



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA

“Diseño de compuestos organometálicos de renio(I) como potenciales agentes anticancerígenos”

Tesis profesional para obtener el título de
Licenciado en Químico Farmacobiólogo

Presenta:

Jill Palacios Escalante

Director de tesis:

Dra. María Obdulia Sánchez Guadarrama

Asesor de tesis:

Dr. José Luis Gárate Morales



Puebla, Pue.

Noviembre del 2019

AGRADECIMIENTOS

- A **Xochitl Thalia Vázquez López**, por su ayuda en la exploración de la reactividad de los complejos clorados de renio(I).
- A **Esteban Sánchez Muñoz**, por su apoyo y enseñanza en el uso de diferentes técnicas y equipos para la caracterización de los compuestos.
- Al **equipo técnico del Instituto de Ciencias (ICUAP)**, por los estudios de espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear.
- Al **Dr. Noé Zúñiga Villarreal** y al **M. en C. David Martínez Velázquez**, por los estudios de infrarrojo en disolución realizados en el Lab. 3 del Instituto de Química de la UNAM.
- Al **Dr. Javier Martínez Juárez** y **Gabriel Juárez Díaz**, por los estudios de fotoluminiscencia en estado sólido realizados en la Fac. de Ciencias de Computación de la BUAP.
- Al **Dr. Sylvain Jean Bernès Flouriot**, por su colaboración en la difracción de rayos X de todos los compuestos aquí reportados.
- Al **Dr. Juan Francisco Martínez Aguilar** y el **Dr. Carlos Páez Franco**, por los estudios de viabilidad celular, de la Red de Apoyo a la Investigación de la UNAM.
- A mi comité evaluador, la **Dra. Sandra Luz Maribel Arroyo Carranza**, la **M. en C. Lidia Meléndez Balbuena** y la **M.E.C. Alejandra Castro Lino** por su tiempo, aportaciones y observaciones realizadas durante la revisión de este trabajo.
- Al **M. en C. Armando Cortés Lozada**, por el conocimiento impartido desde el inicio, sus observaciones asertivas y valiosos comentarios para la presentación de este proyecto.
- A mi asesor, el **Dr. José Luis Gárate Morales**, por la ayuda incondicional y facilidades para la realización de este proyecto.
- A mi directora de tesis, la **Dra. María Obdulia Sánchez Guadarrama**, por su confianza para aceptarme como su primer tesista a nivel licenciatura, su infinita paciencia a lo largo del desarrollo de este proyecto, su invaluable enseñanza constante y, sobre todo, por lograr que disfrutara la investigación a pesar de las adversidades que se pueden presentar en esta labor.

Gracias a mis amigos, que siempre se mantuvieron conmigo a lo largo de ésta nada fácil travesía: Yazmín, Beto, Jael, Bernabé y Karen. A pesar de la distancia y circunstancias, tienen un lugar valioso en mi memoria.

A quienes no esperaba conocer en la recta final de éste camino: Irma, Arturo y Elfego. Gracias por el apoyo, lecciones y sonrisas aportadas.

A mi familia, son el pilar que me sostiene para querer superar cada versión de mí.

A Leny, la mejor persona que el destino puso en mi camino para ser cómplices de por vida. Eres y serás siempre "mi persona".

A Kenneth, por llegar en el momento y tiempo indicado para ser lo que buscábamos.

CONTENIDO

Resumen.....	i
Lista de compuestos sintetizados	ii
Símbolos y abreviaturas.....	iii
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	6
2.1 Renio y sus propiedades químicas y de reactividad.....	6
2.2 Aplicaciones biológicas de compuestos de renio.....	8
2.2.1 Radiofármacos.....	8
2.2.2 Intercaladores del ADN.....	11
2.2.3 Actividad anticancerígena.....	12
2.2.4 Luminiscencia.....	14
2.2.5 Especificidad de compuestos organometálicos de renio.....	17
2.2.6 Bases de Schiff como ligantes en compuestos organometálicos.....	19
3. OBJETIVOS.....	24
3.1 Objetivo general.....	24
3.2 Objetivos particulares.....	24
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA E HIPÓTESIS.....	25
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	26
5.1 Obtención y caracterización de los ligantes.....	26
5.1.1 Preparación y propiedades.....	26
5.1.1.1 Ligante Antraxen.....	26
5.1.1.2 Reducción del ligante Antraxen.....	27
5.1.2 Caracterización de los ligantes.....	27
5.1.2.1 Espectrometría de masas.....	27
5.1.2.2 Espectroscopía de infrarrojo.....	29
5.1.2.3 Resonancia Magnética Nuclear.....	31
5.1.2.4 Rayos X.....	40
5.2 Obtención y caracterización de los compuestos organometálicos.....	44
5.2.1 Preparación y propiedades.....	44
5.2.2 Caracterización de los compuestos organometálicos.....	45
5.2.2.1 Espectrometría de masas.....	45
5.2.2.2 Espectroscopía de infrarrojo.....	48

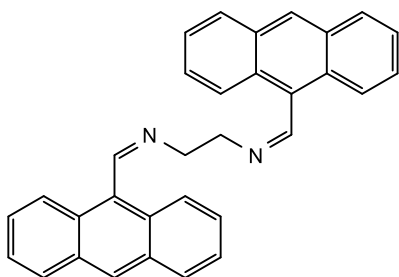
5.2.2.3 Resonancia Magnética Nuclear.....	52
5.2.2.4 Rayos X.....	60
5.3 Estudios de luminiscencia.....	67
5.3.1 Ultravioleta Visible.....	67
5.3.2 Fluorescencia en disolución.....	71
5.3.4 Fluorescencia en estado sólido.....	73
5.4 Estudios de viabilidad celular.....	74
6. CONCLUSIONES.....	75
7. SECCIÓN EXPERIMENTAL.....	76
8. APÉNDICE.....	83
I. Rayos X.....	83
II. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear.....	88

RESUMEN

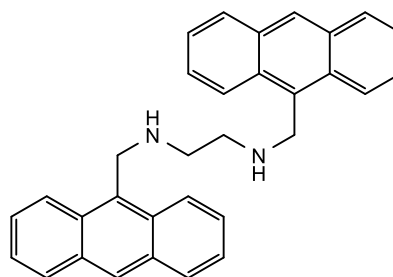
En la presente tesis se llevó a cabo el estudio de la reactividad de ligantes derivados del antraceno frente a halopentacarbonilos de renio(I). Para esto, se sintetizaron dos ligantes, uno tipo base de Schiff y su correspondiente amina secundaria. Ambos ligantes se obtuvieron en buenos rendimientos y se caracterizaron según la literatura por espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear. Adicionalmente, en este trabajo se caracterizaron por espectroscopía de infrarrojo en estado sólido y difracción de rayos X de cristal único. Posteriormente, cada uno de estos ligantes se hizo reaccionar con el precursor de renio en dos formas $[\text{Re}(\text{CO})_5\text{X}]$, donde $\text{X} = \text{Br}$ y Cl obteniendo una serie de cuatro compuestos organometálicos con fórmula general *fac*- $[\text{ReX}(\text{CO})_3\text{L}]$. La estructura de dichos compuestos se elucidó a partir de las técnicas de espectrometría de masas y espectroscopías de infrarrojo en estado sólido y en disolución, resonancia magnética nuclear, ultravioleta visible, fotoluminiscencia en estado sólido y difracción de rayos X de cristal único. Además, los ligantes y los complejos fueron puestos a prueba contra el fármaco de referencia *cis*-platino en un estudio de citotoxicidad en una línea tumoral de páncreas.

LISTA DE COMPUESTOS SINTETIZADOS

Ligantes

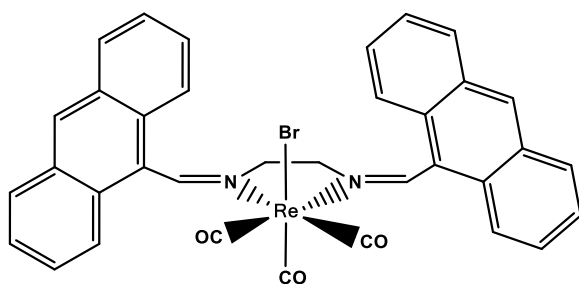


Antraxen (L1)

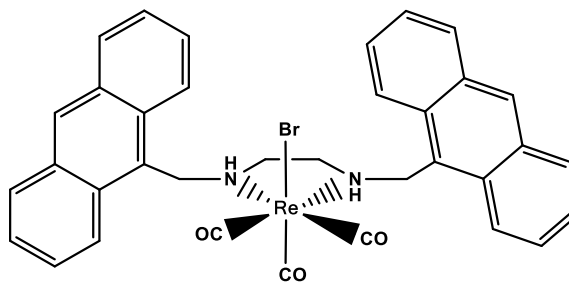


Antraxan (L2)

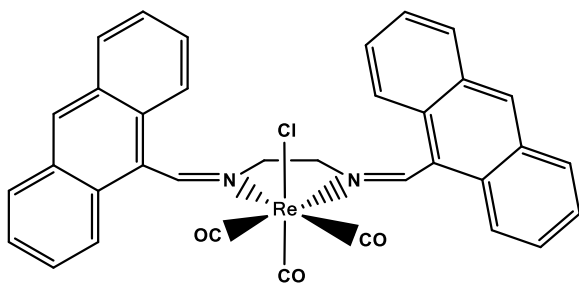
Compuestos organometálicos



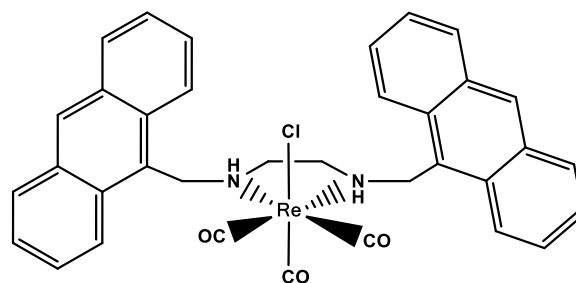
fac-[ReBr(CO)₃Antraxen] (1)



fac-[ReBr(CO)₃Antraxan] (2)



fac-[ReCl(CO)₃Antraxen] (3)



fac-[ReCl(CO)₃Antraxan] (4)

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

°	Grados
Å	Ángstrom
AE	Análisis elemental
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer (por sus siglas en inglés)
d	Banda de intensidad débil en IR, señal con multiplicidad doble en RMN
dd	Señal con multiplicidad doble de dobles en RMN
ddd	Señal con multiplicidad doble de doble de dobles en RMN
DMSO	Dimetilsulfóxido
EM	Espectrometría de masas
f	Banda de intensidad fuerte en IR
FAB ⁺	Fast Atom Bombardement (por sus siglas en inglés)
h	Hora
HSQC	Heteronuclear Simple Quantum Coherence (por sus siglas en inglés)
HYNIC	Hidrazinonicotinamida
Hz	Hertz
IR	Espectroscopía de infrarrojo

m	Banda de intensidad mediana en IR, señal múltiple en RMN
MHz	Megahertz
min	Minutos
mmol	Milimol(es)
m/z	Relación masa/carga
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato en su forma reducida
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
RMN (^1H y ^{13}C)	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno y carbono
s	Señal simple en RMN
t.a.	Temperatura ambiente
TMS	Tetrametilsilano
ν	Frecuencia de vibración en IR
$\nu(\text{CO})$	Frecuencia de carbonilos metálicos en IR
δ	Desplazamiento químico en RMN

1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos químicos sin duda contribuyen enormemente al impresionante progreso de la medicina. En la tabla periódica hay 82 elementos no radiactivos, de los cuales más de 60 forman compuestos moleculares estables al aire y estables al agua que podrían ser útiles en química medicinal. Sin embargo, la gran mayoría de todos los medicamentos contienen solo diez de esos más de 60 elementos. Cabe destacar que existen muy pocos fármacos o candidatos a fármacos que contienen algún metal de transición distinto al platino.^{1,2} Por ejemplo, en la química organometálica, que se puede clasificar como la química que estudia compuestos químicos que se caracterizan por contener enlaces directos metal-carbono ($M^{\delta+}-C^{\delta-}$),³ son actualmente mucho más conocidas sus aplicaciones en catálisis, que sus aplicaciones en medicina. Aunque la atención prestada a la química organometálica medicinal, que puede definirse como el campo de investigación que involucra el uso de compuestos organometálicos con fines medicinales, ha crecido de manera constante en los últimos años, la importancia y las aplicaciones de esta área de investigación son aún incipientes en comparación con la de catálisis.⁴

Los compuestos organometálicos poseen propiedades fisicoquímicas notables, que son únicas y de gran interés en el contexto de la química medicinal. Este tipo de compuestos ostentan diversas ventajas estructurales, en comparación con las moléculas orgánicas simples, como geometrías bien definidas que van desde la lineal hasta la octaédrica, principalmente. El estado de oxidación del metal, el número y modo de coordinación, junto con el tipo y la regioquímica de los ligantes con los que está coordinado, ofrecen un amplio margen para la variación de sus propiedades. Por ejemplo, la disposición tridimensional bien definida de los ligantes alrededor del metal puede llevar a que el nuevo complejo metálico formado tenga un alto reconocimiento estéreo-específico, produciendo la unión de éste a receptores igualmente específicos. Un factor importante para que esto suceda, es la participación de los orbitales *d* del centro metálico, que permiten distintos modos de enlazamiento y simetrías de orden superior con respecto a los compuestos orgánicos. Además, el diseño racional de este tipo de compuestos permite controlar sus propiedades, pues pueden llegar a ser cinéticamente inertes e incluso se puede controlar la hidrólisis de los ligantes unidos al centro

¹ Gielen, M.; Tiekink, E. R. *Metallotherapeutic drugs and metal-based diagnostic agents: the use of metals in medicine*. John Wiley & Sons. **2005**, pp. 561–598.

² Alessio, E. *Bioinorganic medicinal chemistry*. Wiley-VCH: Weinheim, **2011**.

³ Elschenbroich, C. *Organometallics*. 3ª ed. Wiley-VCH: E.U.A., **2005**, pp. 11-19, 275-284, 356-371.

⁴ Weigand, W. *ChemBioChem*. **2016**, 17, 521.

metálico. Usualmente los compuestos organometálicos son eléctricamente neutros, son relativamente lipofílicos y poseen centros metálicos en estados de oxidación bajos.

Sin limitarse a ejercer un rol puramente estructural, los complejos metálicos también son capaces de participar en reacciones biológicas de tipo redox y de experimentar intercambio de ligante.⁵ Los potenciales redox así como la cinética de intercambio, se pueden mejorar a través del diseño adecuado del complejo.⁶

Aunque los medicamentos a base de metales se han utilizado ampliamente a lo largo de los siglos, la química inorgánica medicinal moderna no está tan desarrollada como su contraparte orgánica. Los metales a menudo son percibidos como "tóxicos", a pesar de que las propiedades biológicas son fundamentalmente dependientes de la forma en que se encuentra el metal. Por ejemplo, aunque el arsénico elemental es altamente venenoso, los compuestos organometálicos que contienen arsénico han demostrado una baja toxicidad: El salvarsan [Figura 1 (a)] se usó con éxito como tratamiento contra la sífilis a finales del siglo XX⁷ mientras que la arsenobetaina [Figura 1 (b)] es la principal fuente de arsénico en mariscos y no se considera tóxica.⁸

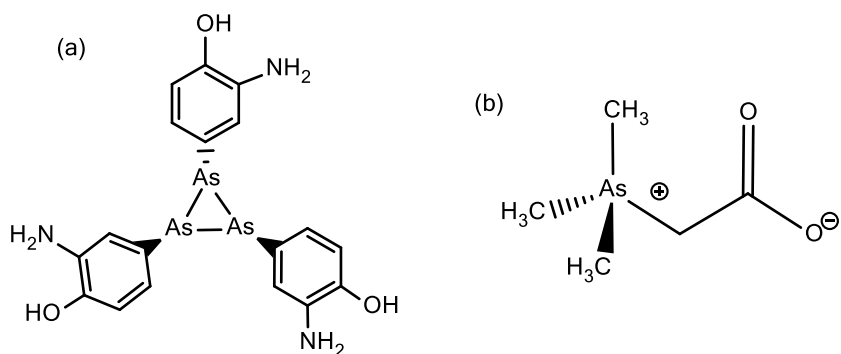


Figura 1. (a) Estructura química del salvarsan. (b) Estructura química de la arsenobetaina.

Cabe resaltar que la reactividad y el funcionamiento de algunas moléculas biológicamente activas y esenciales para la vida humana, dependen de un metal coordinado, como la hemoglobina y la vitamina B₁₂, que contienen [Fe²⁺] y [Co²⁺], respectivamente. Una posible razón para el limitado desarrollo de medicamentos a base de metales es que los antibióticos son producidos de forma natural por microorganismos y libre de metales.

⁵ Szaciłowski, K.; Macyk, W.; Drewiecka-Matuszek, A.; Brindell, M.; Stochel, G. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2647.

⁶ Reedijk, B. J. *Platin. Met. Rev.* **2008**, 52, 2.

⁷ Metzler-Nolte, N. *Nachr. Chem.* **2006**, 54, 966.

⁸ Mürer, A. J.; Abildtrup, A.; Poulsen, O.M.; Christensen, J. M. *Analyst* **1992**, 117, 677.

Por esta razón, no es una sorpresa que se haya optado por concentrarse en sistemas sin metales para el diseño de nuevos fármacos.

Uno de los éxitos más importantes en la historia de los fármacos que contienen un metal se relaciona con el desarrollo de los complejos de platino(II) con ligantes amina en su esfera de coordinación: cisplatino (*cis*-[PtCl₂(NH₃)₂]), carboplatino y oxaliplatino (Figura 2).⁹ Estos compuestos desde la década de 1970 han tenido un gran impacto en el tratamiento anticancerígeno, usándose ampliamente incluso en la actualidad, especialmente para el cáncer de ovario y testículo.¹⁰ Sin embargo, los efectos secundarios y el desarrollo de resistencia al platino, son algunas de sus mayores desventajas. Si bien se ha establecido el potencial de los medicamentos a base de metales, existe un claro margen de lo que se puede mejorar en ellos.

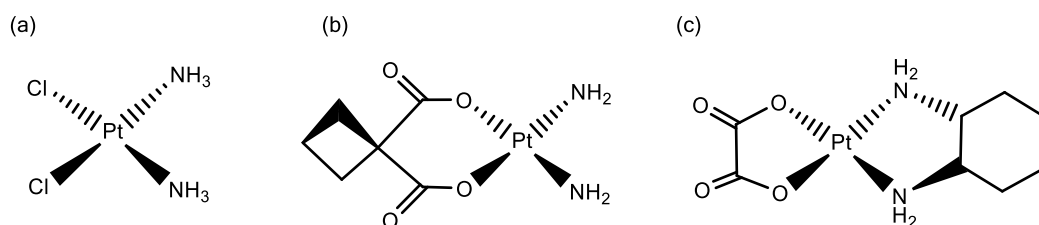


Figura 2. Complejos de platino utilizados como fármacos: (a) Cisplatino, (b) Carboplatino y (c) Oxaliplatino.

Resulta curioso que dentro de la gran variedad de compuestos organometálicos que existen y que contienen en su esfera de coordinación ligantes como pentadienilo, carbenos, carbonilos, nitrosilos, fosfinas, etc.,¹¹ han sido muy pocos los explorados con fines medicinales; en su gran mayoría se han utilizado ampliamente con fines catalíticos, a pesar de esto es importante destacar que algunos compuestos organometálicos hoy en día han entrado en ensayos clínicos y últimamente se han descubierto modos de acción específicos para el metal,¹² además se ha descrito que pueden tener actividad como antimaláricos, antimicrobianos o como agentes de diagnóstico aunque aún queda mucho por hacer.¹³

Entre los compuestos organometálicos que en los últimos años han atraído mucho la atención para aplicaciones biológicas son los compuestos carbonílicos o carbonilos metálicos

⁹ Barnes, K. R.; Lippard, S. J. *Met. Ions Biol. Syst.* **2004**, 42, 143.

¹⁰ Kelland, L. *Nat. Rev. Cancer.* **2007**, 7, 573.

¹¹ Romão, C. C.; Royo, B. *Elsevier Oxford*, **2007**, 5, 855.

¹² Gianferrara, T.; Bratsos, I.; Alessio, E. *Dalton Trans.* **2009**, 7588.

¹³ Gasser, G.; Metzler-Nolte, N. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2012**, 16, 84.

ya que éstos ofrecen algunas bondades con respecto a otro tipo de compuestos. En estos compuestos el metal de transición está unido directamente al ligante CO. Su fórmula general es $M(CO)_n$ para complejos homolépticos (aquellos que contienen solamente ligantes CO), aunque también existen complejos que poseen, además de grupos CO, una mezcla de ligantes.³ En su mayoría, son compuestos no polares y eléctricamente neutros que expresan propiedades físicas semejantes a los compuestos orgánicos.

Los compuestos carbonílicos usualmente se utilizan como precursores de otros complejos en bajos estados de oxidación, que no sólo ofrecen la posibilidad de sustituir a los carbonilos por otros ligantes, sino que además presentan la ventaja de que al mantener los carbonilos coordinados al centro metálico en reacciones de sustitución estabilizan a la molécula volviéndola menos susceptible a la oxidación y la descomposición térmica, esto como consecuencia de sus propiedades electrónicas donadoras σ /aceptoras π .¹⁴

Dentro de los diversos compuestos carbonílicos con metales de transición, hoy en día existe un especial interés en la química del grupo 7 y en especial en los compuestos de fórmula general $[M(CO)_3(L)_nX]$ ($M = Mn, Tc$ y Re).¹⁵ Estos compuestos contienen el fragmento tricarbonilado $\{M(CO)_3\}$ y el centro metálico se encuentra en estado de oxidación +1; los tres ligantes carbonilos se encuentran dispuestos en un arreglo facial sobre una de las caras del octaedro por lo que más puntualmente se indica como *fac*- $\{M(CO)_3\}^{+1}$. Esta disposición de los grupos CO le confieren al fragmento una estabilidad química importante contra la oxidación del centro metálico, además de hacerlo compacto y permitir la modulación de la esfera de coordinación restante con la modificación de X y de L, donde L puede ser una amplia variedad de ligantes que contengan átomos con propiedades electrónicas y/o estéricas diferentes,¹⁶ mientras que X puede ser un halógeno.

Actualmente, diversos estudios han señalado que los compuestos de renio del tipo $[Re(CO)_3(L)_nX]$ donde L son ligantes con átomos de nitrógeno como átomos donadores tales como alfa-diiminas y/o derivados de éstas y donde X = Cl y Br, no sólo han mostrado una importante actividad como anticancerígenos¹⁷ sino que además han presentado propiedades

¹⁴ Pruchnik, F. P. *Organometallic chemistry of the transition elements*. Springer Science & Business Media, **2013**.

¹⁵ Lazarova, N.; James, S.; Babich, J.; Zubietta, J. *Inorg. Chem. Comm.* **2004**, 7, 1023.

¹⁶ Abram, U.; Alberto, R. J. *Braz. Chem. Soc.* **2006**, 17, 1486.

¹⁷ Kitanovic, I.; Can, S.; Alborzinia, H.; Kitanovic, A.; Pierroz, V.; Leonidova, A.; Pinto, A.; Spingler, B.; Ferrari, S.; Molteni, R.; Steffen, A.; Metzler-Nolte, N.; Wolf, S.; Gasser, G. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 2496; b) Leonidova, A.; Gasser, G. *ACS Chem. Biol.* **2014**, 9, 2180; c) Leonidova, A.; Pierroz, V.; Rubbiani, R.; Lan, Y.; Schmitz, A. G.; Kaech, A.; Sigel, R. K. O.; Ferrari, S.; Gasser, G. *Chem. Sci.* **2014**, 5, 4044.

luminiscentes muy atractivas convirtiéndolos en potenciales candidatos naturales en aplicaciones biológicas.¹⁸ Dentro de este último aspecto también se han utilizado ligantes que pueden contener fluoróforos derivados de sistemas π extendidos, de tal forma que puedan ser capaces de interactuar con el ADN a través de diversos mecanismos (reconocimiento, enlazamiento, intercalación, modificación, etc.) con la finalidad de inducir la muerte de las células cancerígenas.¹⁹

Inspirados en la necesidad de contar con entidades químicas capaces de presentar propiedades fotoelectrónicas interesantes, así como una actividad biológica trascendental como anticancerígenos, en el presente proyecto se plantea el diseño de nuevos complejos de renio en bajos estados de oxidación con una fórmula general $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{L})\text{X}]$, donde L = Ligante diimínico derivado de la condensación entre el 9-antracencarbaldehído y la etilendiamina, mientras que X = Cl o Br, así como su correspondiente ligante reducido.

¹⁸ Clède, S.; Policar, C. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 942.

¹⁹ Inclán, M.; Albelda, M. T.; Frías, J. C.; Blasco, S.; Verdejo, B.; Serena, C.; Salat-Canela, C.; Díaz, M. L.; García-España, A.; García-España, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9644.

2. ANTECEDENTES

La última década ha sido testigo de una rápida expansión en el estudio de la química del renio (Re). Esto muy posiblemente derivado del descubrimiento de que varios de sus compuestos se han podido utilizar en una importante gama de aplicaciones en áreas tan diversas como catálisis homogénea y heterogénea,²⁰ química bioinorgánica (radiofármacos y anticancerígenos),²¹ ciencia de los materiales (LEDs, sensores),²² nanotecnología,²³ química supramolecular,²⁴ entre otras.

2.1 Renio y sus propiedades químicas y de reactividad

En la tabla periódica, el Re se encuentra en el bloque de los metales de transición. En el sexto periodo y grupo siete junto con el manganeso (Mn), el tecnecio (Tc) y el bohrio (Bh) y su número atómico es de 75. Fue descubierto en 1925 por Noddack, Tacke y Berg,²⁵ y aunque es un elemento disponible en pequeñas cantidades, resulta ser más barato que otros metales de transición tardíos como el paladio, el platino, el rodio, el osmio y el oro. El renio, en comparación con sus congéneres de menos peso atómico, ha sido menos estudiado.

Existe una diversidad importante de compuestos de coordinación y organometálicos de renio, a pesar de esto, hasta el momento su estudio y aplicación de ellos sigue siendo muy limitada en comparación con otros compuestos de metales de transición.

Un grupo de compuestos de renio que actualmente acaparan la atención son los carbonílicos. El ligante carbonilo en este tipo de compuestos, al ser un excelente aceptor π , puede estabilizar complejos con centros metálicos ricos en electrones, ya que la densidad electrónica se distribuye entre el metal y los ligantes carbonilo por retrodonación. Debido a

²⁰ (a) Wang, C.; Rueping, M. *ChemCatChem*. **2018**, 10, 2681. (b) Nakagawa, Y.; Tazawa, S.; Wang, T.; Tamura, M.; Hiyoshi, N.; Okumura, K.; Tomishige, K. *ACS Catalysis*, **2017**, 8, 584. (c) Hori, S.; Murai, M.; Takai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 1452.

²¹ (a) Pourhabib, Z.; Ranjbar, H.; Samani, A. B.; Shokri, A. A. *Appl. Radiat. Isot.* **2019**, 145, 176. (b) Banerjee, H. N.; Vaughan, D.; Boston, A.; Thorne, G.; Payne, G.; Sampson, J.; Mandal, S. K. *J. Cancer Sci. Ther.* **2018**, 10, 512. (c) Hayne, D. J.; North, A. J.; Fodero-Tavoletti, M.; White, J. M.; Hung, L. W.; Rigopoulos, A.; McLean, C. A.; Adlard, P. A.; Ackermann, U.; Tochon-Danguy, H.; Villemagne, V. L.; Barnham, K. J.; Donnelly, P. S. *Dalton Trans.* **2015**, 44, 4933.

²² (a) Dhakal, K. P.; Kim, H.; Lee, S.; Kim, Y.; Lee, J.; Ahn, J. H. *Light Sci. Appl.* **2018**, 7, 98. (b) Setyawan, W.; Gao, N.; Kurtz, R. J. *J. Appl. Phys.* **2018**, 123, 205102.

²³ (a) Gunasekera, S. M.; Wolverson, D.; Hart, L. S.; Mucha-Kruczynski, M. *J. Electron. Mater.* **2018**, 47, 4314. (b) Chao, Y.; Wang, G.; Liang, C.; Yi, X.; Zhong, X.; Liu, J.; Liu, Z. *Small*, **2016**, 12, 3967.

²⁴ (a) Gupta, D.; Sathiyendiran, M. *ChemistrySelect*, **2018**, 3, 7439. (b) Mark-Lee, W. F.; Chong, Y. Y.; Kassim, M. B. *Acta Crystallogr. Sect. C*. **2018**, 74, 997.

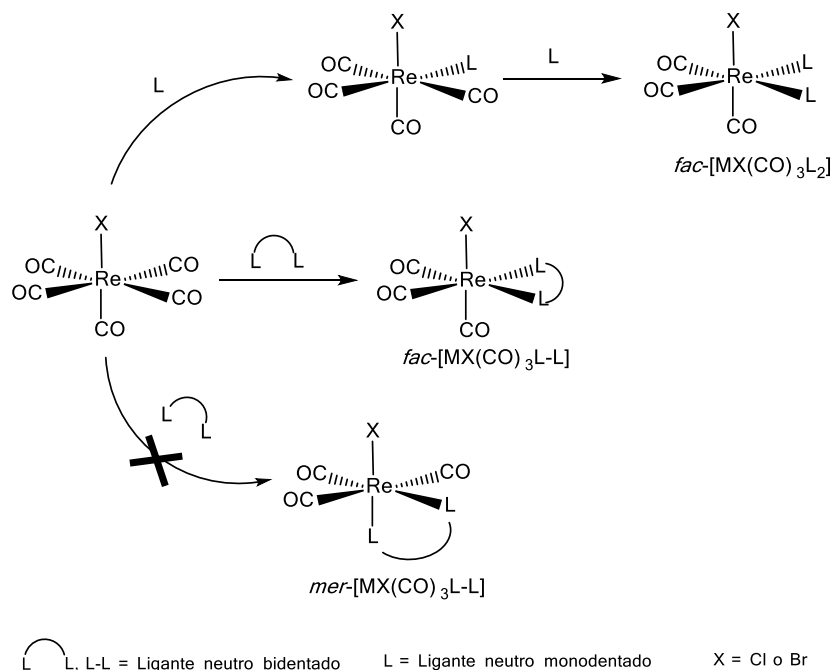
²⁵ Biersack, H. J.; Stelzner, F.; Knapp, F. F. *Nuklearmedizin*, **2015**, 54, N50.

esto se conocen compuestos carbonílicos de renio en bajos estados de oxidación e incluso con estados de oxidación negativos.¹³ El renio en todos estos compuestos tiene una configuración electrónica d^6 de bajo espín y una esfera de coordinación octaédrica. Algunos de los compuestos precursores carbonílicos de renio que son bien conocidos y que incluso están disponibles comercialmente son: $[\text{Re}_2(\text{CO})_{10}]$, $[\text{ReCl}(\text{CO})_5]$, $[\text{ReBr}(\text{CO})_5]$, $[\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{THF})]_2$, $[\text{CpRe}(\text{CO})_3]$ y $[\text{*CpRe}(\text{CO})_3]$ ($\text{*Cp} = \text{C}_5\text{Me}_5$).

Se ha observado que los grupos carbonilo en este tipo de compuestos pueden ser sustituidos fácilmente por ligantes neutros. En reacciones de sustitución, los precursores halopentacarbonilados de fórmula general $[\text{ReX}(\text{CO})_5]$ donde X es generalmente cloro o bromo, son los más utilizados, aunque también existe con yodo. A partir de estos compuestos se pueden sintetizar una gran variedad de complejos debido a que los carbonilos, como se mencionó con anterioridad, pueden ser sustituidos fácilmente por diversos ligantes neutros para dar productos tetracarbonilados o tricarbonilados. En el caso de los tricarbonilados, generalmente se obtiene el isómero facial debido a que los grupos carbonilo que se sustituyen son los de la posición ecuatorial (Esquema 1). Esta regioselectividad se puede explicar por efectos *cis* y *trans* del halógeno y de los carbonilos, respectivamente. En lo que respecta al efecto *trans* se sabe que el grupo carbonilo ejerce labilización sobre el ligante situado en posición *trans* a él debido a que es un buen aceptor π .

Por otra parte, el efecto *cis* ha sido estudiado en reacciones de sustitución que involucran complejos carbonílicos con geometrías octaédricas notándose que la disociación del CO se lleva a cabo preferencialmente en la posición *cis* al halógeno. En la serie de complejos $[\text{ReCl}(\text{CO})_5]$, $[\text{ReBr}(\text{CO})_5]$ y $[\text{ReI}(\text{CO})_5]$ las velocidades de sustitución presentan la tendencia $\text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$.²⁶

²⁶ Atwood, J. D.; Brown, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3160.



Esquema 1. Reacciones de sustitución en complejos de renio(I).

Las investigaciones más recientes en reacciones de sustitución con los halopentacarbonilos de renio han mostrado que el fragmento tricarbonilado $\text{fac}[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$ es cinéticamente inerte cuando se intentan sustituir más de dos grupos carbonilo, lo que le confiere una estabilidad importante a sus compuestos en medios biológicos y encubre cualquier toxicidad relacionada con el metal, además de presentar un tamaño compacto, lo que es altamente aprovechado en diversos estudios biológicos pues puede atravesar las paredes celulares con relativa facilidad.

Entre las diversas aplicaciones biológicas en las que se han estudiado complejos carbonílicos de renio, las que se consideran de mayor importancia se describen a continuación.

2.2 Aplicaciones biológicas de compuestos de renio

2.2.1 Radiofármacos

Debido a la similitud encontrada entre la química del renio y del tecnecio en medicina nuclear, se utilizan de forma análoga para estudios de radiofarmacia. Los isótopos de renio utilizados implican los núcleos ^{186}Re y ^{188}Re , los cuáles son emisores de radiación γ y β , mientras que el isótopo $^{99\text{m}}\text{Tc}$ únicamente emite radiación γ . Como ya se dijo, ambos elementos se encuentran en el grupo 7 de la tabla periódica, por lo que tienen propiedades de metales de transición tempranos y tardíos. Además, se ha demostrado que la química

presentada en ambos elementos es similar ya que poseen la misma energía de fotoemisión y también se espera que compartan el mismo patrón de biodistribución en el cuerpo. Los radiofármacos de estos metales se utilizan comúnmente en estado de oxidación +1 y +5 por su mejor biodistribución y estabilidad en comparación con los estados +2 y +6. Específicamente, los núcleos de renio tienen una gran capacidad de distribución en tejidos, vida media larga, menos riesgo de toxicidad y efectos secundario, por lo que son utilizados en medicina nuclear terapéutica, principalmente en el tratamiento de tumores.²⁷

El énfasis en agentes a base de tecnecio y renio ha tenido un importante auge debido a que éstos son capaces de formar compuestos estables en estados de oxidación que van desde -1 a +7, además de exhibir fragmentos químicamente robustos, como los oxo $[M^{VO}]^{3+}$, el metal-hidrazino $[M^{III} (HYNIC)_x]^{n+}$ y, más recientemente, el tricarbonilado $[M(CO)_3]^{1+}$ ($M = Tc, Re$).²⁸ Este último actualmente se considera uno de los fragmentos organometálicos más prometedores y desarrollados para el marcaje de biomoléculas.

En este tipo de fragmento, el centro metálico se encuentra en estado de oxidación +1, lo que le permite la coordinación de una amplia variedad de ligantes con átomos aceptores y donadores, además de hacerlo químicamente inerte y compacto, con una geometría octaédrica. En este tipo de compuestos, el centro metálico estará protegido de manera eficiente contra un ataque adicional de otros ligantes o una oxidación, evitando la descomposición del complejo original. En contraste, la geometría de pirámide de base cuadrada de los complejos de Tc(V)-oxo con un quelato tetradentado se caracterizan por presentar lados no protegidos, que son propensos al ataque y protonación del ligante, lo que conduce a la descomposición del complejo original. Los complejos de Re(V) correspondientes se ven aún más afectados por estas características.²⁹ Entre las características más importantes que deben poseer estos compuestos, un punto crucial para todos los radiofármacos basados en receptores, es la alta actividad específica necesaria para evitar la saturación del receptor y los efectos secundarios farmacológicos no deseados, además de una lipofilia equilibrada y un bajo peso molecular.³⁰

²⁷ Mukiza, J.; Byamukama, E.; Sezirahiga, J.; Ngbolua, K. N.; Ndebwanimana, V. *Rwanda Med. J.* **2018**, 75, 14.

²⁸ Lazarova, N.; James, S.; Babich, J.; Zubieta, J. *Inorg. Chem. Commun.* **2004**, 7, 1023.

²⁹ Schibli, R.; Schubiger, A. P. *Eur. J. Nucl. Med. Mol.*, **2002**, 29, 1529.

³⁰ Juergens, S.; Herrmann, W. A.; Kuehn, F. E. *J. Organomet. Chem.* **2014**, 751, 83.

Un primer ejemplo de moléculas con fragmentos tricarbonílicos con alta eficiencia en el marcaje son las que contienen quelatos formados con bases de Schiff bidentadas como el que se ilustra en la Figura 3(A). En particular con el análogo de tecnecio enriquecido isotópicamente se encontró un valor de IC_{50} de 5 ± 2 nM para la inhibición del receptor de serotonina 5-HT_{1A}. Se demostró también que los complejos son estables en tampón fisiológico de fosfato durante al menos 24 horas a 37 °C.³¹ Debido al tamaño pequeño de ciertas biomoléculas presentes en el cuerpo, resulta conveniente su utilización como ligantes en la generación de complejos de bajo peso molecular como es el caso del presentado en la Figura 3(B). En éste se encuentra formando como parte de su esfera de coordinación un aminoácido como la lisina, lo que produce una afinidad por el receptor LAT1, el cual se sobreexpresa en cierto tipo de tumores.³² Al acumularse lo suficiente dentro de este tipo de células serviría para obtener imágenes del tejido que se encuentre afectado. Otro complejo tricarbonílico prometedor en la detección específica de células tumorales es el de la Figura 3(C), éste manifestó una alta afinidad por las mitocondrias presentes en las células tumorales PC-3 (cáncer de próstata) y MCF-7 (cáncer de mama).³³ Un último ejemplo más reciente es el mostrado en la Figura 3(D), un complejo de renio(I) que demostró una fuerte emisión en luminiscencia al agregar grupos tioles, por lo que al ser incubado en células HeLa se observó por microscopía confocal un marcaje selectivo para la región mitocondrial y citoplasmática de la células.³⁴

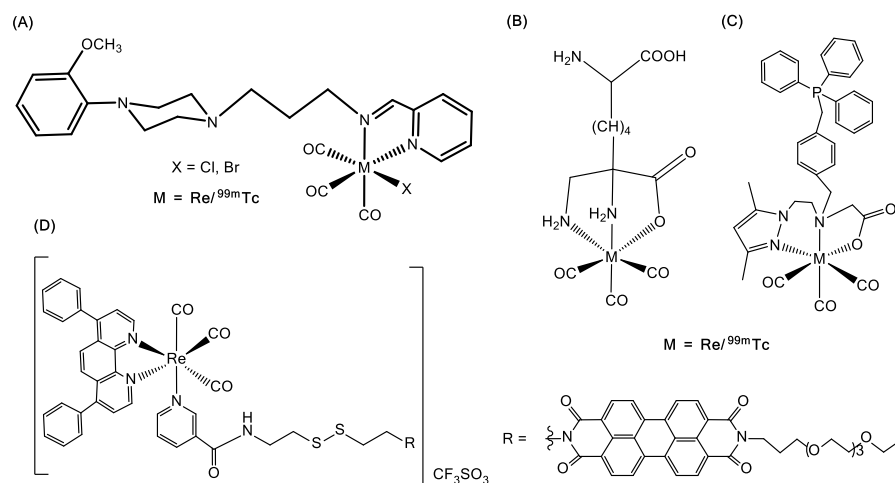


Figura 3. Complejos selectivos a: (A) Receptor 5-HT_{1A}, (B) Receptor LAT1, (C) Mitocondrias en células de cáncer de próstata, (D) Mitocondrias y citoplasma de células HeLa.

³¹ Alberto, R. Schibli, R. Schubiger, A. P. Abram, U. Pietzsch, H.-J. Johannsen, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6076.

³² Liu, Y.; Pak, J. K.; Schmutz, P.; Bauwens, M.; Mertens, J.; Knight, H.; Alberto, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15996.

³³ Moura, C.; Mendes, F.; Gano, L.; Santos, I.; Paulo, A. *J. Inorg. Biochem.* **2013**, 123, 34.

³⁴ Yip, A. M. H.; Shum, J.; Liu, H. W.; Zhou, H.; Jia, M.; Niu, N.; Lo, K. K. W. *Chem.: Eur. J.* **2019**, 25, 8970.

2.2.2 Intercaladores del ADN

El ADN es generalmente el principal objetivo intracelular de los fármacos contra el cáncer,³⁵ por lo que es de vital importancia obtener una mejor comprensión de los diferentes modos de unión de los fármacos al ADN. Además, el conocimiento de estas interacciones químicas es importante para predecir el potencial fisiológico y los efectos terapéuticos de tales interacciones.

Los modos de unión que caracterizan las interacciones de las moléculas pequeñas con el ADN son: la intercalación, la unión de surco y la unión covalente. Un solo compuesto puede presentar más de una forma de reconocimiento y de unión molecular al ADN. La consecuencia de estas interacciones son cambios estructurales en el ADN que dan como resultado una interrupción de los eventos de replicación y transcripción, lo que finalmente conduce a la muerte celular por apoptosis.³⁶ Por ello, es necesario que los compuestos intercaladores tengan la capacidad de modular su afinidad con el ADN.

En este aspecto, en los complejos metálicos octaédricos con ligantes aromáticos, la intercalación con el ADN implica principalmente a las interacciones con los ligantes. Los metalo-intercaladores octaédricos permiten la orientación de sitios específicos de ADN al hacer coincidir la forma, la geometría y las funcionalidades del complejo metálico con el ADN objetivo. Hay dos tipos de interacciones no covalentes entre los metalo-intercaladores y el ADN: intercalación e inserción.³⁷ En el primer mecanismo, los metalo-intercaladores desenrollan el ADN e insertan su ligante plano entre dos pares de bases intactas, mientras que en el segundo mecanismo, expulsan un par de bases para que el ligante plano actúe como un reemplazo de apilamiento π en la cadena de bases de ADN.¹⁷ Un ejemplo de complejo que presenta ambas es el mostrado en la Figura 4.³⁸ Esto se demostró mediante estructura de rayos X del compuesto anclado a un dúplex de oligopéptido. Otro ejemplo de intercalación dual se presentan en la Figura 5,³⁹ donde las interacciones son de tipo covalente coordinado y de intercalación (interacciones débiles como de enlace de hidrógeno y/o de Van der Waals): un átomo de rodio es unido de forma coordinativa por la segunda hebra del ADN,

³⁵ Havelka, A. M.; Berndtsson, M.; Olofsson, M. H.; Shoshan, M. C.; Linder, S. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, 7, 1035.

³⁶ Kim, R. *Cancer* **2005**, 103, 1551.

³⁷ Zeglis, B. M.; Pierre, V. C.; Barton, J. K. *Chem. Commun.* **2007**, No. 44, 4565.

³⁸ Pierre, V. C.; Kaiser, J. T.; Barton, J. K. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2007**, 104, 429.

³⁹ Kang, M.; Chouai, A.; Chifotides, H. T.; Dunbar, K. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6148.

mientras que el ligante se intercala en la parte central de una base. Dichas uniones de modo dual producen distorsiones inusuales de ADN y nuevos mecanismos de actividad biológica.

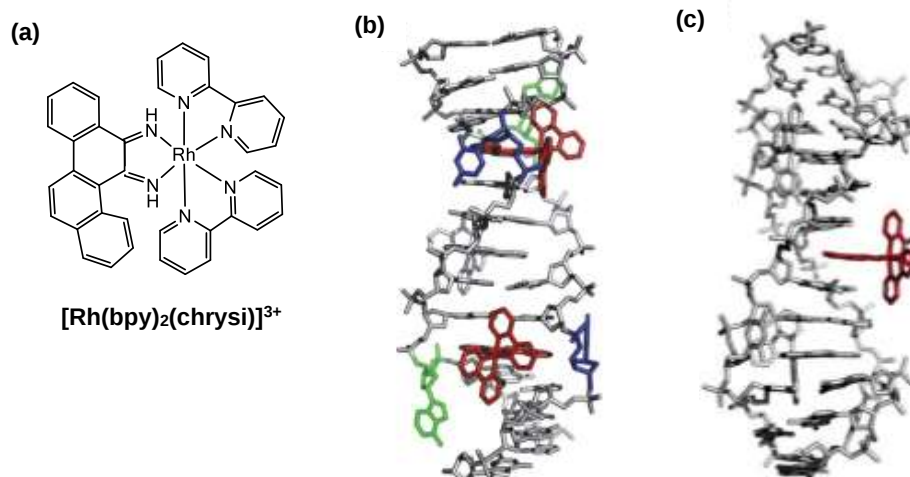


Figura 4. (a) Complejo con función de inserción e intercalación. (b) Inserción del complejo en oligonucleótido (gris) vía surco menor (rojo) logrando expulsar bases: adenosina (verde) y citosina (azul). (c) Intercalación del complejo (rojo) anclado al sitio central del oligonucleótido (gris) a través del surco principal.

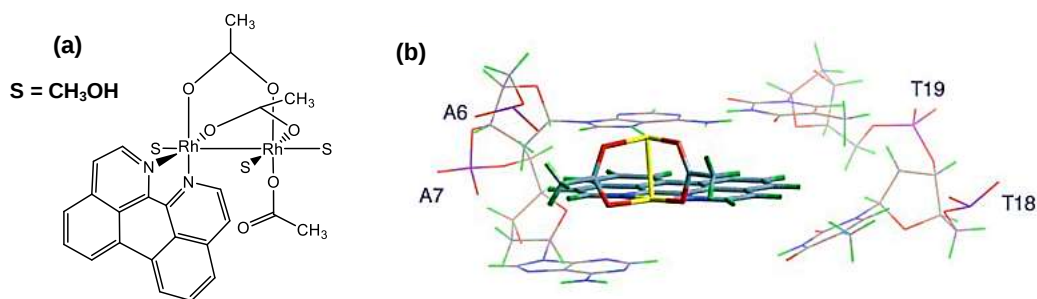


Figura 5. (a) Complejo con función coordinativa y de intercalación. (b) Vista lateral de un modelo de enlace de intercalación y de coordinación de un complejo de rodio (colores opacos) en un oligonucleótido (colores claros).

2.2.3 Actividad anticancerígena

A pesar de tener éxito, los compuestos de platino (*cis*-platino) utilizados en la quimioterapia poseen importantes desventajas: su mayor inconveniente es el hecho de que su objetivo final es el ADN de cualquier célula, por lo que no poseen especificidad tumoral además de ser ineficaces contra los tumores resistentes al platino y tener efectos secundarios graves como la nefrotoxicidad;¹⁸ por lo que la alta citotoxicidad no es suficiente, ya que en conjunto se requiere una mejor selectividad hacia las células tumorales.

Los complejos de renio, el cual es perteneciente al mismo periodo que el platino, son una clase muy nueva de compuestos antiproliferativos prometedores. Debido a que su uso

como alternativa a la terapia anticancerígena surgió recientemente en comparación con otros metales, a principios del 2000, solo algunos ejemplos de complejos citotóxicos se describían en la literatura.^{40, 41} En los últimos años, se informaron varios compuestos con una citotoxicidad interesante y se ha explorado su posible modo de acción.¹⁷

Se ha encontrado que varios complejos de Re(I)⁴² como los ilustrados en la Figura 6 son activos contra diversas líneas celulares tumorales como MOLT-4 y HL -60 (células de leucemia), MCF-7 (cáncer de mama) y SK2 (melanoma). Dentro de este mismo estudio, se encontró que estos mismos compuestos, no muestran actividad contra células de fibroblastos humanos no cancerosos, siendo esta una propiedad importante para cualquier agente quimioterapéutico, minimizando los efectos secundarios dañinos del tratamiento.

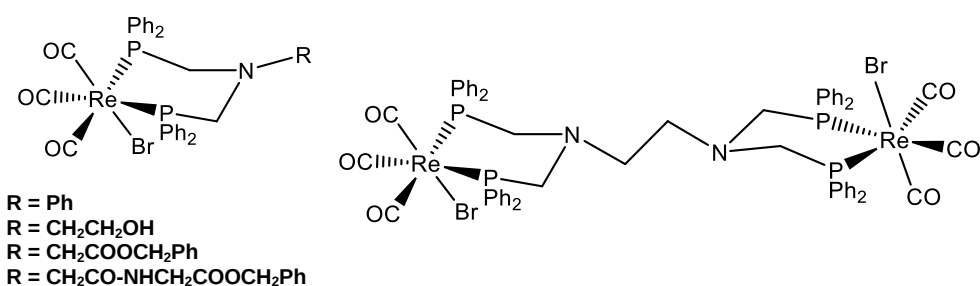


Figura 6. Compuestos tricarbónicos de renio(I) probados en distintas líneas tumorales.

En la Figura 7 se encuentran algunos compuestos de renio destacables que han demostrado una significativa actividad citotóxica.

Los complejos 7(a)⁴³ y 7(b)⁴⁴ son altamente citotóxicos en células HeLa, además de presentar propiedades fluorescentes. Cabe resaltar que 7(a) exhibió un valor de IC_{50} relativamente bajo con respecto al cisplatino, $7.7 \pm 1 \mu\text{M}$ y $25.6 \pm 2.3 \mu\text{M}$, respectivamente. El complejo 7(c)⁴⁵ es un bioconjugado con folato que se probó frente a cáncer de ovario humano resistente a cisplatino (A2780/AD) y que sobre expresa el receptor a folato (RF) por lo que su vía de entrada fue endocítica, además de presentar fluorescencia.

⁴⁰ Zhang, J.; Vittal, J. J.; Henderson, W.; Wheaton, J. R.; Hall, I. H.; Hor, T. A. Yan, Y. K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 650, 123.

⁴¹ Wang, W.; Yan, Y. K.; Hor, T. A.; Vittal, J. J.; Wheaton, J. R.; Hall, I. H. *Polyhedron* **2002**, 21, 1991.

⁴² Gasser, G.; Pinto, A.; Neumann, S.; Sosniak, A. M.; Seitz, M.; Merz, K.; Heumann, R.; Metzler-Nolte, N. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 2304.

⁴³ Louie, M. W.; Ho-Chuen Lam, M.; Kam-Wing Lo, K. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 4265.

⁴⁴ Lo, K. K. W.; Louie, M. W.; Sze, K. S.; Lau, J. S. Y. *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 602.

⁴⁵ Viola-Villegas, N.; Rabideau, A. E.; Cesnavicius, J.; Zubieta, J.; Doyle, R. P. *ChemMedChem.* **2008**, 3, 1387.

De una serie de compuestos sintetizados derivados del acetilsalicilato, el mostrado en la Figura 7(d) resultó ser el más activo, induciendo apoptosis en células humanas de cáncer en astrocitoma (HTB-12) y Glioblastoma multiforme humano (D54) y a su vez se demostró que toda la serie de compuestos era poco activa en células normales.^{21(b)} En otro estudio, el compuesto mostrado en la Figura 7(e) superó la resistencia al cisplatino además de poder monitorearlo por microscopía de fluorescencia confocal, observándose acumulación del complejo en las vacuolas citoplasmáticas. Adicionalmente, fue posible conocer la biodistribución del compuesto, encontrándose mayor absorción en los riñones.⁴⁶

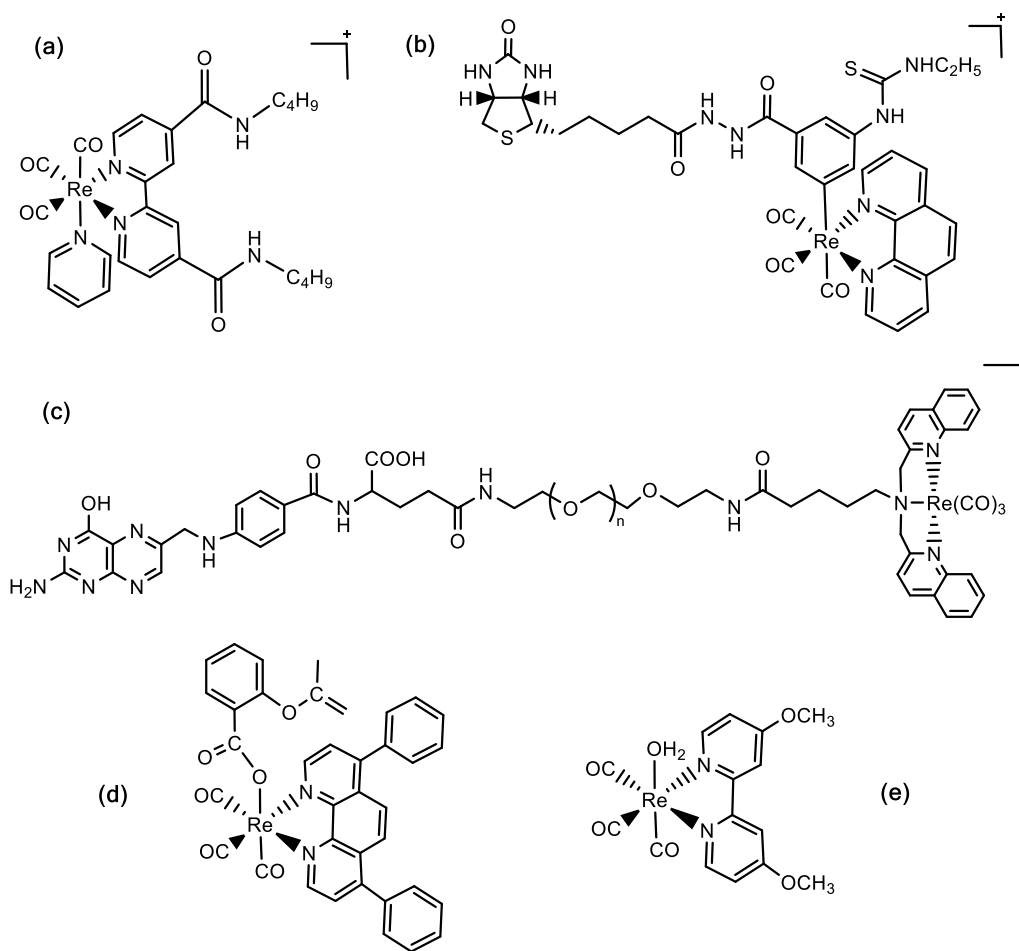


Figura 7. Complejos de Re(I) con actividad citotóxica.

⁴⁶ Knopf, K. M.; Murphy, B. L.; MacMillan, S. N.; Baskin, J. M.; Barr, M. P.; Boros, E.; Wilson, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 14302.

2.2.4 Luminiscencia

La reciente aparición de varias técnicas de imagen sofisticadas ha impulsado un aumento en el desarrollo de nuevos metalo-fármacos adecuados como diagnóstico, además de su contexto terapéutico. Los complejos metálicos de renio(I) han recibido una atención especial sobre otros metales debido a las características químicas que ha presentado, las cuales demuestran que posee un gran potencial para diversas aplicaciones biológicas.⁴⁷

En particular, la utilización de complejos luminiscentes tricarbonílicos de renio(I) con ligantes bidentados N^N como herramientas en imagenología y terapia anticancerígena han recibido considerable atención por varias razones. La mayoría de los complejos poseen diversas propiedades fotofísicas y fotoquímicas a través de la coordinación de ligantes funcionalizados con diversas cadenas lineales y policíclicas.

Existen reportes acerca de que estos complejos poseen una alta fotoestabilidad, lo que permite la exposición continua de los complejos a irradiación, permitiendo su monitoreo, incluso, en tiempo real en sistemas biológicos. Otra propiedad que han demostrado tener, son tiempos de vida de emisión largos con grandes cambios de Stoke, lo que evita la desaparición de la señal deseada, manteniendo la intensidad de la misma y permitiendo distinguirla de la autofluorescencia (de menor tiempo de vida) que pudiera surgir de los fluoróforos endógenos como NADPH, flavina y clorofila, que solo reabsorben la luz emitida, siendo posible distinguir entre ambas respuestas. Estas propiedades también pueden ser aprovechadas en la visualización *in vitro* permitiendo la monitorización continua de eventos bioquímicos mediante espectroscopía y microscopía de fluorescencia.^{48,49}

Un complejo luminiscente tricarbonílico de renio(I)⁵⁰ es el mostrado en la Figura 8. Éste fue estudiado en células de cáncer de mama (MDA-MB-231) por espectroscopía de IR (radiación de sincrotrón, SR-FTIR) y luminiscencia, encontrándose una acumulación del complejo en el aparato de Golgi. El resultado fue la obtención de una novedosa imagen bimodal donde fue posible ubicar las bandas de absorción⁵¹ pertenecientes a los ligantes carbonilo del fragmento *fac*-[Re(CO)₃] con simetría C_{3v} del compuesto *in vivo*. En la Figura

⁴⁷ Chakraborty, I.; Jimenez, J.; Sameera, W. M. C.; Kato, M.; Mascharak, P. K. *Inorg. Chem.* **2017**, 56, 2863.

⁴⁸ Fernández-Moreira, V.; Thorp-Greenwood, F. L.; Coogan, M. P. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 186.

⁴⁹ Lee, L. C. C.; Leung, K. K.; Lo, K. K. W. *Dalton Trans.* **2017**, 46, 16357.

⁵⁰ Clède, S.; Lambert, F.; Sandt, C.; Gueroui, Z.; Réfrégiers, M.; Plamont, M. A.; Dumas, P.; Vessières, A.; Policar, C. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7729.

⁵¹ Salmain, M.; Vessières, A.; Jaouen, G.; Butler, I. S. *Anal. Chem.* **1991**, 63, 2323.

8(b) observamos distintos campos: en el inciso 1) se muestra únicamente el campo claro, en el 2) se observan los estiramientos asimétricos de los fosfatos [verde], mientras que en 3) se encuentra el estiramiento asimétrico del fragmento carbonílico $\text{Re}(\text{CO})_3$ en rojo y finalmente en 4) el estiramiento simétrico del mismo en azul.

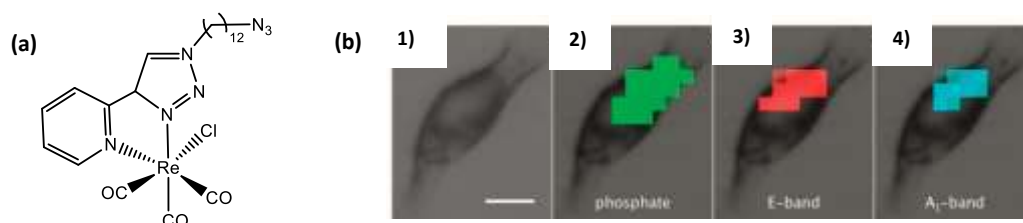


Figura 8. (a) Complejo de tricarbonílico de $\text{Re}(\text{I})$. (b) Mapeos por radiación de sincrotrón (SR-FTIR) donde es posible observar distintos enlaces.

En la Figura 9(A) podemos observar un complejo luminiscente de renio(I) que contiene un fragmento clorometilo y que presenta fototoxicidad activada por la luz cercana al infrarrojo. Éste se incubó con células de carcinoma de ovario humano (A2780) normal y resistente al *cis*-platino, presentando actividad en ambas líneas, donde se observa que las células interiorizan al complejo por una vía endocítica dependiente de energía. La toxicidad se atribuye a la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y fotoliberación de CO por parte del complejo.⁵² En otro estudio, por medio de un análisis de fluorescencia de rayos X (XRF) en células de carcinoma de próstata humano (22Rv1) se encontró la localización del complejo de renio(I) con yodo de la Figura 9(B), logrando observar su distribución en el entorno celular, encontrándose en la región perinuclear y manteniéndose intacto después de su captación por parte de la célula, mientras a su vez la homeostasis de sistemas biológicos relevantes dentro de la célula como cloro, potasio, selenio y zinc se vio interrumpida.⁵³

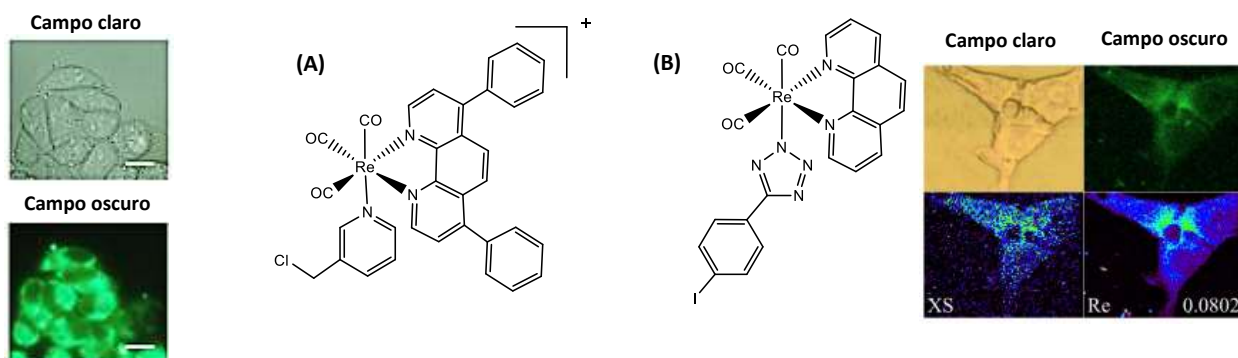


Figura 9. (A) Complejo de $\text{Re}(\text{I})$ con fototoxicidad. (B) Complejo luminiscente de $\text{Re}(\text{I})$ con yodo.

⁵² Hu, M.; Zhao, J.; Ai, X.; Budanovic, M.; Mu, J.; Webster, R. D.; Xing, B. *Dalton Trans.* **2016**, 45, 14101.

⁵³ Wedding, J. L.; Harris, H. H.; Bader, C. A.; Plush, S. E.; Mak, R.; Massi, M.; Simpson, P. V. *Metallomics*. **2017**, 9, 382.

2.2.5 Especificidad de compuestos organometálicos de Renio

La captación celular y las propiedades de localización de los complejos de metales de transición son parámetros importantes en consideración de sus aplicaciones en imágenes celulares. Dado que estas propiedades se pueden controlar ajustando el tamaño molecular, la carga formal y la lipofilia de los complejos, una pequeña variación en las estructuras moleculares puede conducir a cambios notables en su eficiencia de captación celular y distribución.²⁶

Es importante resaltar que existen reportes de microscopía confocal con sondas de marcaje de renio que presentan un comportamiento selectivo por ciertos orgánulos celulares en específico (Figura 10). En estos estudios se reporta que el complejo de Re(I) (A) es selectivo para la mitocondria en células MCF-7, esto debido a que contiene un grupo reactivo metilcloro, el cual interviene en su acumulación a consecuencia de la reacción de ese grupo con los tioles encontrados en ese orgánulo. Se encontró que el complejo de (B) tiñe el aparato de Golgi en células HeLa, mientras que el complejo (C) se acumula en los exteriores de las membranas plasmáticas en células MCF-7, por último, el complejo (D) se acumula solo en células (MCF-7) muertas o dañadas, sin que se detecte una luminiscencia en células sanas de la muestra estudiada.⁵⁴

⁵⁴ Fernández-Moreira, V.; Thorp-Greenwood, F. L.; Amoroso, A. J.; Cable, J.; Court J. B.; Gray, V.; Hayes, A. J.; Jenkins, R. L.; Kariuki, B. M.; Lloyd, D.; Millet, C. O.; Williams, C. F. Coogan, M. P. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 3888.

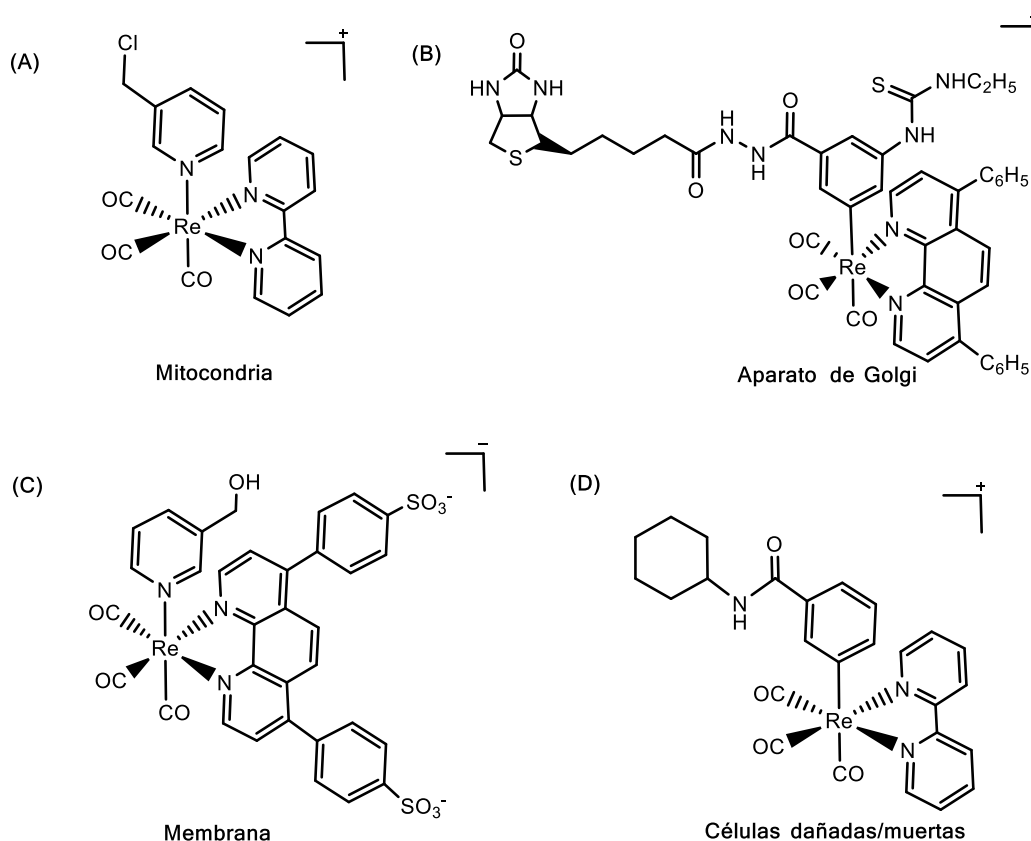


Figura 10. Distintos complejos de renio que presentaron selectividad de tinción.

Otro ejemplo interesante es la comparación entre complejos con cambios en los sustituyentes en una parte de sus ligantes. Se han estudiado los efectos de los diversos sustituyentes en complejos luminiscentes de renio(III) sobre su localización intracelular (Figura 11), observándose que los compuestos se introducen de forma rápida en células de carcinoma cervical humano (células HeLa) e interesantemente se notó que el sustituyente influye en la localización intracelular. El complejo A1 muestra acumulación mitocondrial y nuclear, el complejo A2 se concentra principalmente en las mitocondrias, mientras que el complejo A3 pierde su especificidad, mostrando una distribución citoplásmica general y difusa.⁵⁵

⁵⁵ Thorp-Greenwood, F. L.; Coogan, M. P.; Mishra, L.; Kumari, N.; Rai, G.; Saripella, S. *New J. Chem.* **2012**, 36, 64.

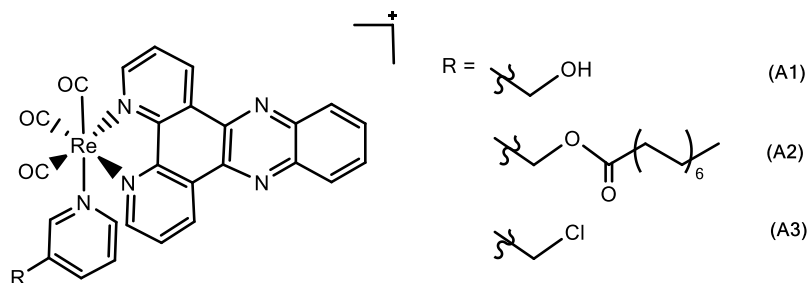


Figura 11. Complejo de renio con variación en un ligante tipo piridina.

Con lo anterior, se constata que los orgánulos principales de una célula pueden teñirse con diferentes complejos organometálicos, logrando una localización celular diferente y específica ajustando la forma, tamaño y carga de un ligante⁵⁶ lográndose así una selectividad en la interacción con el ambiente biológico para llegar a tener un efecto determinado.

La mayoría de los compuestos presentados anteriormente son complejos tricarbónicos de renio(I) que presentan en su mayoría una esfera de coordinación con ligantes nitrogenados, esto muy posiblemente se debe a la facilidad de su síntesis, la gran estabilidad en diversos medios biológicos y la propiedad de presentar una luminiscencia fuerte.⁵⁷ Por ello, resulta conveniente la búsqueda de nuevas propuestas de este tipo, recordando la capacidad de los ligantes hacia las múltiples derivatizaciones que permiten un ajuste de las propiedades de estos complejos.¹⁰

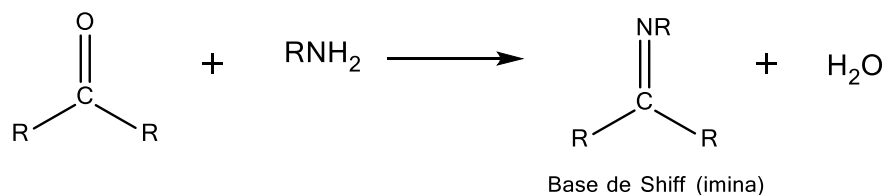
2.2.6 Bases de Schiff como ligantes en compuestos organometálicos

Entre la variedad de sistemas empleados como ligantes, las bases de Schiff son una clase importante. Éstas resultan de la condensación de grupos como aldehídos y cetonas que son objetivo del ataque nucleofílico de aminas primarias. El resultado de esta reacción es un compuesto en el que el doble enlace $\text{C}=\text{O}$ se reemplaza por un doble enlace $\text{C}=\text{N}$ (Esquema 2). Este tipo de ligantes fueron descubiertos por el científico alemán Hugo Schiff en 1864 mientras trabajaba en Italia.⁵⁸

⁵⁶ Patra, M.; Gasser, G. *ChemBioChem* **2012**, 13, 1232.

⁵⁷ Kumar, A.; Sun, S. S.; Lees, A. J. *Top. Organomet. Chem.* **2010**, 29, 1.

⁵⁸ Tidwell, T. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1016.



Esquema 2. Reacción general para la formación de una Base de Schiff.

Una posible razón por la cual este tipo de ligantes sigue recibiendo una importante atención es debido a que tienen una amplia variedad de estructuras que se coordinan con el metal en los modos mono, bi y tri dentado.⁵⁹ Se ha observado que los ligantes imínicos que contienen átomos donadores de O y N muestran una amplia actividad biológica, tales como actividad antibacteriana, antifúngica, anticancerígena, antioxidante, antiinflamatoria y antiviral.⁶⁰ Por lo que es notorio como el entorno alrededor del centro metálico (geometría de coordinación), el número de ligantes coordinados y el tipo de átomo donador, son factores clave para que los complejos realicen funciones fisiológicas específicas.⁶¹ Por lo que la síntesis de bases de Schiff y sus complejos metálicos es un campo amplio para incursionar con nuevas investigaciones.

Existen una gran variedad de reportes de complejos con bases de Schiff donde principalmente se coordinan a metales de la primera serie de transición como Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) y Zn(II), en los cuales se ha observado que su actividad biológica principal es como antimicrobianos, tanto en bacterias Gram-positivas como Gram-negativas, así como estudios realizados a la par que demuestran su actividad antifúngica.^{62, 63, 64.}

También es posible encontrar algunos complejos de este tipo que muestran actividad significativa como candidatos a fármacos anticancerígenos. Por ejemplo, en la Figura 12 se muestra un complejo de cobre donde se estudió la influencia que tenía la quiralidad sobre las propiedades de intercalación en el ADN y potencial antiproliferativo, probándose en células MDA-MB-231 (cáncer de mama hormono-dependiente), A549 (adenocarcinoma alveolar) y

⁵⁹ Gubendran, A.; Kumar, G. G. V.; Kesavan, M. P.; Rajagopal, G.; Athappan, P.; Rajesh, J. *Appl. Organomet. Chem.* **2017**, 32, e4128.

⁶⁰ Abu-Dief, A. M.; Mohamed, I. M. *Beni-Seuf Univ. J. Appl. Sci.* **2015**, 4, 119.

⁶¹ Tümer, M. J. *Coord. Chem.* **2007**, 60, 2051.

⁶² Mohamed, G. G.; Omar, M. M.; Hindy, A. M. *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.* **2005**, 62, 1140.

⁶³ Mohamed, G. G.; Zayed, M. A.; Abdallah, S. M. J. *Mol. Struct.* **2010**, 979, 62.

⁶⁴ Chohan, Z. H.; Munawar, A.; Supuran, C. T. *Met.-Based Drugs* **2001**, 8, 137.

HeLa (cáncer cervicouterino). Este compuesto presentó una actividad comparable al cisplatino en las primeras dos líneas celulares.⁶⁵

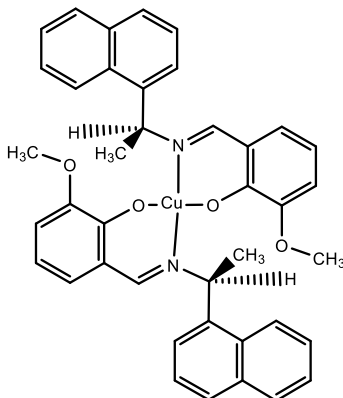
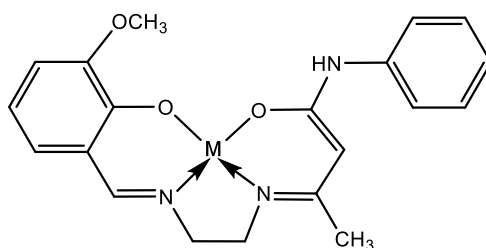


Figura 12. Complejo de Cu(II) con base de Schiff como ligante.

En un estudio donde se probó una misma imina como ligante con distintos metales de la primera serie de transición (Figura 13), se encontró que todos los complejos tienen efecto citotóxico en células DLA (linfoma) y que éste es mayor que el del ligante libre, siendo el complejo de Cu(II) el que presentó mayor actividad (IC_{50} de 49 $\mu\text{g/ml}$), a su vez, el mismo complejo también resultó aumentar la vida media de ratones infectados con tumor de ascitis. Finalmente, todos los complejos demostraron tener potencial para antifúngicos y antimicrobianos, tanto de bacterias Gram-positivas como Gram-negativas.⁶⁶



M = Co(II), Ni(II) y Cu(II)

Figura 13. Complejos bases de Schiff con distintos metales de la primera serie de transición.

En la Figura 14 se muestra un complejo de Cu(II) con el cual se realizaron estudios específicos de anclaje por dicroísmo circular y escisión del ADN por electroforesis, donde se observó que el complejo envuelve el surco de ADN y con un patrón de escisión de vías oxidativas.⁵⁹ Cabe hacer notar que este tipo de ligantes donde se encuentra incluida una

⁶⁵ Zhou, X. Q.; Li, Y.; Zhang, D. Y.; Nie, Y.; Li, Z. J.; Gu, W.; Yan, S. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 114, 244.

⁶⁶ Kuamr, K. S.; Varma, C. P.; Reena, V. N.; Aravindakshan, K. K. *J. Pharm. Sci. & Res.* **2017**, 9, 1317.

función policíclica como lo es el antraceno están siendo atractivos hoy en día ya que infieren propiedades luminiscentes a la mayoría de complejos donde se les encuentra, además de que pudieran intercalarse en las cadenas de ADN debido a la planaridad de la función policíclica.

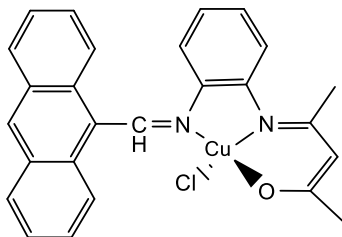


Figura 14. Complejos de Cu(II) con ligante tipo base de Schiff derivada del antraceno.

En 2005 Zhang y colaboradores llevaron a cabo un estudio con ligantes bidentados derivados de antraceno con Ag(I) y Pd(II), los compuestos estudiados se muestran en la Figura 15. Ellos encontraron que los compuestos presentaron propiedades fotofísicas interesantes de absorbancia y fluorescencia debido a la presencia del policiclo.⁶⁷

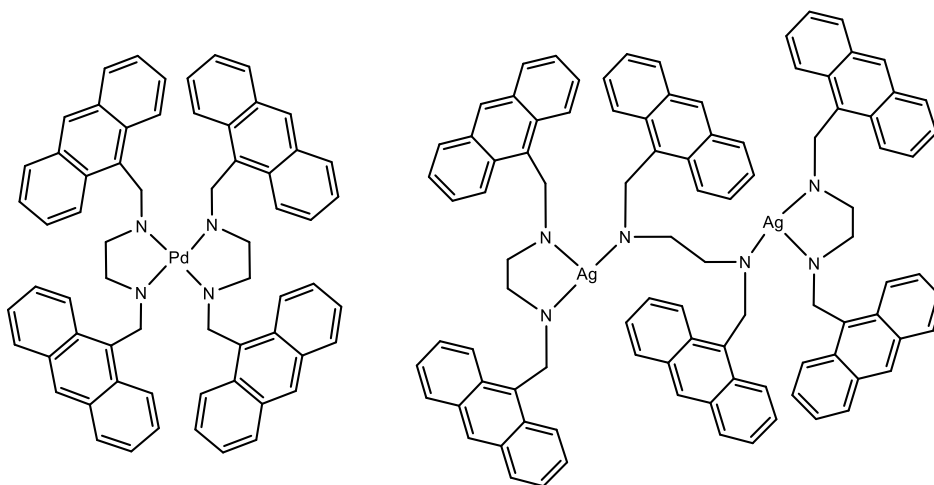


Figura 15. Complejos de Ag(I) y Pd(II) con ligantes derivados de antraceno.

Otro estudio de reactividad donde este tipo de ligantes diimínicos voluminosos estaba presente fue el que se realizó con Pt(II) para generar el complejo de Pt(IV) tras una adición oxidante de CH_3I (Figura 16), notándose que la presencia de los grupos voluminosos no

⁶⁷ Zhang, G. Q.; Yang, G. Q.; Yang, L. Y.; Chen, Q. Q.; Ma, J. S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 1919.

impiden la oxidación del metal.⁶⁸ Interesantemente también se observó la generación de isómeros y una ciclometalación (Figura 17).

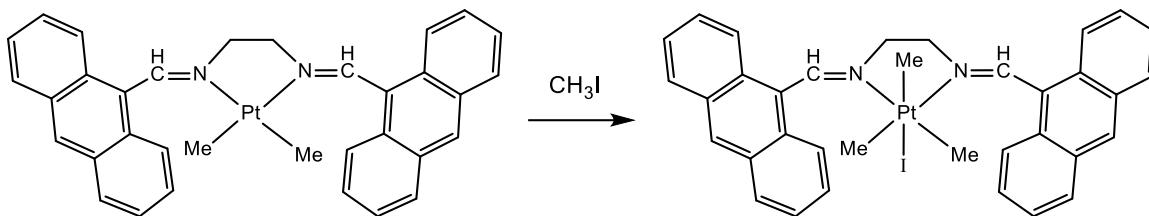


Figura 16. Complejo de Pt(IV).

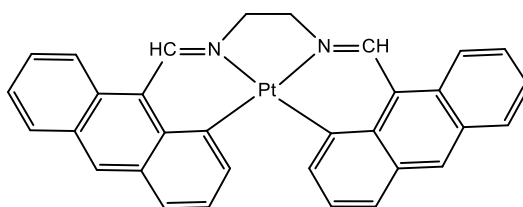


Figura 17. Ciclometalación del complejo de Pt(II).

Conociendo las propiedades estructurales, así como las características fotoquímicas que tienen este tipo de ligantes diimínicos derivados del antraceno, además de que los estudios con metales de transición del tercer periodo son escasos, en este trabajo se explorará su reactividad con precursores carbonílicos de renio en bajos estados de oxidación con fórmula general $\text{ReX}(\text{CO})_5$ donde $\text{X} = \text{Cl}$ y Br .

⁶⁸ Anderson, C. M.; Crespo, M.; Tanski, J. M. *Organometallics* **2010**, 29, 2676.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Diseñar, sintetizar, caracterizar espectroscópicamente y realizar estudios biológicos a una nueva serie de compuestos organometálicos procedentes de halopentacarbonilos de renio con ligantes bidentados derivados del antraceno que sean capaces de presentar luminiscencia.

3.2 Objetivos particulares

- ✓ Sintetizar y caracterizar un ligante tipo base de Schiff a partir de la condensación del 9-antracencarboxaldehído y la etilendiamina.
- ✓ Reducir con NaBH_4 el enlace imínico de la base de Schiff para obtener la correspondiente amina secundaria y caracterizarla.
- ✓ Explorar la reactividad de los dos ligantes frente a $[\text{ReX}(\text{CO})_5]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ y Br).
- ✓ Caracterizar los compuestos obtenidos por espectrometría de masas y las espectroscopías de infrarrojo en estado sólido y disolución, UV-vis, RMN de ^1H y ^{13}C , y difracción de rayos X de cristal único.
- ✓ Realizar estudios biológicos en líneas celulares tanto de los ligantes libres y los precursores halopentacarbonilos de renio, como de los nuevos compuestos organometálicos para examinar si poseen efectos citotóxicos.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA E HIPÓTESIS

Actualmente, una de las mayores problemáticas a nivel de salud mundial es el cáncer, junto con el tratamiento que debe recibir dependiendo del tipo de neoplasia desarrollada, etapa en la que se encuentra y su ubicación.⁶⁹

La cirugía y la radioterapia son las principales modalidades utilizadas en el tratamiento de cánceres localizados, pero muchos pacientes presentan diseminación metastásica, desarrollando cáncer en sitios distantes que no pueden tratarse por estos medios. La quimioterapia citotóxica se ofrece a pacientes con este tipo de cáncer avanzado.⁷⁰

La limitada actividad antitumoral del *cis*-platino, sus efectos secundarios y la resistencia de algunos tipos de cáncer a este metalofármaco continúan impulsando el desarrollo de nuevos complejos inorgánicos que pudieran ser más específicos y con menos o ningún efecto secundario, es por esto que en el presente trabajo se presenta la obtención de nuevos complejos tricarbonílicos de renio que pudieran presentar propiedades luminiscentes interesantes y que pudieran ser candidatos a utilizarse en pruebas biológicas donde demuestren poseer actividad biológica contra células tumorales.

⁶⁹ Leonidova, A.; Gasser, G. *ACS Chemical Biology* **2014**, 9, 2180.

⁷⁰ Corrie, P. G. *Medicine* **2004**, 32, 25.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

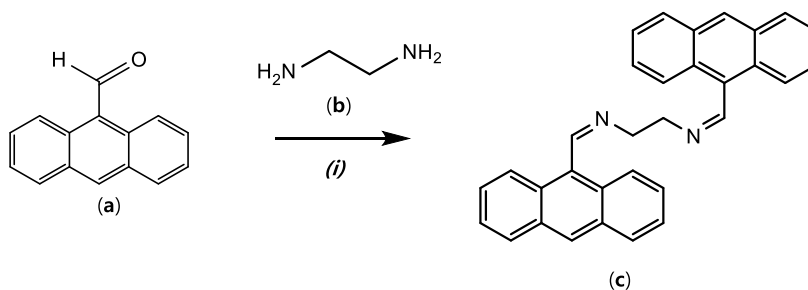
En este apartado se expone y discute la obtención de dos ligantes derivados del 9-antracencarboxaldehído y la etilendiamina. Son denominados en este trabajo como Antraxen (L1) y Antraxan (L2), así como de los complejos organometálicos de fórmula general *fac*-[ReX(CO)₃L] donde X = Cl y Br y L = L1 y L2. Cabe señalar que ambos ligantes han sido previamente descritos.⁶⁷ La obtención de los ligantes fue corroborada por p. f., IR en estado sólido y RMN de ¹H, ¹³C; adicionalmente, en este trabajo se les realizaron estudios de RMN de ¹H, ¹³C en dos dimensiones, así como su análisis estructural a partir de su estudio por difracción de rayos X de cristal único. Los cuatro complejos organometálicos también fueron caracterizados por espectrometría de masas y las espectroscopías de IR, RMN de ¹H, ¹³C de una y dos dimensiones, UV-Vis y por difracción de rayos X de cristal único.

5.1 Obtención y caracterización de los ligantes

5.1.1 Preparación y propiedades

5.1.1.1 Ligante Antraxen

La síntesis del ligante imínico Antraxen se ilustra en el Esquema 3.



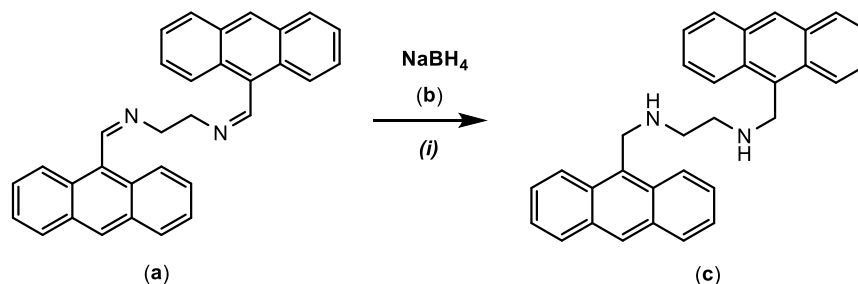
(i) 2:1, CHCl₃/MeOH, 3 h reflujo, 12 h agitación a t.a.

Esquema 3. Obtención del ligante Antraxen.

El primer paso consistió en una reacción de condensación entre el 9-antracencarbaldehído (a) y la etilendiamina (b) para la obtención de la base de Schiff (c). El ligante antraxen se obtuvo en un rendimiento del 90%, el cual presenta alta solubilidad en THF, cloroformo y CH₂Cl₂ e insolubilidad en hexano.

5.1.1.2 Reducción del ligante Antraxen

La reducción del enlace imínico se llevó a cabo como se ilustra en el Esquema 4:



(i) 1:4, CH₂Cl₂/MeOH, 12 h agitación a t.a.

Esquema 4. Obtención del ligante Antraxan.

Para llevar a cabo esta reacción, se utilizó el borohidruro de sodio (**b**) para reducir el doble enlace C=N del Antraxen (**a**), y así llevar a cabo la obtención de la amina secundaria Antraxan (**c**). Ésta se obtuvo en un rendimiento del 71% y es soluble en THF, cloroformo y CH₂Cl₂ e insoluble en hexano.

5.1.2 Caracterización de los ligantes

5.1.2.1 Espectrometría de masas

Los ligantes orgánicos sintetizados en este trabajo se analizaron por espectrometría de masas por medio de la técnica de bombardeo rápido de átomos positivo (Fast Atom Bombardment, FAB⁺), usando como matriz el alcohol nitrobenílico. En las Figuras 18 y 19 se presentan los espectros de masas de los ligantes Antraxen y Antraxan, respectivamente. En ambos espectros se observan los correspondientes iones moleculares [M]⁺, en el caso del Antraxen este fragmento es de m/z 437 y en un porcentaje de abundancia de 20, mientras que para Antraxan es de m/z 441 con una abundancia del 25. En cada uno se encontraron también otros picos para los cuales se proponen las estructuras mostradas en cada uno de los espectros.

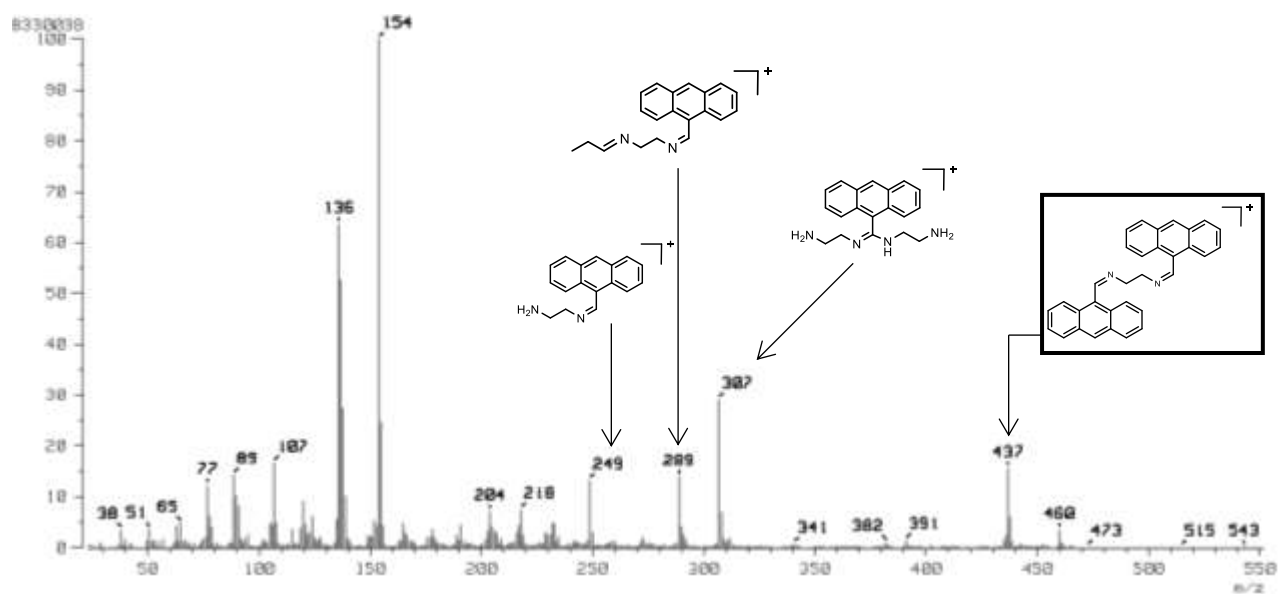


Figura 18. Espectro de masas-FAB⁺ para el ligante Antraxen.

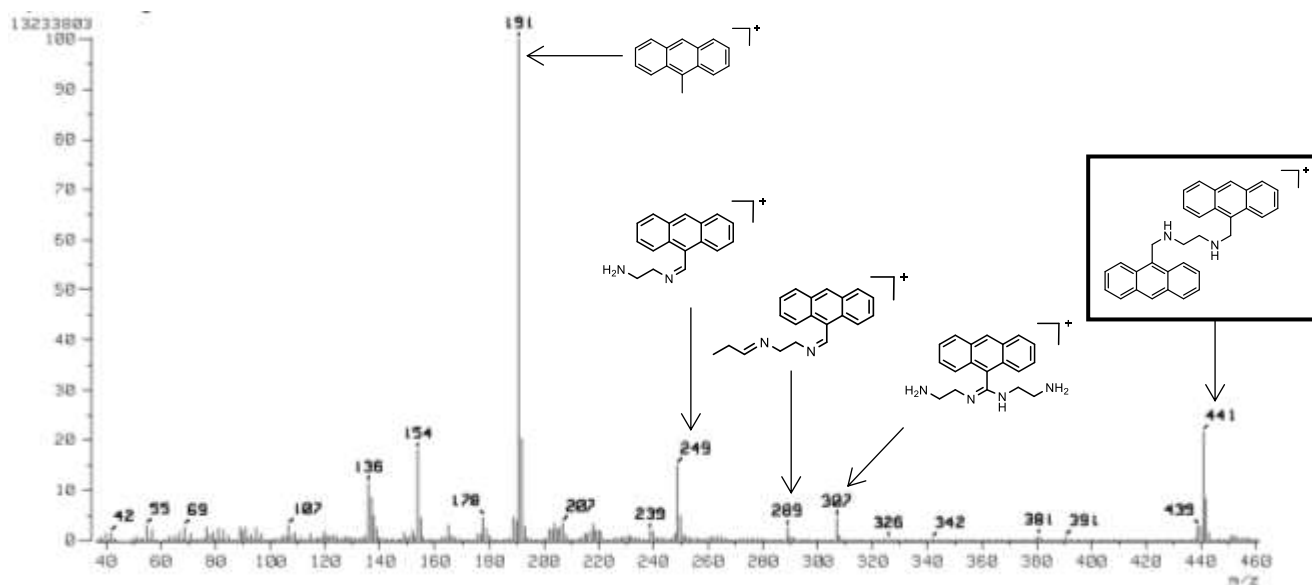


Figura 19. Espectro de masas-FAB⁺ para el ligante Antraxan.

5.1.2.2 Espectroscopía de infrarrojo

En la Figura 20 se presenta una comparación entre los espectros de IR de los ligantes Antraxen y Antraxan. En esta se observa que la banda de mayor interés en el espectro de Antraxen es la que se encuentra en 1638 cm^{-1} y que corresponde a la vibración de estiramiento del enlace imínico ($\text{C}=\text{N}$). Dicha banda se encuentra ausente en el espectro de Antraxan, como es de esperarse, debido a la reducción del enlace imínico. En este ligante existen otras bandas en la zona característica de N-H, las cuales suelen ser débiles y aparecen en el rango de $3500\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$.⁷¹ Por ello, en el espectro del Antraxan se observa una banda débil a 3344 cm^{-1} , aunque no se aprecia adecuadamente debido a la presencia de humedad en la muestra.⁶⁹

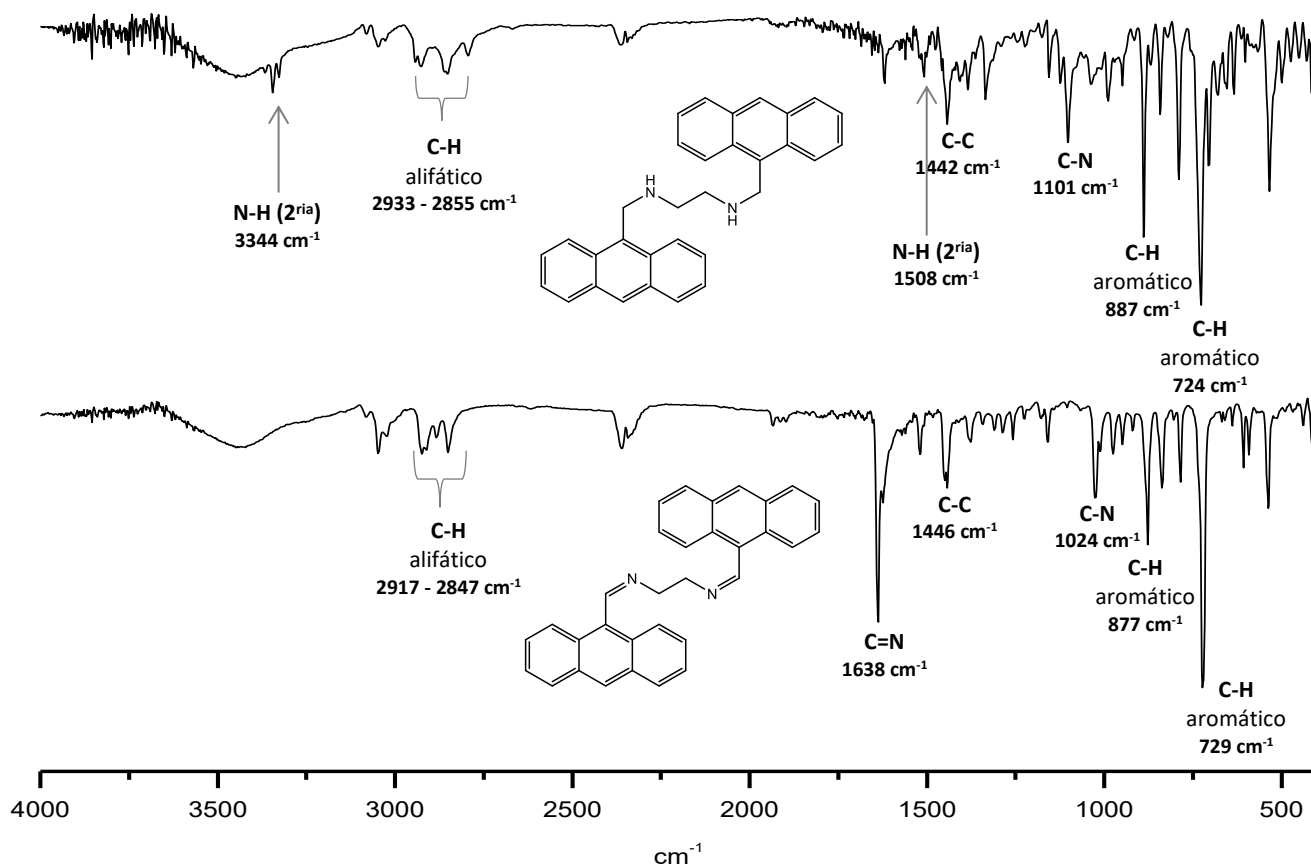


Figura 20. Comparativo entre los espectros de IR para el ligante imínico y su forma reducida, KBr.

⁷¹ Socrates, G., *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies*; John Wiley and sons, New York, **2004**, 4^{ta} Ed., 107, 159-165.

En las frecuencias de 1250-1020 cm^{-1} encontramos una banda mediana para la vibración C-N,⁷² encontrándose a 1024 cm^{-1} para el Antraxen y 1101 cm^{-1} para el Antraxan. Por otra parte, la vibración correspondiente al enlace C-C⁶⁹ aparece como bandas débiles en 1446 cm^{-1} y 1442 cm^{-1} , respectivamente. Los grupos metileno (CH_2)⁷¹ de la cadena espaciadora del ligante presentan dos tipos de vibraciones: una asimétrica y otra simétrica, que aparecen como un conjunto de bandas débiles que se encuentran respectivamente entre 2917 cm^{-1} y 2847 cm^{-1} para el Antraxen y entre 2933 cm^{-1} y 2855 cm^{-1} para el Antraxan. Finalmente, las vibraciones C-H del antraceno tienen la característica de presentarse como bandas de intensidad fuerte⁷³ en un intervalo de 900-690 cm^{-1} ,⁷¹ encontrando dos bandas con estas características en cada espectro, en el del Antraxen se localizan en 877 cm^{-1} y 729 cm^{-1} , mientras que para el Antraxan se encuentran en 887 cm^{-1} y 724 cm^{-1} .

Tabla 1. Vibraciones presentadas en los ligantes.

$\nu(\text{cm}^{-1})$	Grupo funcional	Intensidad	Vibración	Antraxen	Antraxan
1690-1640	C=N (imina)	Media	Deformación	1638(f)	-
3500-3300	N-H (amina 2°)	Débil	Extensión	-	3344(d)
1580-1490	N-H (amina 2°)	Débil	Deformación	-	1508(d)
1250-1020	C-N	Media-Fuerte	Extensión	1024(m)	1101(m)
1625-1430	C-C	Variable	Extensión	1446(d)	1442(d)
2926±10	CH_2 alifáticos	Débil	Extensión	2917(d)	2933(d)
			Asimétrica		
2853±10	CH_2 alifáticos	Débil	Extensión	2847(d)	2855(d)
			Simétrica		
900-690	C-H aromático	Fuerte	Fuera del plano	877(m), 729(f)	887(f), 724(f)

f= fuerte, m= mediana, d= débil

⁷² Silverstein, R.M.; Bassler, G.C.; Morrill, T.C., *Spectrometric Identification of Organic Compounds*; John Wiley and sons, New York, **1981**, 4^{ta} Ed., 83, 102.

⁷³ Singh, S.; Sandorfy, C. *Can. J. Chem.* **1969**, 47, 257.

5.1.2.3 Resonancia Magnética Nuclear

El análisis por esta espectroscopía ayudó a confirmar la obtención de los ligantes por medio de la obtención de espectros de ^1H y ^{13}C , los cuales fueron comparados con lo ya reportado,⁶⁷ aunque no se menciona la asignación puntual por lo que en este trabajo se les realizaron experimentos bidimensionales que ayudaron a dicha asignación. A continuación se presenta el análisis de cada uno de ellos.

Ligante Antraxen

El espectro de RMN de ^1H se ilustra en la Figura 21. Para simplificar, sólo se presentará el análisis de la mitad de la molécula debido a la simetría de la misma.

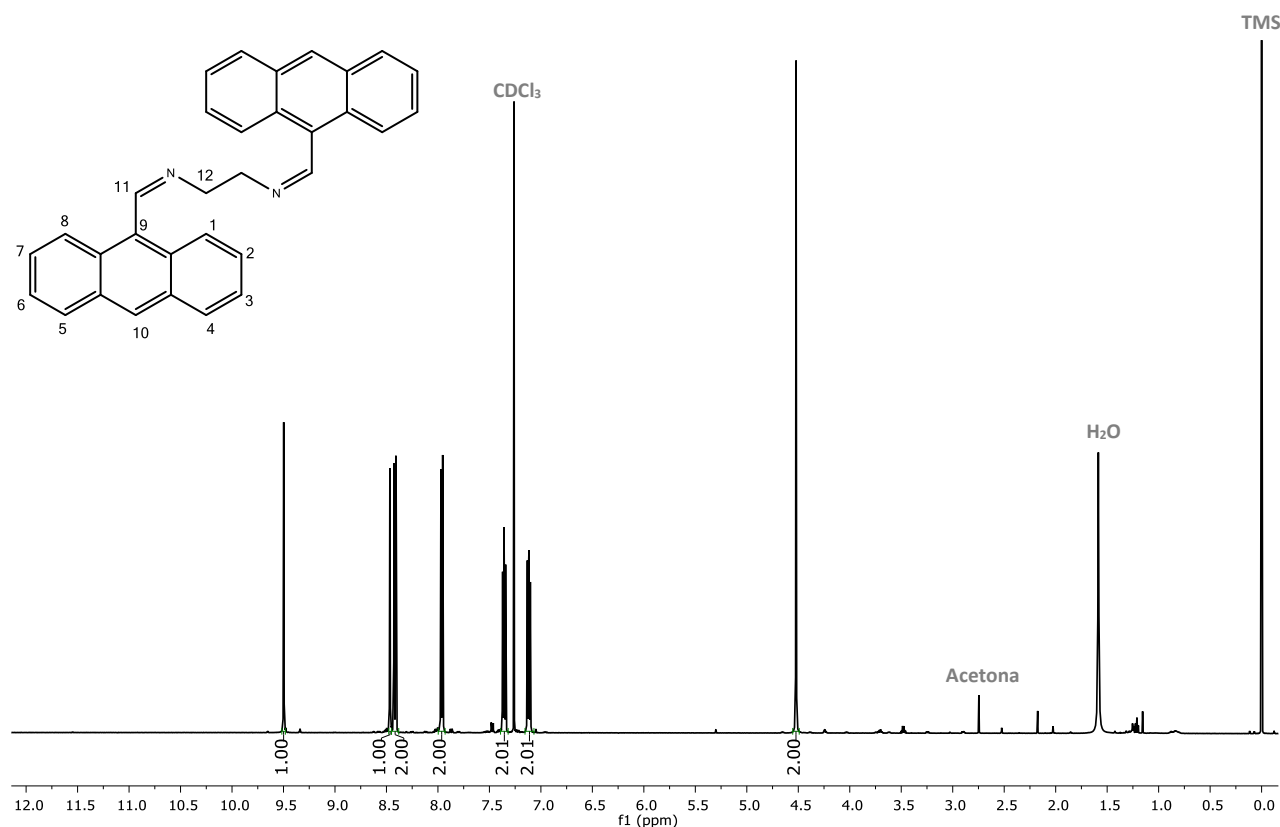


Figura 21. Espectro de RMN- ^1H del ligante Antraxen en CDCl_3 a 500 MHz.

En el espectro se observa que la señal a frecuencias más altas, en aproximadamente 9.489 ppm, es una señal simple que integra para un hidrógeno y que se asignó al H_{11} que se

encuentra unido al carbono del enlace imínico. La señal es simple debido a que no se acopla con ningún otro átomo de hidrógeno. A menores frecuencias, en el intervalo de 8.5 a 7.1 ppm, se presenta una serie de conjuntos de señales características de hidrógenos aromáticos pertenecientes al antraceno. Un acercamiento en dicha zona (Figura 22) mostró que en 8.467 ppm se encuentra una señal simple que integra para un solo hidrógeno y que pertenece al denotado como H₁₀. Este hidrógeno tampoco tiene acoplamientos por lo que se presenta como una señal simple.

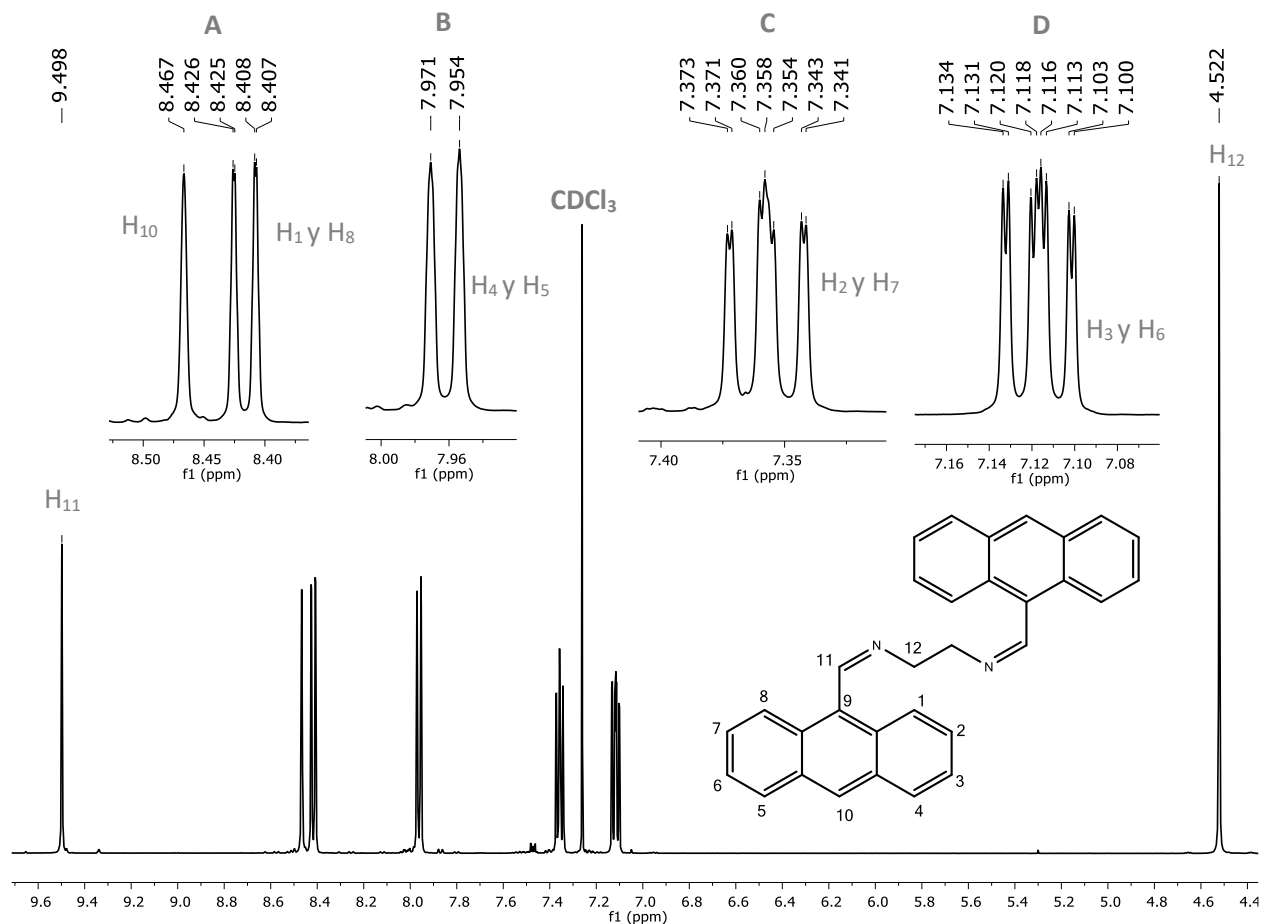


Figura 22. Ampliación del espectro de RMN-¹H del ligante Antraxen.

La señal en 8.416 ppm presenta una multiplicidad de doble de dobles (*dd*), integra para dos hidrógenos y se asigna para H₁ y H₈ del antraceno, debido a la equivalencia de dichos átomos. Las constantes de acoplamiento para dicha señal son de 8.5 Hz (³J_{H1-H2}; H₈-H₇) y de 1 Hz (⁴J_{H1-H3}; H₈-H₆). A continuación se observó una señal doble (*d*) localizada en 7.962 ppm, integra para dos hidrógenos y se asigna al H₄ y H₅. La constante de acoplamiento es de 8.5

Hz ($^3J_{H4-H3; H5-H6}$). A menores frecuencias, en 7.357 ppm se encuentra una señal que integra para dos átomos de hidrógeno, que se asigna a H₂ y H₇ debido a que son equivalentes. La señal presenta una multiplicidad de doble de doble de dobles (*ddd*) con constantes de acoplamiento de $^3J_{H2-H1; H7-H8} = 8.5$ Hz, $^3J_{H2-H3; H7-H6} = 6.5$ Hz y $^4J_{H2-H4; H7-H5} = 1$ Hz. Dicha multiplicidad es provocada por el acoplamiento de H₂ con los hidrógenos H₁, H₃ y H₄ y de H₇ con H₈, H₆ y H₅, respectivamente (Figura 22-C). El último conjunto de señales en esa zona se encuentra en 7.117 ppm. Esta señal también presenta una multiplicidad de doble de doble de dobles (*ddd*), integra para dos hidrógenos y se asigna a H₃ y H₆ dada su equivalencia (ver Figura 16-D). Sus constantes de acoplamiento son de $^3J_{H3-H2; H6-H7} = 8.5$ Hz, $^3J_{H3-H4; H6-H5} = 6.5$ Hz y $^4J_{H3-H1; H6-H8} = 1.5$ Hz. Por último, en 4.522 ppm se encuentra una señal simple que integra para dos átomos de hidrógeno y se asigna a los hidrógenos metilénicos de la cadena espaciadora entre los nitrógenos imínicos (H₁₂).

Otro núcleo que se analizó fue el de ^{13}C por medio de un experimento DEPT-Q que permite diferenciar a los carbonos primarios, secundarios, terciarios y cuaternarios (Figura 23). Éstos últimos se observan en fase negativa, lo que permite distinguirlos con respecto a los demás, como se observa en la Figura 23-A para los átomos de carbono C_{9a}, C_{4a} y C₉.

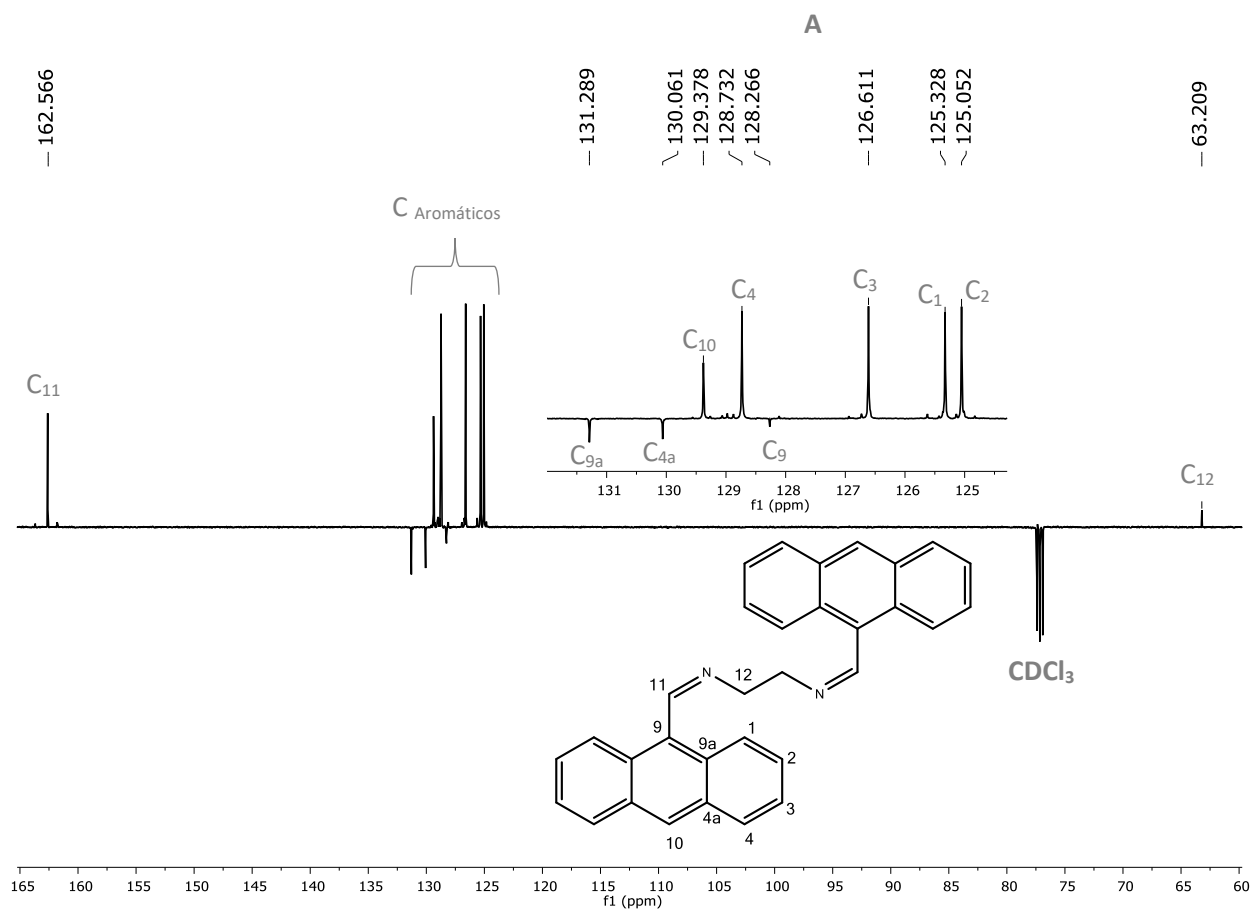


Figura 23. Espectro de RMN-¹³C DEPT-Q del ligante Antraxen en CDCl₃.

Con el fin de corroborar las asignaciones de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y ¹³C antes mencionadas se obtuvo el espectro de dos dimensiones heteronuclear HSQC (correlaciones H-C a un enlace). En la Figura 24 se muestra el espectro HSQC del ligante Antraxen, en el espectro es posible apreciar cada una de las correlaciones para el ligante imínico.

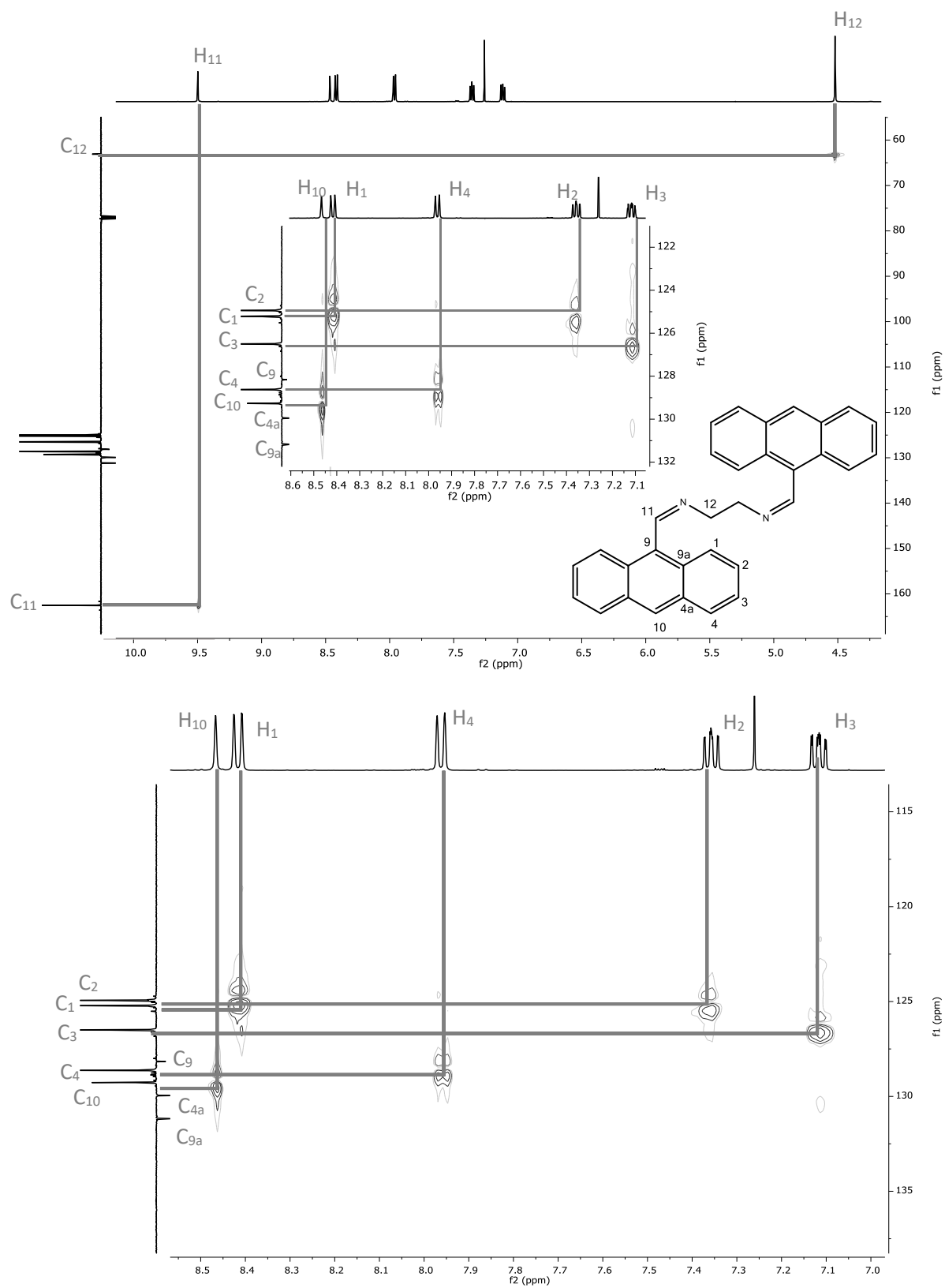


Figura 24. Espectro de RMN HSQC del ligante Antraxen con ampliación, en CDCl_3 .

Ligante Antraxan

En la Figura 25 se muestra el espectro de RMN de ^1H obtenido para el ligante Antraxan. En un acercamiento al espectro en la zona de aromáticos (Figura 26), se observa que la primera señal se encuentra en aproximadamente 8.393 ppm que integra para un hidrógeno y se asigna a H_{10} , debido a que no acopla con ningún otro hidrógeno. A una menor frecuencia se encuentran dos señales con una multiplicidad doble (*d*) en donde cada una integra para dos hidrógenos. La primera se encuentra en 8.295 ppm y se asigna para H_1 y H_8 , mientras que la segunda se localiza en 8.011 ppm y se asigna para H_4 y H_5 . Las constantes de acoplamiento para dichas señales son de $^3J_{\text{H1-H2}; \text{H8-H7}} = 9 \text{ Hz}$ y $^3J_{\text{H4-H3}; \text{H5-H6}} = 8 \text{ Hz}$, respectivamente. A frecuencias menores, en 7.429 ppm se encuentra una señal múltiple (*m*) que integra para cuatro átomos de hidrógeno, la cual se atribuye a los hidrógenos H_2 , H_3 , H_7 y H_6 .

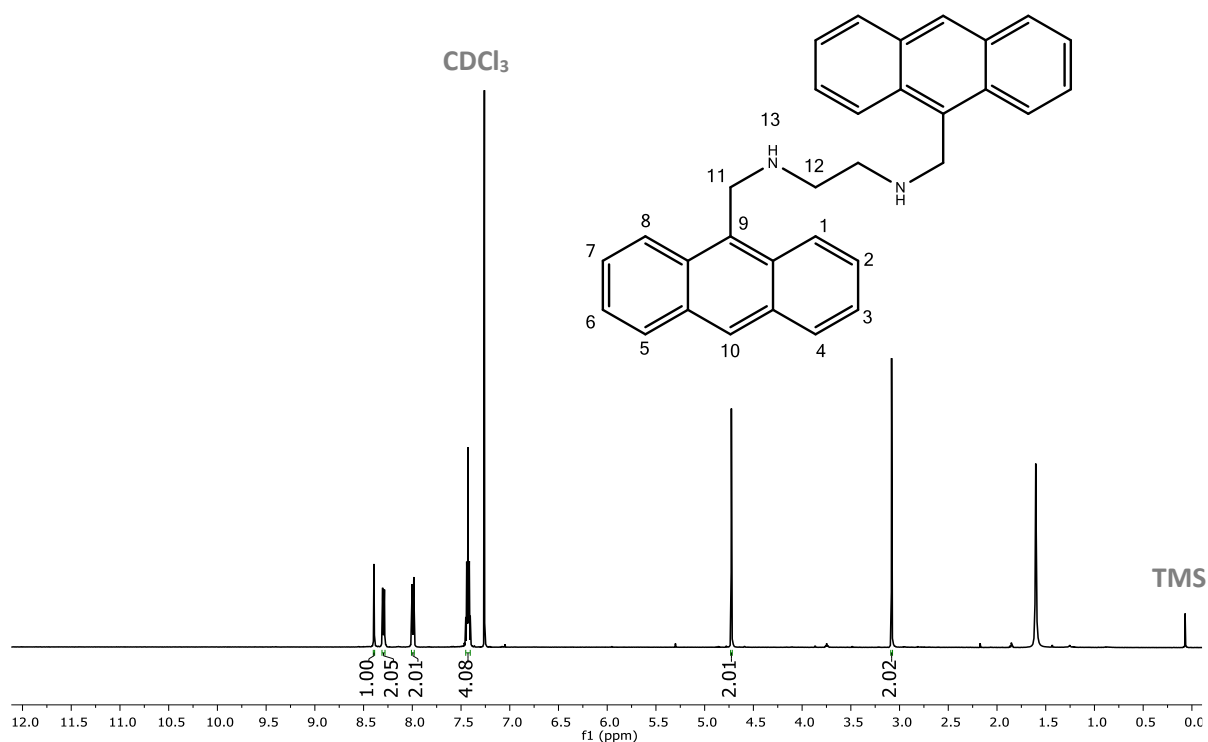


Figura 25. Espectro de RMN- ^1H del ligante Antraxan en CDCl_3 a 500 MHz.

A menor frecuencia se encuentran dos señales simples (*s*), donde cada una integra para un total de dos hidrógenos. La primera se localiza a un desplazamiento químico de 4.726

ppm, que se asigna a los hidrógenos (H_{11}) del carbono metilénico que se encuentra enlazado al carbono *ipso* del antraceno, mientras que la señal en 3.082 ppm corresponde al H_{12} . La señal esperada para un hidrógeno del grupo amina suele aparecer entre 0.5-5 ppm y tiene la característica de ser ancha y de poca intensidad.⁷⁴ Sin embargo, en el espectro no se alcanza a apreciar.

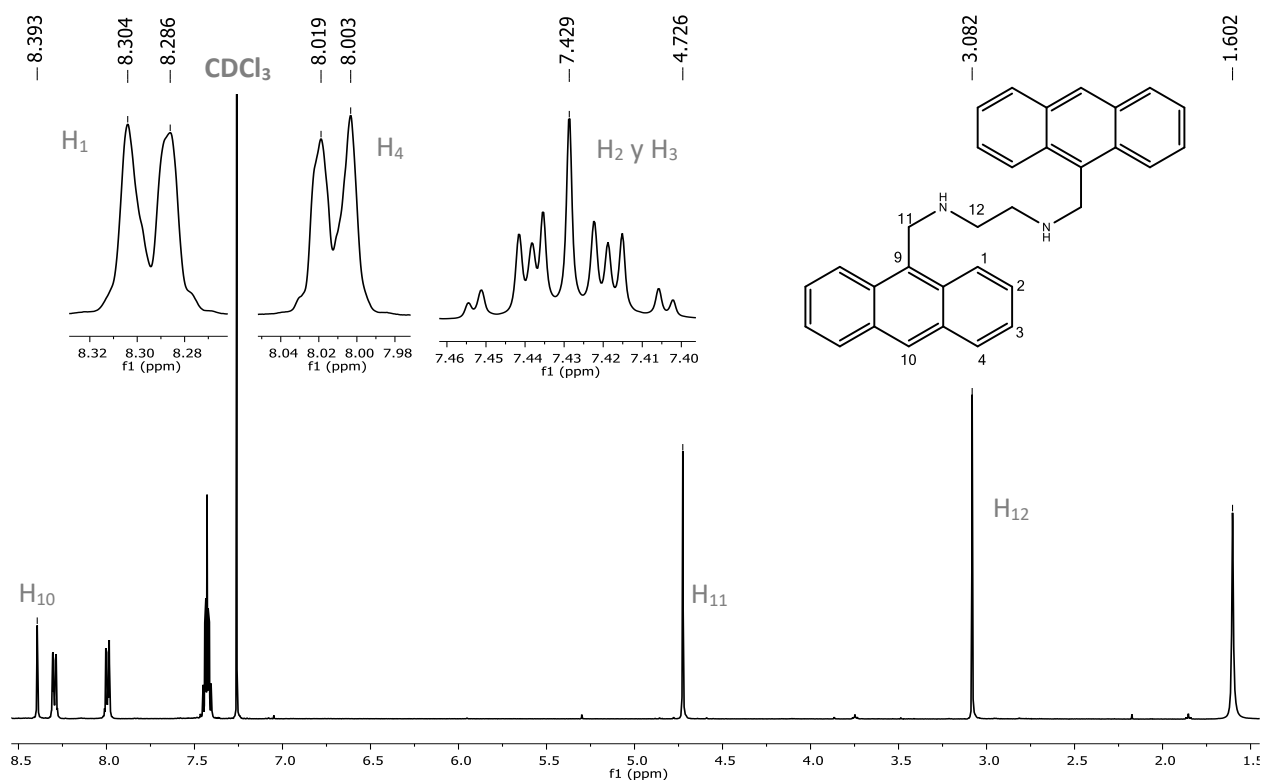


Figura 26. Ampliación del espectro de RMN- 1H del ligante Antraxan.

En el espectro de RMN de ^{13}C DEPT-Q (Figura 27) es posible apreciar las diez señales esperadas para los carbonos del ligante Antraxan. Nuevamente, las señales de los carbonos cuaternarios se observan en fase negativa, mientras que los carbonos restantes aparecen en fase positiva. En un acercamiento a la zona carbonos aromáticos (Figura 27-A), donde hay un total de ocho señales, donde los carbonos cuaternarios son los marcados como C_9 , C_{9a} y C_{4a} .

⁷⁴ Lambert, J. B., Mazzola, E. P., & Ridge, C. D. *Nuclear magnetic resonance spectroscopy: an introduction to principles, applications, and experimental methods*. Wiley. **2019**, pp. 75-76.

el resto de los carbonos se asignan con la ayuda del experimento de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (Figura 28).

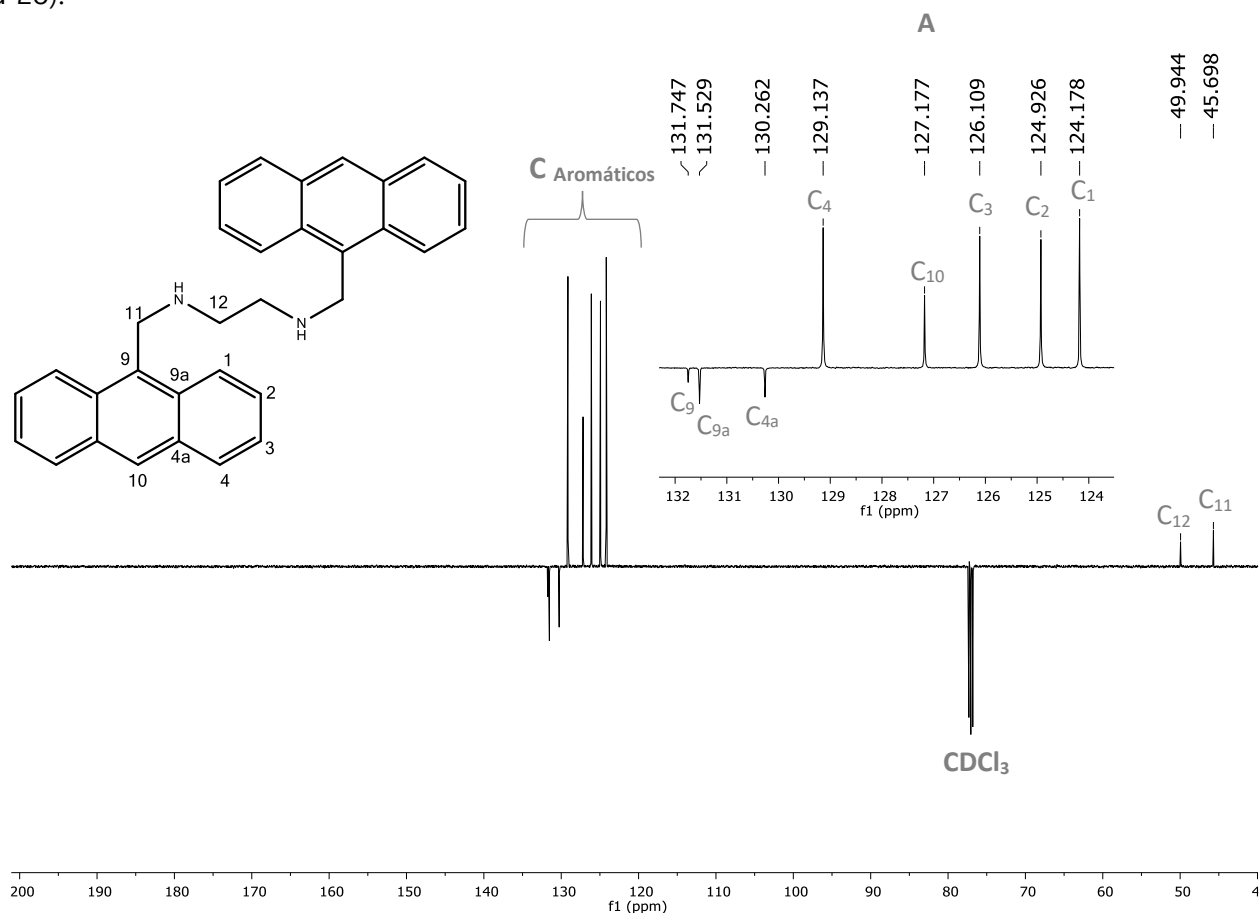


Figura 27. Espectro de RMN- ^{13}C DEPT-Q del ligante Antraxan en CDCl_3 .

Se llevó a cabo la corroboración de las asignaciones de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C al obtener el espectro de dos dimensiones heteronuclear HSQC. En la Figura 28 se muestra el espectro HSQC del ligante Antraxan, donde se aprecian cada una de las correlaciones para el ligante tipo amina secundaria.

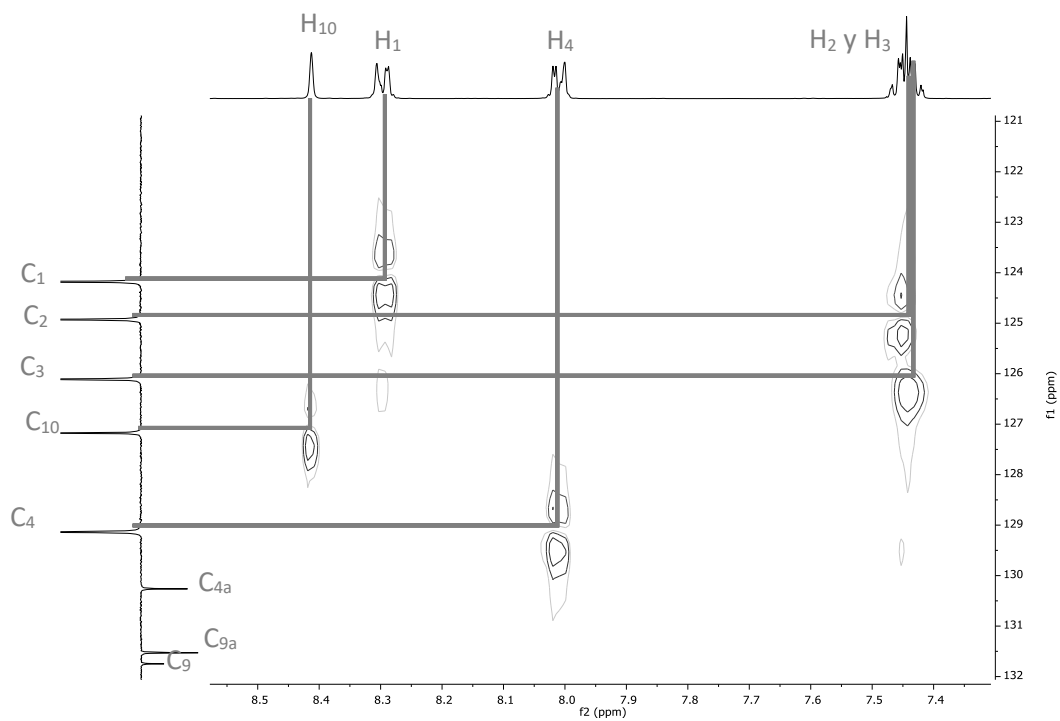
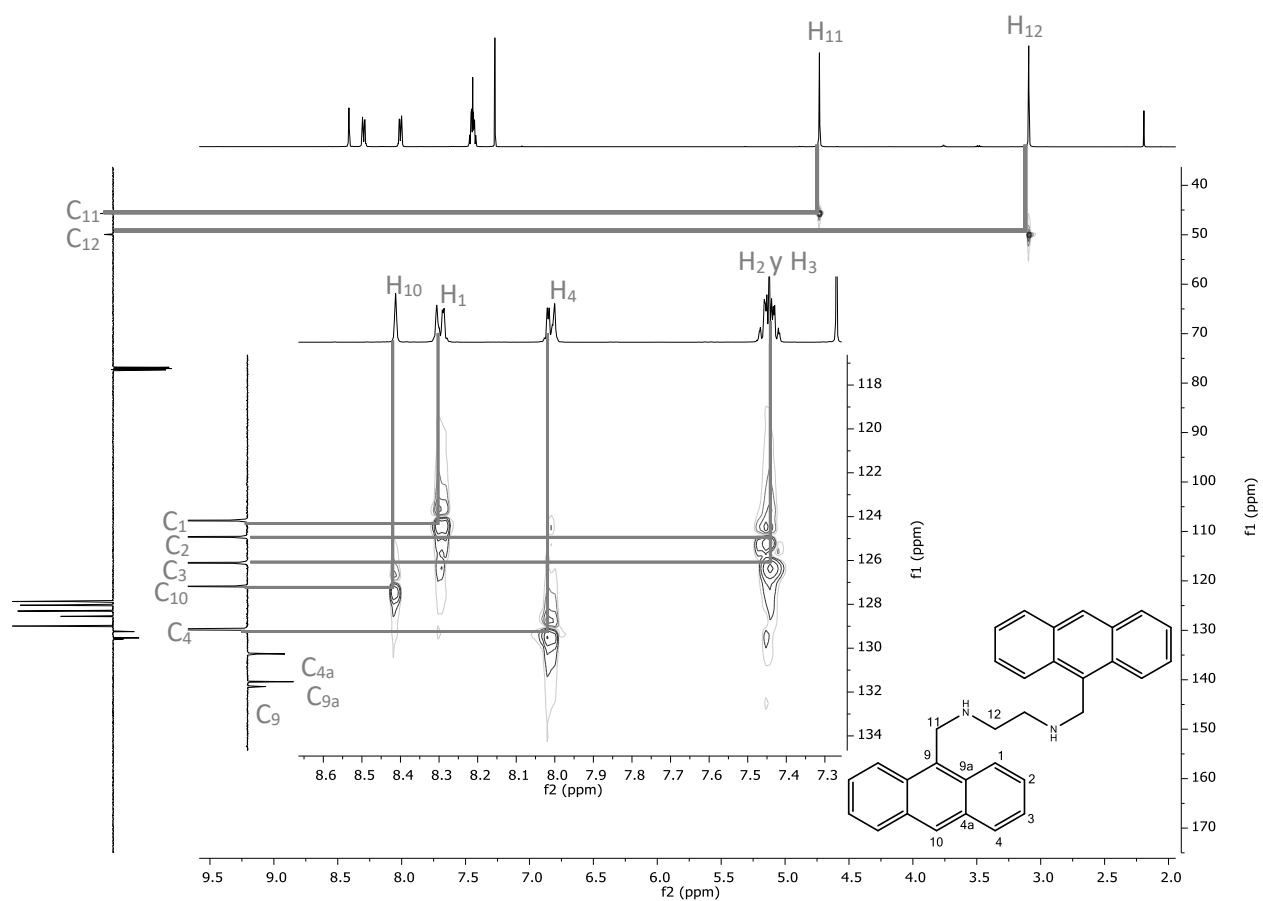


Figura 28. Espectro de RMN HSQC del ligante Anthracen en CDCl_3 .

5.1.2.4 Rayos X

La obtención de cristales adecuados de ambos ligantes, Antraxen y Antraxan, para su estudio por difracción de rayos X de cristal único fue a partir de una disolución saturada de cada uno de éstos en THF. Tras la evaporación lenta del disolvente por varios días se obtuvieron cristales en forma de placas aisladas en el fondo del vial, en el caso del Antraxen (Figura 29-A); mientras que para el Antraxan se obtuvieron cristales también en forma de placa pero aglomerados en forma de erizo (Figura 29-B).

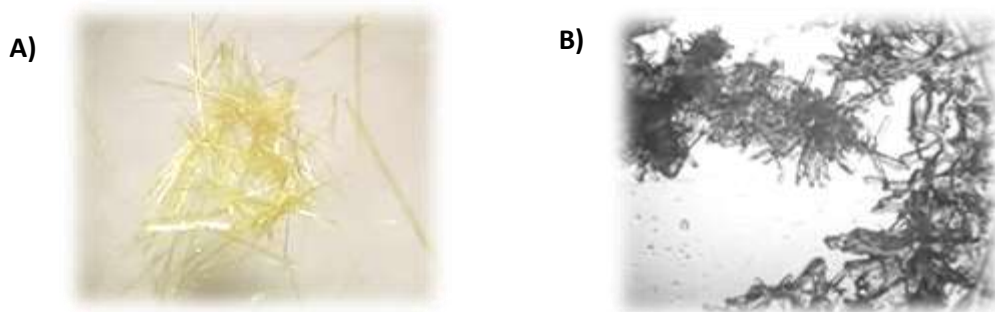


Figura 29. Forma de los cristales de los ligantes: A) Antraxen, B) Antraxan.

En la Figura 30 se presentan las celdas unitarias de ambos ligantes. En ella es posible notar que el ligante imínico Antraxen se empaqueta más eficientemente con respecto al Antraxan, alojando seis moléculas del ligante, mientras que Antraxan sólo aloja dos moléculas. El sistema cristalino de ambos ligantes es monoclinico, sin embargo sus grupos espaciales son diferentes, mientras que para Antraxen es $P2_1/n$, para Antraxan es $P2_1$. En el apéndice I se presentan los datos cristalográficos completos y de refinamiento para ambos ligantes.

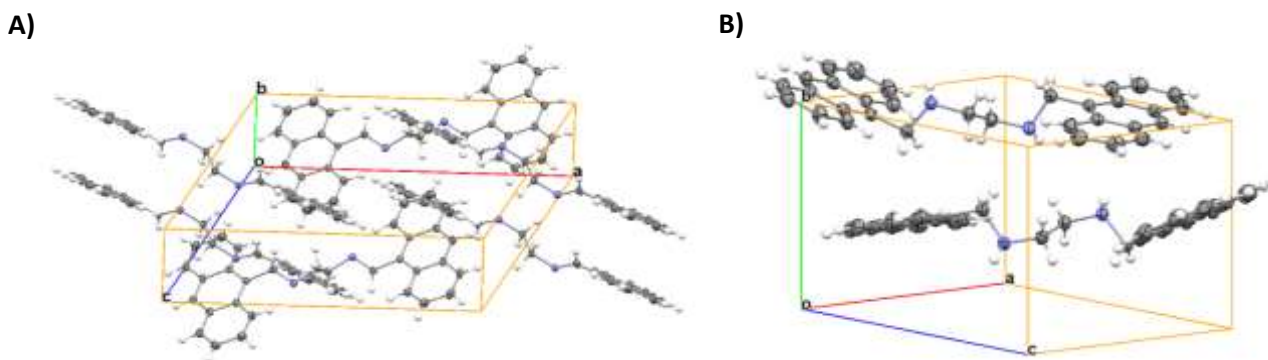


Figura 30. Celda unitaria de los ligantes: A) Antraxen, B) Antraxan.

En la Tabla 2 se presentan algunos datos selectos obtenidos a partir del análisis estructural de los ligantes. Un estudio en el programa Mercury⁷⁵ de la red cristalina del ligante imínico, Antraxen, mostró que sobre el eje b hay dos interacciones intermoleculares por puentes de hidrógeno aparentes del tipo C-H...N, éstas se dan entre el H enlazado al átomo de carbono de los grupos metilénicos y los átomos de nitrógeno de una molécula vecina (H16-N1) (Figura 31). Sin embargo, el valor de la distancia de la interacción fue de 2.720 Å, distancia igual a la suma de sus radios de Van der Waals⁷⁶ lo que indica que el traslape es nulo y que más bien esta interacción se debe a un fenómeno de contacto de empaquetamiento. En el ligante reducido Antraxan, las interacciones encontradas se muestran en la Figura 32. En este caso los contactos encontrados son del tipo N-H...C, a partir de los valores de las interacciones se nota que están muy cercanas a la suma de radios de Van der Waals al igual que en el ligante imínico por lo que se concluye que sólo son contactos de empaquetamiento.

Tabla 2. Comparativo entre cristales de los ligantes

Compuesto	Enlaces importantes	Longitud [Å]
Antraxen	Imina (C=N)	1.2639(15)
Antraxan	Amina (C-NH)	1.464(3)

⁷⁵ <https://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/csd-system/components/mercury/>

⁷⁶ Batsanov, S. S. *Inorg. Mater.* **2001**, 37, 871.

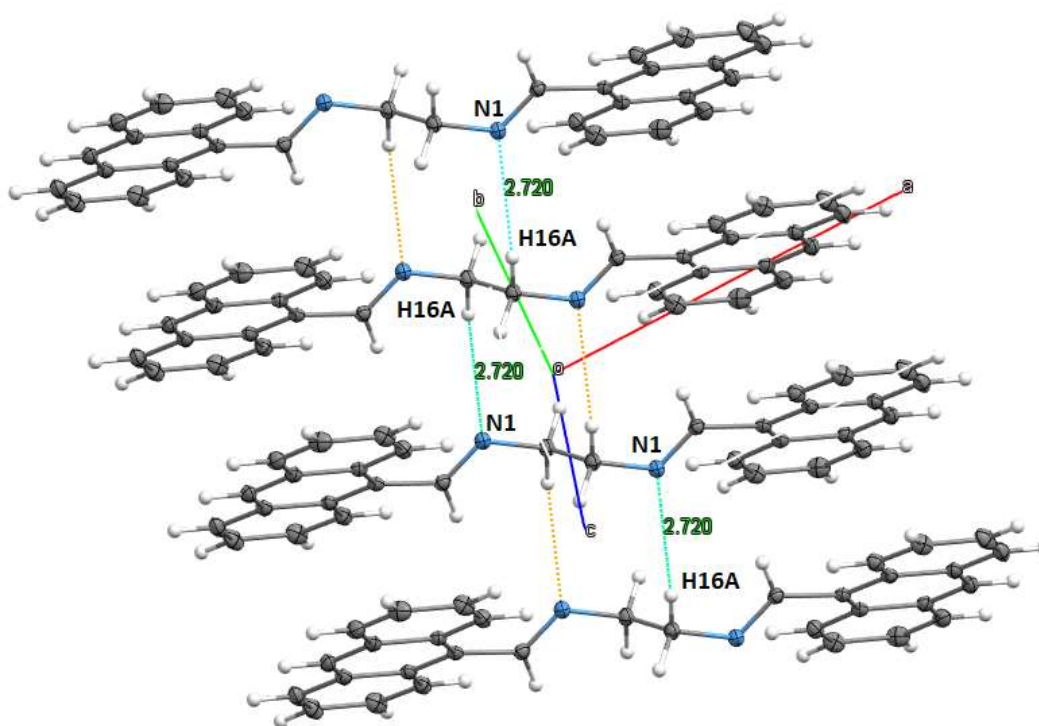


Figura 31. Interacciones aparentes presentes en la red cristalina del ligante imínico Antraxen.

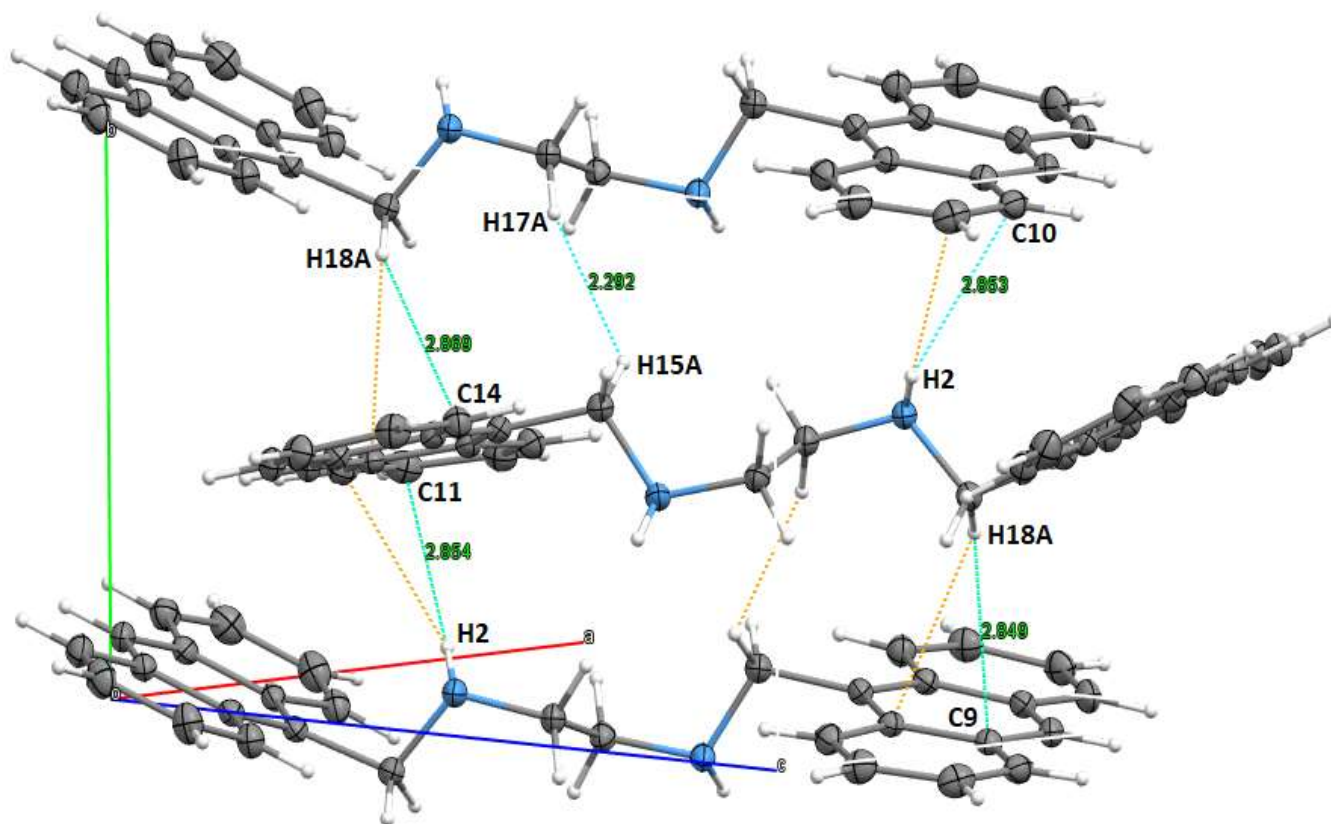


Figura 32. Interacciones aparentes presentes en el ligante Antraxan a lo largo del eje b.

Una notable diferencia entre ambos ligantes, son los ángulos de torsión de los átomos que unen la parte aromática en cada molécula (Figura 33, Tabla 3). Al comparar ambas estructuras es notable como el Antraxen presenta una planaridad importante con un una torsión discreta entre los antracenos, mientras que en el Antraxan esa parte de la molécula presenta una importante torsión debido a la pérdida del doble enlace imínico.

Tabla 3. Ángulos encontrados en la cadena media de los ligantes

Compuesto	Átomos	Ángulo de torsión
Antraxen	C1-C15-N1-C16	-179.0(1)
	N1-C16-C16'-N1'	180.00(9)
	C16'-N1'-C15'-C1'	179.0(1)
Antraxan	C1-C15-N1-C16	-179.8(2)
	N1-C16-C17-N2	177.1(2)
	C17-N2-C18-C19	-170.1(2)

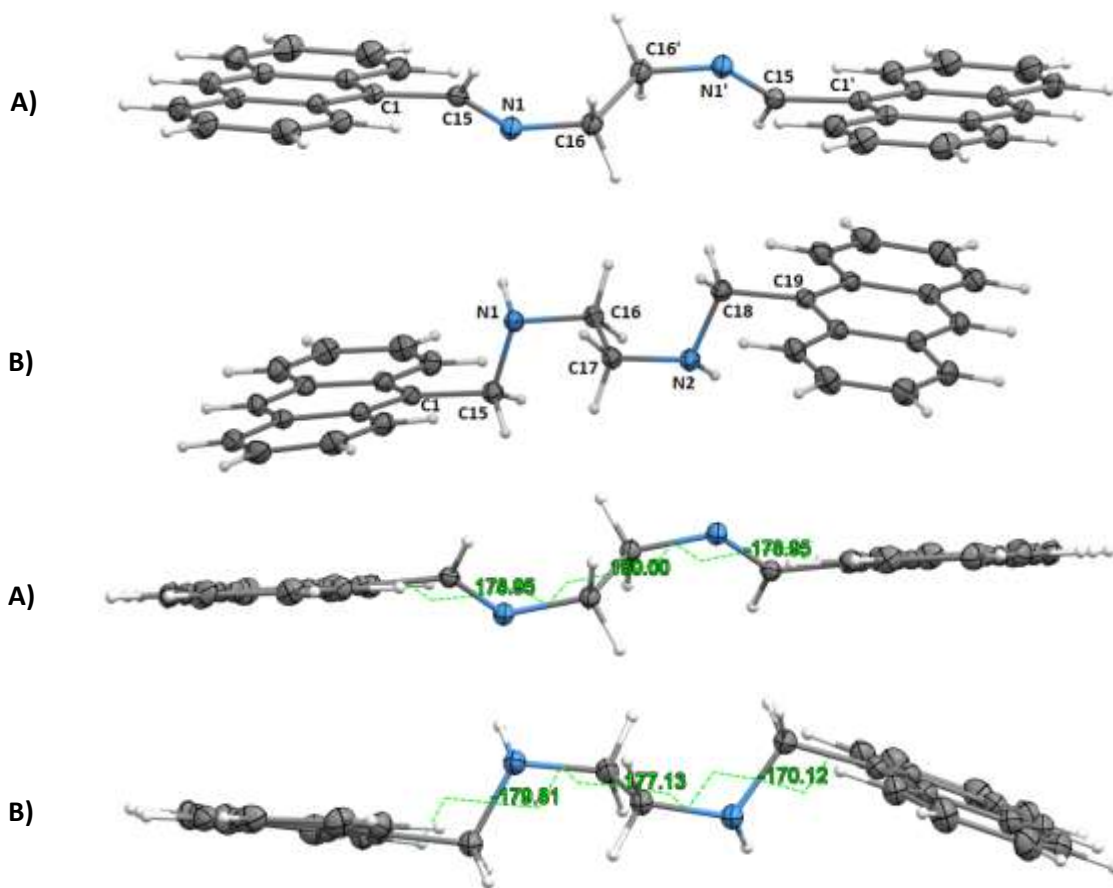


Figura 33. Comparación gráfica entre la torsión de las cadenas alifáticas de los ligantes:

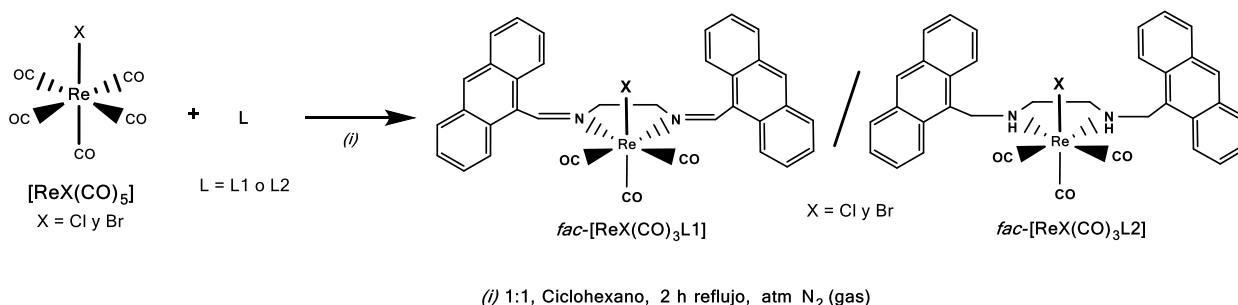
A) Antraxen, B) Antraxan.

5.2 Obtención y caracterización de los compuestos organometálicos

Cuatro complejos organometálicos de fórmula general *fac*-[ReX(CO)₃L] fueron obtenidos como se muestra en el Esquema 5. Los productos obtenidos son sólidos microcristalinos ligeramente amarillos cuando el ligante es una base de Schiff, mientras que cuando contienen el ligante reducido la coloración del producto fue blanca. Los cuatro complejos fueron estables tanto a la oxidación como a la descomposición térmica (temperatura ambiente) en estado sólido, mientras que en disolución utilizando disolventes clorados (CHCl₃ y CH₂Cl₂) descomponen después de varias semanas para generar productos no identificados. Los cuatro complejos fueron insolubles en hexano.

5.2.1 Preparación y propiedades

La síntesis general de los compuestos organometálicos se presenta en el siguiente esquema:



Esquema 5. Obtención de compuestos organometálicos de renio(I).

Los complejos fueron obtenidos en rendimientos del 75 al 87% y en las condiciones mostradas en el esquema anterior donde se hizo reaccionar el renio halopentacarbonilado con el ligante correspondiente en una relación equimolar, en reflujo de ciclohexano y bajo atmósfera de nitrógeno.

Los cuatro complejos fueron obtenidos a partir de una reacción de sustitución donde dos grupos carbonilo de las posiciones ecuatoriales son sustituidos por los nitrógenos del ligante entrante, las posiciones axiales están ocupadas por el correspondiente halógeno y el carbonilo *trans* a él. Dicha sustitución se lleva a cabo selectivamente sobre los carbonilos de la posición ecuatorial debido a que su labilización está favorecida por el efecto *trans* que están ejerciéndose entre sí los carbonilos, aunado al efecto *cis* por el correspondiente

halógeno, en el precursor metálico. La configuración *fac* fue la obtenida en los cuatro productos de sustitución. Los cuatro complejos son de bajo espín y cumplen la regla de los 18 electrones.

5.2.2 Caracterización de los compuestos organometálicos

5.2.2.1 Espectrometría de masas

Los compuestos organometálicos sintetizados se analizaron por espectrometría de masas por medio de la técnica de bombardeo rápido de átomos positivo (Fast Atom Bombardment, FAB⁺), usando como matriz el alcohol nitrobencílico. Los iones moleculares [M]⁺ para los complejos de renio (**1**) – (**4**) fueron observados como picos de muy baja intensidad aunque perceptible. El patrón isotópico característico ¹⁸⁵Re 37.4%, ¹⁸⁷Re 62.6% hizo posible la identificación de los fragmentos con la presencia del renio.

En el caso del complejo *fac*-[ReBr(CO)₃Antraxen] (**1**) se observa el ion molecular [M]⁺ en 786 m/z (Figura 34), mientras que para el complejo con el ligante reducido, *fac*-[ReBr(CO)₃Antraxan] (**2**), el [M]⁺ se distingue en 790 m/z (Figura 35).

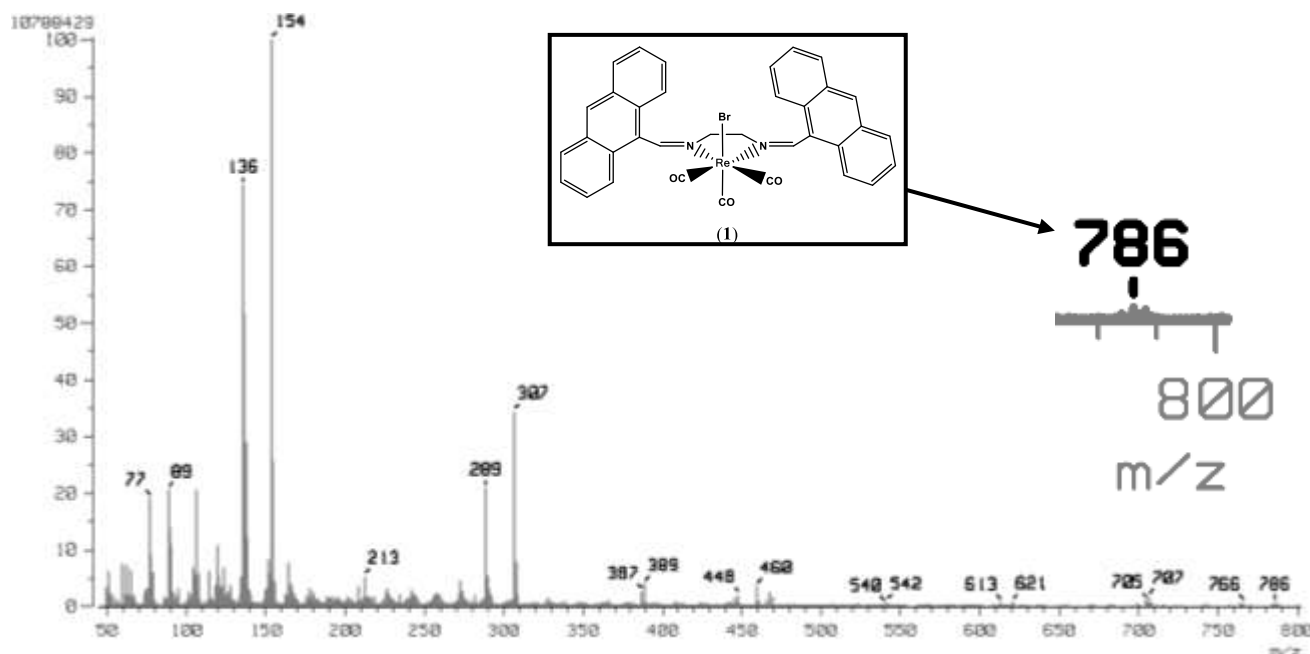


Figura 34. Espectro de masas-FAB⁺ para el complejo *fac*-[ReBr(CO)₃Antraxen] (**1**).

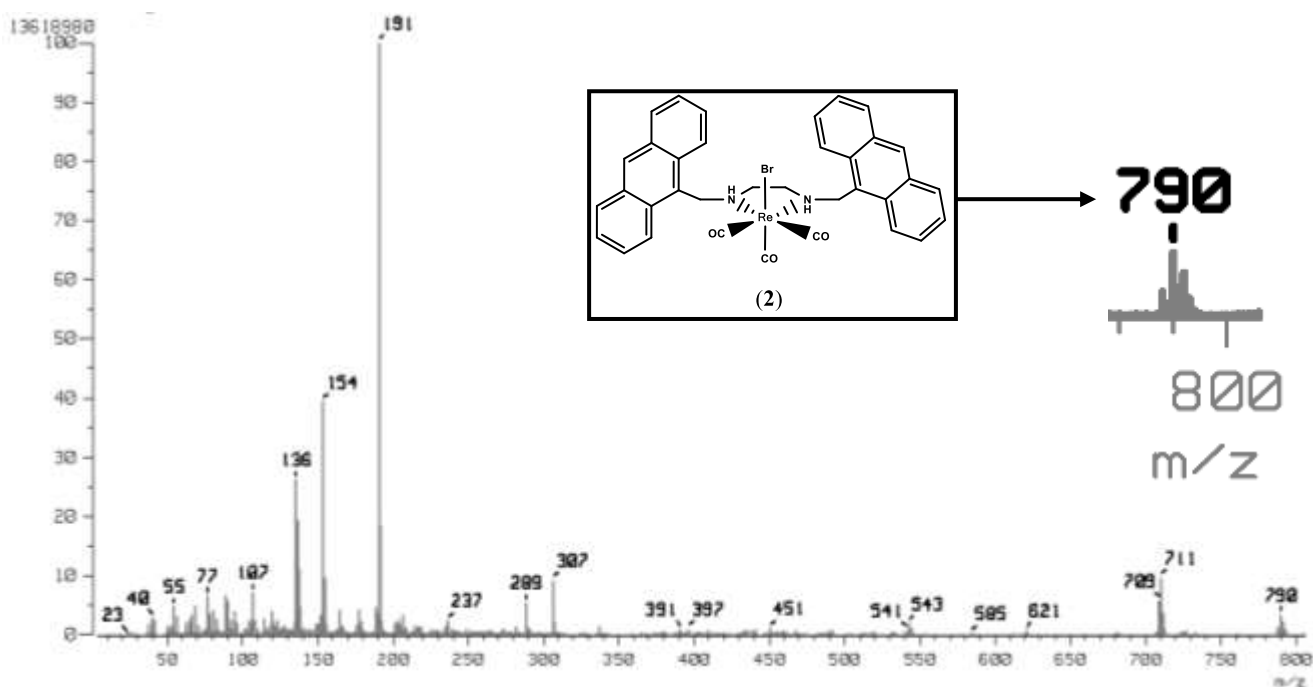


Figura 35. Espectro de masas-FAB⁺ para el complejo *fac*-[ReBr(CO)₃Antraxan] (2).

Para los complejos de renio *fac*-[ReCl(CO)₃L] donde L = Antraxen y Antraxan los correspondientes iones moleculares [M]⁺ se detectaron con una intensidad baja en 742 m/z (Figura 36) y en 746 m/z (Figura 37), respectivamente.

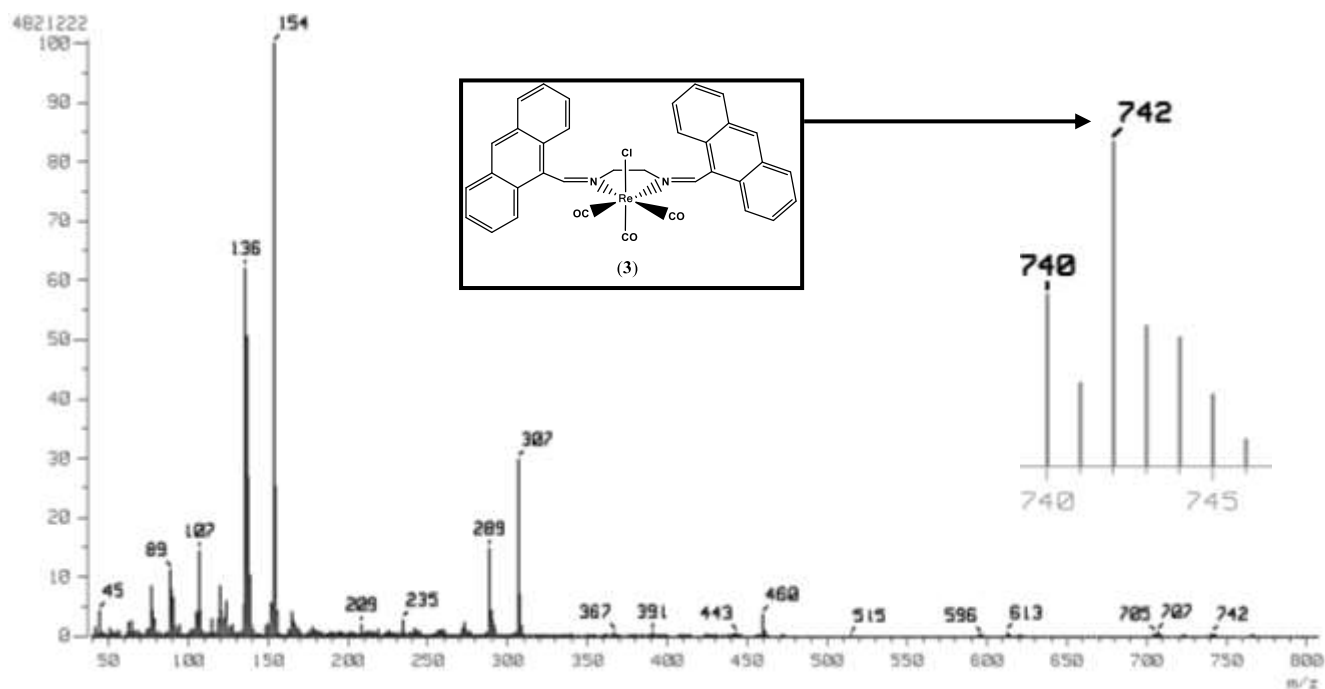


Figura 36. Espectro de masas-FAB⁺ para el complejo *fac*-[ReCl(CO)₃Antraxen] (3).

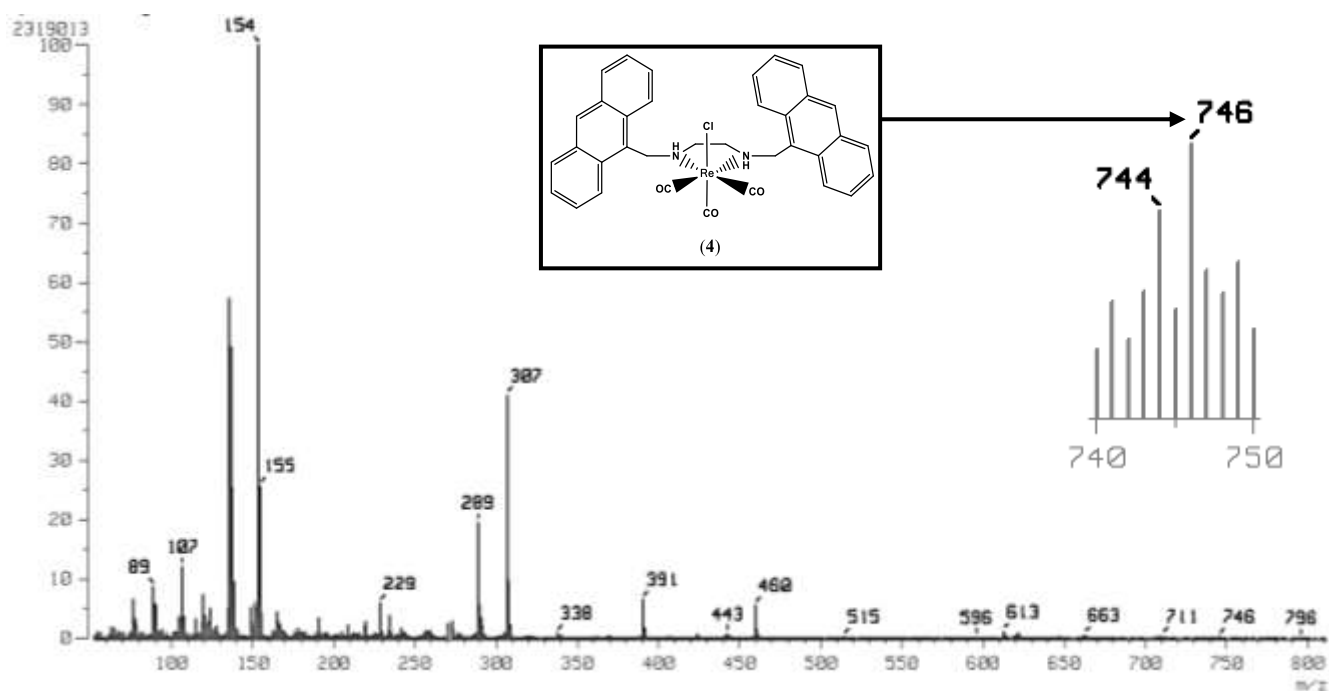


Figura 37. Espectro de masas-FAB⁺ para el complejo *fac*-[ReCl(CO)₃Antraxan] (4).

En general, se observa que la primera fragmentación que se lleva a cabo es por parte del correspondiente halógeno en cada uno de los complejos (ver Tabla 4). Sólo en el compuesto (1) se observa el fragmento donde se han perdido, además del bromo, los tres ligantes carbonilo.

Tabla 4. Datos de espectrometría de masas de los complejos organometálicos (1) – (4).

<i>Fac</i> -[ReBr(CO) ₃ Antraxen] (1)			<i>Fac</i> -[ReBr(CO) ₃ Antraxan] (2)		
Ion observado	m/z	Fracción perdida	Ion observado	m/z	Fracción perdida
[ReBr(CO) ₃ (C ₃₂ H ₂₄ N ₂)]	786	-	[ReBr(CO) ₃ (C ₃₂ H ₂₈ N ₂)]	790	-
[Re(CO) ₃ (C ₃₂ H ₂₄ N ₂)] ⁺	707	Br	[Re(CO) ₃ (C ₃₂ H ₂₈ N ₂)] ⁺	711	Br
[Re(C ₃₂ H ₂₄ N ₂)] ⁺	621	Br, 3 CO	-	-	-
<i>fac</i> -[ReCl(CO) ₃ Antraxen] (3)			<i>fac</i> -[ReCl(CO) ₃ Antraxan] (4)		
Ion observado	m/z	Fracción perdida	Ion observado	m/z	Fracción perdida
[ReCl(CO) ₃ (C ₃₂ H ₂₄ N ₂)]	742	-	[ReCl(CO) ₃ (C ₃₂ H ₂₈ N ₂)]	746	-
[Re(CO) ₃ (C ₃₂ H ₂₄ N ₂)] ⁺	707	Cl	[Re(CO) ₃ (C ₃₂ H ₂₈ N ₂)] ⁺	711	Cl

5.2.2.2 Espectroscopía de infrarrojo

Los espectros de infrarrojo de todos los compuestos se obtuvieron en pastillas de KBr y en disolución de CH_2Cl_2 (Figura 38 - Figura 40). Los espectros de los cuatro compuestos resultaron semejantes en la región de carbonilos metálicos, que va de 2200 a 1700 cm^{-1} . Un comportamiento generalizado que se observó en el patrón de bandas, es que en estado sólido se alcanzan a distinguir cuatro de intensidad fuerte, mientras que en disolución se distinguen sólo tres, un comportamiento normal debido al diferente número de grados de libertad de los compuestos en estado sólido y en disolución y, además de la diferencia tanto en la naturaleza como en la magnitud de las diversas fuerzas intermoleculares presentes en ambos estados de agregación. Las bandas en estado sólido aparecen a menor frecuencia respecto a las bandas observadas en disolución, esto muy posiblemente porque en disolución las interacciones intermoleculares son más débiles que en estado sólido.

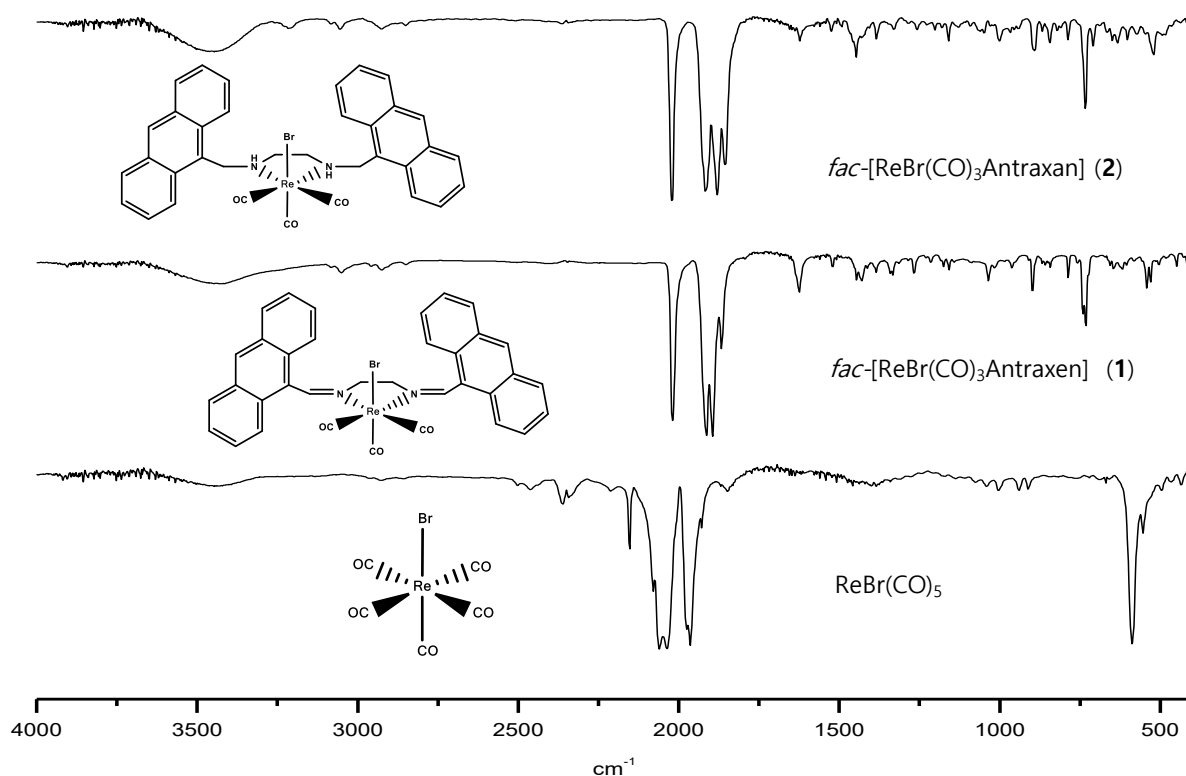


Figura 38. Comparación entre los espectros de IR de los complejos (1) y (2) y su precursor metálico $\text{ReBr}(\text{CO})_5$, pastilla de KBr.

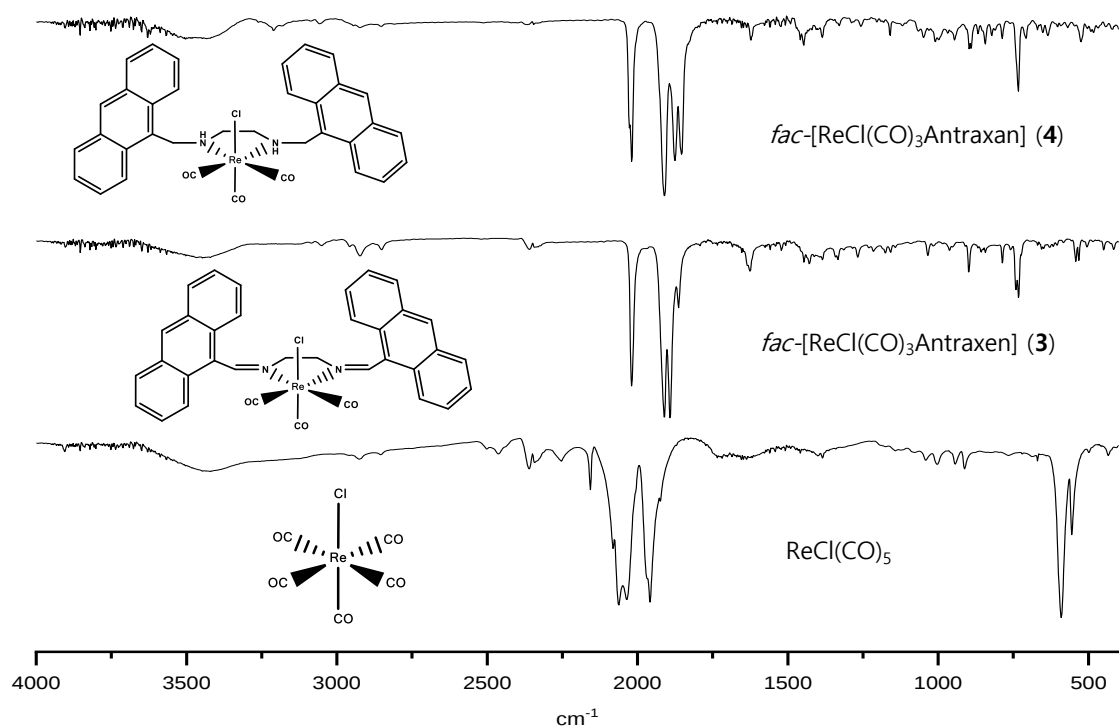


Figura 39. Comparativo entre los espectros de IR de los complejos (3) y (4) y su precursor metálico $\text{ReCl}(\text{CO})_5$, pastilla de KBr.

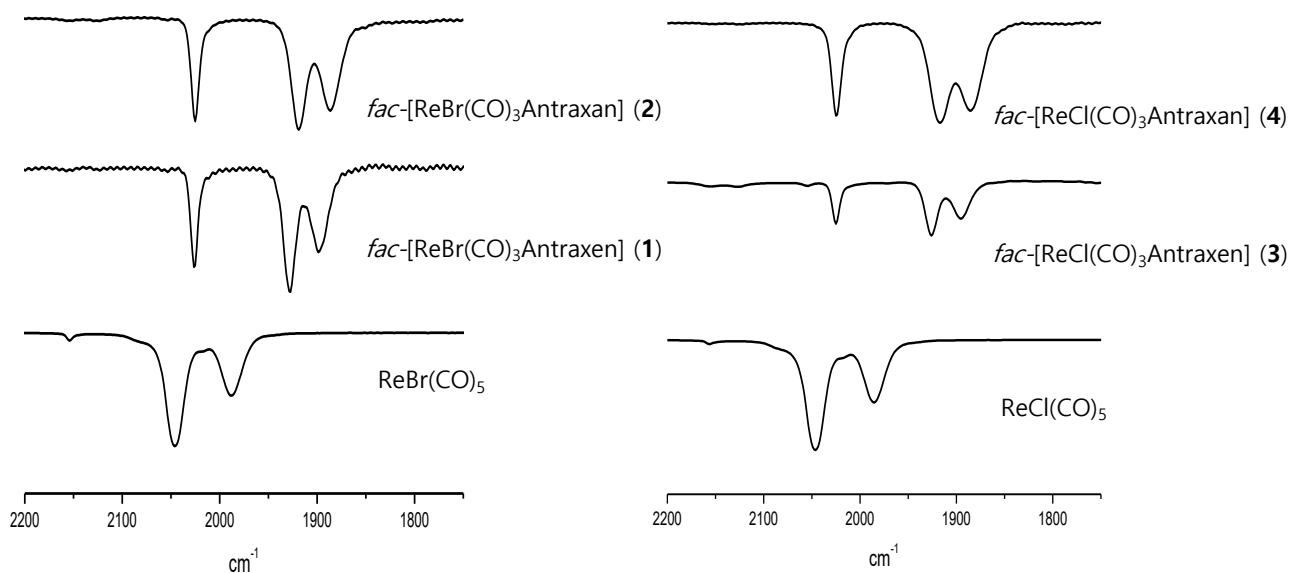


Figura 40. Comparativo entre los espectros de IR de los complejos (1) – (4) contra su precursor metálico, CH_2Cl_2 .

El patrón de bandas que se aprecia en los espectros se asignó a complejos mononucleares con tres grupos carbonilo terminales en disposición facial (*fac*) con un grupo puntual de simetría C_s y con modos de vibración $2A' + A''$.⁷⁷

Los datos espectroscópicos obtenidos de los cuatro complejos junto con los del respectivo precursor metálico se recopilan en la Tabla 5. A partir de estos datos, así como por los correspondientes espectros es posible apreciar que todas las bandas de los complejos, con respecto a su precursor, aparecen a menor número de onda debido al mayor efecto de retrocoordinación que está presente en todos ellos, ya que al tener ligantes donadores de densidad provocan una mayor retrodonación.

Conjuntamente se observa que en los complejos (1) y (3) existe un ambiente electrónico semejante, a partir del desplazamiento de sus bandas. De la misma forma, entre los complejos (2) y (4) se observa que la densidad electrónica alrededor del renio es símil. Sin embargo, entre ambos pares es posible notar cierta diferencia en el desplazamiento de sus bandas, mientras que en los complejos (1) y (3) éstas aparecen a mayores frecuencias, las del segundo par [(2) y (4)] se localizan a menores cm^{-1} . Dicho comportamiento se atribuye, principalmente, al cambio en la hibridación del átomo de nitrógeno del ligante, ya que el nitrógeno con hibridación sp^3 de la amina secundaria dona más densidad electrónica al centro metálico produciendo un mayor efecto de retrocoordinación sobre los grupos carbonilo, con respecto al nitrógeno sp^2 del ligante tipo base de Schiff. Es notorio como el halógeno no contribuye en el cambio en el ambiente electrónico alrededor del renio.

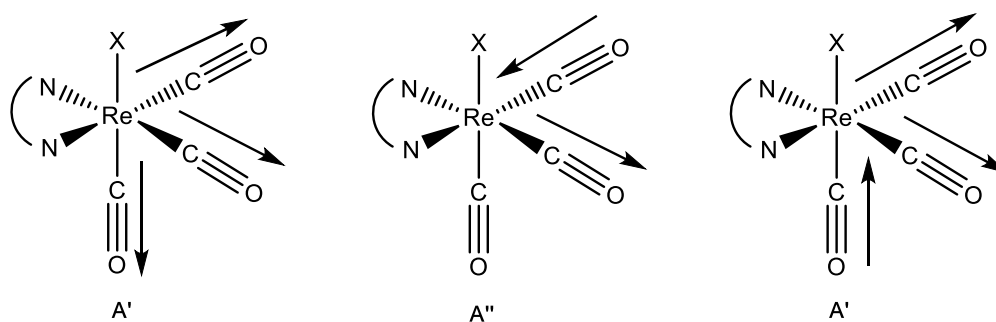
Tabla 5. Datos espectroscópicos de IR en sólido y disolución de los complejos (1) – (4).

Complejo	$\nu\text{CO (cm}^{-1}\text{)}$ KBr				$\nu\text{CO (cm}^{-1}\text{)}$ CH_2Cl_2		
ReBr(CO)_5	2153(f)	2046(f)	1970(f)	-	2154(d)	2046(f)	1988(f)
<i>fac</i> -[$\text{ReBr(CO)}_3\text{Antraxen}$] (1)	2018(f)	1913(f)	1894(f)	1866(h)	2026(f)	1927(f)	1897(f)
<i>fac</i> -[$\text{ReBr(CO)}_3\text{Antraxan}$] (2)	2021(f)	1917(f)	1879(f)	1854(f)	2025(f)	1918(f)	1886(f)
ReCl(CO)_5	2156(f)	2045(f)	1961(f)	-	2155(d)	2046(f)	1985(f)
<i>fac</i> -[$\text{ReCl(CO)}_3\text{Antraxen}$] (3)	2019(f)	1910(f)	1891(f)	1863(h)	2025(f)	1925(f)	1895(f)
<i>fac</i> -[$\text{ReCl(CO)}_3\text{Antraxan}$] (4)	2021(f)	1911(f)	1874(f)	1853(f)	2024(f)	1916(f)	1885(f)

f= fuerte, h= hombro, d= débil

⁷⁷ Ault, B. S.; Becker, T. M.; Li, G. Q.; Orchin, M. *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.* **2004**, 60, 2567.

Como ya se dijo, a todos los complejos se les asignó un grupo puntual de simetría C_s con modos de vibración $2A' + A''$. La banda a mayor frecuencia corresponde a uno de los modos vibracionales A' y proviene de la vibración de estiramiento de los tres carbonilos en fase, mientras que la banda central corresponde al modo vibracional A'' , el cual proviene de la vibración asimétrica de los carbonilos ecuatoriales, mientras que la banda a menor frecuencia corresponde al otro modo vibracional A' , ocasionada por la vibración simétrica de los carbonilos ecuatoriales (ver esquema 6).⁷⁷



Esquema 6. Modos vibracionales propuestos para los complejos (1) – (4).

5.2.2.3 Resonancia Magnética Nuclear

El espectro de RMN de ^1H del complejo (**1**) se ilustra en la siguiente figura:

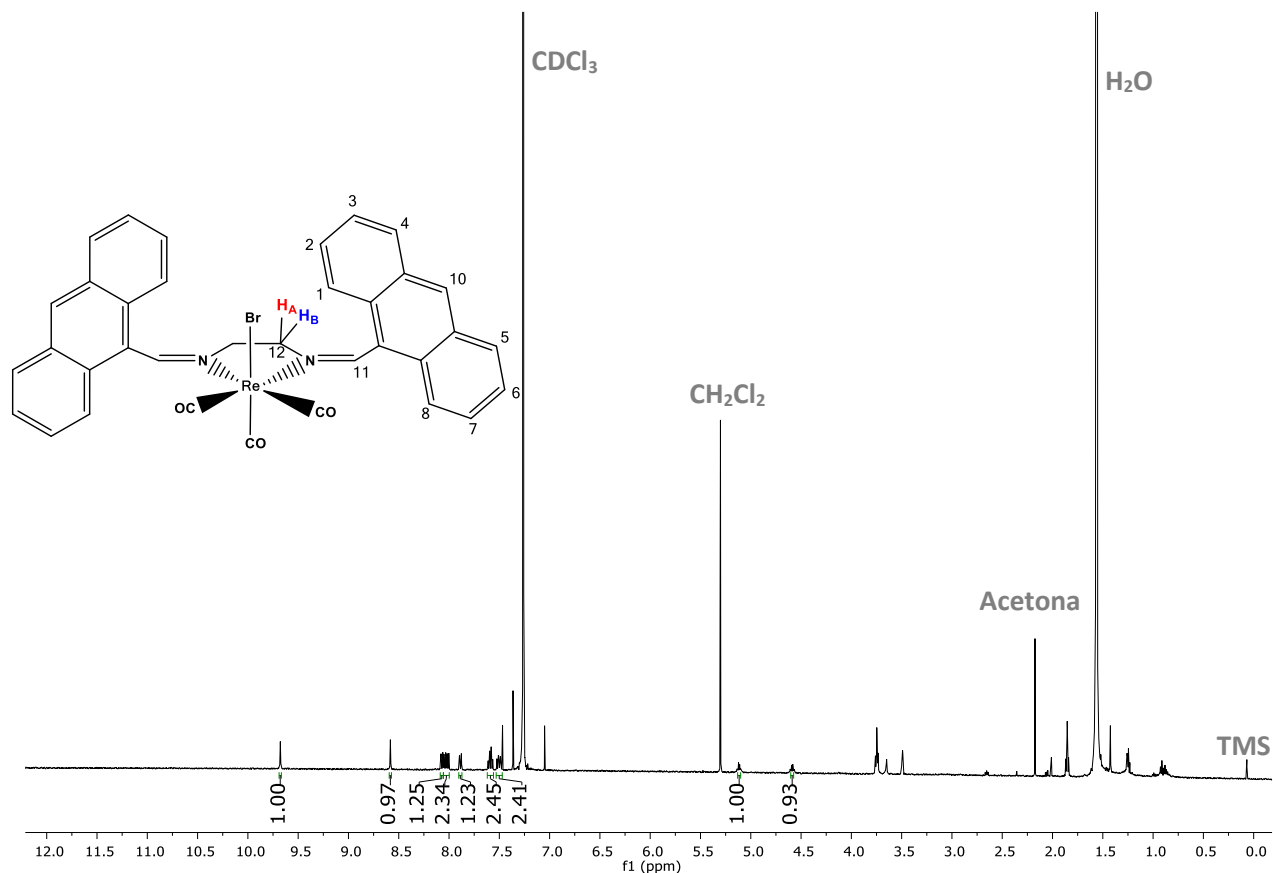


Figura 41. Espectro de RMN- ^1H del complejo (**1**) en CDCl_3 a 500 MHz.

En el espectro se observa que la señal a frecuencias altas, aproximadamente 9.677 ppm, es una señal simple (*s*) que integra para un hidrógeno y se asignó al H_{11} , que pertenece al carbono imínico. Esta señal en el ligante libre se encontraba en 9.489 ppm, es decir se recorrió a mayor frecuencia como resultado de la coordinación del nitrógeno al centro metálico. A frecuencias menores, en el intervalo de 8.6 a 7 ppm, se encuentran las señales características de hidrógenos aromáticos del antraceno. Un acercamiento a la zona de hidrógenos aromáticos (Figura 42) mostró que en 8.583 ppm se encuentra una señal simple (*s*) que integra para un hidrógeno, esta señal se asignó al H_{10} debido a que no acopla con ningún otro hidrógeno.

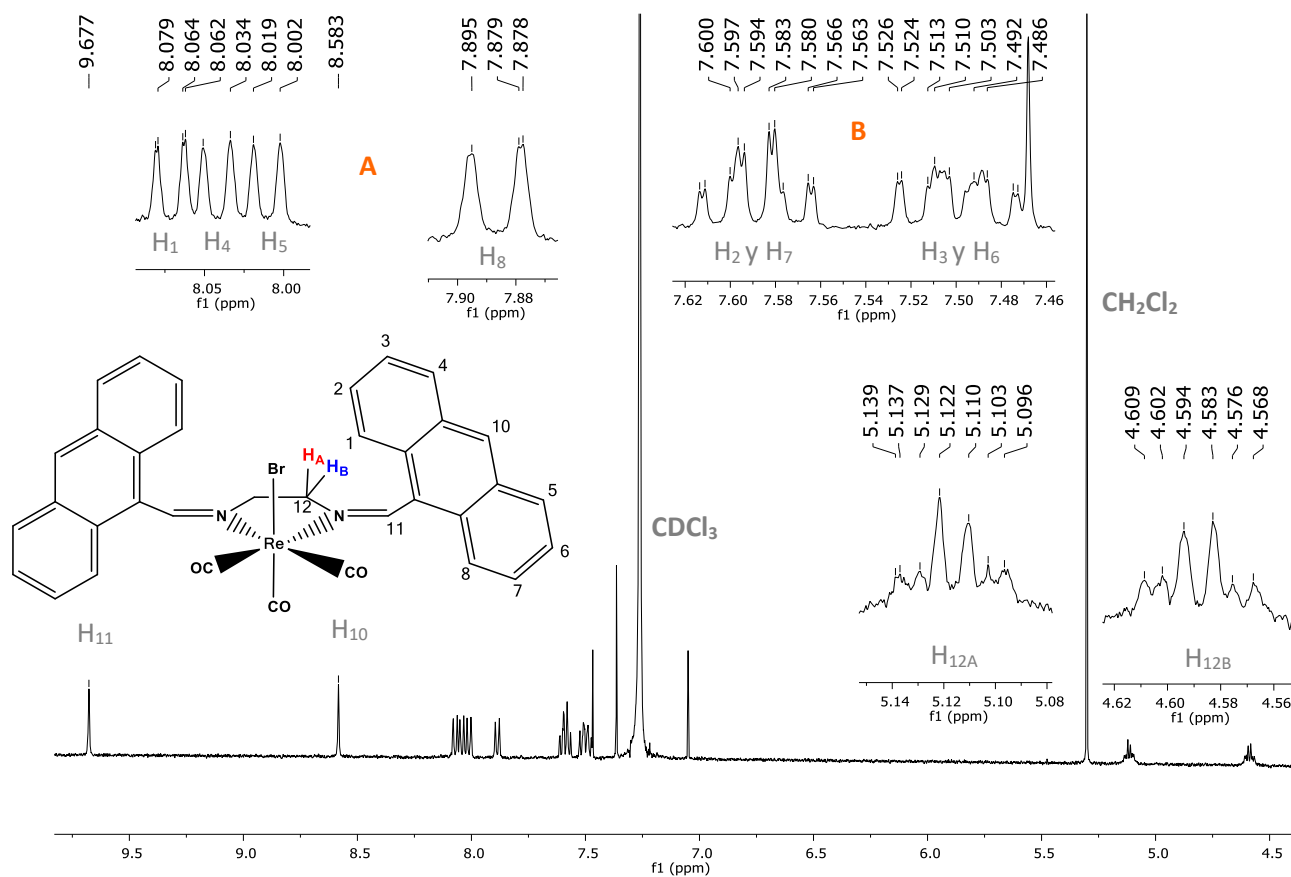


Figura 42. Ampliación del espectro de RMN- ^1H del complejo (1).

La siguiente señal en 8.0715 ppm (Figura 42-A) presenta una multiplicidad de doble de dobles (dd) y se asigna al hidrógeno H_1 del antraceno e integra para un hidrógeno, las constantes de acoplamiento que presenta son de 8.5 Hz ($^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2}$) y de 1 Hz ($^4J_{\text{H}_1-\text{H}_3}$). La siguiente señal con multiplicidad doble (d) en 8.0425 ppm que integra para un hidrógeno, se asignó al H_4 y presenta una constante de acoplamiento de 8.5 Hz ($^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3}$). Inmediatamente a menor frecuencia, se encuentra otra señal con multiplicidad doble (d) en 8.0105 ppm que integra para un hidrógeno y se asigna para el H_5 , con una constante de 8.5 Hz ($^3J_{\text{H}_5-\text{H}_6}$). En aproximadamente 7.8867 ppm se encuentra otra señal doble de dobles (dd) que se asigna al hidrógeno H_8 . Dicha señal integra para un hidrógeno y presenta dos constantes de acoplamiento, una de 8.25 Hz ($^3J_{\text{H}_8-\text{H}_7}$) y otra de 0.5 Hz ($^4J_{\text{H}_8-\text{H}_6}$).

Alrededor de 7.5885 ppm (Figura 42-B) se encuentra una señal con multiplicidad doble de doble de dobles (*ddd*) que integra para un total de dos hidrógenos y que se asigna a los hidrógenos H₂ y H₇, ya que son equivalentes. Las constantes de acoplamiento de dicha señal son $^3J_{H_2-H_1; H_7-H_8} = 11.5$ Hz, $^3J_{H_2-H_3; H_7-H_6} = 8.5$ Hz y $^4J_{H_2-H_4; H_7-H_5} = 1.5$ Hz. En 7.4975 ppm existe otra señal con multiplicidad doble de doble de dobles (*ddd*) que integra para dos hidrógenos y se asigna a los denotados como H₃ y H₆. Esta señal presenta constantes de acoplamiento de $^3J_{H_3-H_2; H_6-H_7} = 9$ Hz, $^3J_{H_3-H_4; H_6-H_5} = 8.25$ Hz y $^4J_{H_3-H_1; H_6-H_8} = 1$ Hz. En los desplazamientos de 5.116 ppm y 4.5885 ppm se encuentran dos señales múltiples (*m*) que integran para un hidrogeno cada una de ellas y se asigna a H_{12A} y H_{12B}, respectivamente.

Es importante mencionar que, en el complejo a diferencia del ligante libre, se pueden notar ambientes magnéticos disímiles en los hidrógenos aromáticos debido a la coordinación del ligante al centro metálico, lo que induce a los hidrógenos a orientarse espacialmente de una manera diferente, pues una parte de la molécula se encuentra dirigida hacia el halógeno, mientras que la otra parte está dirigida del lado del grupo carbonilo. Los hidrógenos de los grupos metilénicos de la cadena alifática que forma parte del metalaciclo, una vez formado el quelato, quedan orientados hacia regiones diferentes, producto de la conformación del renaciclo. En la Tabla 6 se muestra una comparación de las señales, con sus respectivas constantes de acoplamiento, tanto para el complejo (1) como para el complejo (3). El espectro del complejo (3) se ilustra en el Apéndice II.

Tabla 6. Datos de RMN-¹H para los complejos (1) y (3) (δ en ppm, J en Hz).

Compuestos	<i>fac</i> -[ReBr(CO) ₃ Antraxen] (1)	<i>fac</i> -[ReCl(CO) ₃ Antraxen] (3)
H ₁₁	9.677 (1 H, <i>s</i>)	9.691 (1 H, <i>s</i>)
H ₁₀	8.583 (1 H, <i>s</i>)	8.584 (1 H, <i>s</i>)
H ₁	8.0715 (1 H, <i>dd</i> , $J = 8.5, 1$)	8.0767 (1 H, <i>dd</i> , $J = 8.75, 0.75$)
H ₄	8.0425 (1 H, <i>d</i> , $J = 8.5$)	8.045 (1 H, <i>d</i> , $J = 9$)
H ₅	8.0105 (1 H, <i>d</i> , $J = 8.5$)	8.009 (1 H, <i>d</i> , $J = 8$)
H ₈	7.8867 (1 H, <i>dd</i> , $J = 8.5, 1$)	7.888 (1H, <i>dd</i> , $J = 8.5, 0.5$)
H ₂ y H ₇	7.5885 (2 H, <i>ddd</i> , $J = 11.5, 8.5, 1.5$)	7.5865 (2 H, <i>ddd</i> , $J = 11.5, 9.0, 1.5$)
H ₃ y H ₆	7.4975 (2 H, <i>ddd</i> , $J = 9, 8.25, 1$)	7.4975 (2 H, <i>ddd</i> , $J = 9, 8.25, 0.75$)
H _{12A}	5.116 (1 H, <i>m</i>)	5.0465 (1 H, <i>m</i>)
H _{12B}	4.5885 (1 H, <i>m</i>)	4.5905 (1 H, <i>m</i>)

En la Figura 43 se presenta el espectro del complejo (2).

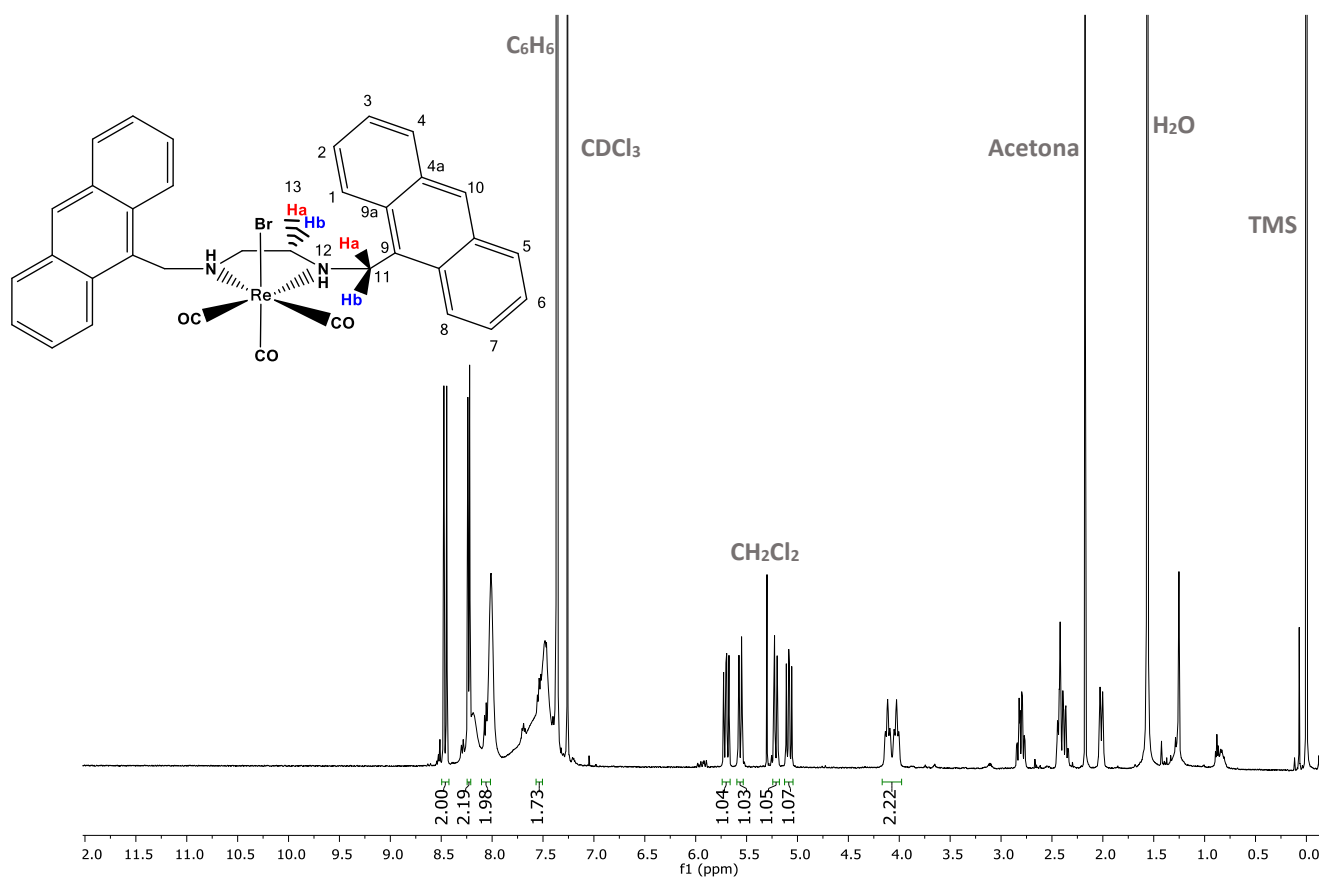


Figura 43. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del complejo (2).

En una inspección a la zona característica de hidrógenos aromáticos (Figura 44), se notó que en 8.46 ppm existe una señal doble (d) que integra para dos hidrógenos, se asigna para H_1 y H_8 por su equivalencia y su constante de acoplamiento es de $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2; \text{H}_8-\text{H}_7} = 14 \text{ Hz}$. En una frecuencia menor, en 8.23 ppm aparece una señal doble (d), la señal exhibe una integral relativa para dos hidrógenos y se asigna a H_4 y H_5 dado que son equivalentes. La constante de acoplamiento que presenta es de $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_3; \text{H}_5-\text{H}_6} = 9 \text{ Hz}$. Un poco más abajo se encuentran señales anchas no muy bien definidas solapadas con otras señales que no fueron identificadas como parte del compuesto. En un desplazamiento químico en 8.0665 ppm se alcanza a percibir una señal con multiplicidad doble (d) cuya constante de acoplamiento es de 8.5 Hz. Cabe señalar que no fue posible determinar la integración sin lugar a dudas de dicha señal doble, ya que en esa misma zona se alcanza a apreciar otra señal ancha que se

solapa con esta. Sin embargo, a partir de la medición de la constante de acoplamiento de 8.5 Hz y por el desplazamiento de la señal, se propone que la señal corresponda a los hidrógenos de las posiciones 2 y 7 del antraceno ya que los hidrógenos de esas posiciones son equivalentes ($^3J_{H2-H3; H7-H6} = 8.5$ Hz) y son los que faltan por asignar en la zona de aromáticos. A menores frecuencias, en aproximadamente en 7.538 ppm también existe una señal solapada que no se aprecia bien, por lo que no es conveniente atribuirle alguna multiplicidad y tampoco una integración. Curiosamente no fue posible identificar la señal correspondiente para el H₁₀.

En frecuencias de 5.8 – 5 ppm se encuentran un conjunto de cuatro señales con multiplicidad doble de dobles (*dd*) y de apariencia simétrica, donde cada señal integra para un hidrógeno. Se propone que estas señales pertenecen a dos sistemas AB donde el primero se asigna para los dos hidrógenos del grupo metileno que conforma el metalaciclo (H_{13a} y H_{13b}). La primer señal se encuentra en 5.699 ppm que se asigna al H_{13a} y presenta constantes de acoplamiento de $^2J_{H13a-H13b} = 15$ y $^3J_{H13a-H12} = 11.25$ Hz, mientras que la señal para el H_{13b} es la que se encuentra en 5.212 ppm y cuyas constantes de acoplamiento son de $^2J_{H13b-H13a} = 15$ y $^3J_{H13b-H12} = 2.0$ Hz (ver Figura 44). Es importante hacer notar que las constantes de acoplamiento a tres enlaces en este sistema AB son desiguales debido al diferente ángulo diedro que establece tanto el H_{13a} como el H_{13b} con el hidrógeno sobre el átomo de nitrógeno en la función N–H. Se propone que el ángulo entre el H_{13a} y el N–H es muy cercano a 180°, es decir, guardan una orientación *anti*, mientras que el ángulo entre el H_{13b} y el hidrógeno del N–H será cercano a 60°, es decir en una orientación *gauche*.⁷⁸

El segundo sistema AB pertenece a los hidrógenos unido al carbono *ipso* del antraceno. La primer señal doble de dobles (*dd*) para este sistema AB se encuentra en 5.562 ppm que se asigna para H_{11a} y presenta constantes de acoplamiento $^2J_{H11a-H11b} = 15$ y $^3J_{H11a-H12} = 2.0$ Hz, mientras que la segunda señal se localizada en 5.083 ppm pertenece al H_{11b} que presenta constantes de acoplamiento de $^2J_{H11b-H11a} = 15$ y $^3J_{H11b-H12} = 11.75$ Hz. En este sistema sucede algo análogo a lo ya descrito para el sistema AB del metalaciclo. En este caso, el ángulo diedro del H_{11a} con el H₁₂ adquirirá un valor cercano a 180°.

⁷⁸ Robert, M. S.; Francis, X. W.; David, J. K. *Spectrometric identification of organic compounds*. John Wiley & Sons, Hoboken, **2005**, 7^{ma} Ed., 171.

La diferenciación entre los hidrógenos H_{11a} con el H_{11b} y a su vez el H_{13a} con el H_{13b} se propone, también se deba a la disposición espacial que guardan cada uno de éstos. En cada grupo metilénico uno de los átomos de hidrógeno se encuentra orientado hacia el halógeno, mientras que el otro se encuentra dirigido hacia el grupo carbonilo, volviéndose magnéticamente diferentes a pesar de estar unidos al mismo carbono.

Por último, en 4.070 ppm se encuentra una señal de aparente multiplicidad doble de triples (dt), que integra para dos hidrógenos y que es asignada para cada hidrógeno de los dos grupo amina que conforman la molécula (H_{12} y $H_{12'}$). De acuerdo con lo anteriormente establecido, en realidad esperaríamos una multiplicidad doble de doble de doble de dobles ($dddd$) debido al distinto acoplamiento de H_{12} con cada uno de los hidrógenos H_{11a} , H_{11b} , H_{13a} y H_{13b} o, en su defecto, una multiplicidad triple de triples (tt) si H_{12} acoplara de tal forma que $H_{11a} = H_{11b}$ y $H_{13a} = H_{13b}$. Una probable explicación del porqué es posible apreciar cada hidrógeno de las dos aminas, es que la orientación espacial entre ellos sea distinta, al igual que en los sistemas AB, en donde uno de los hidrógenos se encuentra dispuesto hacia el halógeno y el otro hacia el grupo carbonilo. Si bien su ambiente químico es el mismo por formar parte del quelato, la alineación optada por cada uno genera que el ambiente magnético entre ellos sea disímil, llevando a una diferenciación en su señal.

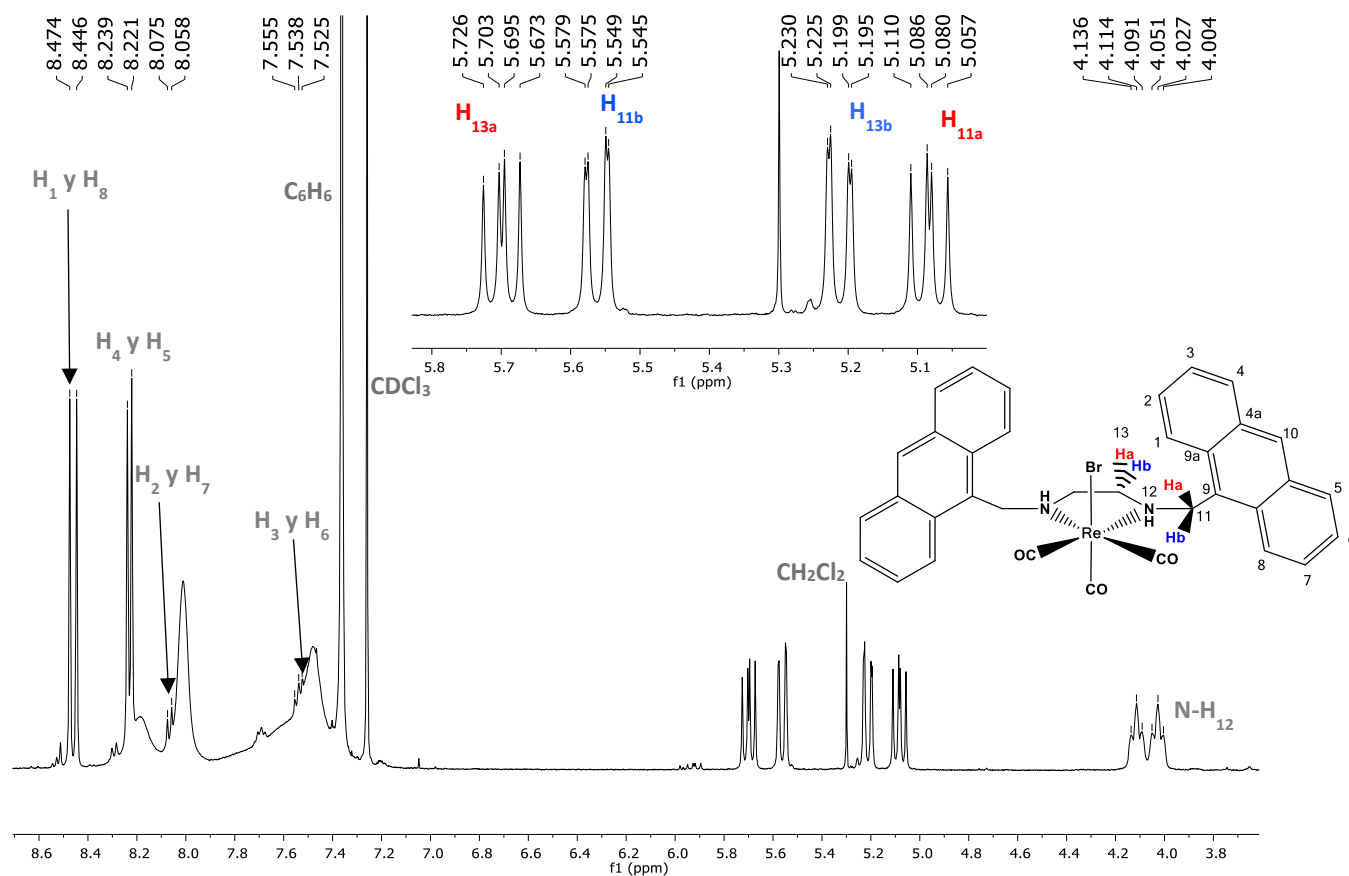


Figura 44. Ampliación del espectro de RMN ^1H del complejo (2) (500 MHz, CDCl_3)

En la Tabla 7 se presentan una comparación de las señales con sus constantes de acoplamiento, tanto para el complejo (2) como para el complejo (4). El espectro del complejo (4), donde es posible apreciar un patrón de señales similar al del complejo (2), se encuentra en el Apéndice II.

Tabla 7. Datos de RMN- ^1H para los complejos **(2)** y **(4)** (δ en ppm, J en Hz).

Compuestos	<i>fac</i> -[ReBr(CO) $_3$ Antraxen] (2)	<i>fac</i> -[ReCl(CO) $_3$ Antraxen] (4)
H $_{10}$	---	8.536 (1 H, <i>s</i>)
H $_1$ y H $_8$	8.46 (2 H, <i>d</i> , J = 14)	8.467 (2 H, <i>d</i> , J = 14)
H $_4$ y H $_5$	8.23 (2 H, <i>d</i> , J = 9)	8.25 (2 H, <i>d</i> , J = 9)
H $_2$ y H $_7$	8.0665 (2 H, <i>d</i> , J = 8.5)	8.0725 (2 H, <i>d</i> , J = 8.5)
H $_3$ y H $_6$	7.538 (2 H, <i>dd</i> , J = 8.5, 7.5)	7.54 (2 H, <i>dd</i> , J = 8, 7)
H $_{13a}$	5.699 (1 H, <i>dd</i> , J = 15, 11.25)	5.6585 (1 H, <i>dd</i> , J = 15, 11.5)
H $_{11b}$	5.562 (1 H, <i>dd</i> , J = 15, 2)	5.5675 (1 H, <i>dd</i> , J = 15, 2)
H $_{13b}$	5.212 (1 H, <i>dd</i> , J = 15, 2)	5.2525 (1 H, <i>dd</i> , J = 15, 2)
H $_{11a}$	5.083 (1 H, <i>dd</i> , J = 15, 11.75)	5.1325 (1 H, <i>dd</i> , J = 15, 11.5)
H $_{12}$ (N-H)	4.070 (2 H, <i>dt</i> , J = 15, 7.5)	---

Del complejo **(2)** fue posible obtener también el núcleo ^{13}C por medio de un experimento DEPT-Q (Figura 45), donde además de las señales que corresponden al ligante, se encontraron las señales correspondientes a los tres grupos carbonilo (CO) metálicos (Figura 45-A). Éstos al ser carbonos cuaternarios aparecen en fase negativa. La correspondiente asignación del resto de los átomos de carbono se presenta en la Figura 45-B.

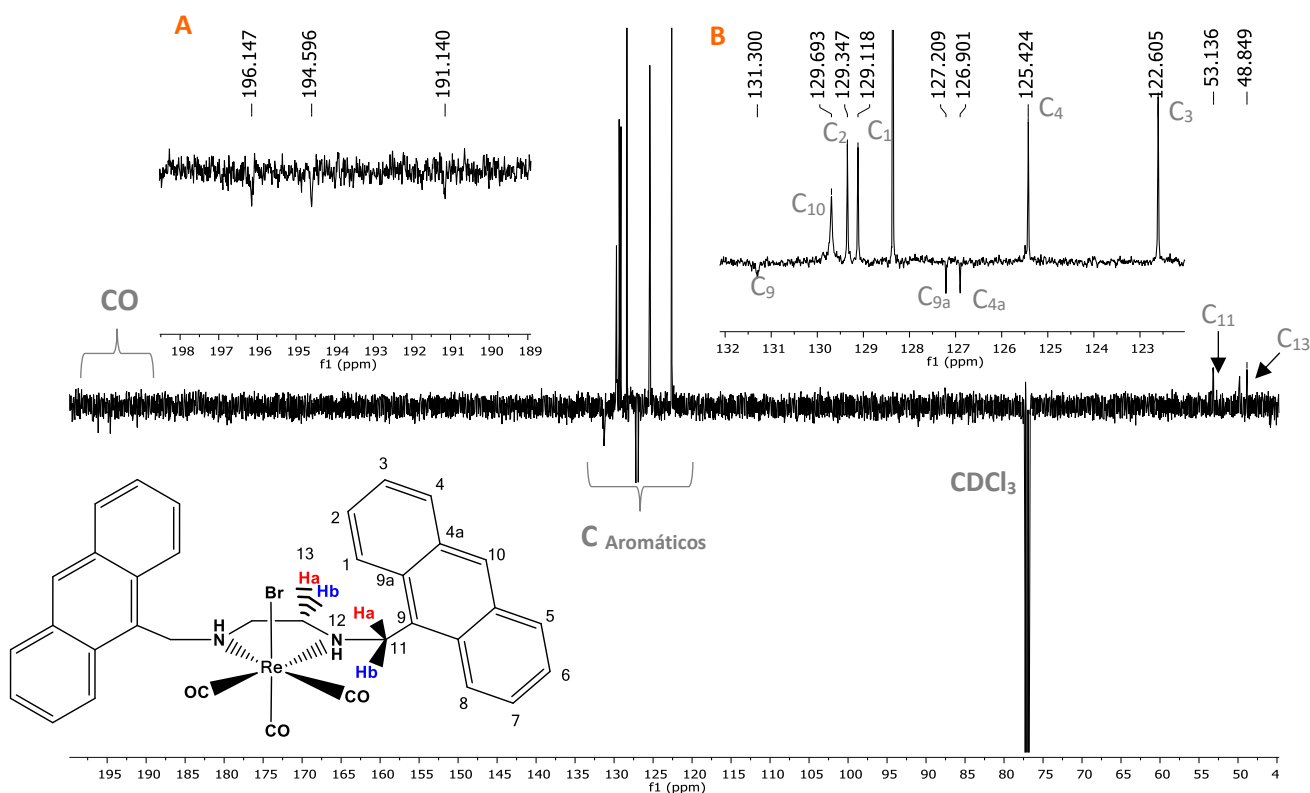


Figura 45. Espectro de RMN- ^{13}C DEPT-Q del complejo **(2)** en CDCl_3 .

Se llevó a cabo la corroboración de las asignaciones de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C al obtener el espectro de dos dimensiones heteronuclear HSQC, el cual se muestra en la Figura 46, experimento donde fue posible la correcta asignación de los sistemas AB de los hidrógenos metilénicos.

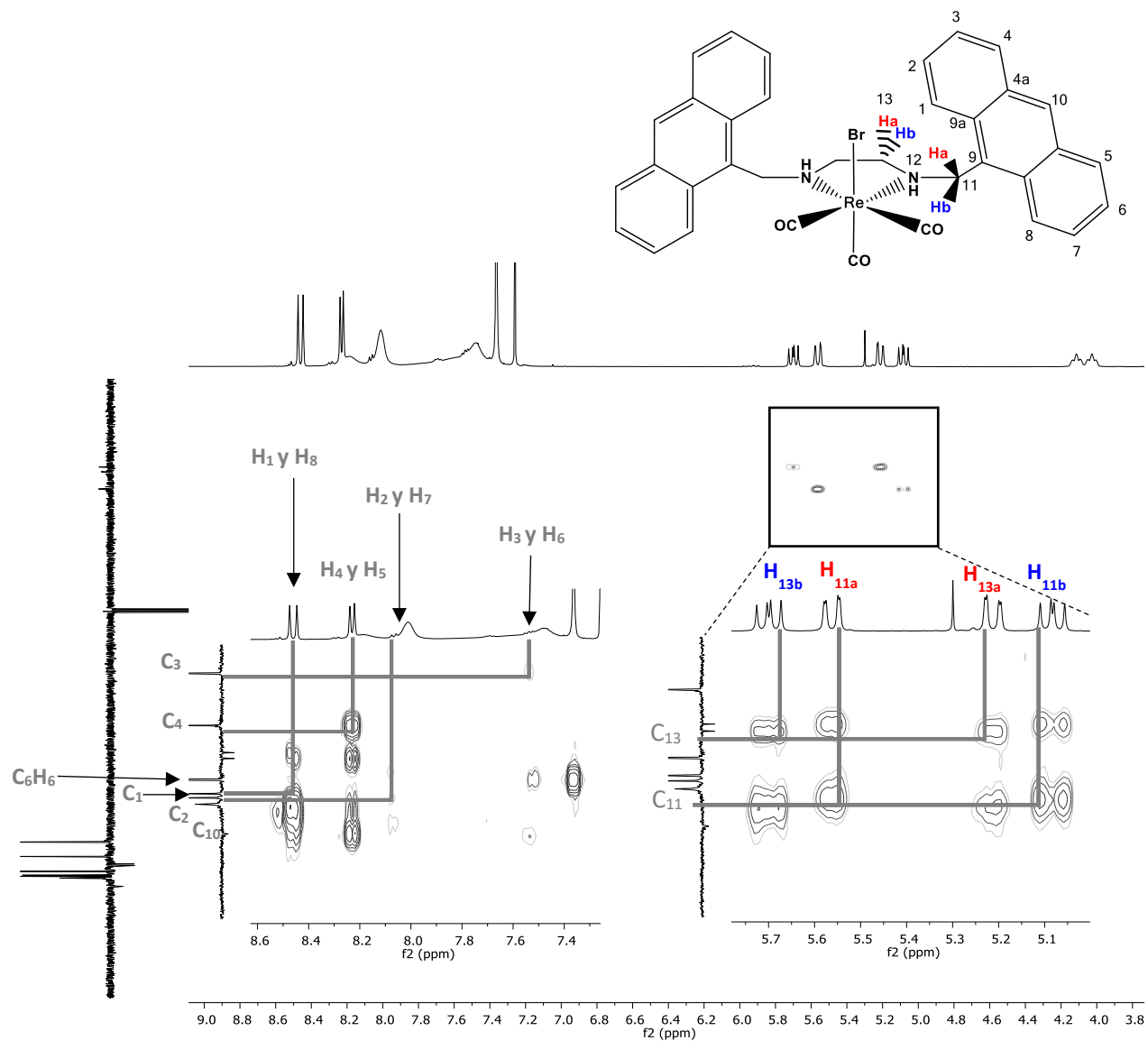


Figura 46. Espectro de HSQC del complejo (2) en CDCl_3 .

5.2.2.4 Rayos X

La obtención de cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos X de todos los compuestos fue posible. Los cristales de los complejos (1), (3) y (4) fueron obtenidos a partir de sistemas de cristalización $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (2:1, v/v), mientras que los del complejo (2) fueron obtenidos utilizando una disolución saturada de benceno. Todos los cristales presentaron una morfología cristalina distinta, esta se ilustra en la Figura 47.

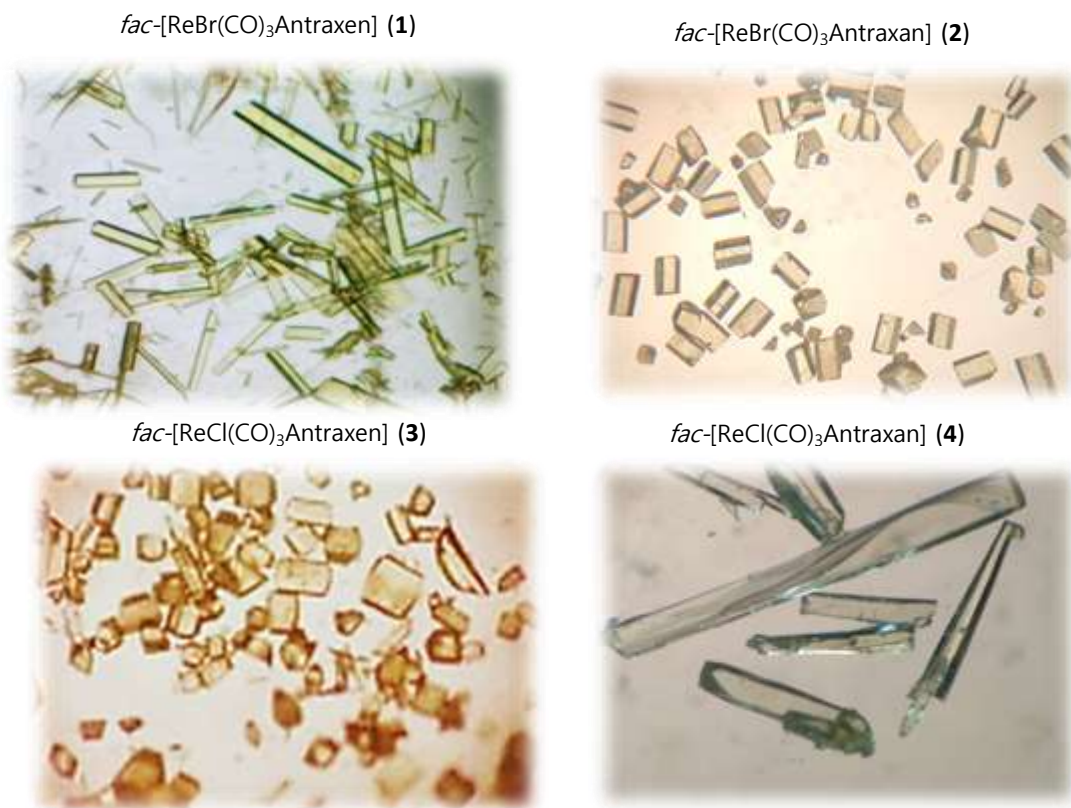


Figura 47. Hábitos cristalinos de los complejos de renio (1) - (4).

En los cristales de los compuestos (2) y (4) se observó la inclusión de benceno y agua, respectivamente. El complejo (4) presenta un desorden posicional entre los ligantes de las posiciones axiales, el halógeno y un grupo carbonilo. Dado que los cuatro complejos son isoestructurales se discutirán en conjunto más adelante.

En la Figura 48-A se observan las celdas unitarias para los complejos de bromo, donde existe una notable diferencia en el empaquetamiento de los complejos. En la celda del

complejo (1) se alojan ocho moléculas de éste por lo que su volumen es de 5806.2(2) Å³, mientras que en la del el complejo (2) solo se alojan dos moléculas de él, además de dos moléculas de benceno (sistema en el cual fue cristalizado), siendo su volumen de 2024.11 (11) Å³. Los datos cristalográficos completos de todos los complejos se presentan en el Apéndice I.

En el caso de los complejos donde el halógeno es cloro (Figura 48-B), se encontró que el complejo (3) aloja ocho moléculas dentro de su celda unitaria ($V = 5839.4(4)$ Å³), al igual que su análogo de bromo, el complejo (1). En cambio, en la celda unitaria del compuesto (4) se observa que se alojan cuatro moléculas de éste ($V = 3065.8(4)$ Å³), dos más que en su análogo, el complejo (2). Los sistemas cristalinos y grupos espaciales de los complejos (1) - (4) se enlistan en la Tabla 8.

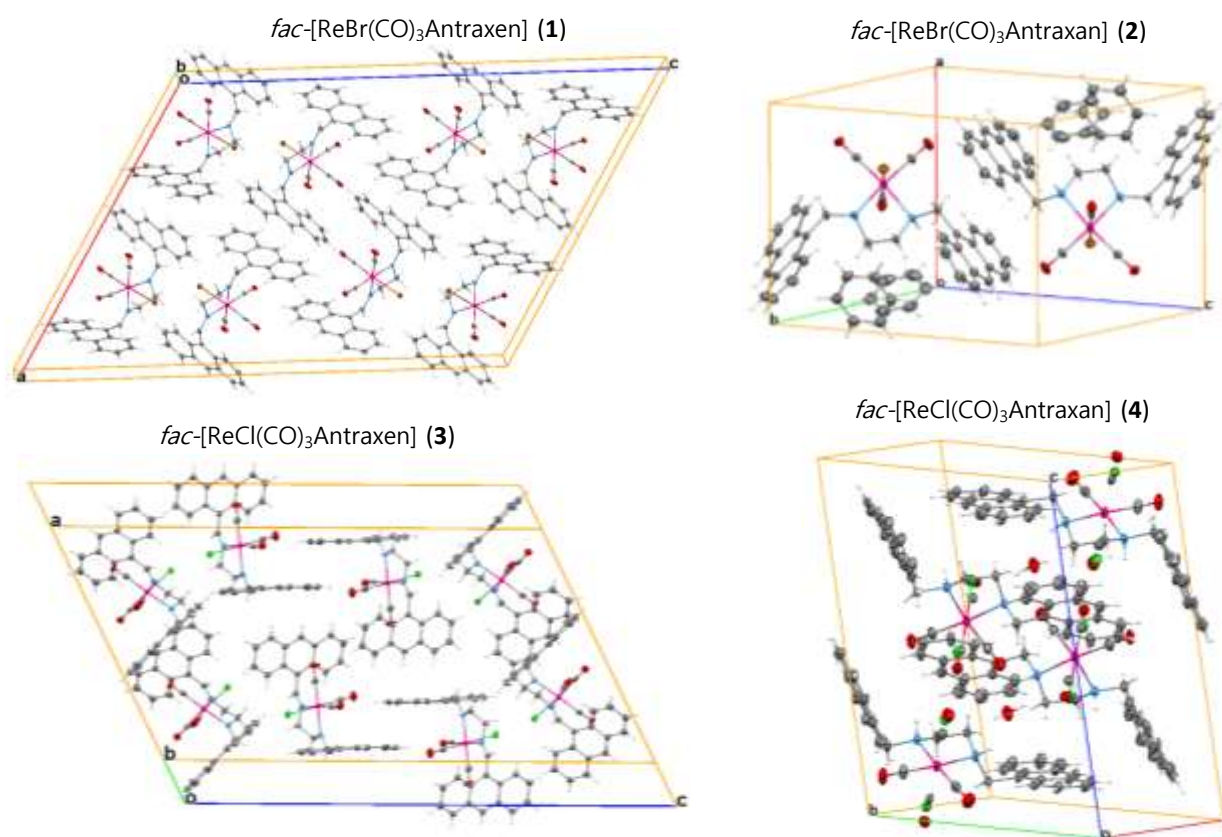


Figura 48. Celdas unitarias de los complejos (1) – (4).

Tabla 8. Sistemas cristalinos y grupos especiales de los complejos (1) – (4).

Complejo	Sistema cristalino	Grupo espacial
<i>fac</i> -[ReBr(CO) ₃ Antraxen] (1)	Monoclínico	C2/c
<i>fac</i> -[ReBr(CO) ₃ Antraxan] (2)	Triclínico	P-1
<i>fac</i> -[ReCl(CO) ₃ Antraxen] (3)	Monoclínico	C2/c
<i>fac</i> -[ReCl(CO) ₃ Antraxan] (4)	Triclínico	P-1

La geometría alrededor del centro metálico de los cuatro compuestos (1) – (4) es *pseudooctaédrica*, definida por el valor de los ángulos de los ejes axiales (C-Re-X, X = Cl o Br) y los ejes ecuatoriales [C-Re-N]. Los valores para los ángulos (Tabla 9), así como las estructuras moleculares se muestran a continuación (Figura 49).

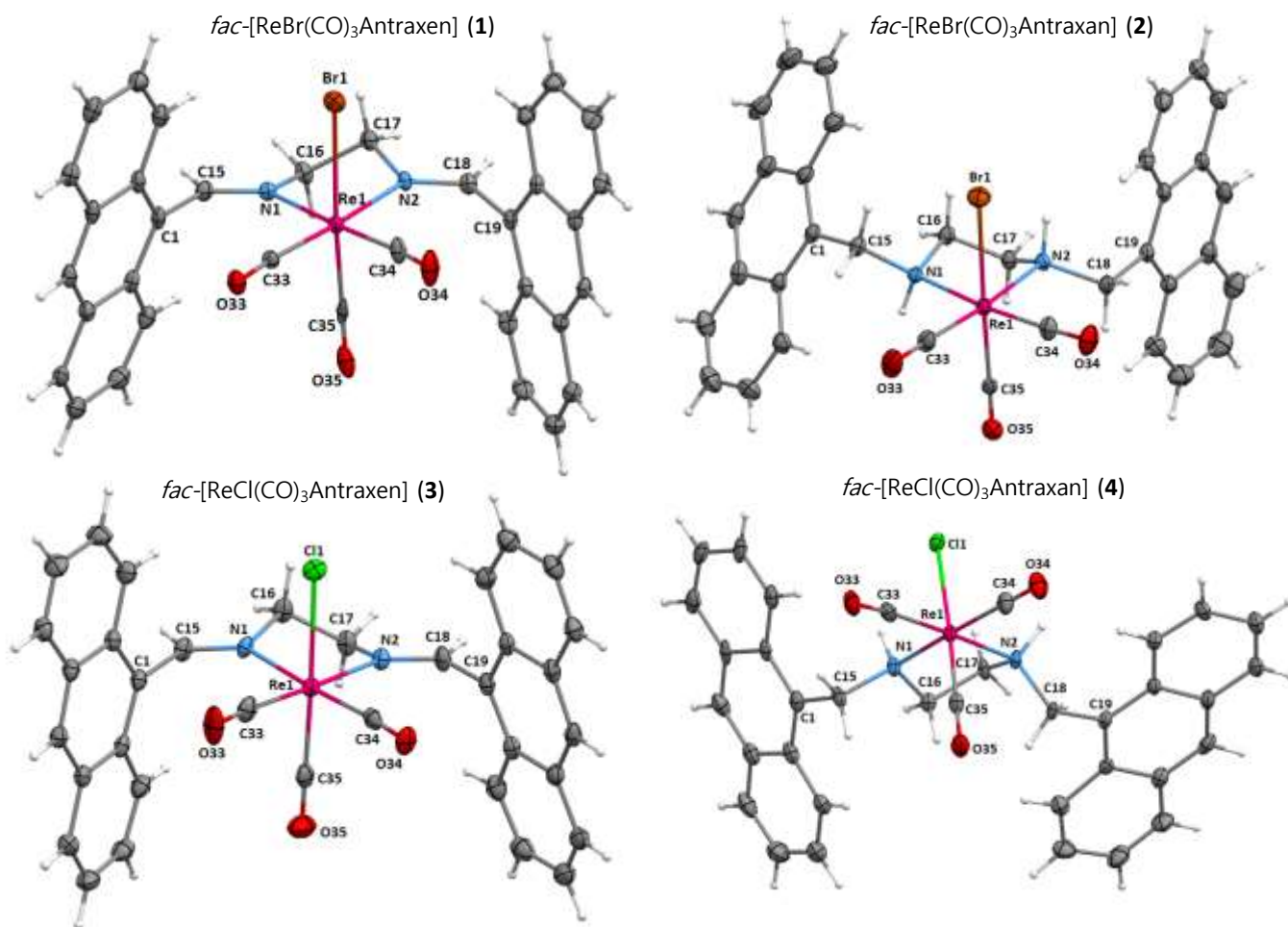


Figura 49. Estructuras moleculares de los complejos (1) – (4).

Tabla 9. Ángulos de enlace de los complejos (1) – (4).

Complejo	Ángulo de enlace (°)		
	N(1)-Re(1)-C(34)	X-Re(1)-C(35)	N(2)-Re(1)-C(33)
<i>fac</i> -[ReBr(CO) ₃ Antraxen] (1)	177.7(3)	174.33(18)	176.3(2)
<i>fac</i> -[ReBr(CO) ₃ Antraxan] (2)	174.56(12)	175.71(9)	173.64(12)
<i>fac</i> -[ReCl(CO) ₃ Antraxen] (3)	176.1(2)	175.27(17)	177.8(2)
<i>fac</i> -[ReCl(CO) ₃ Antraxan] (4)	173.1(4)	177.4(6)	174.9(5)

El metalaciclo de cinco miembros, formado a partir de la coordinación simétrica de los átomos de nitrógeno con el centro metálico de renio(I) no es plano en ninguno de los compuestos. Como se muestra en la Figura 50, en todos los complejos adoptó una conformación de sobre, quedando de manifiesto que existe cierta flexibilidad en el quelato. El ángulo de mordida es muy semejante en todos los complejos con un valor promedio de 78.1°. En la Tabla 10 se presentan los valores del ángulo de mordida para cada uno de los compuestos.

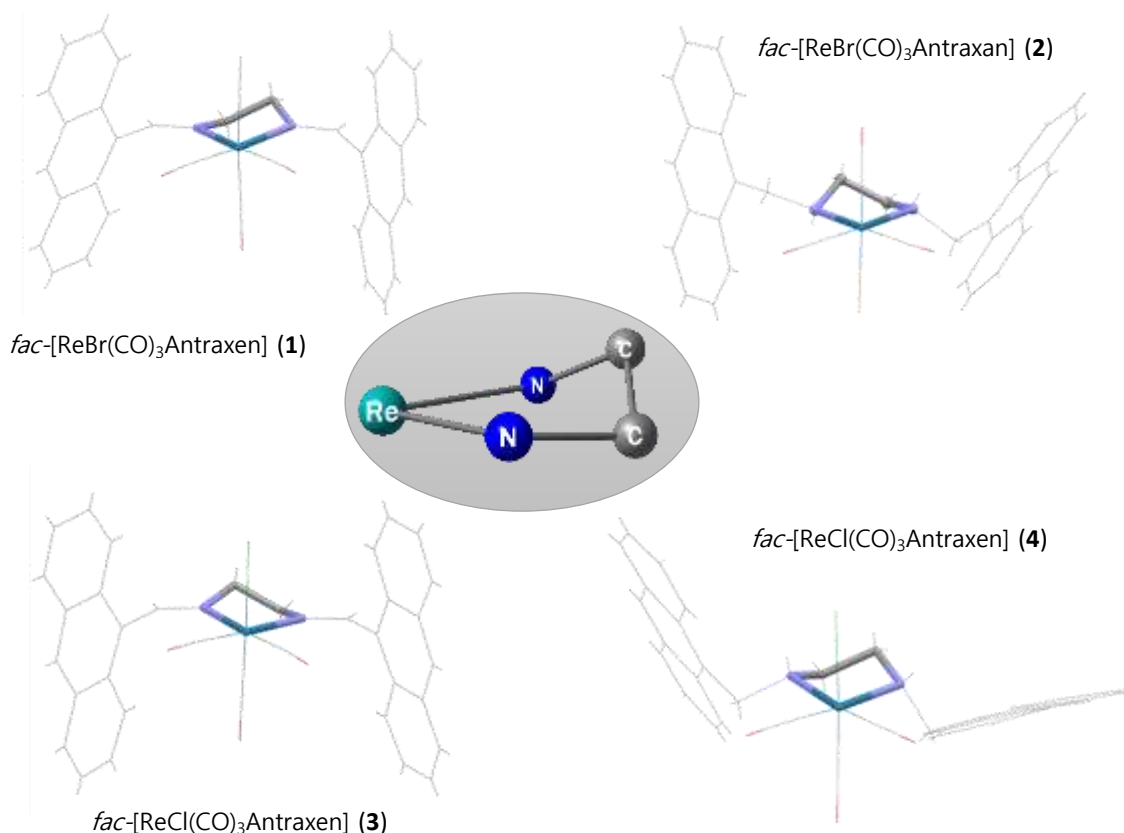


Figura 50. Conformación de los anillo quelato de los compuestos (1) – (4).

En la Figura 50, se pueden apreciar a los tres grupos carbonilo es una disposición facial en concordancia con lo que se observó por espectroscopía de infrarrojo. Dos de ellos se ubican en posición *trans* a los átomos de nitrógeno, en tanto que el tercero se encuentra *trans* al respectivo halógeno. Las distancias Re–C de los tres grupos carbonilo, tanto los dos *trans* a los átomos de nitrógeno, como el que se encuentra *trans* al respectivo halógeno, son iguales dentro del error experimental, con un valor promedio de 1.924 Å y de 1.916 Å, respectivamente (ver Tabla 10). En cuanto a las distancias de enlace Re–N, se notó que éstas son ligeramente menores (dentro el error experimental) en los complejos que contienen ligantes imínicos en su esfera de coordinación [complejos (1) y (3)] con un valor promedio de 2.199 Å; mientras que para los complejos con ligantes amina [compuestos (2) y (4)], la distancia promedio Re–N fue de 2.241 Å (Tabla 10). Todas estas distancias son propias de este tipo de compuestos como ya se ha observado en sistemas análogos.^{79, 80, 81}

Tabla 10. Distancia de enlace seleccionadas y ángulo de mordida de los complejos (1) – (4).

Complejo	Re(1)-C(34) <i>trans</i> N(1)	Re(1)-C(33) <i>trans</i> N(2)	Re(1)-C(35) <i>trans</i> X	Re(1)-N(1)	Re(1)-N(2)	Ángulo de mordida N(1)-Re(1)-N(2)
<i>fac</i> -[ReBr(CO) ₃ Antraxen] (1)	1.934(6)	1.937(5)	1.921(8)	2.203(4)	2.184(4)	78.28(17)
<i>fac</i> -[ReBr(CO) ₃ Antraxan] (2)	1.908(3)	1.912(3)	1.951(4)	2.248(2)	2.216(2)	78.10(8)
<i>fac</i> -[ReCl(CO) ₃ Antraxen] (3)	1.922(7)	1.917(7)	1.920(8)	2.211(4)	2.202(4)	77.88(15)
<i>fac</i> -[ReCl(CO) ₃ Antraxan] (4)	1.924(11)	1.942(11)	1.875(13)	2.269(7)	2.231(8)	78.1(3)

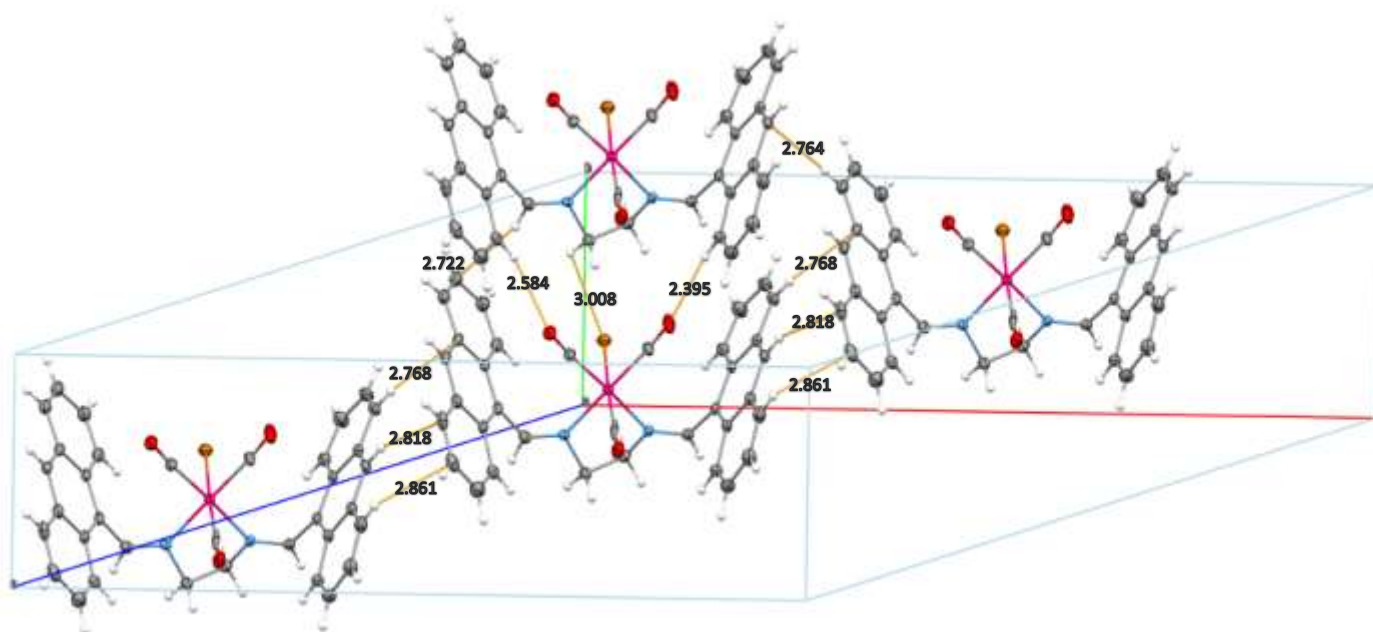
El análisis de las interacciones supramoleculares en cada una de las estructuras cristalinas de los complejos mostró que en todos se observan interacciones intermoleculares, sin embargo, todas las mediciones de estas interacciones mostraron que en todos los casos éstas son iguales o mínimamente menores a la suma de radios de Van der Waals de los átomos en cuestión por lo que se concluye que sólo es un fenómeno de contacto de empaquetamiento (Figura 51 y 52).

⁷⁹ Mirkhani, V.; Kia, R.; Vartooni, A. R.; Milic, D. *Transit. Met. Chem.* **2009**, 34, 225.

⁸⁰ Herrick, R. S.; Wrona, I.; McMicken, N.; Jones, G.; Ziegler, C. J.; Shaw, J. J. *Organomet. Chem.* **2004**, 689, 4848.

⁸¹ Tshentu, Z. R.; Gerber, T. I.; Walmsley, R.; Mayer, P. *Polyhedron*, **2008**, 27, 406-410.

fac-[ReBr(CO)₃Antraxen] (**1**)



fac-[ReBr(CO)₃Antraxan] (**2**)

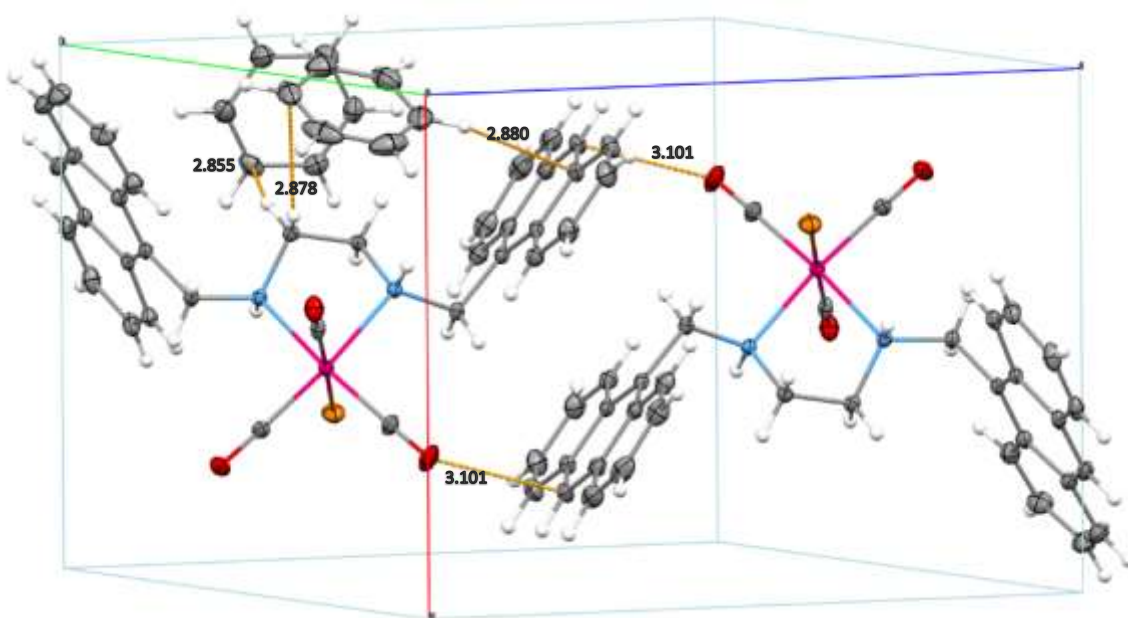
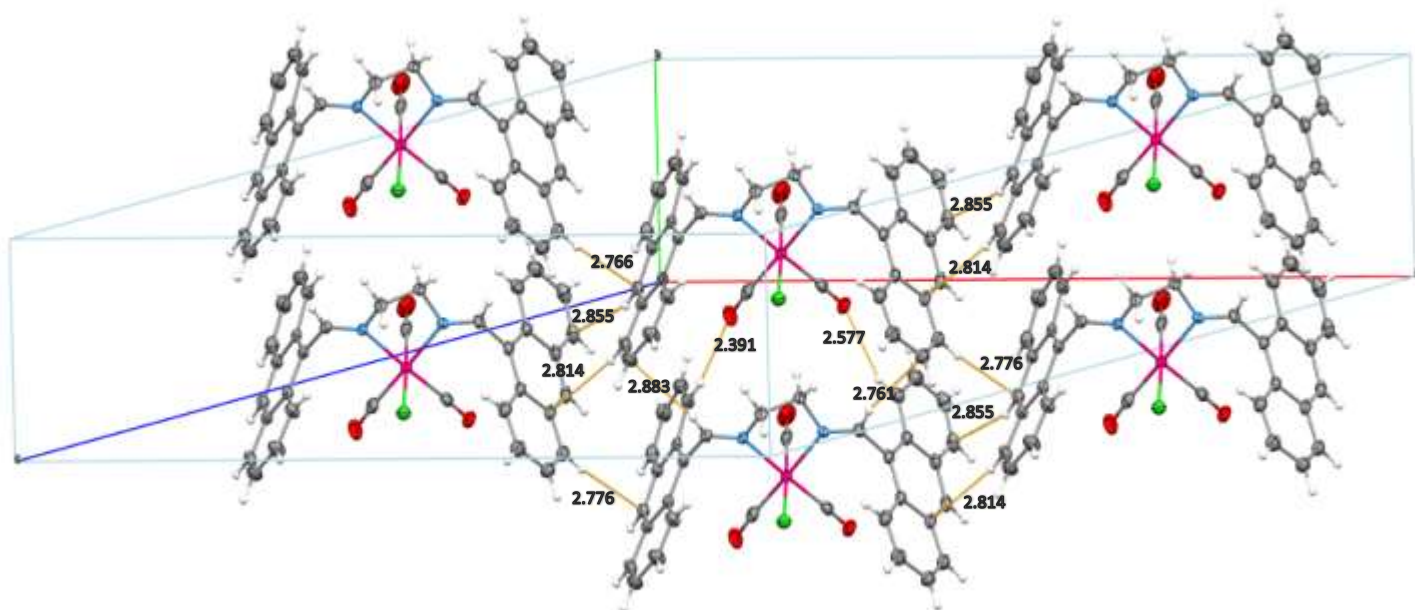


Figura 51. Interacciones intermoleculares de empaquetamiento de los complejos (**1**) y (**2**).

fac-[ReCl(CO)₃Antraxen] (**3**)



fac-[ReCl(CO)₃Antraxan] (**4**)

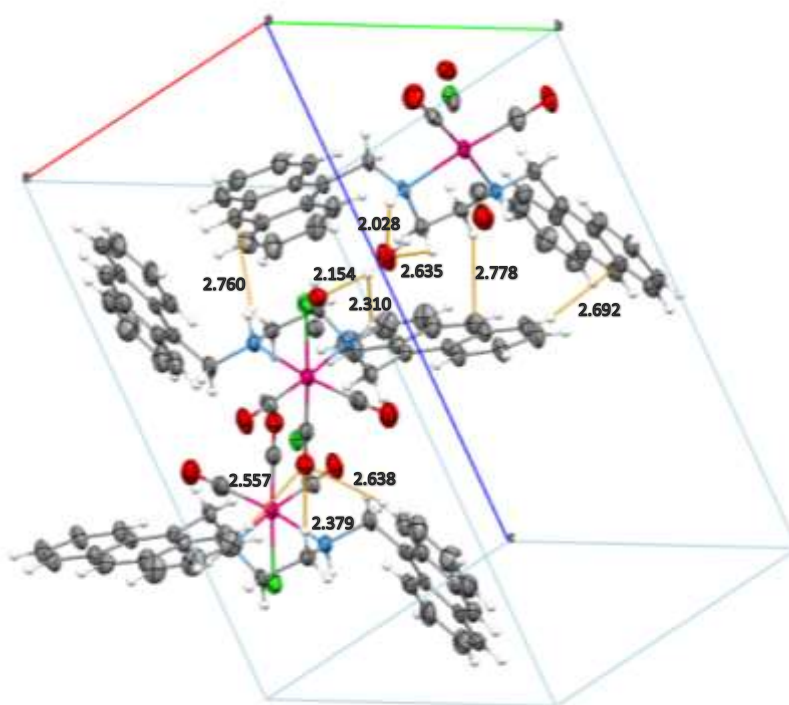


Figura 52. Interacciones intermoleculares de empaquetamiento de los complejos (**3**) y (**4**).

5.3 Estudios de luminiscencia

5.3.1 Ultravioleta Visible

Para este estudio se analizaron los ligantes libres, para así poder obtener los espectros de cada uno y realizar una comparación con los espectros de los complejos con renio(I). Primero, se llevó a cabo una curva de calibración en diclorometano, disolvente en el que todos los compuestos son altamente solubles, con la finalidad de conocer el intervalo de concentración en el cual podremos trabajar el compuesto para poder respetar la ley de Lambert-Beer, debido a que sólo se pueden trabajar a bajas concentraciones para mantener la linealidad del estudio y obtener resultados fidedignos. Se determinó que las concentraciones adecuadas para realizar dicha medición fueron de 1×10^{-6} M.

En las Figuras 53 – 56 se presentan los espectros comparativos de los ligantes libres y sus respectivos complejos, donde de manera general es posible observar que en el caso de los complejos que contienen el ligante Antraxen (L1) hay un desplazamiento de la banda primaria (λ_A) hacia menor longitud de onda, mientras que en los compuestos con ligante Antraxan (L2), esa misma banda se mantiene intacta. En cuanto al conjunto de bandas secundarias (λ_B) que conforman los espectros, se observa que en todos los complejos hay un cambio hacia longitudes de ondas mayores, tal y como se aprecia también en la Tabla 11, donde se recopilan los datos obtenidos para los dos ligantes y los cuatro complejos de renio.

Tabla 11. Datos espectroscópicos en UV-Vis para los compuestos.

Compuesto	$\lambda_{A_{\text{máxima}}} \text{ (nm)}$	$\lambda_{B_{\text{máxima}}} \text{ (nm)}$	$\epsilon \text{ a } 1 \times 10^{-6} \text{ M de } \lambda_A$
Antraxen (L1)	259.001	388.0399	1,611,159
Antraxan (L2)	258.056	368.0338	815,583
<i>fac</i> -[ReBr(CO) ₃ Antraxen] (1)	256.954	392.9931	787,785
<i>fac</i> -[ReBr(CO) ₃ Antraxan] (2)	258.056	370.0527	770,724
<i>fac</i> -[ReCl(CO) ₃ Antraxen] (3)	256.954	392.0647	212,094
<i>fac</i> -[ReCl(CO) ₃ Antraxan] (4)	258.056	370.9842	497,690

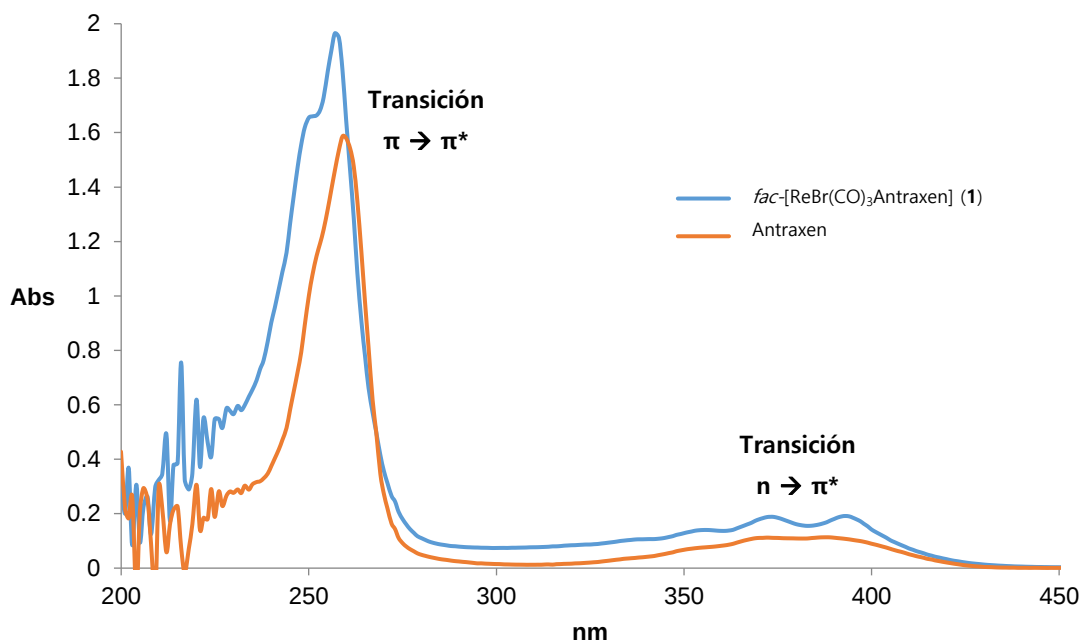


Figura 53. Espectros de UV-Visible en CH_2Cl_2 donde se muestra el ligante libre Antraxen con longitud de onda máxima en 259 nm y su análogo metalado *fac*-[ReBr(CO)₃Antraxen] (**1**) cuya longitud de onda máxima se encuentra en 257 nm.

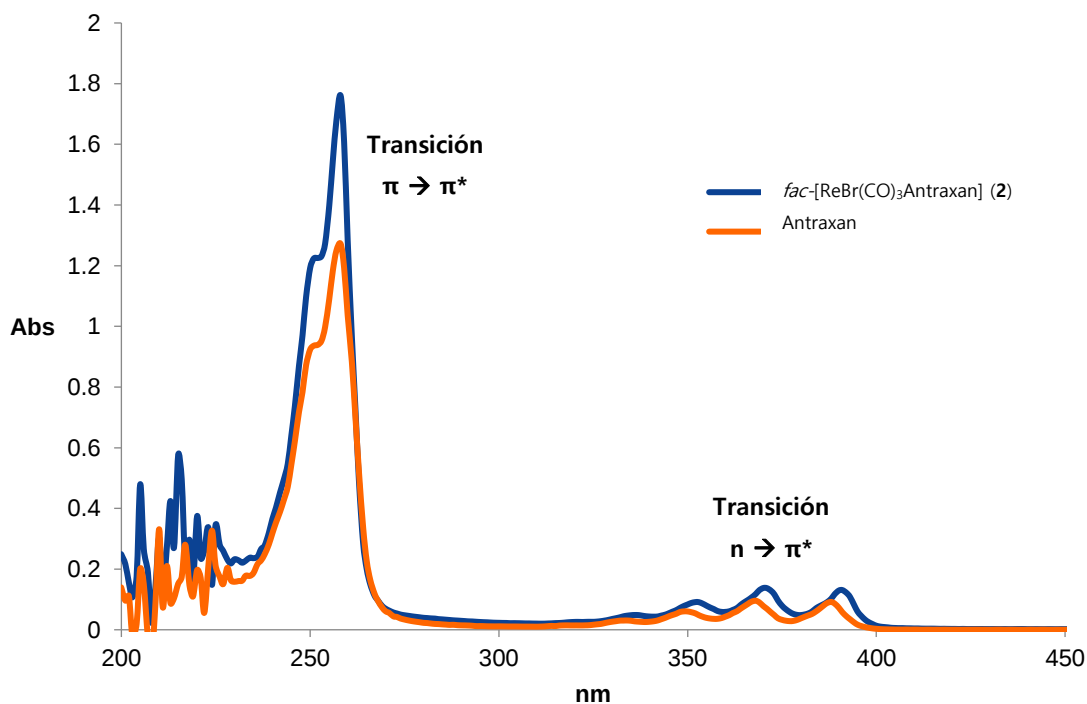


Figura 54. Espectros de UV-Visible en CH_2Cl_2 donde se muestra el ligante libre Antraxan con longitud de onda máxima en 258 nm y su análogo metalado *fac*-[ReBr(CO)₃Antraxan] (**2**) cuya longitud de onda máxima también se encuentra en 258 nm.

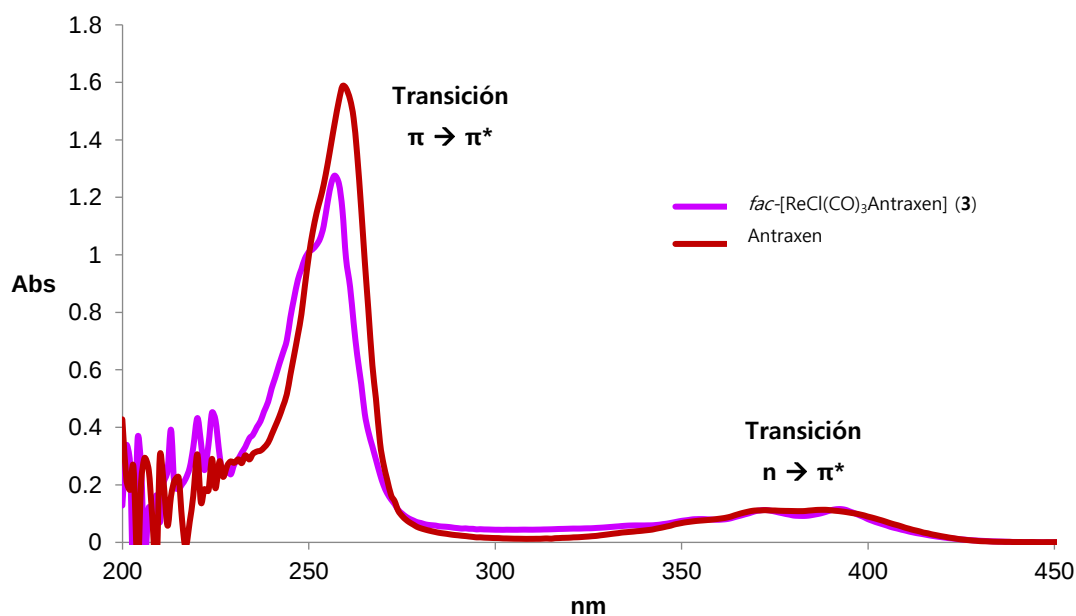


Figura 55. Espectros de UV-Visible en CH_2Cl_2 donde se muestra el ligante libre Antraxen con longitud de onda máxima en 259 nm y su análogo metalado $\text{fac-}[\text{ReCl}(\text{CO})_3\text{Antraxen}]$ (3) cuya longitud de onda máxima también se encuentra en 257 nm.

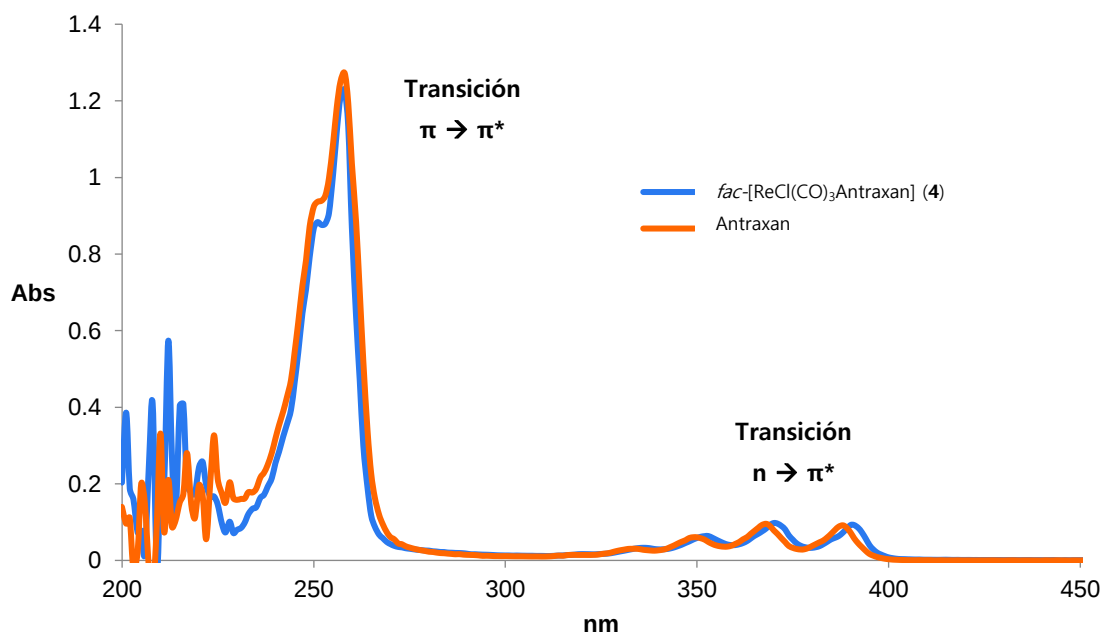


Figura 56. Espectros de UV-Visible en CH_2Cl_2 donde se muestra el ligante libre Antraxan con longitud de onda máxima en 258 nm y su análogo metalado $\text{fac-}[\text{ReCl}(\text{CO})_3\text{Antraxan}]$ (4) cuya longitud de onda máxima también se encuentra en 258 nm.

En los espectros de absorbanza donde se comparan los ligantes libres y sus respectivos complejos, se observa que todos los compuestos están conformados por dos conjuntos de bandas, las cuales se nombraron como λA y λB . La banda λA es característica de transiciones de tipo $\pi - \pi^*$ originadas por los dobles enlaces que se encuentran en la parte estructural policíclica del antraceno, mientras que el conjunto de bandas λB es propio de las transiciones $n - \pi^*$ generadas a partir de los electrones libres sobre grupos funcionales nitrogenados (grupos amina e imina). Las primeras bandas se encuentran en un intervalo de 230 a 280 nm, mientras que las segundas van de 315 a 400 nm.

En el caso de los complejos que contienen el ligante Antraxen, se observa un desplazamiento de la banda primaria (λA) hacia menor longitud de onda en el rango de 2 nm, este cambio es conocido como efecto hipsocrómico, el cual fue probablemente ocasionado debido a una deformación estructural en el ligante una vez coordinado al centro metálico, mientras que en los compuestos con el ligante del tipo amina, esa misma banda no sufre cambios.

También podemos observar un cambio significativo en el segundo conjunto de bandas (λB) que conforman los espectros, ya que se observa que en todos los complejos hay un cambio hacia longitudes de onda mayores (efecto batocrómico), con respecto al ligante libre, el cual es un cambio esperado.⁶⁷ Estos van de 1 – 4 nm de diferencia, es decir en esta banda es donde se observa un cambio mayor con respecto al cambio observado en las bandas principales λA , debido a que es en esta parte donde se manifiesta la formación de los enlaces de coordinación. Las bandas λB han sido bien estudiadas en sistemas similares⁷⁸ y son asignadas a transición de Transferencia de Carga Metal-Ligante (MLCT), donde su característica principal es aparecer a una longitud de onda en el rango de 350 a 550 nm, según el tipo de sistema, es decir, si es mononuclear o de una nuclearidad mayor.⁸²

⁸² a) Raszeja, L. J.; Siegmund, D.; Cordes, A. L.; Güldenhaupt, J.; Gerwert, K.; Hahn, S.; Metzler-Nolte, N. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 905. b) Yamazaki, Y.; Ishitani, O. *Inorg. Chem.* **2019**, 58, 12905.

5.3.2 Fluorescencia en disolución

Debido a que se observó una luminiscencia en las disoluciones del ligante Antraxan y de sus correspondientes complejos cuando se irradiaban con una lámpara de UV-Vis con longitud de onda de 254 nm (Figura 57), entonces se llevó a cabo la medición de fluorescencia en estas disoluciones para investigar si se observaba el espectro de emisión correspondiente, pero desafortunadamente solo se disponía de un equipo de fluorescencia que proporciona dos longitudes de excitación: 405 y 500 nm, siendo estas las empleadas y registrando los espectros de emisión correspondientes.

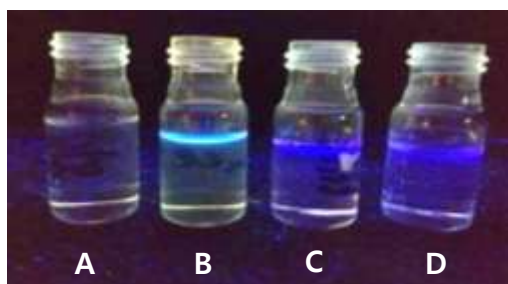


Figura 57. Fluorescencia observada a una longitud de excitación de 254 nm. Disoluciones en CH_2Cl_2 de: A) Diclorometano solo, B) Ligante Antraxan, C) Complejo (2), D) Complejo (4).

Este tipo de estudios se realizó bajo las mismas condiciones de concentración (1×10^{-6} M) y temperatura ambiente que los estudios de UV-Visible antes mencionados, por lo que se esperaba que el espectro de emisión fuera un espejo del espectro de absorción aunque el resultado obtenido en las correspondientes disoluciones (Figura 58-60) no muestra dicho comportamiento.

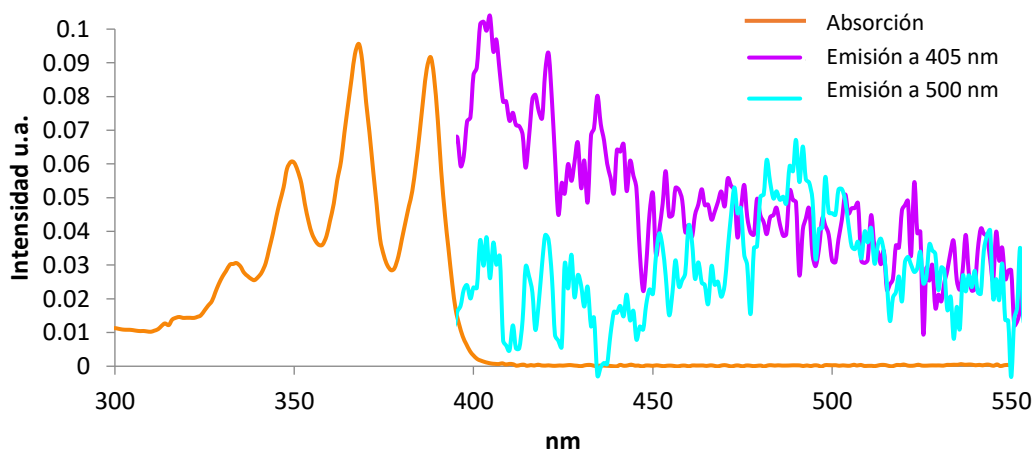


Figura 58. Espectro de absorción y emisión a longitudes de onda de excitación de 405 y 500 nm del ligante Antraxan en CH_2Cl_2 .

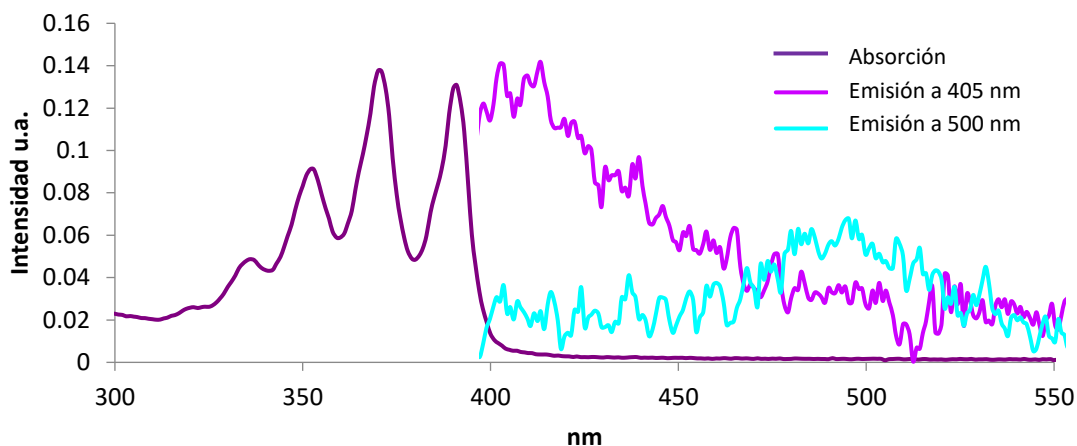


Figura 59. Espectro de absorción y emisión a longitudes de onda de excitación de 405 y 500 nm del complejo (2) en CH_2Cl_2 .

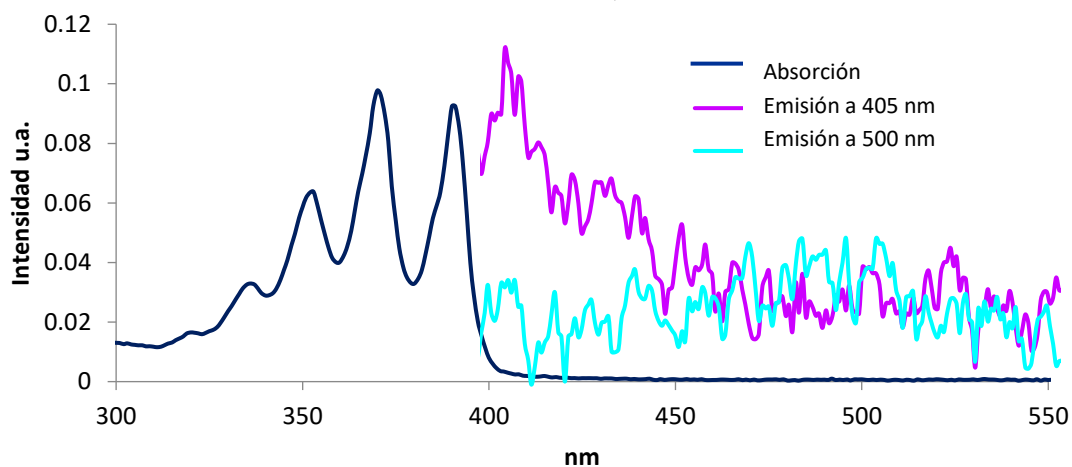


Figura 60. Espectro de absorción y emisión a longitudes de onda de excitación de 405 y 500 nm del complejo (4) en CH_2Cl_2 .

Al no obtener el espectro esperado podemos decir que una de las limitaciones en este método para obtener los espectros adecuados fue el no poder cambiar la longitud de excitación a 258 nm, esto comparando con la bibliografía, ya que en ese reporte para obtener el espectro de fluorescencia excitan a 367 nm, longitud a la cual los complejos reportados absorbían.⁶⁷

5.3.4 Fluorescencia en estado sólido

Se midió la fotoluminiscencia en estado sólido del ligante Antraxen, el ligante Antraxan y el complejo (**2**) a 300 K. Se encontró que el que mejor emitió fue el ligante Antraxan (Figura 61), por lo que podemos decir que la coordinación del metal, en el caso del compuesto (**2**), resulta en un fenómeno de "*quenching*". El *quenching* puede ser resultado de varios mecanismos. En este caso en particular, se propone que la intensidad de fluorescencia de la molécula de Antraxan se ve disminuida al unirse al renio en su forma halocarbonilada, debido a que el renio (átomo pesado) hace que el fluoróforo regrese a su estado fundamental por un acoplamiento espín-orbita o entrecruzamiento de sistemas al estado triplete.⁸³

Debido a que no se pudo obtener un espectro de emisión en disolución, no es posible el comparar la posición de $\lambda_{\text{máx}}$ en cada estado, sin embargo, se esperaría que la posición de emisión en sólido fuera batocromática con respecto a la de la disolución, debido al aumento de la interacción intermolecular como resultado de un empaquetamiento más cercano de las moléculas en estado sólido.⁶⁷ La longitud de onda máxima en este caso fue de 528 nm.

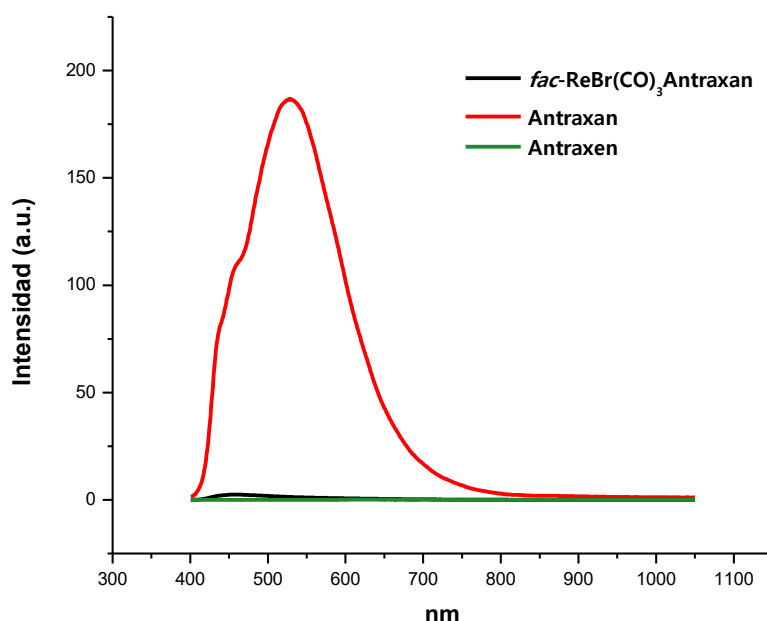


Figura 61. Espectros de fluorescencia en estado sólido de ligantes y complejo (**2**), a 325 nm.

⁸³ Joseph R. Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy* 2006, Tercera Edición, pp. 8-11.

5.4 Estudios de viabilidad celular

Se llevaron a cabo pruebas de viabilidad de los compuestos reportados en el presente trabajo sobre cultivos de una línea de cáncer de páncreas (Mia PaCa-2) utilizando como vehículo al DMSO. Los resultados porcentuales obtenidos se muestran en la Tabla 12. Se utilizó como referencia al fármaco *cis*-platino para comparar la efectividad de los nuevos compuestos.

Tabla 12. Resultados porcentuales de viabilidad en línea de cáncer de páncreas.

Concentración (μM)	25.0	12.5	6.5	3.1	1.6
<i>Cis</i> -platino	10.8	24.7	51.2	68.0	70.2
Antraxen	85.4	99.0	100.4	99.3	99.0
Antraxan	4.0	1.3	2.5	58.0	90.6
ReBr(CO) ₅	95.4	95.0	90.6	96.8	91.7
ReCl(CO) ₅	94.2	95.1	100.1	103.4	108.2
<i>fac</i> -[ReBr(CO) ₃ Antraxen] (1)	97.7	89.4	97.7	96.5	98.5
<i>fac</i> -[ReBr(CO) ₃ Antraxan] (2)	82.2	88.5	97.8	92.7	97.3
<i>fac</i> -[ReCl(CO) ₃ Antraxen] (3)	99.5	100.7	100.9	99.7	99.8
<i>fac</i> -[ReCl(CO) ₃ Antraxan] (4)	90.9	93.7	93.9	97.1	93.0

Para esta prueba, se esperaba que después de la incubación con cada uno de los compuestos, se obtuviera un porcentaje bajo de células, lo cual se traduce en una alta efectividad del compuesto hacia las células de cáncer de páncreas. Esto es notable en el *cis*-platino que fue más eficiente a una concentración de 25 μM. En comparación con el fármaco de referencia, el único compuesto que presenta mayor efectividad es el ligante Antraxan, al tener valores menores que *cis*-platino en casi todas las concentraciones, salvo en 1.6 μM.

Se decidió utilizar esta línea tumoral debido a los pocos estudios que existen utilizando complejos organometálicos de renio(I) en ella, así mismo, de que es bien sabido que este tipo de neoplasia es el segundo cáncer más frecuente en el área gastrointestinal y que existe cierta complejidad en su diagnóstico,⁸⁴ lo que convierte su estudio en un área de oportunidad. Estos resultados no excluyen que los compuestos sean potencialmente activos en otro tipo de líneas tumorales ya que se ha observado que los resultados varían entre los distintos tipos de células para la actividad citotóxica.¹⁷

⁸⁴ Banerjee, H. N.; Boston, A.; Barfield, A.; Stevenson, M.; Sarkar, F. H.; Giri, D.; Mandal, S. K. *Int. J. Sci. Res. (Ahmedabad)*, **2016**, 5.

6. CONCLUSIONES

- ✓ Se sintetizaron dos ligantes: uno de tipo base de Schiff y su correspondiente amina secundaria con modificaciones a la técnica de síntesis reportada, lo que condujo a la obtención de mejores rendimientos.
- ✓ Se exploró la reactividad de los dos ligantes frente al renio en sus dos formas halopentacarboniladas: $[\text{ReX}(\text{CO})_5]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ y Br), obteniéndose una serie de cuatro compuestos organometálicos.
- ✓ Tanto los ligantes como los complejos obtenidos se caracterizaron por espectrometría de masas y las espectroscopías de infrarrojo en estado sólido y disolución, UV-vis, RMN de ^1H y ^{13}C , y rayos X de cristal único.
- ✓ Todos los compuestos organometálicos presentaron geometrías octaédricas donde los grupo carbonilos se arreglaron en una disposición facial y los ligantes Antraxen y Antraxan se coordinan al centro metálico de manera bidentada formando metalaciclos de cinco miembros con conformación de sobre.
- ✓ Se realizaron estudios citotóxicos en una línea tumoral de páncreas donde se encontró la actividad porcentual que presentó cada uno de los compuestos sintetizados frente al *cis*-platino, encontrándose que el ligante Antraxan fue el que presentó mejores resultados con respecto a los demás compuestos e incluso mayor al fármaco de referencia.
- ✓ Estos compuestos son candidatos para estudios en otro tipo de líneas tumorales como cáncer de ovario, mama o próstata, entre otras.
- ✓ Adicionalmente, se encontró que el ligante Antraxan presenta abundantes características fotoluminiscentes las cuales podrían aprovecharse en áreas como diagnóstico (microscopía confocal) y en ciencias de los materiales para dispositivos LEDs.

7. SECCIÓN EXPERIMENTAL

Consideraciones generales

Todas las reacciones y manipulaciones se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte de nitrógeno y utilizando las técnicas convencionales de Schlenk. Los disolventes fueron secados y desoxigenados antes de usarlos.

1. Reactivos y disolventes

El 9-antracencarbaldehído, la etilendiamina, el NaBH_4 y el precursor metálico $[\text{ReX}(\text{CO})_5]$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$), utilizados para la síntesis de los ligantes y los posteriores complejos, fueron adquiridos comercialmente a Sigma-Aldrich; la etilendiamina fue la única que se purificó previamente por destilación a presión reducida. Los ligantes se sintetizaron de acuerdo a los métodos anteriormente reportados en la literatura,⁶⁷ con algunas modificaciones.

2. Instrumentación

a) Fusiómetro

Los puntos de fusión se determinaron en un fusiómetro marca AYSPEL aparatos MOD-PDF-A2 y se reportan sin corrección.

b) Espectroscopía de Infrarrojo

Los espectros de infrarrojo en estado sólido se obtuvieron en un espectrofotómetro DIGILAB Excalibur FTS300MX usando la técnica en pastilla de KBr, realizados en el laboratorio de Q. Analítica de la Fac. de Ciencias Químicas, mientras que los estudios en disolución se llevaron a cabo en un espectrofotómetro Bruker Alpha empleando una celda de ZnSe en el Lab. 3 del Instituto de Química. Los desplazamientos de las bandas se reportan en número de onda en cm^{-1} . Las intensidades relativas de las bandas se denotan de acuerdo a las siguientes abreviaturas: (mf) = muy fuerte, (f) = fuerte, (m) = mediana, (d) = débil.

c) Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de resonancia magnética nuclear se obtuvieron en un equipo Bruker de 500 MHz en el Centro de Química del Instituto de Ciencias de la BUAP. Todas las mediciones se realizaron a temperatura ambiente. El disolvente deuterado utilizado para los análisis fue CDCl_3 de la marca Aldrich. Los desplazamientos químicos para los núcleos ^1H y ^{13}C tienen como referencia interna al tetrametilsilano (TMS, $\delta = 0$) y con una frecuencia de 500 MHz para ^1H y 75.6 MHz para ^{13}C . Las abreviaturas utilizadas para describir la multiplicidad de las señales son: (*s*) = simple, doble = (*dd*) = doble de dobles, (*ddd*) = doble de doble de dobles, (*dddd*) = doble de doble de doble de dobles, (*t*) = triple, (*dt*) = doble de triples, (*tt*) = triple de triples, (*m*) = múltiple. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (*J*) en Hertz (Hz).

d) Espectrometría de masas

Los experimentos de espectrometría de masas se realizaron utilizando la técnica de bombardeo de átomos rápidos (FAB^+) con un espectrómetro de masas Jeol JMS-SX102A y matriz de alcohol nitrobenílico, en el Centro de Química del Instituto de Ciencias de la BUAP.

e) Difracción de Rayos X

Los estudios de difracción de rayos X para monocristales se obtuvieron de un difractómetro marca STOE, modelo Stadivari del Instituto de Física de la BUAP (IFUAP). El programa utilizado para coleccionar los datos fue X-Area 1.86 mientras que la celda unitaria se resolvió con SHELXL y OLEX2.

f) UV-Visible

Las mediciones de Ultravioleta-Visible para obtener los espectros de absorbancia en disolución se realizaron en una cubeta de cuarzo de 10 mm (3.5 ml) con tapa en diclorometano, utilizando el disolvente solo como referencia, en un espectrofotómetro marca AGILENT, modelo Cary 5000 en el laboratorio de Q. Analítica de la Fac. de Ciencias Químicas, utilizando software versión 3.00.

Las mediciones de fotoluminiscencia en estado sólido se llevaron a cabo en un sistema de fotoluminiscencia compuesto por un láser violeta, lentes y un monocromador con fotodetector en el Centro de Investigaciones en Dispositivos Semiconductores del Instituto de Ciencias. Las mediciones se realizaron a una longitud de onda de 325 nm, a 300 K.

d) Pruebas biológicas.

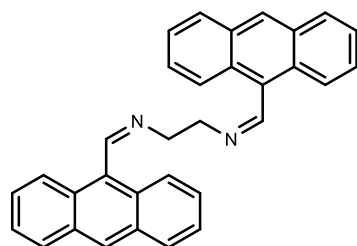
Las pruebas citotóxicas se realizaron en cultivos de la línea de cáncer de páncreas Mia PaCa-2 utilizando como vehículo al DMSO. Las pruebas se hicieron por duplicado y con un grupo control. Las células se incubaron con las sustancias a distintas concentraciones por 72 horas a 37°C para después determinar su viabilidad agregando el reactivo Cell Counting kit-8 (10 uL) e incubar nuevamente por dos horas. Se midió la absorbancia a 450 nm para obtener resultados porcentuales. Éstas se realizaron en el Edificio de Radio-Oncología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

3. Métodos de Síntesis

En este apartado se detalla el procedimiento realizado para llevar a cabo la síntesis de los dos ligantes derivados del 9-antracencarbaldehído. Además se presenta la síntesis de cuatro compuestos organometálicos derivados de la reactividad de dichos ligantes con los precursores de renio: $[\text{ReX}(\text{CO})_5]$, X= Cl y Br.

Obtención del ligante imínico (Base de Schiff) Antraxen.

En un matraz bola de 100 ml con salida lateral, se colocaron 1.54 g (7.5 mmol) de antraceno-9-carbaldehído en una mezcla cloroformo/metanol (15:35 ml, v/v). Posteriormente, a esta disolución se le adicionaron lentamente 0.25 ml de etilendiamina (0.22 g, 3.75 mmol) (4 gotas por minuto) con una agitación constante. Esta mezcla de reacción se llevó a reflujo y se mantuvo así durante 3 horas, observándose la formación de un precipitado amarillo. Una vez transcurrido este tiempo, el calentamiento se detuvo y la mezcla de reacción se dejó en agitación por 12 h. El precipitado se filtró al vacío y se lavó con 5 ml de cloroformo y 25 ml de metanol. La cristalización del ligante se llevó a cabo en THF a t.a. por evaporación lenta del disolvente durante varios días, obteniéndose cristales amarillos en forma de aguja.



Antraxen

Fórmula empírica: $C_{32}H_{24}N_2$. **Masa molecular:** 437 g/mol.

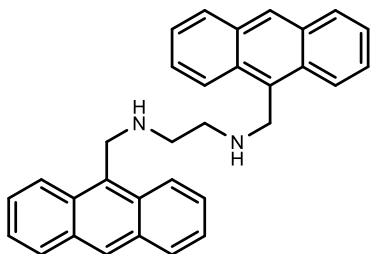
Rendimiento: 90% (0.654 g). **P.f.:** 229-231°C. El ligante es soluble principalmente en cloroformo, diclorometano y THF a t.a.

IR (KBr) ν_{max} : 2917 (d), 1849 (d), 1638 (f), 1446 (d), 1024 (m), 877 (m), 729 (f).

RMN- 1H (500 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ : 9.489 (s, 2 H, H-imina), 8.467 (s, 2 H, H-antraceno), 8.416 (dd, $^3J = 8.5$ Hz y $^4J = 1$ Hz, 4 H, H-antraceno), 7.962 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 4 H, H-antraceno), 7.357 (ddd, $^3J = 8.5$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz y $^4J = 1$ Hz, 4 H, H-antraceno), 7.117 (ddd, $^3J = 8.5$ Hz, $^4J = 6.5$ Hz y $^5J = 1.5$ Hz, 4 H, H-antraceno), 4.522 (s, 4 H, CH_2) ppm. **RMN- ^{13}C** (125 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ : 162.566 (s, C=N), 131.289, 130.061, 129.378, 128.732, 128.266, 126.611, 125.328, 125.052 (s, $C_{Aromáticos}$), 63.209 (s, CH_2) ppm.

Reducción del ligante Antraxen a la amina secundaria Antraxan.

En un matraz bola de 100 ml, se colocaron 0.4 g del ligante Antraxen (1 mmol) en una mezcla de diclorometano/metanol (10:40 ml, v/v) y se le adicionaron lentamente 0.138 g de $NaBH_4$ (3.66 mmol) a temperatura ambiente y agitación constante. Se observó que al cabo de 3 horas, la disolución se tornó a un color más pálido que el inicial. La disolución se mantuvo en agitación durante 8 horas más, 12 horas en total. La eliminación del disolvente se realizó en el rotavapor y posteriormente se eliminaron las sales generadas adicionando 50 mL de H_2O al matraz, manteniéndose en agitación durante una hora. Pasado ese tiempo, el producto se filtró al vacío y se lavó con más agua destilada, obteniendo un polvo color amarillo pálido. La cristalización del ligante se llevó a cabo en THF a t.a. por evaporación lenta del disolvente durante varios días, obteniéndose cristales amarillo pálido en forma de placas.



Antraxan

Fórmula empírica: $C_{32}H_{28}N_2$. **Masa molecular:** 440 g/mol.

Rendimiento: 71% (0.278 g). **P.f.:** 190-192°C. El ligante es

soluble principalmente en cloroformo, diclorometano, acetona y THF. **IR (KBr) ν_{max} :** 3344 (d), 2933 (d), 1855 (d), 1507 (d), 1442 (d), 1101 (m), 887 (f), 724 (f).

RMN- 1H (500 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ : 8.393 (s, 2 H, H-Antraceno), 8.295 (d, $^3J = 9$ Hz, 4 H, H-Antraceno), 8.011 (d, $^3J = 8$ Hz, 4H, H-Antraceno), 7.429 (m, 8 H, H-Antraceno), 4.726 (s, 4 H, CH_2), 3.082 (s, 4 H, CH_2), 1.602

(s, 2 H, NH) ppm. **RMN-¹³C** (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ : 131.646, 131.473, 130.204, 129.194, 127.259, 126.208, 124.992, 124.149 (s, C_{Aromáticos}), 49.924, 45.675 (s, CH₂) ppm.

Obtención de los compuesto organometálicos

La síntesis de los complejos de fórmula general *fac*-[ReX(CO)₃L] se llevó a cabo a partir de una mezcla equimolar entre los precursores metálicos y los correspondientes ligantes en un matraz bola de 50 ml con salida lateral que contenían las correspondientes cantidades de cada uno de ellos (ver Tabla 13). La mezcla de reacción se llevó a reflujo con atmósfera de nitrógeno y agitación constante durante 60 minutos en todos los casos. El tiempo de reacción fue definido al monitorear la reacción por cromatografía de capa fina. Posteriormente las reacciones se dejaron enfriar a temperatura ambiente observándose la precipitación de un sólido. El disolvente se transfirió a un matraz Schlenk con la ayuda de una cánula para obtener el sólido del matraz de reacción. Los sólidos se lavaron por triplicado con hexano frío. Los complejos fueron obtenidos en rendimientos del 75 al 87%.

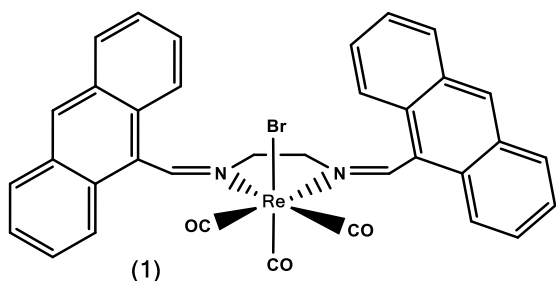
Tabla 13. Cantidades utilizadas para síntesis de los complejos de renio.

Compuesto	Ligante		Precursor metálico		Disolvente
	Antraxen	Antraxan	ReBr(CO) ₃	ReCl(CO) ₃	
<i>fac</i> -[ReBr(CO) ₃ Antraxen] (1)	0.053 g (0.121 mmol)	-	0.050 g (0.123 mmol)	-	50 ml
<i>fac</i> -[ReBr(CO) ₃ Antraxan] (2)	-	0.054 g (0.122 mmol)	0.050 g (0.122 mmol)	-	50 ml
<i>fac</i> -[ReCl(CO) ₃ Antraxen] (3)	0.055 g (125 mmol)	-	-	0.045 g (125 mmol)	50 ml
<i>fac</i> -[ReCl(CO) ₃ Antraxan] (4)	-	0.080 g (0.181 mmol)	-	0.065 g (0.181 mmol)	50 ml

Los productos obtenidos son sólidos microcristalinos ligeramente amarillos cuando el ligante es una base de Schiff, mientras que cuando contienen el ligante reducido la coloración del producto fue blanca.

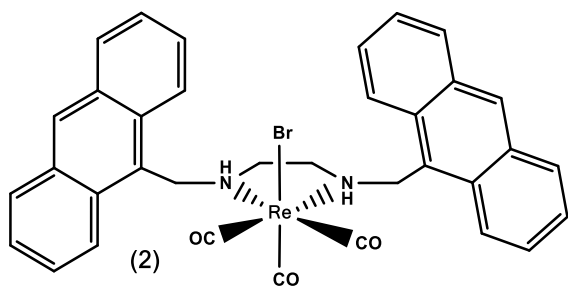
La obtención de cristales únicos de todos los compuestos fue posible. Los cristales de los complejos (**1**), (**3**) y (**4**) fueron obtenidos a partir de sistemas de cristalización CH₂Cl₂/AcOEt (2:1, v/v), mientras que los del complejo (**2**) fueron obtenidos utilizando una disolución saturada de benceno.

fac-[ReBr(CO)₃Antraxen] (1)



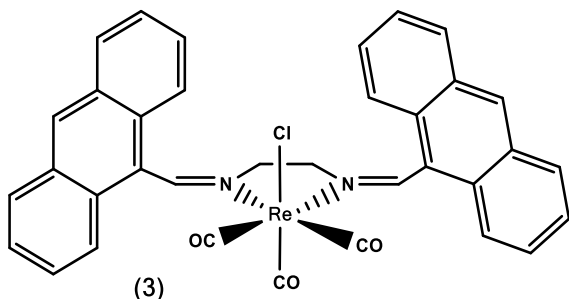
Fórmula empírica: C₃₅H₂₄BrN₂O₃Re. **Masa molecular:** 786 g/mol. **Rendimiento:** 80% (0.076 g). **P.f.:** >300°C. **IR (KBr) $\nu(\text{CO})_{\text{max}}$:** 2019 (f), 1913 (f), 1894 (f), 1866 (f). **IR (CH₂Cl₂) $\nu(\text{CO})_{\text{max}}$:** 2026 (f), 1927 (f), 1897 (f). **RMN-¹H:** (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ : 9.677 (*s*, H-Antraceno, 1 H), 8.583 (*s*, H-Antraceno, 1 H), 8.0715 (*dd*, ³*J* = 8.5 y ⁴*J* = 1, 1 H), 8.0425 (*d*, ³*J* = 8.5, 1 H), 8.0105 (*d*, ³*J* = 8.5, 1 H), 7.8867 (*dd*, ³*J* = 8.5 y ⁴*J* = 1, 1 H), 7.5885 (*ddd*, ³*J* = 11.5, ³*J* = 8.5 y ⁴*J* = 1.5, 2 H), 7.4975 (*ddd*, ³*J* = 9, ³*J* = 8.25 y ⁴*J* = 1, 2 H), 5.116 (*m*, CH₂, 1 H), 4.5885 (*m*, CH₂, 1 H) ppm.

fac-[ReBr(CO)₃Antraxan] (2)



Fórmula empírica: C₃₅H₂₈BrN₂O₃Re. **Masa molecular:** 790 g/mol. **Rendimiento:** 75% (0.072 g). **P.f.:** 253-255°C. **IR (KBr) $\nu(\text{CO})_{\text{max}}$:** 2021 (f), 1917 (f), 1879 (f), 1854 (f). **IR (CH₂Cl₂) $\nu(\text{CO})_{\text{max}}$:** 2025 (f), 1918 (f), 1896 (f). **RMN-¹H:** (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ : 8.46 (*d*, ³*J* = 14, 2 H), 8.23 (*d*, ³*J* = 9, 2 H), 8.0665 (*s*, 1 H), 7.538 (*dd*, ³*J* = 8.5 y ³*J* = 7.5, 2 H), 5.699 (*dd*, ²*J* = 15 y ³*J* = 11.25, 1 H), 5.562 (*dd*, ²*J* = 15 y ⁴*J* = 2, 1 H), 5.212 (*dd*, ²*J* = 15 y ⁴*J* = 2, 1 H), 5.083 (*dd*, ²*J* = 15 y ³*J* = 11.75, 1 H), 4.070 (*dt*, ³*J* = 15 y ³*J* = 7.5, 2 H) ppm. **RMN-¹³C** (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ : 196.147, 194.596, 191.140 (*s*, CO-M), 131.300, 129.693, 129.347, 129.118, 127.209, 126.901, 125.424, 122.605 (*s*, C_{aromáticos}), 49.787, 48.849 (CH₂) ppm.

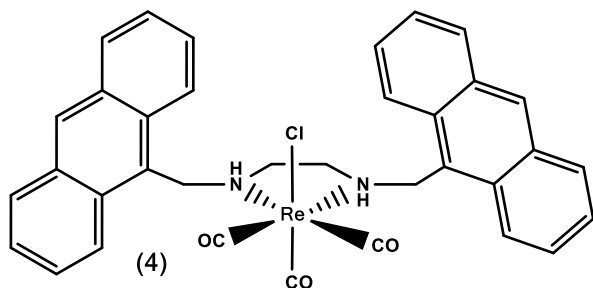
fac-[ReCl(CO)₃Antraxen] (3)



Fórmula empírica: C₃₅H₂₄ClN₂O₃Re. **Masa molecular:** 742 g/mol. **Rendimiento:** 87% (0.081 g). **P.f.:** >300°C. **IR (KBr) $\nu(\text{CO})_{\text{max}}$:** 2019 (f), 1910 (f), 1891 (f), 1863 (f). **IR (CH₂Cl₂) $\nu(\text{CO})_{\text{max}}$:** 2019 (f), 1912 (f), 1891(f). **RMN-¹H:** (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ : 9.691 (*s*, H-Antraceno, 1 H), 8.584 (*s*, H-Antraceno, 1 H), 8.0767 (*dd*, ³*J* = 8.75 y ⁴*J* = 0.75, 1 H), 8.045 (*d*, ³*J* = 9, 1 H), 8.009 (*d*, ³*J* = 8, 1 H), 7.888 (*dd*, ³*J* = 8.5 y ⁴*J* = 0.5, 1 H), 7.5865

(*ddd*, $^3J = 11.5$, $^3J = 9$ y $^4J = 1.5$, 2 H), 7.4975 (*ddd*, $^3J = 9$, $^3J = 8.25$ y $^4J = 0.75$, 2 H), 5.0465 (*m*, CH₂, 1 H), 4.5905 (*m*, $^2J = 5.5$, 1 H, CH₂) ppm.

fac-[ReCl(CO)₃Antraxan] (**4**)



Fórmula empírica: C₃₅H₂₈ClN₂O₃Re. **Masa molecular:** 746 g/mol. **Rendimiento:** 79% (0.106 g). **P.f.:** 272-274°C. **IR (KBr) $\nu(\text{CO})_{\text{max}}$:** 2021 (f), 1911 (f), 1874 (f), 1853 (f). **IR (CH₂Cl₂) $\nu(\text{CO})_{\text{max}}$:** 2024 (f), 1916 (f), 1885(f). **RMN-¹H:** (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ : 8.536 (*s*, H-Antraceno, 1 H), 8.467 (*d*, $^3J = 14$, 2 H), 8.25 (*d*, $^3J = 9$, 2 H), 8.0725 (*d*, $^3J = 8.5$, 2 H), 7.54 (*dd*, $^3J = 8$ y $^3J = 7$, 2 H), 5.6585 (*dd*, $^2J = 15$ y $^3J = 11.5$, 1 H), 5.5675 (*dd*, $^2J = 15$ y $^4J = 2$, 1 H), 5.2525 (*dd*, $^2J = 15$ y $^4J = 2$, 1 H), 5.1325 (*dd*, $^2J = 15$ y $^3J = 11.5$, 1 H) ppm.

8. APENDICE

I. Rayos X

Tabla 14. Datos cristalográficos y de refinamiento del ligante Antraxen (L1)

Código de identificación	Antraxen	
Fórmula empírica	$C_{32}H_{24}N_2$	
Masa formula	436.53	
Temperatura	193(2)K	
Longitud de onda	0.56083 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	$P2_1/n$	
Dimensiones de la celda unitaria	a= 16.0527(14) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b= 4.0102(2) Å	$\beta = 105.408(7)^\circ$
	c= 17.5873(16) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	1091.4815 Å ³	
Z	2	
Densidad (calculada)	1.328 Mg/m ³	
Coeficiente de absorción	0.051 mm ⁻¹	
F(000)	460	
Tamaño de cristal	0.600 x 0.150 x 0.050 mm ³	
Tamaño de θ para la colección de datos	2.412 a 20.998°	
Rango de los índices	$-20 \leq h \leq 20$, $-5 \leq k \leq 4$, $-22 \leq l \leq 22$	
Reflexiones colectadas	20754	
Reflexiones independientes	2372 [R(int) = 0.0539]	
Complemento a $\theta = 19.664^\circ$	99.7%	
Método de refinamiento	Matriz de mínimos cuadrados en F ²	
Datos/restricciones/parámetros	2372 / 0 / 154	
Bondad de ajuste en F ²	0.896	
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0363, wR2 = 0.0835	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0607, wR2 = 0.0904	
Coeficiente de extinción	n/a	
Diferencia mayor entre cresta y valle	0.154 a -0.175 e. Å ⁻³	

Tabla 15. Datos cristalográficos y de refinamiento del ligante Antraxan (L2)

Código de identificación	Antraxan	
Fórmula empírica	$C_{32}H_{28}N_2$	
Masa formula	440.56	
Temperatura	295(2)K	
Longitud de onda	0.56083 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	$P2_1$	
Dimensiones de la celda unitaria	a= 10.2106(18) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b= 7.6948(7) Å	$\beta = 98.753(13)^\circ$
	c= 14.813(2) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	1150.3(3) Å ³	
Z	2	
Densidad (calculada)	1.272 Mg/m ³	
Coeficiente de absorción	0.049 mm ⁻¹	
F(000)	468	
Tamaño de cristal	0.600 x 0.136 x 0.103 mm ³	
Tamaño de θ para la colección de datos	2.359 a 20.996°	
Rango de los índices	$-13 \leq h \leq 13$, $-9 \leq k \leq 9$, $-18 \leq l \leq 18$	
Reflexiones colectadas	21228	
Reflexiones independientes	4423 [R(int) = 0.0590]	
Complemento a $\theta = 19.664^\circ$	99.8%	
Método de refinamiento	Matriz de mínimos cuadrados en F ²	
Datos/restricciones/parámetros	4423 / 1 / 313	
Bondad de ajuste en F ²	0.824	
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0402, wR2 = 0.0826	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0731, wR2 = 0.0912	
Coeficiente de extinción	n/a	
Diferencia mayor entre cresta y valle	0.110 a -0.148 e. Å ⁻³	

Tabla 16. Datos cristalográficos y de refinamiento de *fac*-[ReBr(CO)₃Antraxen] (**1**)

Código de identificación	Xen_ReBr2_AE	
Fórmula empírica	C ₃₅ H ₂₄ BrN ₂ O ₃ Re	
Masa formula	786.67	
Temperatura	193(2)K	
Longitud de onda	0.56083 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	C2/c	
Dimensiones de la celda unitaria	a= 25.7649(6) Å	α= 90°
	b= 7.01600(10) Å	β= 120.103(2)°
	c= 37.277(9) Å	γ= 90°
Volumen	5806.2(2) Å ³	
Z	8	
Densidad (calculada)	1.800 Mg/m ³	
Coeficiente de absorción	3.018 mm ⁻¹	
F(000)	3056	
Tamaño de cristal	0.425 x 0.104 x 0.042 mm ³	
Tamaño de θ para la colección de datos	2.378 a 23.000°	
Rango de los índices	-35 ≤ h ≤ 35, -9 ≤ k ≤ 8, -51 ≤ l ≤ 51	
Reflexiones colectadas	45517	
Reflexiones independientes	7878 [R(int) = 0.0626]	
Complemento a θ = 19.664°	95.3%	
Método de refinamiento	Matriz de mínimos cuadrados en F ²	
Datos/restricciones/parámetros	7878 / 49 / 379	
Bondad de ajuste en F ²	1.050	
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0469, wR2 = 0.1095	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0652, wR2 = 0.1155	
Coeficiente de extinción	n/a	
Diferencia mayor entre cresta y valle	2.310 a -1.514 e. Å ⁻³	

Tabla 17. Datos cristalográficos y de refinamiento de *fac*-[ReBr(CO)₃Antraxan] (**2**)

Código de identificación	BenXanReBr	
Fórmula empírica	C ₄₇ H ₄₀ BrN ₂ O ₃ Re	
Masa formula	946.92	
Temperatura	295(2)K	
Longitud de onda	0.56083 Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P-1	
Dimensiones de la celda unitaria	a= 10.8134(3) Å	α= 98.593(2)°
	b= 12.2211(4) Å	β= 90.626(2)°
	c= 15.5233(5) Å	γ= 93.539(2)°
Volumen	2024.11(11) Å ³	
Z	2	
Densidad (calculada)	1.554 Mg/m ³	
Coeficiente de absorción	2.174 mm ⁻¹	
F(000)	940	
Tamaño de cristal	0.600 x 0.253 x 0.215 mm ³	
Tamaño de θ para la colección de datos	2.595 a 24.999°	
Rango de los índices	-14≤h≤16, -18≤k≤18, -23≤l≤23	
Reflexiones colectadas	73929	
Reflexiones independientes	14501 [R(int) =0.0505]	
Complemento a θ = 19.664°	99.3%	
Método de refinamiento	Matriz de mínimos cuadrados en F ²	
Datos/restricciones/parámetros	14501 / 0 / 464	
Bondad de ajuste en F ²	0.990	
Índices R finales [I>2σ(I)]	R1 = 0.0347, wR2 = 0.0753	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0594, wR2 = 0.0844	
Coeficiente de extinción	n/a	
Diferencia mayor entre cresta y valle	1.355 a -1.053 e. Å ⁻³	

Tabla 18. Datos cristalográficos y de refinamiento de *fac*-[ReCl(CO)₃Antraxen] (**3**)

Código de identificación	Xen_ReCl	
Fórmula empírica	C ₃₅ H ₂₄ ClN ₂ O ₃ Re	
Masa formula	742.21	
Temperatura	295(2)K	
Longitud de onda	0.56083 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	C2/c	
Dimensiones de la celda unitaria	a= 26.1262(11) Å	α= 90°
	b= 6.9533(2) Å	β= 119.832(3)°
	c= 37.0544(18) Å	γ= 90°
Volumen	5839.4(4) Å ³	
Z	8	
Densidad (calculada)	1.688 Mg/m ³	
Coeficiente de absorción	2.315 mm ⁻¹	
F(000)	2912	
Tamaño de cristal	0.257 x 0.044 x 0.040 mm ³	
Tamaño de θ para la colección de datos	2.396 a 22.500°	
Rango de los índices	-35 ≤ h ≤ 35, -7 ≤ k ≤ 9, -50 ≤ l ≤ 50	
Reflexiones colectadas	57654	
Reflexiones independientes	7687 [R(int) = 0.0864]	
Complemento a θ = 19.664°	98.9%	
Método de refinamiento	Matriz de mínimos cuadrados en F ²	
Datos/restricciones/parámetros	7687 / 0 / 379	
Bondad de ajuste en F ²	0.863	
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0392, wR2 = 0.0800	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0727, wR2 = 0.0875	
Coeficiente de extinción	n/a	
Diferencia mayor entre cresta y valle	1.074 a -1.768 e. Å ⁻³	

Tabla 19. Datos cristalográficos y de refinamiento de *fac*-[ReCl(CO)₃Antraxan] (**4**)

Código de identificación	Xan_ReCl	
Fórmula empírica	C ₃₅ H ₂₉ ClN ₂ O ₃ Re	
Masa formula	755.25	
Temperatura	295(2)K	
Longitud de onda	0.56083 Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P-1	
Dimensiones de la celda unitaria	a= 12.6897(10) Å	α= 76.877(6)°
	b= 15.1263(11) Å	β= 86.016(6)°
	c= 17.0858(11) Å	γ= 73.722(6)°
Volumen	3065.8(4) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.636 Mg/m ³	
Coeficiente de absorción	2.206 mm ⁻¹	
F(000)	1492	
Tamaño de cristal	0.295 x 0.124 x 0.035 mm ³	
Tamaño de θ para la colección de datos	2.287 a 21.000°	
Rango de los índices	-16 ≤ h ≤ 16, -19 ≤ k ≤ 19, -21 ≤ l ≤ 21	
Reflexiones colectadas	58768	
Reflexiones independientes	13328 [R(int) = 0.1365]	
Complemento a θ = 19.664°	99.3%	
Método de refinamiento	Matriz de mínimos cuadrados en F ²	
Datos/restricciones/parámetros	13328 / 185 / 822	
Bondad de ajuste en F ²	0.748	
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0592, wR2 = 0.1294	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.1335, wR2 = 0.1515	
Coeficiente de extinción	n/a	
Diferencia mayor entre cresta y valle	1.959 a -1.856 e. Å ⁻³	

II. Resonancia Magnética Nuclear

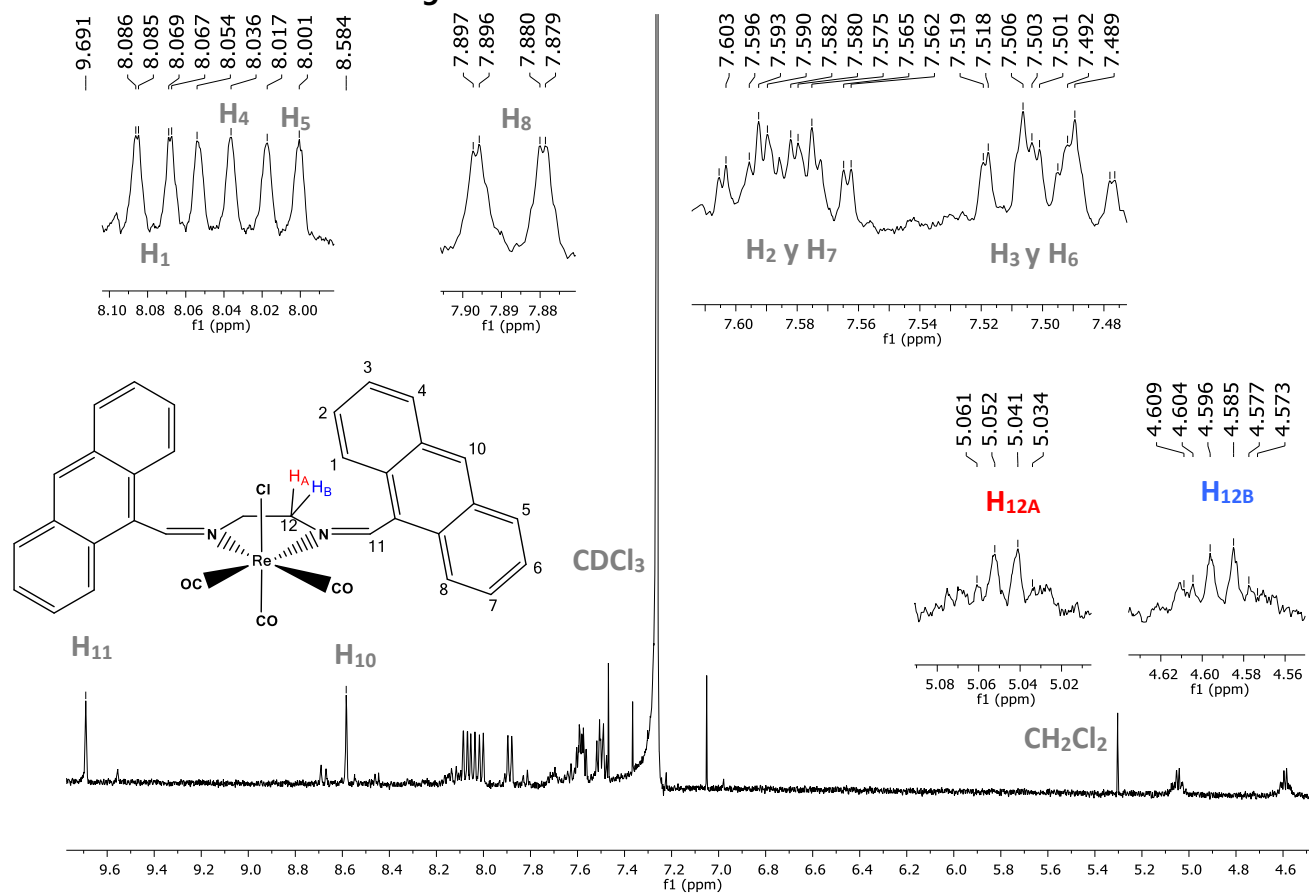


Figura 62. Espectro de RMN- ^1H del complejo (3).

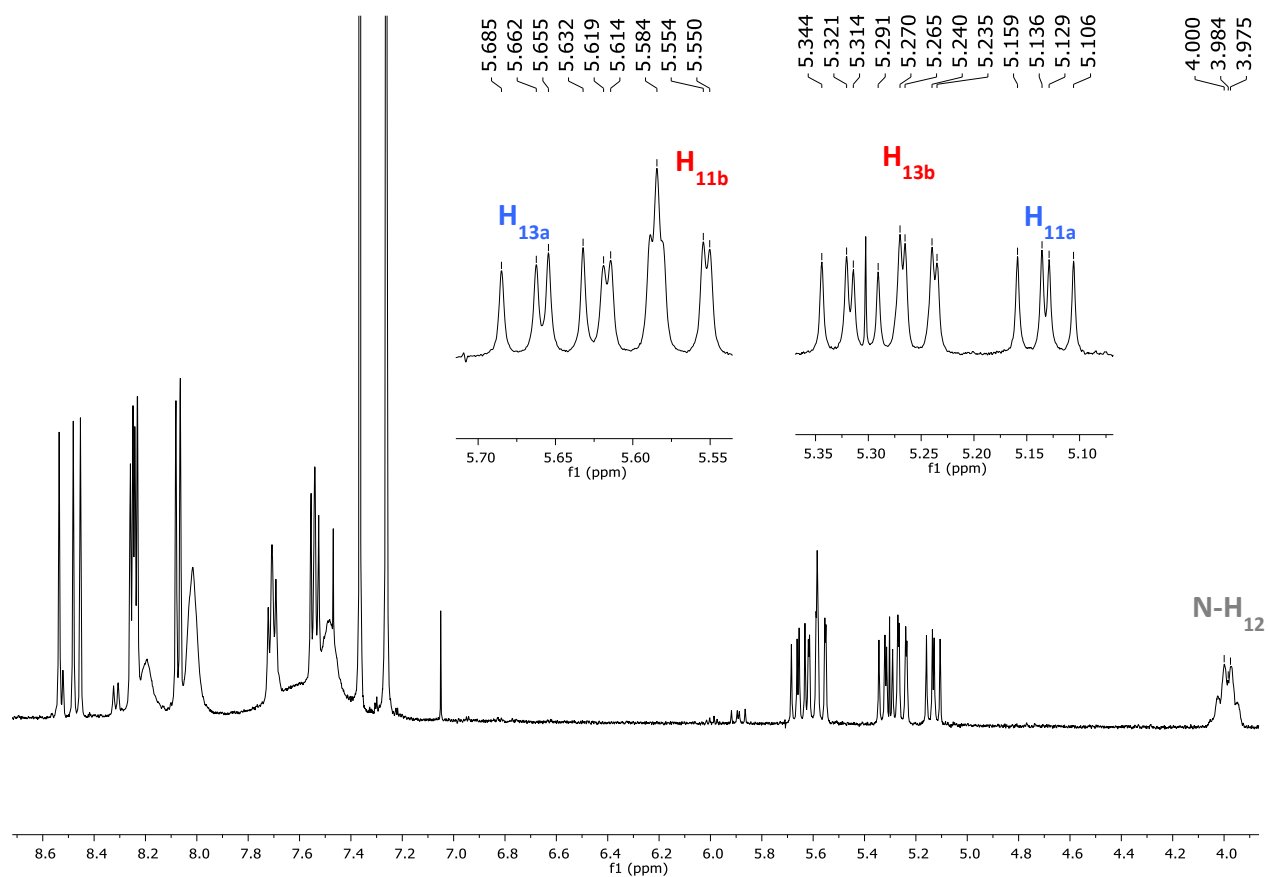


Figura 63. Espectro de RMN- 1H del complejo (4).

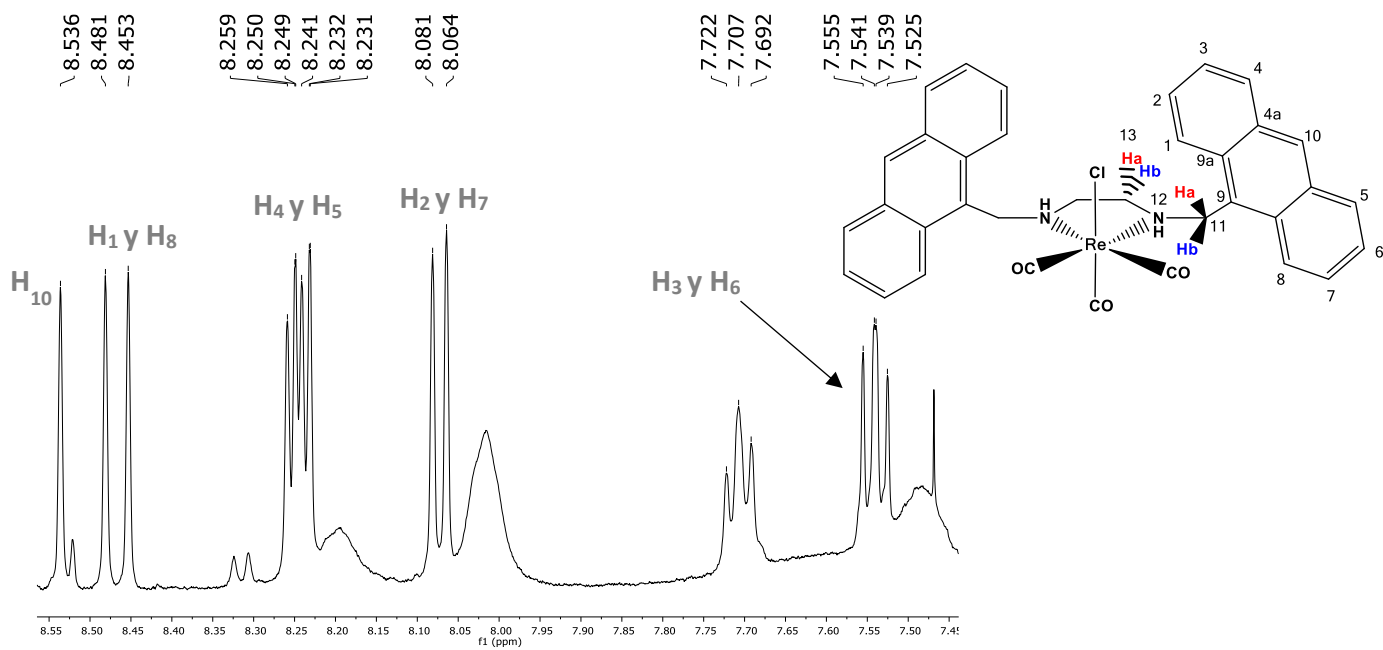


Figura 64. Ampliación del espectro de RMN- 1H y estructura del complejo (4).