

Diseño de compuestos organometálicos luminiscentes de renio(I) con ligantes derivados del antraceno

Palacios Escalante Jill¹, Gárate Morales José Luis¹, Bernès Fluoriot Sylvain Jean², Zuñiga Villareal Noé³, Sánchez Guadarrama María Obdulia*

¹Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

²Instituto de Física Luis Rivera Terrazas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

³Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.

*Autor para correspondencia: obdulia.sanchez@correo.buap.mx

Recibido:

21/julio/2019

Aceptado:

03/septiembre/2019

Palabras clave:

Renio,
Organometálica,
Citotóxico

Keywords:

Rhenium,
Organometallic,
Cytotoxic

RESUMEN

Se sintetizaron dos ligantes policíclicos derivados del antraceno, uno del tipo Base de Schiff y su correspondiente amina secundaria, los cuales se hicieron reaccionar con el renio en dos de sus formas pentacarboniladas: $[\text{ReX}(\text{CO})_5]$ ($\text{X} = \text{Br}, \text{Cl}$) para así obtener cuatro nuevos compuestos organometálicos. Éstos se caracterizaron por medio de espectrometría de masas, espectroscopía de infrarrojo en sólido y disolución, UV-Vis y rayos-X de cristal único. Tanto el ligante libre del tipo amina como sus correspondientes complejos, exhibieron propiedades luminiscentes interesantes las cuales podrían estudiarse más a fondo y evaluar la posibilidad de su aplicación en materiales o como marcadores biológicos. Los nuevos complejos de renio, son sustancias candidatas para llevar a cabo estudios biológicos en líneas celulares cancerígenas para comprobar si tienen efecto citotóxico.

ABSTRACT

Two anthracene derivatives ligands were synthesized, one of Schiff base type and a secondary amine derivative from, which were reacted with rhenium in two of its pentacarbonylated forms: $[\text{ReX}(\text{CO})_5]$ ($\text{X} = \text{Br}, \text{Cl}$) in order to obtain four new organometallic compounds. They were characterized by mass spectrometry, solid and dissolution infrared spectroscopy, UV-Vis and single crystal X-ray. Both, the free ligand of the amine type and its corresponding complexes exhibited interesting luminescent properties which could be studied more exhaustive and evaluate the possibility of their application in materials science or biological markers. The new rhenium complexes are candidate substances to carry out biological studies in cancer cell lines to check if they have cytotoxic effects.

Introducción

Debido a que una de las mayores problemáticas a nivel de salud mundial es el cáncer, los compuestos de platino (*cis*-platino) son utilizados usualmente en la quimioterapia predilecta, aunque éstos poseen diversas desventajas: existen tumores resistentes a ellos, son inespecíficos y tienen efectos secundarios (nefrotoxicidad) (Corrie, 2004). Por lo anterior, se ha buscado el uso de metales alternativos con menores o nulos efectos en el organismo y que a su vez, aumenten los tipos de tumores tratables al poseer un modo de acción específico del metal (Gasser et al., 2011).

El renio se presenta como un candidato atractivo para generar nuevos complejos organometálicos que tengan actividad citotóxica debido a que posee una larga vida útil, emisión polarizada y grandes cambios de Stokes (Amoroso et al., 2007). Anteriormente, el renio se ha acoplado a moléculas como biotina, glucosa, folatos, vitamina B12 y péptidos de los ácidos nucleicos (Allardyce et al., 2005), lo que dio paso a estudios que reportan complejos de renio que poseen una actividad antiproliferativa comparable o incluso superior a la del *cis*-platino (Han Ang y Dyson, 2006).

Asimismo, un grupo interesante de ligandos que también ha presentado actividad biológica son las bases de Schiff, tales como actividad antibacteriana, antifúngica, anticancerígena, antioxidante, antiinflamatoria y antiviral (Abu-Dief y Mohamed, 2015), por lo que su síntesis y la de sus respectivos complejos metálicos es un campo amplio para incursionar con nuevas investigaciones.

Metodología

Síntesis de ligandos y compuestos organometálicos

Síntesis de la Base de Schiff (Antraxen)

Con base en una metodología anteriormente reportada (Zhang et al., 2005) se llevó a cabo la condensación del 9-antracencarboxaldehído con la etilendiamina, en una relación 2:1, donde esta segunda se agregó lentamente en una mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MetOH}$ (1:2, v/v), que posteriormente se llevó a reflujo y se mantuvo durante 3 horas. Transcurrido ese tiempo, se detuvo el calentamiento y se mantuvo la agitación durante 12 horas más. El precipitado obtenido se filtró al vacío y se lavó con abundante metanol.

Reducción de la Base de Schiff (Antraxan)

En una relación 1:4, la imina anteriormente obtenida se hizo reaccionar con NaBH_4 en una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MetOH}$ (1:4, v/v) a temperatura ambiente y con agitación constante durante un total de 12 horas, obteniendo un

precipitado pálido al cual se le eliminó el disolvente por medio del rotavapor y se le realizaron lavados con abundante H_2O para retirar las sales generadas y finalmente se filtró al vacío, lavando con más H_2O .

Síntesis de los complejos de renio (*fac*-[ReX(CO₃)L])

En una relación 1:1, se hizo reaccionar cada ligando (L) con el precursor metálico en sus dos formas: $[\text{ReX}(\text{CO})_5]$ (X= Br, Cl), esto en ciclohexano previamente seco y manteniendo una atmósfera inerte de N_2 a lo largo de la reacción. Al cabo de 1 hora con 30 minutos se obtuvo un precipitado el cual se separó del disolvente por medio de una cánula con filtro.

Resultados y discusión

Una vez sintetizados los ligandos y sus respectivos complejos. Primeramente, se llevó a cabo su caracterización física y química, resultados que se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características físico-químicas de compuestos.

Nombre	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
Antraxen	229-231	90
Antraxan	190-192	71
<i>fac</i> -[ReBr(CO ₃)Antraxen] (1)	> 300	80
<i>fac</i> -[ReBr(CO ₃)Antraxan] (2)	253-255	75
<i>fac</i> -[ReCl(CO ₃)Antraxen] (3)	> 300	89
<i>fac</i> -[ReCl(CO ₃)Antraxan] (4)	272-274	79

Espectrometría de Masas

En los espectros de masas se observan los correspondientes iones moleculares $[\text{M}]^+$ para cada uno de los compuestos. Para el Antraxen es de m/z 437, mientras que para el Antraxan de m/z 441.

En el caso de los complejos del (1) al (4) también se observa el ión molecular $[\text{M}]^+$ siendo estos de m/z 786, 790, 742 y 746, respectivamente. Además de encontrar un patrón de fragmentación donde se encuentra la pérdida del halógeno correspondiente y posteriormente los tres grupos carbonilo.

Espectroscopía de Infrarrojo

Las bandas de los complejos se muestran en la tabla 2, en la que se está comparando el precursor metálico con sus respectivos complejos. Cabe señalar que la zona de interés es la que corresponde a la vibración de los carbonilos (CO) unidos a un metal, la cual abarca la región que va de 2120-1850 cm^{-1} .

Tabla 2. Datos espectroscópicos de IR en sólido y disolución de los complejos de renio.

Complejo	vCO (cm ⁻¹) KBr			
	ReBr(CO) ₅	2060(f)	2036(f)	1975(f)
(1)	2018(f)	1913(f)	1894(f)	1866(h)
(2)	2021(f)	1917(f)	1879(f)	1854(f)
ReCl(CO) ₅	2061(f)	2035(f)	1963(f)	-
(3)	2019(f)	1910(f)	1891(f)	1863(h)
(4)	2021(f)	1911(f)	1874(f)	1853(f)
Complejo	vCO (cm ⁻¹) CH ₂ Cl ₂			
	ReBr(CO) ₅	2046(f)	1988(f)	-
(1)	2026(f)	1927(f)	1897(f)	
(2)	2025(f)	1918(f)	1886(f)	
ReCl(CO) ₅	2046(f)	1985(f)	-	
(3)	2019(f)	1912(f)	1891(f)	
(4)	2024(f)	1916(f)	1885(f)	

Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de RMN de los ligantes mostraron señales a desplazamientos similares a los reportados en la bibliografía (Zhang et al., 2005). Para los complejos se obtuvieron cambios significativos en la multiplicidad y desplazamiento de las señales en RMN-¹H, mientras que en RMN-¹³C el número de carbonos se ve aumentado debido a la presencia de los nuevos grupos carbonilo (CO) unidos al metal, el cual también influyó en el desplazamiento de las señales con respecto al espectro de los ligantes libres.

Ultravioleta Visible

Estos espectros mostraron, tanto en los ligantes como en los complejos, una banda primaria y un conjunto de bandas secundarias las cuales se señalan en la Tabla 3. En el caso de los complejos que contienen el ligante Antraxen hay un desplazamiento de la banda primaria (λA) hacia menor longitud de onda, mientras que en los compuestos con ligante Antraxan, esa banda se mantiene intacta. En cuanto al conjunto de bandas secundarias (λB) que conforman los espectros, se observa que en todos los complejos hay un cambio hacia longitudes de onda mayores con respecto al ligante libre.

Tabla 3. Datos espectroscópicos de UV-Vis para los compuestos, en CH₂Cl₂ (1x10⁻⁶ M).

Compuesto	λA _{máxima} (nm)	λB _{máxima} (nm)
Antraxen	259.001	388.0399
Antraxan	258.056	368.0338
(1)	256.954	392.9931
(2)	258.056	370.0527
(3)	256.954	392.0647
(4)	258.056	370.9842



Figura 1. Compuestos bajo lámpara de 254 nm:

A) Complejo de renio(I) con Antraxan B) Antraxan libre

Rayos-X

Los cristales de los ligantes se obtuvieron en una disolución de THF saturada mientras que los complejos cristalizaron en un sistema CH₂Cl₂/AcEt (2:1) mediante la técnica de evaporación lenta. Por medio de este estudio, se encontró una notable diferencia en la torsión de las cadenas alifáticas de los ligantes, debido a la pérdida del doble enlace imínico (Figura 2). En el caso de los complejos de renio, en todos se llevó a cabo la formación de un heterociclo metálico de 5 miembros. A su vez, el centro metálico mantuvo su geometría octaédrica y su estado de oxidación (Figuras 3-6). Además, cumple con la regla de los 18 electrones.

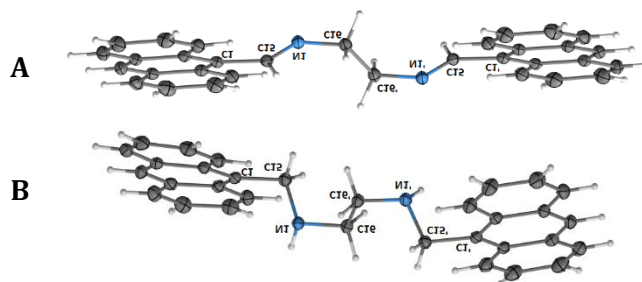


Figura 2. Comparación gráfica entre la torsión de las cadenas alifáticas de los ligantes: A) Antraxen, B) Antraxan.

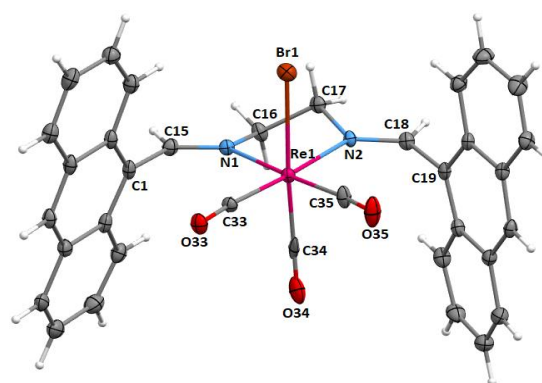


Figura 3. Estructura de difracción de Rayos-X del complejo (1)

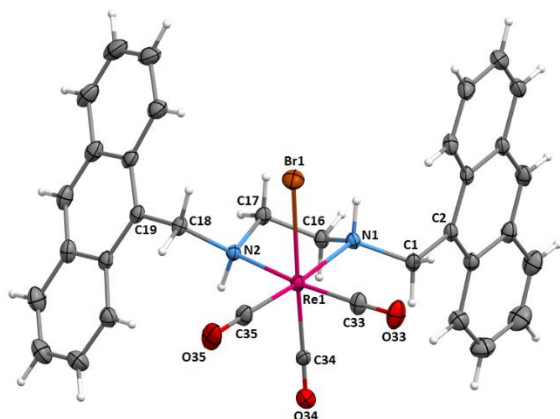


Figura 4. Estructura de difracción de Rayos-X del complejo (2).

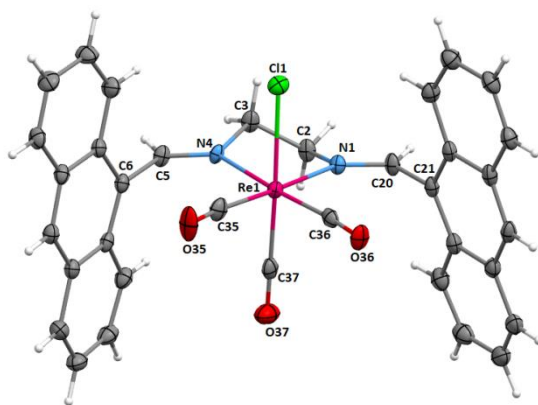


Figura 5. Estructura de difracción de Rayos-X del complejo (3).

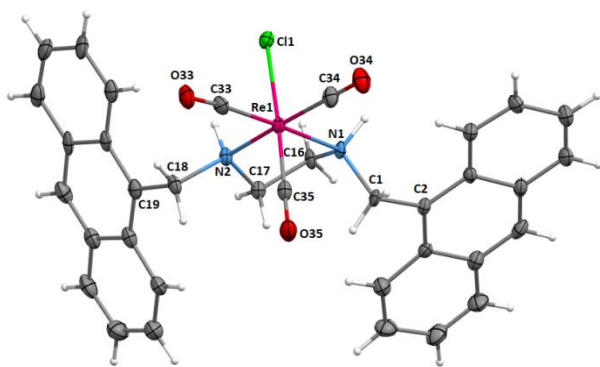


Figura 6. Estructura de difracción de Rayos-X del complejo (4).

Conclusiones

Se obtuvieron 4 nuevos complejos organometálicos de renio(I) a partir de la reacción con ligantes de tipo base de Schiff y amina derivados del antraceno al coordinarlo con el bromopentacarbonilrenio(I) y el cloropentacarbonilrenio(I), los cuales se obtuvieron en su forma cristalina, logrando caracterizarlos por espectrometría de masas y espectroscopía de IR y RMN de ^1H y ^{13}C , UV-Vis y rayos X de monocristal.

Los compuestos organometálicos, así como los ligantes libres (ligante imínico y reducido), son compuestos candidatos para su estudio en líneas celulares para observar si poseen algún efecto citotóxico.

Agradecimientos

Gracias a PRODEP por la beca al estudiante con número PTC-569.

Referencias

- Abu-Dief A.M., Mohamed I.M. (2015). A review on versatile applications of transition metal complexes incorporating Schiff bases. *BJBAS*, 4(2), 119-133.
- Allardyce C. S., Dorcier A., Scolaro C. Dyson P. J. (2005). Development of organometallic (organo-transition metal) pharmaceuticals. *Appl. Organomet. Chem.*, 19(1), 1-10.
- Amoroso A.J., Coogan M.P., Dunne J.E., Fernández-Moreira V., Hess J.B., Hayes A.J. Williams C. (2007). Rhenium fac tricarbonyl bisimine complexes: biologically useful fluorochromes for cell imaging applications. *Chem. Commun.*, (29), 3066-3068.
- Corrie P.G. (2004). Cytotoxic chemotherapy: clinical aspects. *Medicine*, 32(3), 25-29.
- Gasser G., Ott I., Metzler-Nolte N. (2010). Organometallic anticancer compounds. *J. Med. Chem.*, 54(1), 3-25.
- Han Ang W. Dyson P.J. (2006). Classical and non-classical ruthenium-based anticancer drugs: Towards targeted chemotherapy. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2006(20), 4003-4018.
- Zhang G.Q., Yang G.Q., Yang L.Y., Chen Q.Q., Ma J.S. (2005). Synthesis, Characterization and Photophysical Properties of Novel Dinuclear Silver (i) and Mononuclear Palladium (ii) Complexes with 1, 2-Bis [(anthracen-9-ylmethyl) amino] ethane. *Eur. J. Inorg. Chem*, 2005(10), 1919-1926.