*m*, 8H, H8-

Py, H2-Antraceno), 7.24 (*t*, $^3J = 6.8$ Hz, 4H,

H9), 6.24 (*s*, 4H, H5), 5.25 (*d*, $^3J = 16.2$ Hz,

4H, H6a-quelato), 4.91 (*d*, 8H, $^3J = 16.2$ Hz, H6b-quelato) ppm. RMN- ^{13}C (125 MHz,

$CDCl_3$, TMS) δ : 196.73, 195.75 (CO-M), 161.13, 151.01, 140.74, 132.47, 132.47,

128.24, 126.47, 125.54, 124.68 (C-Aromáticos), 66.48, 61.38 (CH_2).

9. Apéndice

Rayos X

Tabla A1. Datos cristalográficos y de refinamiento del ligante L2	
Código de identificación	L2
Fórmula empírica	C ₄₀ H ₃₆ N ₆
Masa fórmula	600.75
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	0.71073Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /n
Dimensiones de la celda unitaria	a= 10.5815(3) Å α= 90° b= 10.6325(3) Å β= 102.6920(10)° c= 14.9394(4) Å γ= 90°
Volumen	1639.73(8) Å ³
Z	2
Densidad (calculada)	1.217 Mg/m ³
Coeficiente de absorción	0.073 mm ⁻¹
F(000)	636
Tamaño de cristal	0.380 x 0.274 x 0.252 mm ³
Tamaño de θ para la colección de datos	2.371 a 27.482°
Rango de los índices	-12 ≤ h ≤ 13, -13 ≤ k ≤ 11, -19 ≤ l ≤ 19
Reflexiones colectadas	29478
Reflexiones independientes	3717 [R(int) = 0.0900]
Complemento a θ = 25.242°	98.6%
Corrección de absorción	Ninguna
Método de refinamiento	Matriz de mínimos cuadrados en F ²
Datos/restricciones/parámetros	3717 / 0 / 208
Bondad de ajuste en F ²	1.064
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0446, wR2 = 0.1102
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0490, wR2 = 0.1153
Diferencia mayor entre cresta y valle	0.394 y -0.200 e. Å ⁻³

Tabla A2. Datos cristalográficos y de refinamiento del complejo L2ReBr	
Código de identificación	L2ReBr
Fórmula empírica	C ₄₉ H ₄₀ Br ₂ Cl ₉ N ₆ O ₈ Re ₂
Masa formula	1692.14
Temperatura	103(2) K
Longitud de onda	0.71073Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
Dimensiones de la celda unitaria	a= 11.5148(4) Å α= 89.9330(10)° b= 13.5136(4) Å β= 75.5430(10)° c= 18.8121(6) Å γ= 86.3000(10)°
Volumen	2828.35(16) Å ³
Z	2
Densidad (calculada)	1.987 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	6.171 mm ⁻¹
F(000)	1626
Tamaño de cristal	0.247 x 0.158 x 0.114 mm ³
Tamaño de θ para la colección de datos	1.891 a 27.502°
Rango de los índices	-14 ≤ h ≤ 14, -17 ≤ k ≤ 16, -24 ≤ l ≤ 24
Reflexiones colectadas	96312
Reflexiones independientes	12925 [R(int) = 0.0277]
Complemento a θ = 25.242°	99.7%
Corrección de absorción	Semi-empírico a partir de equivalentes
Max. y min. transmisión	0.7455 y 0.5579
Método de refinamiento	Matriz de mínimos cuadrados en F ²
Datos/restricciones/parámetros	12925 / 4 / 717
Bondad de ajuste en F2	1.125
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0263, wR2 = 0.0601
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0299, wR2 = 0.0636
Diferencia mayor entre cresta y valle	2.510 y -1.527 e. Å ⁻³

Resonancia magnética nuclear

RMN-Ligante L2

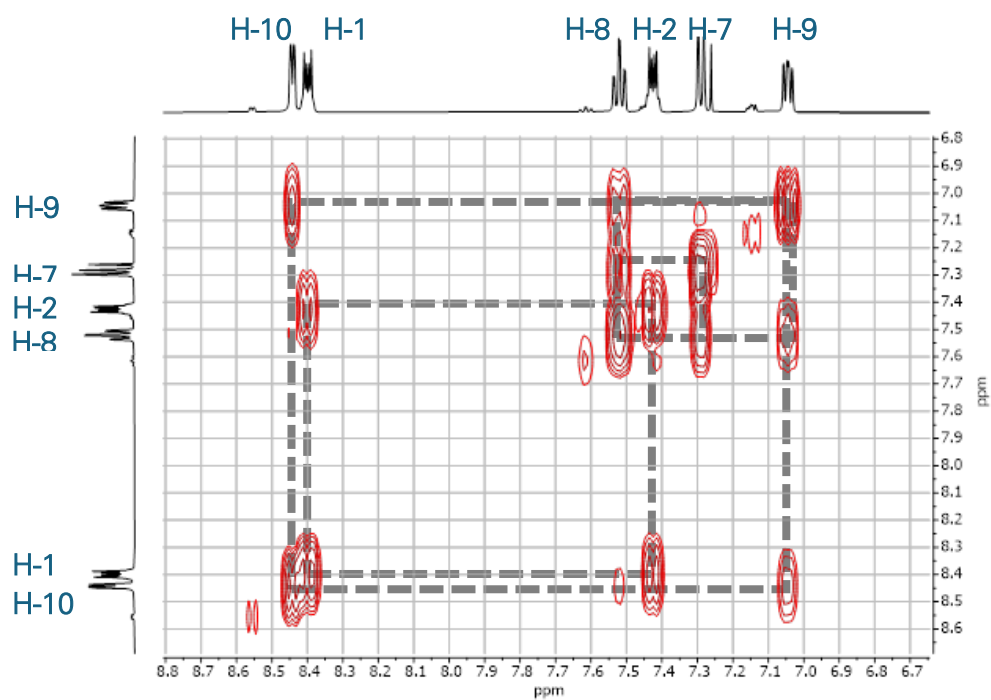
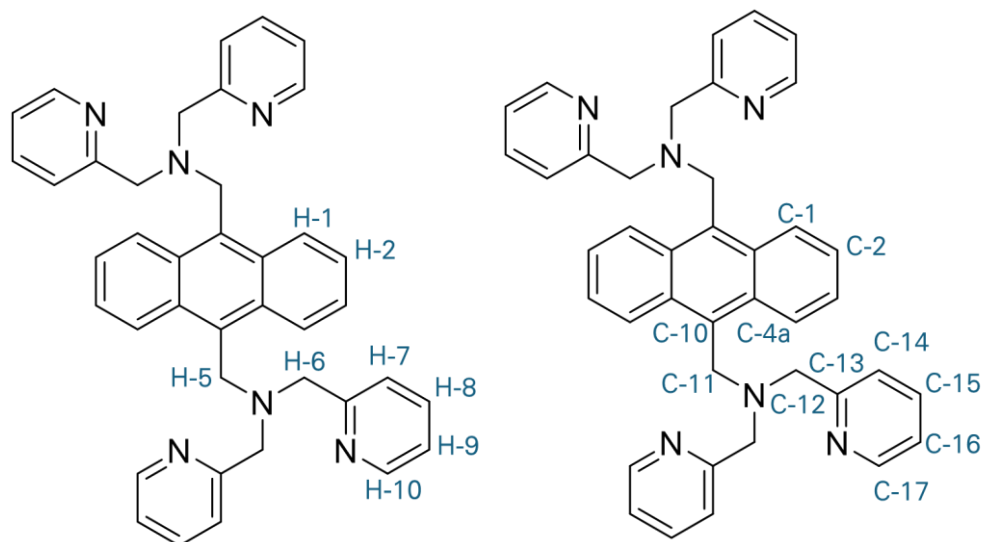


Figura A1. Espectro de RMN-COSY de L2 en CDCl₃.

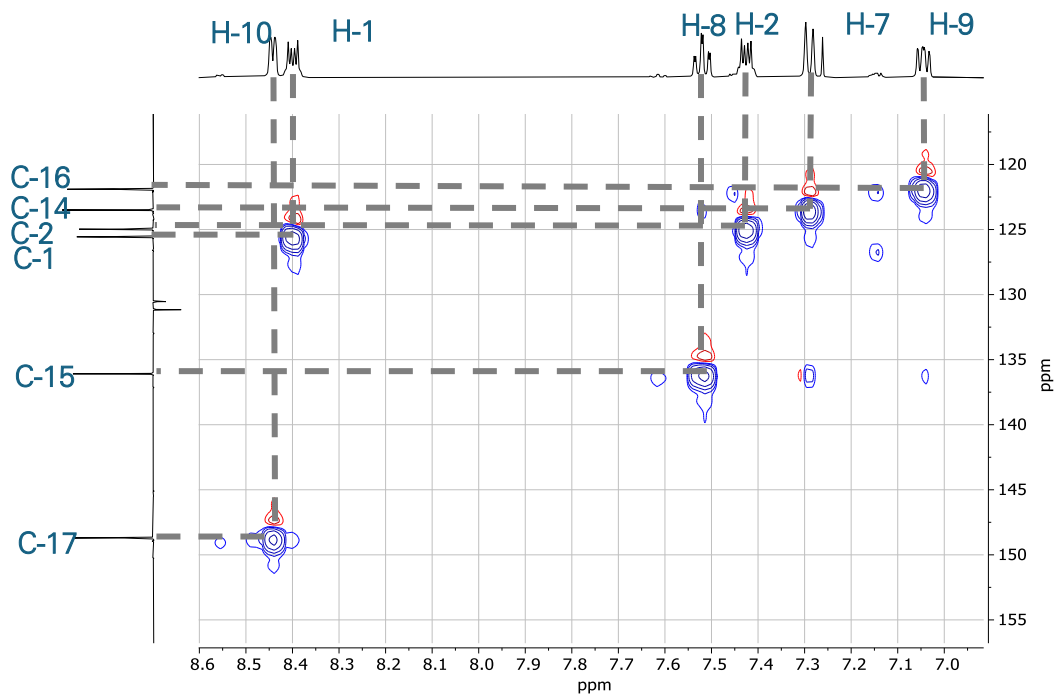
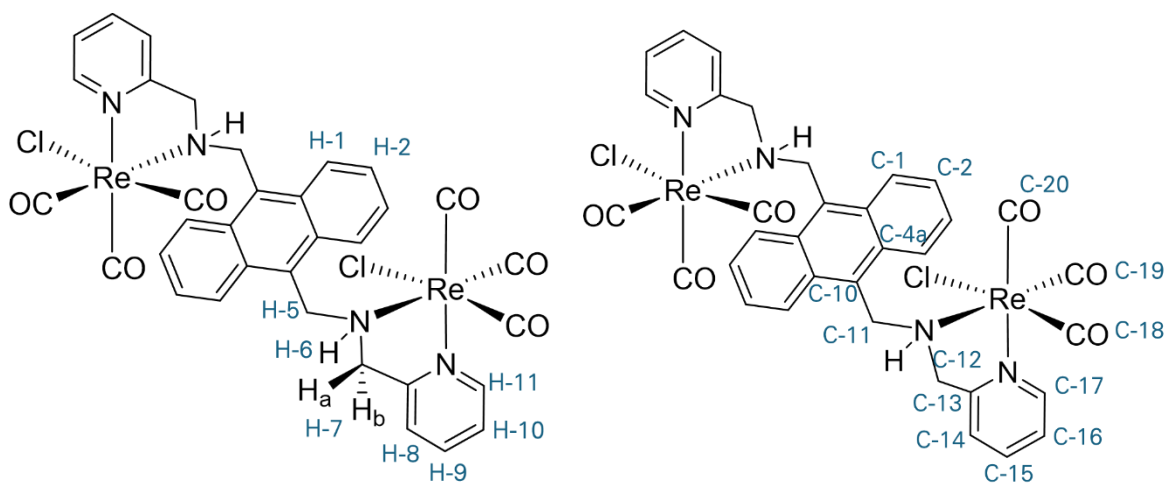


Figura A2. Espectro de RMN- HSQC de L2 en CDCl_3 .

RMN-Complejo L1ReCl



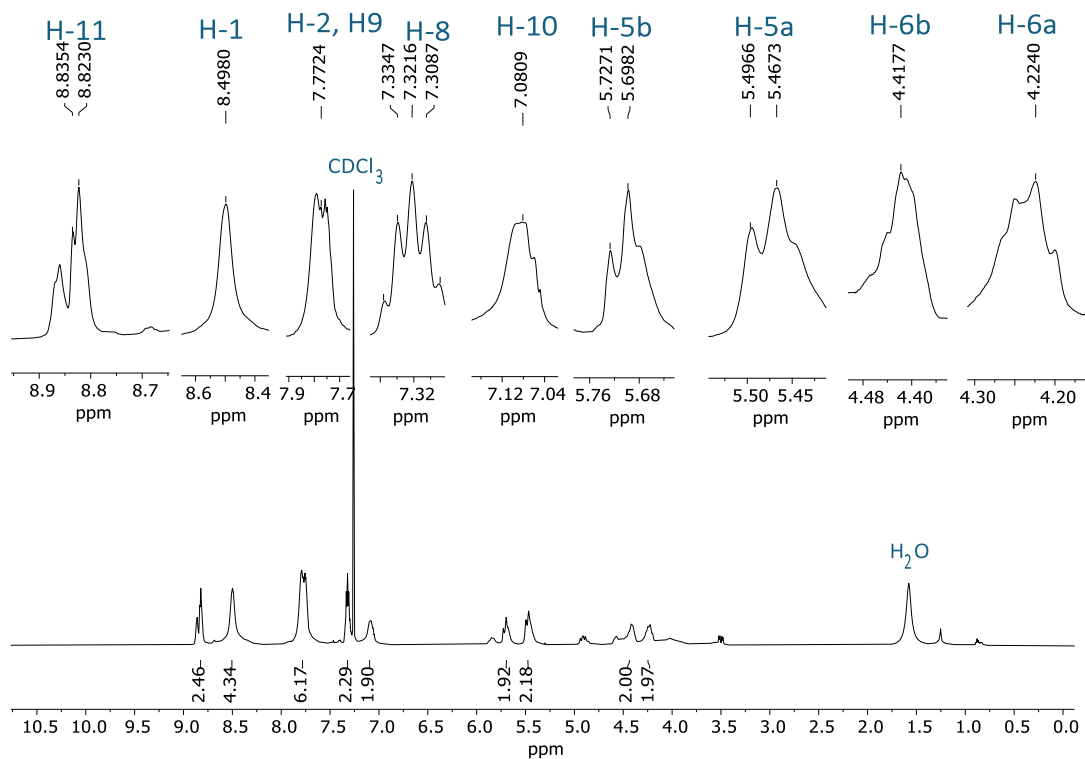


Figura A3. Espectro de RMN- ^1H para L1ReCl en CDCl_3 .

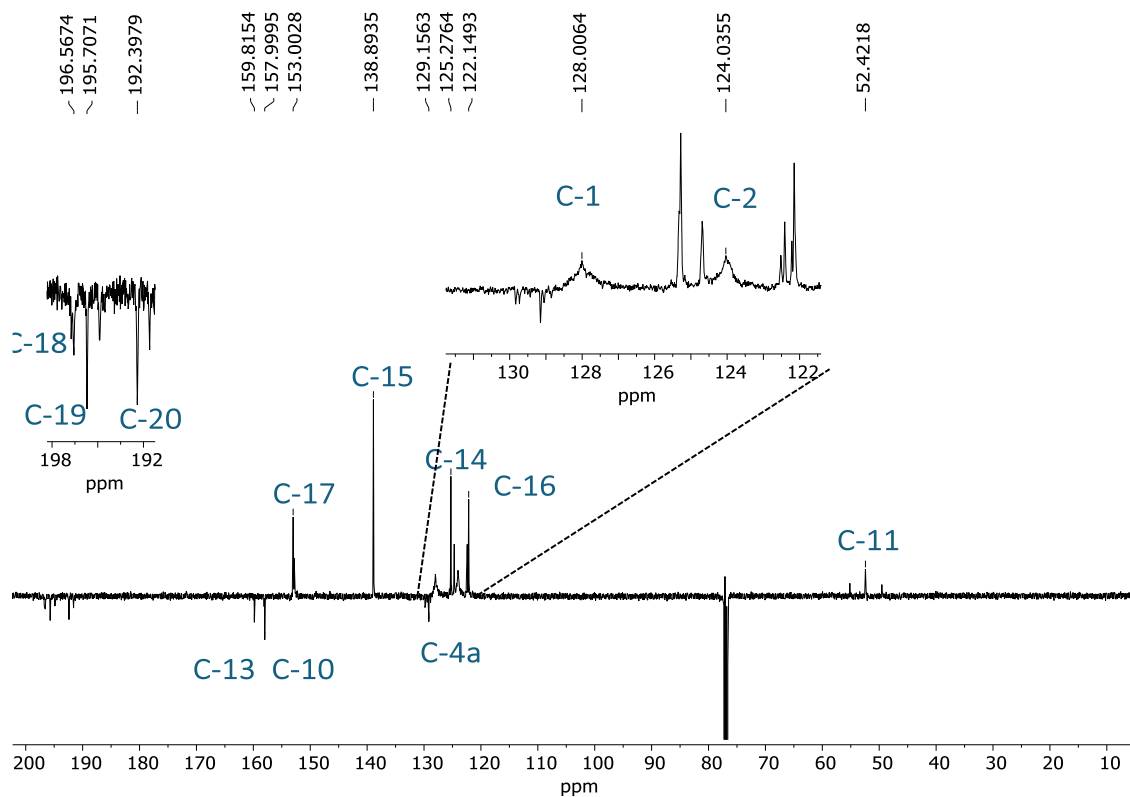


Figura A4. Espectro de RMN- ^{13}C DEPT-Q de L1ReCl en CDCl_3 .

RMN-Complejo L2ReBr

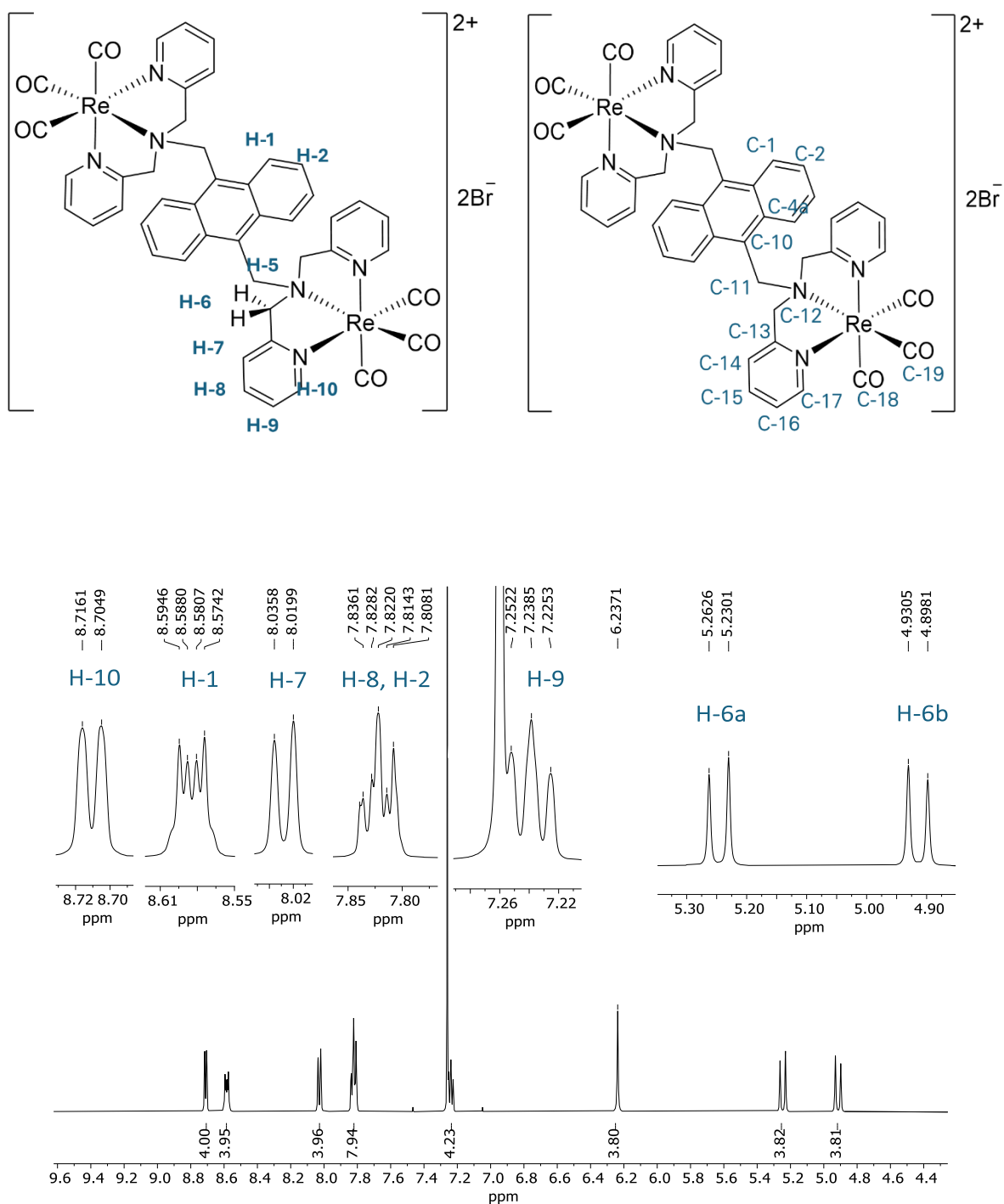


Figura A5. Expansión de las señales del espectro de RMN- ^1H de L2ReBr en CDCl_3 a 500MHz

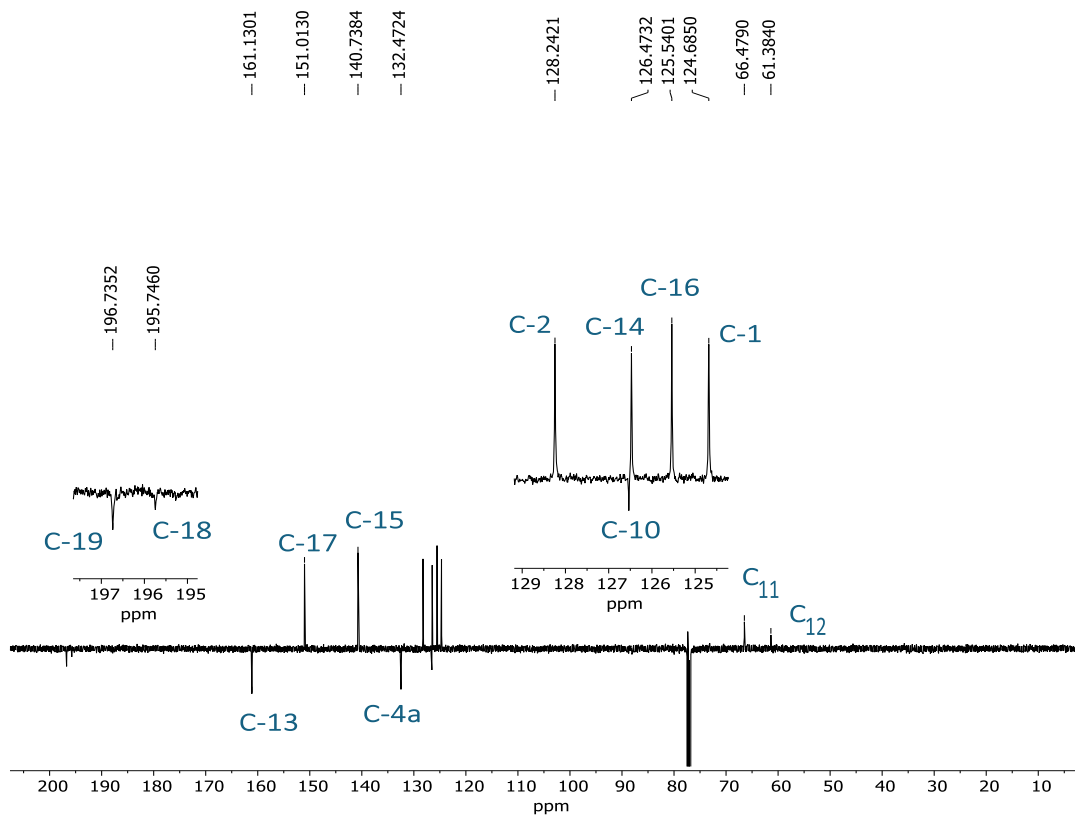


Figura A6. Espectro de RMN-¹³C DEPT-Q de **L2ReBr** en CDCl₃ a 125MHz.