



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LIGANTES TERPIRIDÍNICOS
PARA LA FORMACIÓN DE COMPLEJOS Ru-NO

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS
PRESENTA

Q. ROSALBA MONTSERRAT MIRANDA OLVERA

DR. JOSÉ NORBERTO FARFÁN GARCÍA
FACULTAD DE QUÍMICA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., AGOSTO, 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LIGANTES TERPIRIDÍNICOS
PARA LA FORMACIÓN DE COMPLEJOS Ru-NO**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**MAESTRO EN CIENCIAS
PRESENTA**

Q. ROSALBA MONTSERRAT MIRANDA OLVERA

**DR. JOSÉ NORBERTO FARFÁN GARCÍA
FACULTAD DE QUÍMICA**



Ciudad Universitaria, Cd. Mx., Agosto, 2016.

El presente trabajo se desarrollo en los laboratorios 202 F y 201 B del departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química de la universidad Nacional Autónoma de México bajo la asesoría del Dr. José Norberto Farfán García, con el apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (**CONACyT**), número de becario: 335895.

Miembros del Jurado del examen que para optar por el grado de **Maestra en Ciencias** presenta la Q. Rosalba Montserrat Miranda Olvera, vía **Examen general de conocimientos** con el trabajo titulado “Síntesis y caracterización de ligantes terpiridínicos para la formación de complejos Ru-NO”.

Presidente	Dra. Martha Elena Sosa Torres
Vocal	Dra. Silvia Elena Castillo Blum
Vocal	Dr. Cecilio Álvarez y Toledano
Vocal	Dr. Hiram Isaac Beltrán Conde
Secretario	Dra. Susana Porcel García

AGRADECIMIENTOS

A la **Universidad Nacional Autónoma de México**, especialmente a la **Facultad de Química** y al **Posgrado en Ciencias Químicas**.

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (**CONACyT**) por la beca otorgada para mis estudios de Maestría, CVU/Becario: **607851/335895**.

A la **DGAPA-PAPIIT IN216616** por el apoyo otorgado al proyecto de investigación.

A los miembros del jurado (**Dres. Martha Sosa, Silvia Castillo, Cecilio Álvarez, Hiram Beltrán, Susana Porcel**) por sus valiosas sugerencias y comentarios en la revisión del informe.

Al **Dr. José Norberto Farfán García** por su asesoría, apoyo, paciencia y por permitirme ser parte de su grupo de investigación.

Agradezco especialmente al **Dr. Rafael Omar Arcos Ramos** por su apoyo, disponibilidad, orientación y conocimiento que han sido un aporte invaluable para el desarrollo del proyecto.

A la **M. En C. Margarita Romero Ávila** por su paciencia y sabiduría compartida.

Al **Dr. Ricardo Sánchez Corona** por sus oportunos consejos.

INTRODUCCIÓN

El óxido nítrico (NO) se produce en una amplia gama de células y tejidos, dado que se encuentra asociado a varios procesos fisiológicos, siendo encargado de varias funciones importantes. Dentro del sistema cardiovascular se encarga de inducir la vasodilatación, inhibe la agregación de plaquetas, impide la adhesión de neutrófilos a las células endoteliales, inhibe la proliferación celular del músculo liso y la migración, regula la muerte celular programada (apoptosis) y mantiene la función de la barrera de células endoteliales. A su vez, el óxido nítrico generado por las neuronas actúa como neurotransmisor; mientras que el producido por macrófagos en respuesta a microbios actúa como un agente antimicrobiano.¹⁻⁶

En este sentido, durante los últimos años se ha incrementado el interés por la búsqueda de nuevos sistemas, incluyendo compuestos de Fe y Ru, que sean capaces de almacenar y liberar NO a blancos específicos.⁷⁻⁹ Particularmente, los compuestos Ru←NO han sido ampliamente estudiados debido a que presentan propiedades muy relevantes, como son: estabilidad térmica, baja toxicidad, solubilidad en agua, habilidad para liberar NO a través de reducción fotoquímica o química (en disolución), así como la isomerización [metal←NO ⇌ metal←ON] inducida por luz (en estado sólido).¹⁰⁻¹⁶

Tanto la liberación de NO [metal←NO → metal + NO•] como la isomerización [metal←NO ⇌ metal←ON] son procesos foto-dependientes muy relacionados entre sí, y debido a que se busca su aplicación en medios biológicos, los compuestos con ligantes tridentados tipo terpiridina se consideran excelentes candidatos para aplicaciones prácticas debido a su marcada foto-sensibilidad. En dichos sistemas, la foto-liberación se encuentra relacionada con transiciones electrónicas que contengan un fuerte carácter de transferencia de carga hacia el fragmento de nitrosilo. Por lo mismo, se considera que sustituyentes donadores de densidad electrónica en la posición C-4' de la piridina central favorecen la transferencia de carga del metal (Ru) hacia el nitrosilo, favoreciendo de esta manera su liberación controlada.¹⁷

En el presente trabajo se describe la síntesis y caracterización de ligantes terpiridínicos para la formación de compuestos Ru←NO.

ANTECEDENTES

En años recientes se ha incrementado el interés sobre el óxido nítrico (NO) debido al papel que desempeña en diversos procesos biológicos, tales como: control de la presión arterial, neurotransmisión, respuesta inmune, entre otros.¹⁸ En este mismo contexto, recientemente se ha demostrado que posee propiedades anti-cancerígenas *in vivo*, ya que favorece la apoptosis celular inhibiendo el crecimiento tumoral, esto mediante la administración exógena a través de moléculas que sean capaces de suministrarlo en blancos específicos.^{19,20} Entre las moléculas más promisorias para la administración exógena de óxido nítrico se encuentran compuestos de coordinación [M-NO] con Fe,²¹ Mn,²² Cr²³ y Ru²⁴ como centro metálico. Esto debido a las propiedades foto-químicas que presentan, ya que son sensibles a la irradiación (radiaciones ópticas) liberando o isomerizando el grupo nitrosilo (NO) de manera específica y controlada. Los compuestos Ru←NO son especialmente atractivos debido a su estabilidad intrínseca en medios acuosos en comparación con otros complejos similares.²⁵

En este sentido, y a partir del desarrollo de la terapia foto-dinámica (TFD), técnica que consiste en usar un fármaco (llamado foto-sensibilizador) que al ser expuesto a un tipo particular de luz (longitud de onda específica) produce especies reactivas (generalmente de oxígeno) capaces de provocar apoptosis en células vecinas debido a la generación de un fuerte estrés oxidativo; como se representa en la Fig. 1. Por lo tanto, los compuestos Ru←NO que sean capaces de liberar el radical nitrosilo [Ru←NO → Ru + NO*] o isomerizar [Ru←NO ⇌ Ru←ON] son candidatos interesantes para el desarrollo de nuevas técnicas de TFD, ya que es posible diseñar ligantes para el desarrollo de compuestos Ru←NO que sean capaces de transportarlos a las células diana para irradiar de forma selectiva liberando la especie reactiva.²⁶

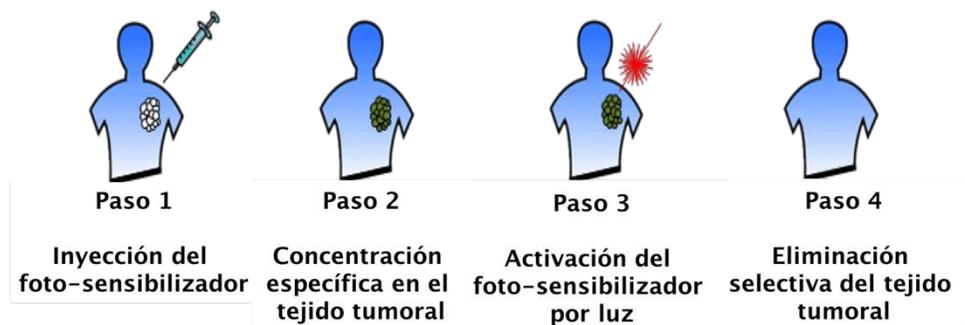
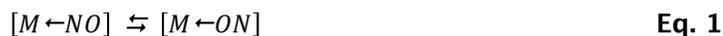


Fig. 1 Esquema representativo de la terapia fotodinámica.

Compuestos Ru←NO

En años recientes se han estudiado diversos compuestos M←NO debido a que presentan la capacidad de isomerización inducida por luz en estado sólido (Eq. 1).



La generación de isómeros de nitrosilo foto-inducidos se encuentra conectada a una respuesta foto-crómica y foto-refractiva del material que le permite ser empleado en aplicaciones ópticas en estado sólido.²⁷ Una de las conversiones más altas (50 % de isomerización) se encontró en un cristal de $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (nitroprusiato de sodio)²⁸, el cual tiene como inconveniente su complicado procesamiento en disolución debido a que se presentan reacciones de intercambio de ligante. Para evitar esto último, se han desarrollado derivados $[\text{Ru}(\text{py})_4\text{Cl}(\text{NO})] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (fácilmente procesables en disolución produciendo cristales adecuados) que al ser irradiados con un láser de $\lambda = 473 \text{ nm}$ a 80 K (Fig. 2B), producen una isomerización casi completa (92 %) (Fig. 2C), lo cual denota una foto-sensibilidad elevada intrínseca de este tipo de compuestos.²⁹

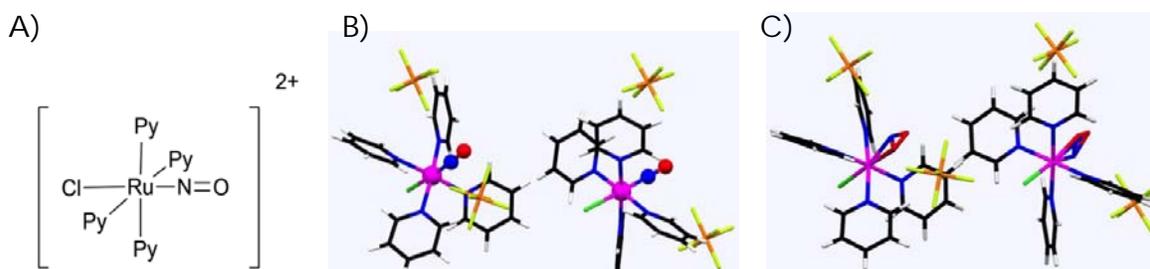


Fig. 2 A) Esquema general del compuesto $[\text{Ru}(\text{py})_4\text{Cl}(\text{NO})] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$, B) Estructura molecular previo a la irradiación, C) Estructura molecular después de ser irradiada.

Compuestos Ru←NO-Terpiridina

Debido a que la isomerización y liberación del grupo nitrosilo en compuestos de coordinación $[M \leftarrow \text{NO}]$ se basan en la foto-reactividad de estos, diversos grupos de investigación se han enfocado en el desarrollo de compuestos de Ru con ligantes de piridina para estudiar este proceso. Desafortunadamente, la baja estabilidad y solubilidad en medios biológicos limita en gran medida la capacidad de derivados de piridina para ser aplicados en TFD. Por lo tanto, se ha propuesto como alternativa viable para aplicaciones prácticas, compuestos del tipo $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{L})_x(\text{Cl})_y\text{NO}]^{z+}$, donde los ligantes pueden ser bidentados (2,2,-

bipiridina, 1,10-fenantrolina), o tridentados (2,2':6'2"-terpiridina) como se muestra en la Fig. 3.

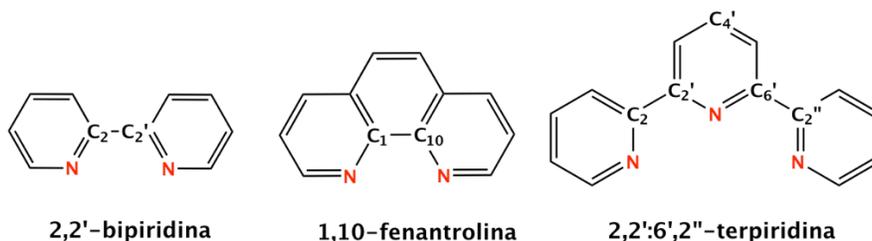


Fig. 3 Ligantes nitrogenados para el desarrollo de compuestos Ru-NO.

Particularmente, se han sintetizado varios compuestos Ru-NO altamente foto-sensibles a partir de ligantes terpiridínicos sustituidos en la posición C-4' (Fig. 4) con fórmula general $[Ru^{II}(4'R-terpy)Cl_2(NO)]^+$.³⁰ En dichos sistemas, la foto-liberación se encuentra correlacionada con las transiciones electrónicas que contienen un fuerte carácter de transferencia de carga hacia el fragmento de nitrosilo de acuerdo a la Eq. 2.

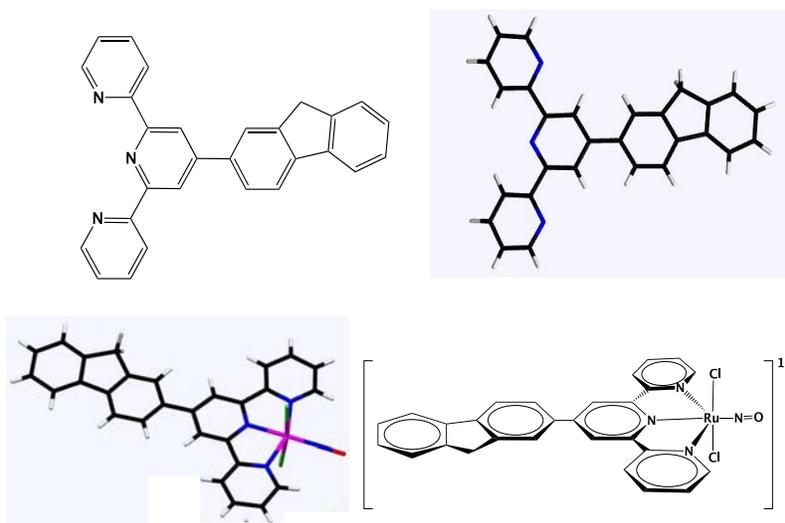


Fig. 4 Compuesto Ru-NO con ligante de terpiridina-4'-fluoreno.

Para favorecer esta transferencia de carga se requiere que los ligantes terpiridínicos se encuentren sustituidos con grupos donadores de electrones en la posición C-4', lo cual se debe reflejar en un aumento de la capacidad para la liberación y/o isomerización del grupo nitrosilo dependiendo de la luz irradiada. Por ello, el uso de terpiridinas que contienen

sustituyentes donadores en la posición C-4' son especialmente necesarios para mejorar los procesos de transferencia de carga, y por lo tanto, la capacidad para isomerizar o en el mejor de los casos para liberar el NO. En este sentido, es interesante el poder estudiar el efecto que tiene el uso de grupos donadores (NH₂, NMe₂) o atractores de electrones (NO₂) directamente unidos al ligante tipo terpiridina. Para ello, existen dos metodologías sintéticas, una de ellas implica la formación del anillo central (*ring assembly*), mientras que la segunda involucra el uso de reacciones de acoplamiento mediadas por metales (Fig. 5).³¹

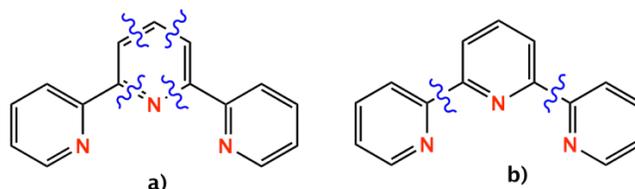


Fig. 5. a) Síntesis del anillo central vía “ring-assembly”, b) Síntesis vía acoplamiento cruzado de derivados de piridina.

La metodología de “*ring-assembly*”, también conocida como condensación de Kröhnke³¹ (Fig. 6), implica la formación de sales de N-heteropiridinio (**2**) que en un primer paso se condensan con una cetona α,β -insaturada (**1**), para su posterior anillación en amoníaco acuoso. Este método de síntesis permite la formación de terpiridinas simétricas ($R_1 = R_2$) y asimétricas ($R_1 \neq R_2$) en rendimientos de moderados a buenos. Sin embargo, tiene como limitación el uso de aldehídos aromáticos (necesarios para la formación de la enona), además de que algunos grupos funcionales son sensibles a las condiciones de reacción.

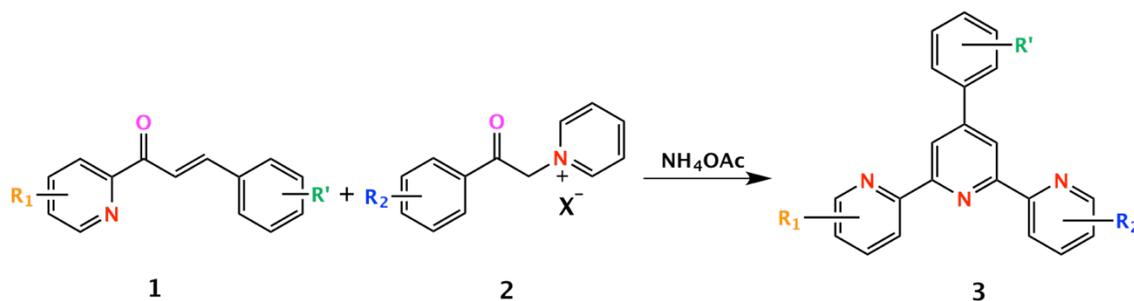


Fig. 6 Síntesis de Kröhnke.

La segunda metodología de síntesis está basada en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd(0), entre las que se encuentran: Suzuki, Negishi y Stille. Particularmente, mediante acoplamientos tipo Stille es posible obtener 2,2':2'':6"-terpiridinas funcionalizadas en el anillo central o en los anillos exteriores con excelentes rendimientos utilizando la 2,6-dihalopiridina apropiada como bloque de construcción.³² De igual manera,

la reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo mediante el uso de 2,6-bis(trialquilestanil)piridinas como bloque central para sustituirlas con las correspondientes 2-halopiridinas (Fig. 7).

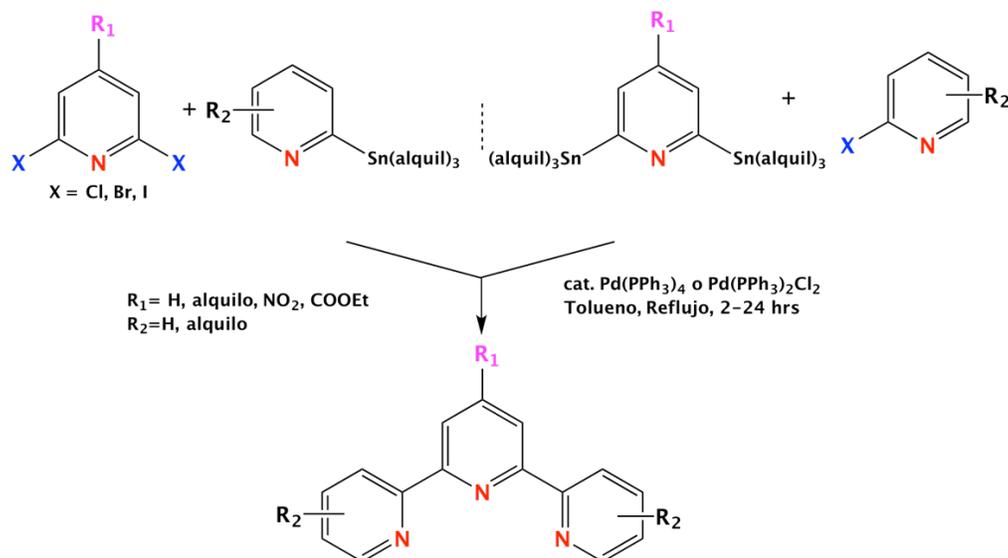


Fig. 7 Síntesis de 2,2':6',2''-terpiridinas sustituidas vía reacciones de acoplamiento tipo Stille.

La introducción de un grupo NO_2 en posición C-4' de las 2,2':2':6''-terpiridinas ayuda a crear diversidad química debido a que es posible convertirlo en diferentes grupos funcionales. Por ejemplo, la reducción del mismo permite obtener el grupo amino en la misma posición, que posteriormente se puede reemplazar por algún átomo de halógeno (Br, I), mediante condiciones de Sandmeyer. De igual manera, el grupo NO_2 se puede transformar a la azida correspondiente, precursor útil para reacciones de cicloadición 1,3-dipolares.³³

Dentro de nuestro grupo de investigación hemos descrito la síntesis y caracterización de compuestos $\text{Ru}\leftarrow\text{NO}$ con ligantes terpiridínicos, los cuales dan lugar a dos isómeros estructurales denominados *cis*-(Cl-Cl) $[\text{Ru}(\text{R-4}'\text{-terpy})\text{Cl}_2\text{NO}]^+$ y *trans*-(Cl-Cl) $[\text{Ru}(\text{R-4}'\text{-terpy})\text{Cl}_2\text{NO}]^+$, dependiendo de la posición relativa de los halógenos en la esfera de coordinación del metal.^{17,30} Esto ha representado una limitante en el uso de este tipo de compuestos para el estudio de la liberación del NO, ya que únicamente el isómero *trans*-(Cl-Cl) resulta ser la especie foto-activa. Por lo mismo, se requiere el uso de técnicas de separación por HPLC, o bien, el desarrollo de alternativas sintéticas para su obtención.

Otro tipo de ligantes interesantes basados en oligopiridinas son las 2,6-Bis(2-piridilmetil)piridina (Fig. 8), los cuales contienen un metileno puente entre cada piridina

lateral en posición *-orto* de la piridina central, lo que permite una mayor libertad conformacional para poder disminuir la formación del isómero *cis*-(Cl-Cl).

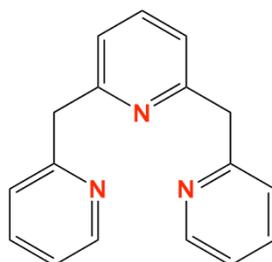


Fig. 8 Estructura base de 2,6-Bis(2-piridilmetil)piridinas.

Dichos ligantes C4'-sustituídos, han demostrado ser estéricamente flexibles, capaces de unirse en una disposición meridional a un átomo de cobre(II) con geometría bipirámide triangular³⁴, por tanto, es interesante investigar el comportamiento en compuestos de coordinación M-NO para observar la geometría que adopta el ligante y sobre todo si podría aumentar la formación del compuesto *trans*-(Cl-Cl).

Recientemente se ha desarrollado un método para la síntesis de 2,6-bis(2-piridilmetil)piridinas sustituidas, el cual implica la formación del anión 2-piridinil litio seguido de una sustitución nucleofílica sobre la 2,6-dihalopiridina (Fig 9).³⁴

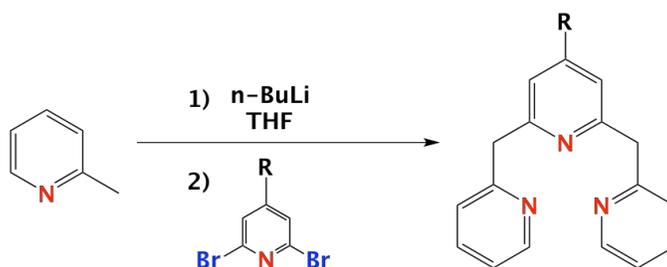


Fig.9 Síntesis de 2,6-bis(2-piridilmetil) piridinas.

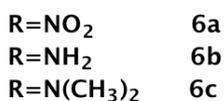
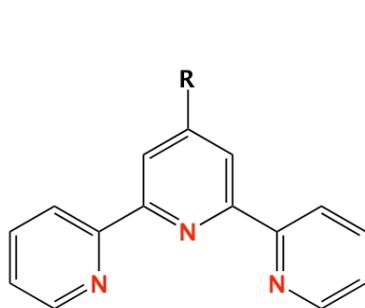
De acuerdo con lo anterior, en el presente trabajo se describe la síntesis y caracterización de ligantes tridentados basados en piridinas sustituidas en posición C-4' (NO₂, NH₂, NMe₂) mediante reacciones de acoplamiento de Negishi y Stille, para la posterior formación de compuestos *trans*(Cl-Cl) [Ru(R-4'-terpy)Cl₂(NO)]⁺, usando como bloque de construcción la 2,6-dibromopiridina.

OBJETIVO

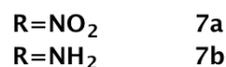
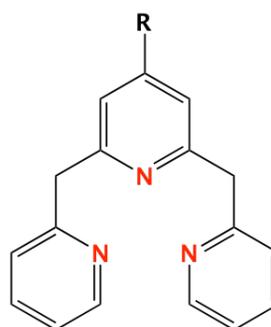
Sintetizar y caracterizar de ligantes tridentados (2,2':6',2"-terpiridinas/ 2,6-bis(2-piridilmetil)piridina) sustituidos en la posición C4' con grupos nitro y amino³⁵ para la formación de compuestos de Ru←NO con potencial actividad fotosensible.

Objetivos específicos

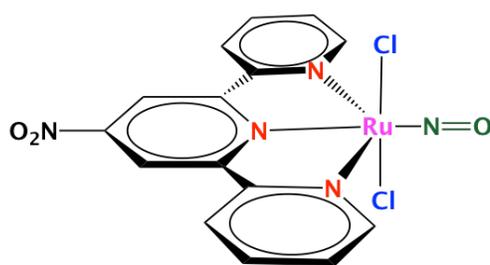
1. Sintetizar los ligantes 2,2':6',2"-terpiridínicos que contengan grupos electrodonadores y electroattractores en la posición C-4' (6a, 6b, 6c).
2. Sintetizar los ligantes tipo 2,6-bis(2-piridilmetil)piridina que contengan grupos electrodonadores y electroattractores en la posición C-4' (7a, 7b).
3. Caracterizar los ligantes sintetizados mediante RMN en disolución.
4. Sintetizar los compuestos Ru←NO tipo 8 y 9.
5. Caracterizar los compuestos Ru←NO mediante RMN en disolución, IR, MS (MALDI-TOF).



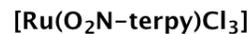
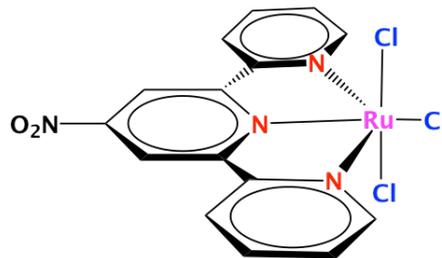
2,2':6':2"-terpiridina



2,6-Bis(2-piridilmetil)piridina



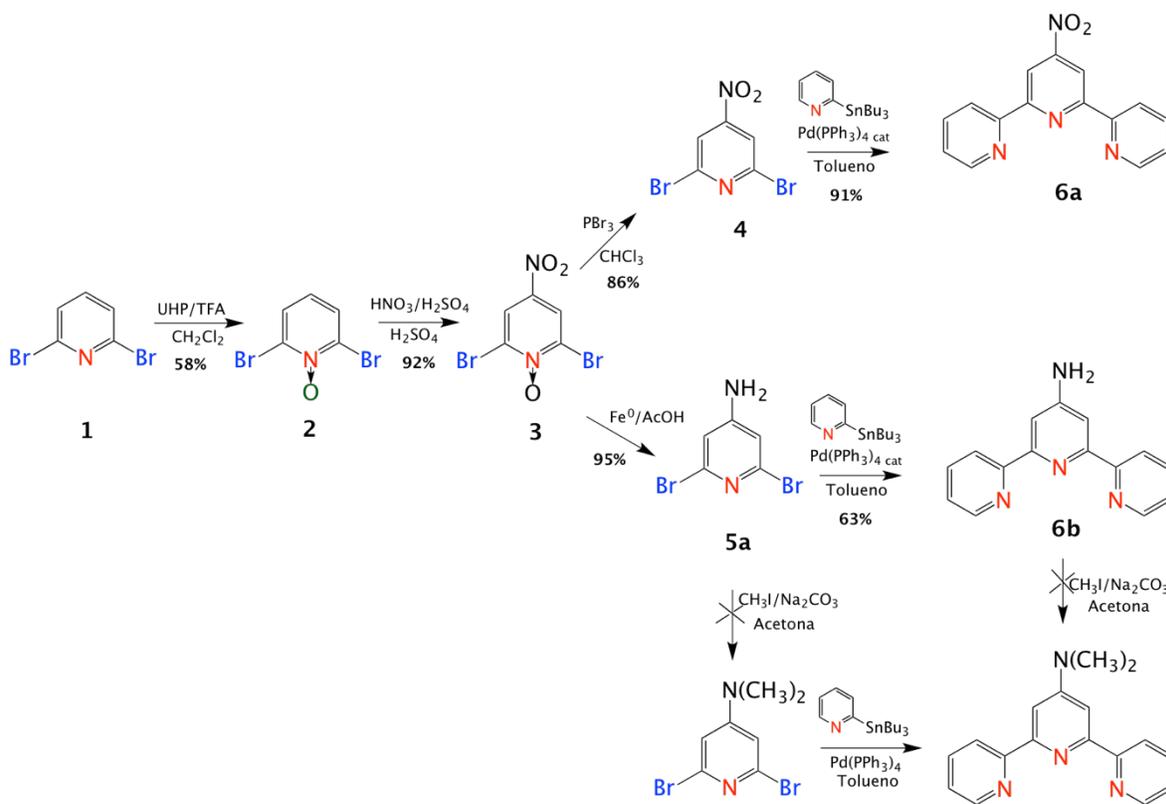
8



9

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La síntesis de las terpiridinas (**6**, **7**, **9**) se realizó siguiendo el esquema 1. Partiendo de la 2,6-dibromopiridina (**1**), ésta se transformó en el *N*-óxido correspondiente (**2**), especie necesaria para activar la posición C-4 de la piridina central, que mediante condiciones típicas de nitración permitió obtener la piridina (**3**), usando diferentes condiciones de reducción se dio lugar a las piridinas (**4**–**5a**). La piridina (**5a**) se di-*N*-alquiló para obtener la piridina (**5b**) y finalmente, las piridinas (**4**, **5a**, **5b**) se sometieron a condiciones de acoplamiento de Stille con las materias primas correspondientes para dar lugar a las terpiridinas C-4' sustituidas (**6a**, **6b**, **6c**).



Esquema 1. Ruta sintética de terpiridinas 4' sustituidas.

Aunque las reacciones de sustitución electrofílica aromática (S_EAr) en anillos de piridina no ocurren normalmente, la oxidación del átomo de nitrógeno del anillo de piridina para formar el *N*-óxido correspondiente facilita el ataque electrofílico en la posición C-4 del anillo; por lo tanto, se procedió a formar el *N*-óxido de **1** mediante una reacción de oxidación con hidroperóxido de urea (UHP) en presencia de anhídrido trifluoroacético (TFA)³⁶ para formar **2** en 58 % de rendimiento. Su obtención se corroboró mediante resonancia magnética nuclear de protón (300 MHz, CDCl₃) (Fig. 10a). En el espectro de **2** se observaron los

desplazamientos químicos de los dos protones H₃ (señal doble) y H₄ (señal triple) en 6.95 y 7.67 ppm respectivamente. Posteriormente, el intermediario **2** se trató con ácido nítrico en ácido sulfúrico para producir la piridina **3** nitrada en la posición C-4, la cual se obtuvo con un rendimiento del 92 %. En el espectro RMN ¹H de **3** (Fig. 10b) se observó un desplazamiento químico del protón H₃ (señal simple) en 8.50 ppm y la desaparición de la señal del protón H₄, lo cual confirmó la sustitución en la posición C-4.

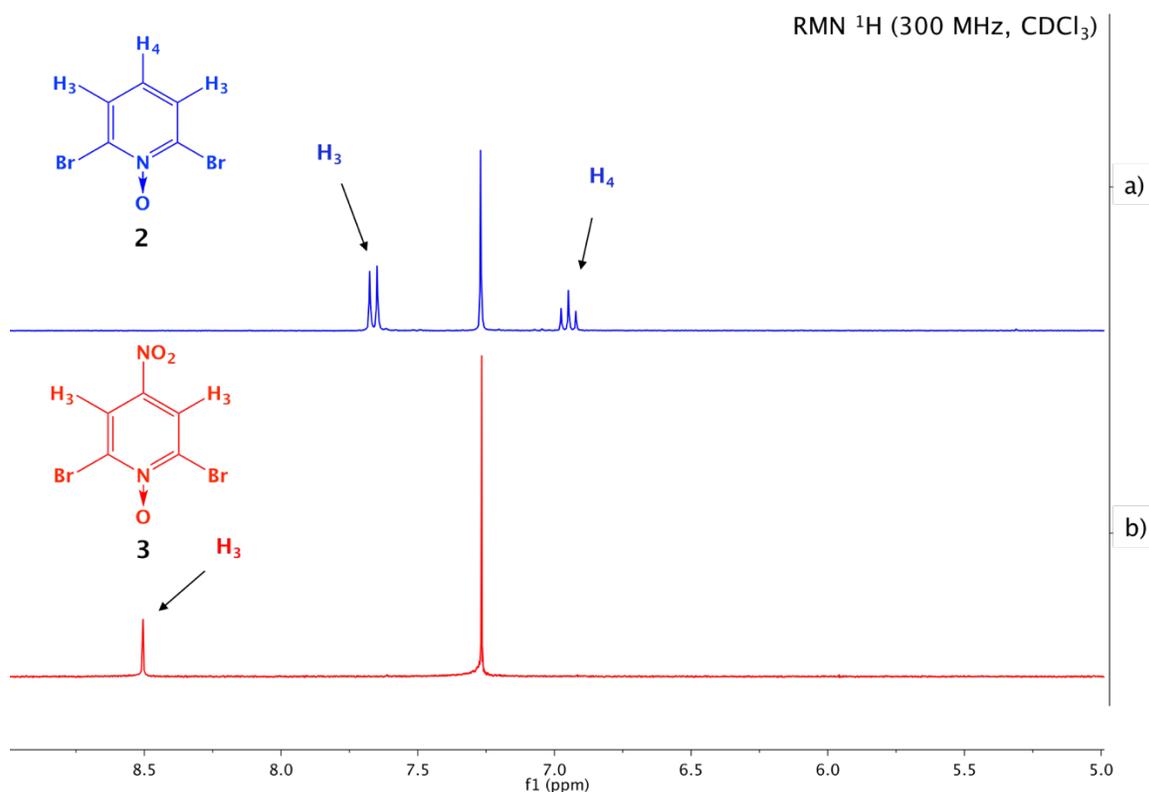


Fig. 10 Espectros de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃). a) 2,6-dibromopiridina *N*-óxido (**2**) b) 2,6-dibromo-4-nitropiridina (**3**).

Posteriormente, la nitro-piridina **3** se redujo para obtener los bloques de construcción **4** y **5a**, necesarios para formar las terpiridinas **6a** y **6b**. La piridina **4** se obtuvo en un 86 % de rendimiento mediante la reducción selectiva con tribromuro de fósforo (PBr₃). El desplazamiento químico observado en el espectro de RMN ¹H para el protón H₃ (señal simple) fue de 8.20 ppm (Fig. 11b), lo cual confirmó la remoción del átomo de oxígeno al ya no observarse el efecto electroattractor de este último. De manera paralela se llevó a cabo la reducción del grupo *N*-óxido y nitro utilizando Fe⁰ metálico en presencia de ácido acético, el rendimiento de la reacción fue del 95 % y el producto **5a** fue caracterizado mediante RMN ¹H. En su espectro se observaron dos señales características del compuesto, H₃ (señal

simple) en 6.68 ppm el cual está desplazado a baja frecuencia debido al efecto del grupo amino (donador) y una señal ancha en 4.30 ppm característica del grupo amino (Fig. 11c).

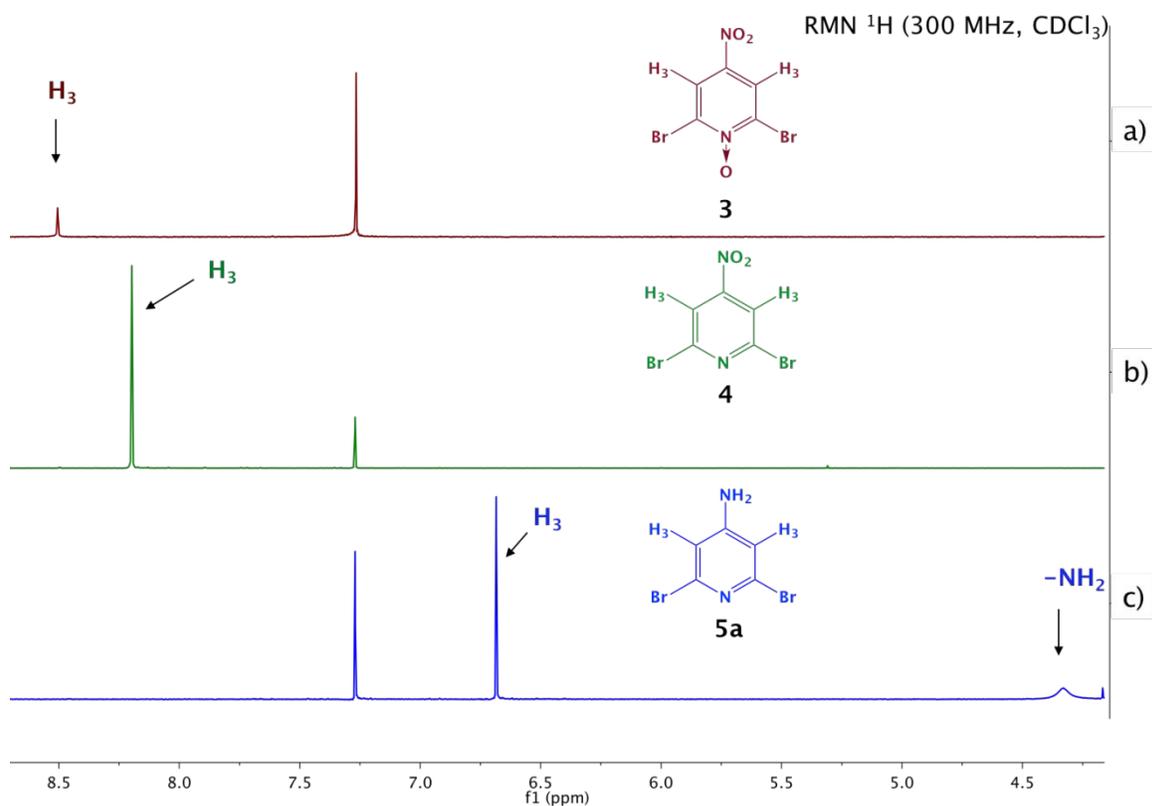


Fig. 11 Espectros de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃). a) 2,6-dibromo-4-nitropiridina *N*-óxido, b) 2,6-dibromo-4-nitropiridina, c) 2,6-dibromo-4-aminopiridina.

Finalmente se realizó la reacción de di-*N*-alquilación de la aminopiridina **5a** con CH₃I en presencia de Na₂CO₃ como base, la 2,6-dibromo-4-dimetilaminopiridina (**5b**) no se logró sintetizar por el método propuesto, ya que bajo estas condiciones de reacción sólo fue posible aislar el producto de poli-alquilación. Por lo tanto, no fue posible realizar la síntesis de la terpiridina **6c** (2,2':6':2''-4'-dimetilaminoterpiridina).

Síntesis de de ligantes 2,2':6',2''-terpiridínicos C-4' sustituidos

Una vez sintetizados los bloques de construcción **4** y **5a**, se realizaron en primera instancia reacciones de acoplamiento tipo Negishi utilizando bromuro de piridil-zinc bajo diversas condiciones de reacción que no produjeron las terpiridinas correspondientes. Por lo cual, la síntesis de los ligantes terpiridínicos se llevo a cabo mediante acoplamientos tipo Stille.

La piridina **4** se hizo reaccionar con la 2-(tributilestanil)piridina en condiciones de acoplamiento de Stille con tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), [Pd(PPh₃)₄] en tolueno, asistida por microondas. La terpiridina **6a** se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 91 %. La caracterización de este compuesto se realizó mediante RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) y RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃). El espectro de RMN ¹H (Fig. 12) mostró los desplazamientos químicos típicos de las terpiridinas C-4' sustituidas, la señal característica del protón H_a debida al efecto electroatractor del grupo nitro y de las piridinas apareció en 9.18 ppm. Los desplazamientos encontrados fueron: δ (ppm) = 9.18 (s, 1H_a), 8.78 (ddd, J = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H_e), 8.64 (dt, J = 8.0, 1.1 Hz, 2H_b), 7.92 (ddd, J = 8.0, 7.5, 1.8 Hz, 2H_c), 7.43 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 2H_d). Asimismo, el espectro de RMN ¹³C (Fig. 13) evidenció la formación de la terpiridina **6a**, los desplazamientos químicos encontrados fueron: δ (ppm): 158.03 (C₃), 155.91 (C₁), 153.64 (C₄), 149.08 (C₈), 136.63 (C₆), 124.42 (C₇), 120.95 (C₅), 112.95 (C₂).

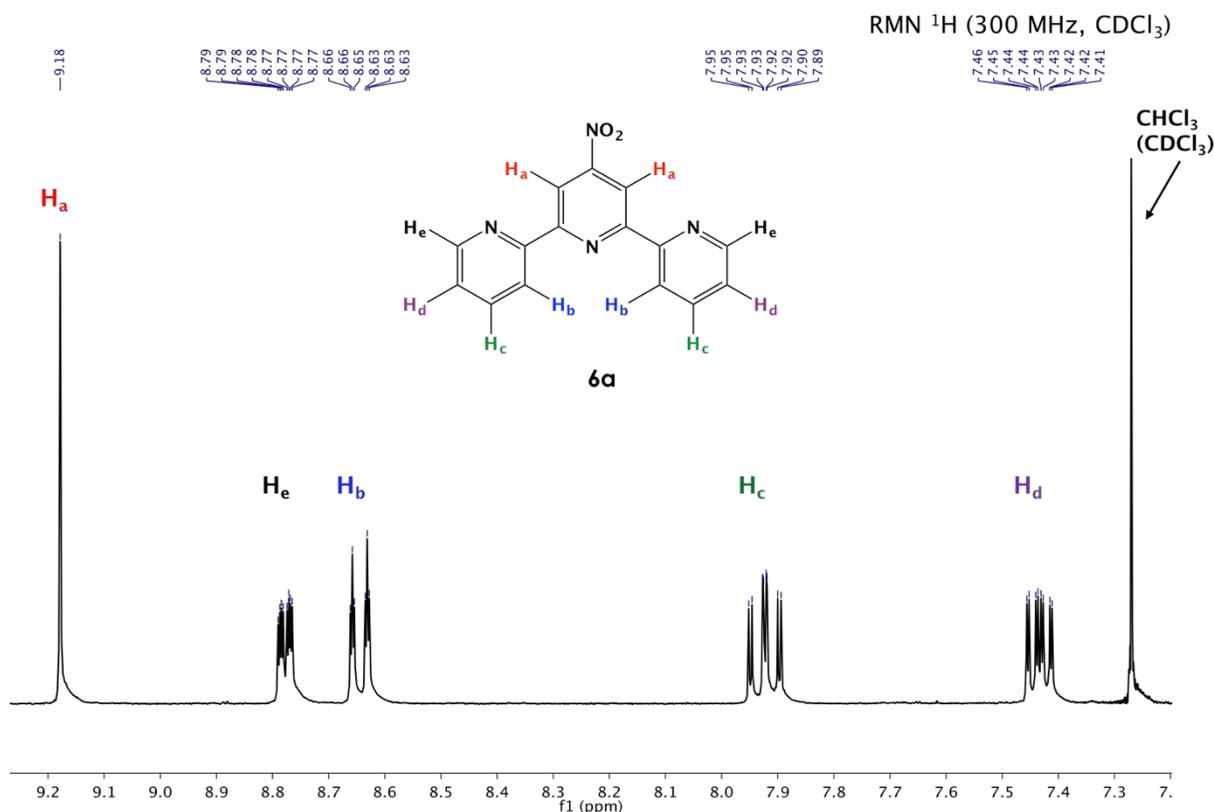


Fig. 12 Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) de la 2,2':6',2''-4-nitroterpiridina (**6**).

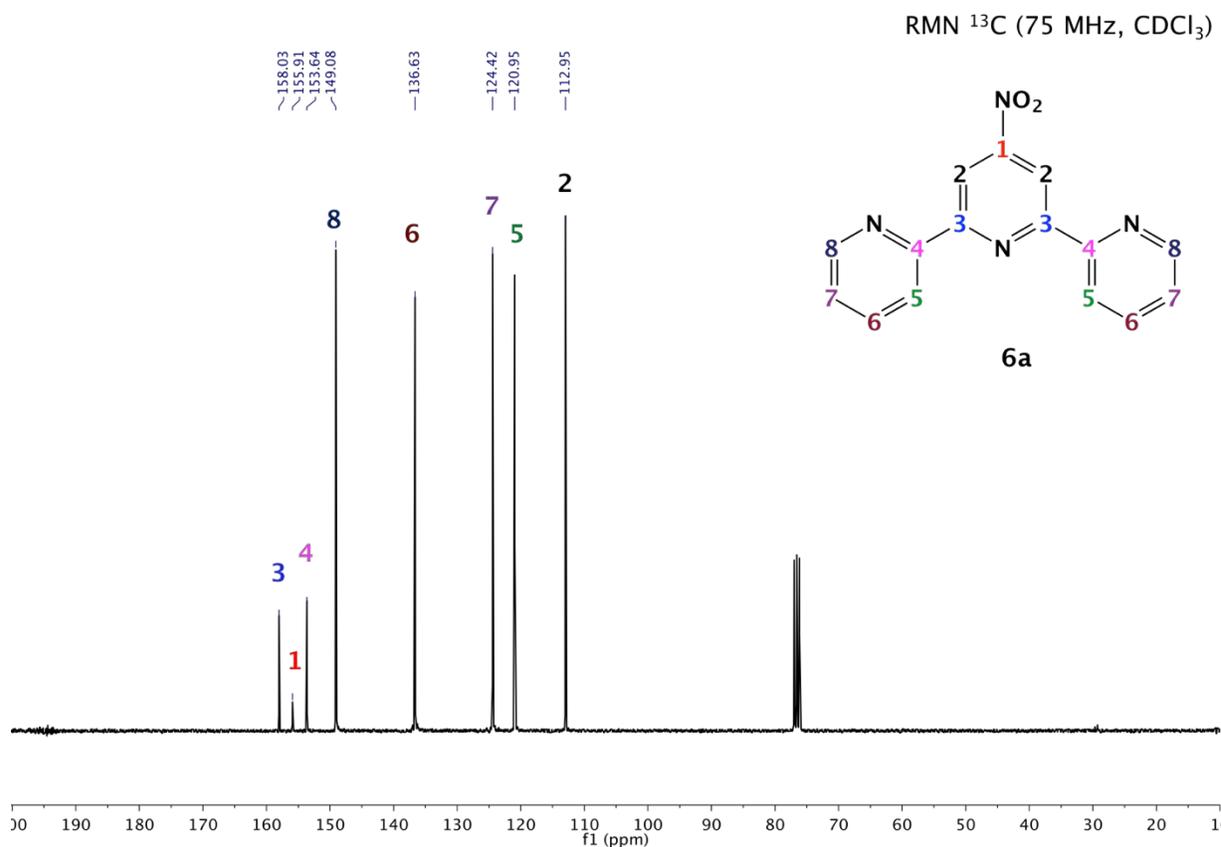


Fig. 13 Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de la 2,2':6',2''-4-nitroterpiridina (**6**).

De igual manera se llevó a cabo la síntesis del ligante **6b** mediante una reacción de acoplamiento de Stille catalizada por [Pd(PPh₃)₄] en tolueno utilizando condiciones estándar. La terpiridina **6b** se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 63 %. La caracterización de **6b** se realizó mediante RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) y RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃). En el espectro de RMN ¹H (Fig. 14) se observó la señal simple para H_a a frecuencia más alta debido al efecto electroatractor del anillo de piridina. Los desplazamientos de RMN ¹H encontrados fueron, δ (ppm): 8.68 (dt, *J* = 4.78, 1.83 Hz, 1H_e), 8.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H_b), 7.95 - 7.80 (m, 1H_c), 7.76 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H_a), 7.32 (ddd, *J* = 7.2, 4.7, 1.2 Hz, 1H_d), 4.35 (s, 1H_{amino}) y en RMN ¹³C (Fig. 15) se observan las 8 señales esperadas: δ (ppm) 156.48 (C₃), 156.24 (C₁), 154.53 (C₄), 148.87 (C₈), 136.75 (C₆), 123.60 (C₇), 121.29 (C₅), 106.75 (C₂).

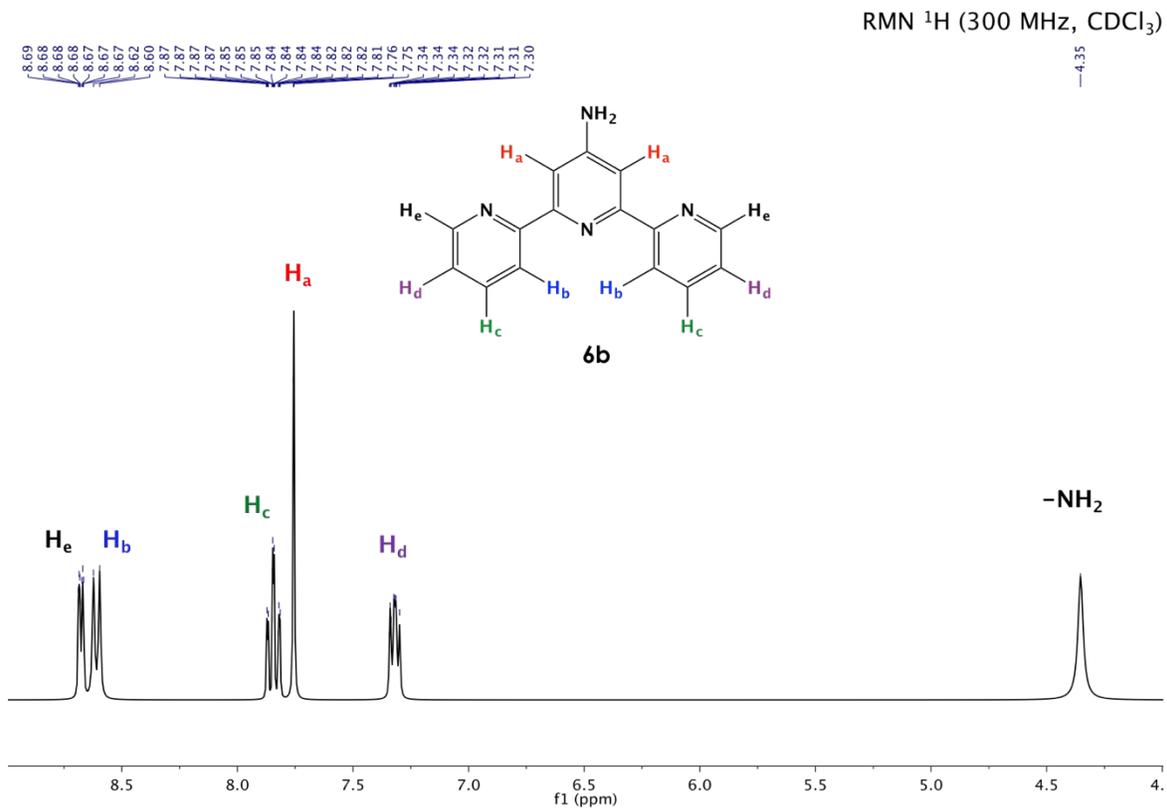


Fig. 14 Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de la 2,2':6',2''-4'-aminoterpiridina (**6b**).

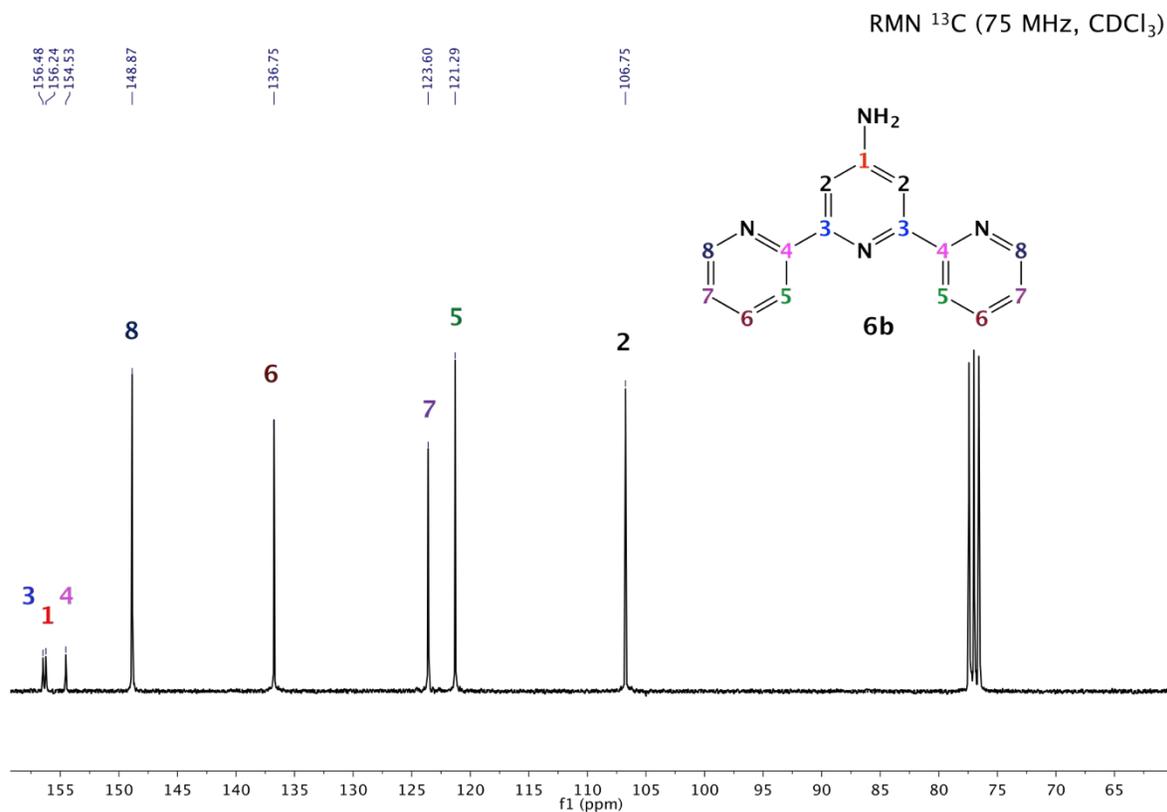
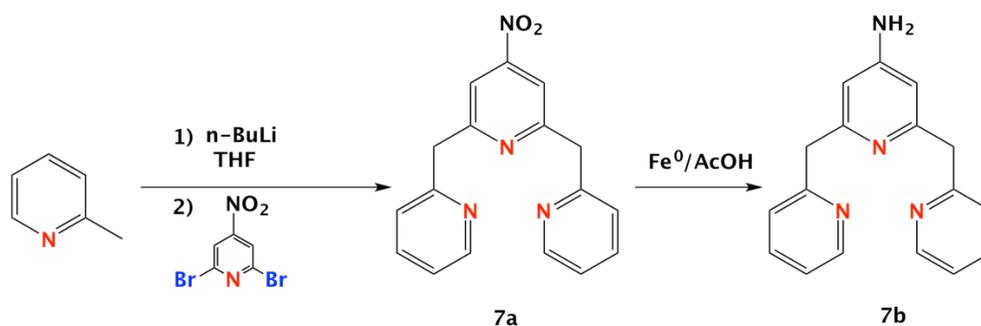


Fig. 15 Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de la 2,2':6',2''-4'-aminoterpiridina (**6b**).

Síntesis de ligantes 2,6-bis(2-piridilmetil)piridina C4'-sustituídos

Los ligantes tipo 2,6-bis(2-piridilmetil)piridina C4'-sustituídos, que constan de tres residuos de piridina enlazados mediante dos grupos metileno, han demostrado ser ligantes estéricamente flexibles para la obtención de compuestos Ru←NO, por lo tanto se propuso una metodología sintética para su obtención (Esquema 2). De acuerdo a lo descrito en la literatura, la síntesis de este tipo de ligantes incluye 2 pasos que involucran la formación del anión de la picolina (2-metilpiridina) y la posterior reacción de sustitución nucleofílica sobre el halogenuro de piridina.

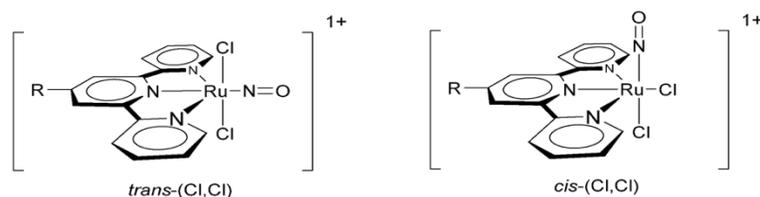


Esquema 2. Síntesis de 2,6-bis(2-piridilmetil)piridina C4'-sustituída.

Siguiendo la ruta de síntesis propuesta, y haciendo variaciones en las cantidades de los reactivos así como en las condiciones de reacción para la optimización de la misma no fue posible la obtención del ligante esperado.

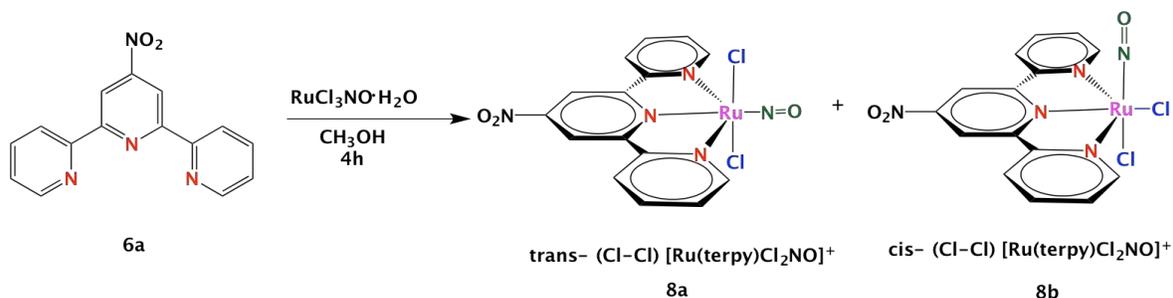
Síntesis de los compuestos de coordinación Ru←NO

La síntesis de los compuestos de Ru←NO *trans*-(Cl-Cl) usando el nitrosilcloruro de rutenio (III), $\text{RuNOCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, tiene como desventaja la formación de los isómeros *cis*-(Cl-Cl) $[\text{Ru}(\text{R}-4'\text{-terpy})\text{Cl}_2\text{NO}]^+$ y *trans*-(Cl-Cl) $[\text{Ru}(\text{R}-4'\text{-terpy})\text{Cl}_2\text{NO}]^+$ (Esquema 3). Debido a esto se han desarrollado diversas metodologías para incrementar la formación de isómero *trans*-(Cl-Cl), sin embargo, también existe la alternativa de purificar dichos compuestos mediante la técnica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).



Esquema 3. Representación de los isómeros *cis*-(Cl-Cl) [Ru(R-4'-terpy)Cl₂NO]⁺ y *trans*-(Cl-Cl) [Ru(R-4'-terpy)Cl₂NO]⁺.

La unión de los ligantes terpiridínicos con un centro de Ru(III) se llevó a cabo en un solo paso (Esquema 4). La terpiridina **6a** se hizo reaccionar con 1 equivalente de RuNOCl₃·xH₂O en metanol a reflujo durante 4 horas, debido a que el compuesto es foto-sensible la reacción se lleva a cabo en condiciones de oscuridad total.



Esquema 4. Síntesis de compuestos [Ru(terpy)Cl₂NO]⁺.

La mezcla de isómeros de Ru←NO se obtuvo como un sólido café, que en disolución de metanol se torna ámbar. El rendimiento de la reacción aproximado es del 40 %. La caracterización de dichos compuestos se realizó mediante RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) (Fig. 16), por espectroscopía de infrarrojo (IR) y por espectrometría de masas. En la Fig. 16 se muestra el espectro de RMN ¹H en el cual se observan dos señales simples que siguiendo el patrón característico del ligante terpiridínico se atribuye que son los protones alfa al grupo nitro del ligante, los desplazamientos de dichas señales son δ = 9.75 y 9.70 ppm, la pequeña diferencia entre desplazamientos evidencia la presencia de dos compuestos (isómeros). Por otra parte, el análisis de los espectros de IR (Fig. 17) demuestra la presencia del grupo nitrosilo presente en el compuesto de coordinación exhibiendo una absorción en ν_{M-NO} 1869 cm⁻¹ y en ν_{N=O} 1603 cm⁻¹ correspondientes al enlace M←NO y al enlace N=O respectivamente³⁷. Sin embargo, los resultados arrojados en espectroscopía de masas MS (MALDI-TOF): *m/z* 464.9, discreparon con el valor calculado *m/z*: 479.9, lo que lleva a concluir que el compuesto de coordinación al estar expuesto a la luz experimento promovió la liberación del grupo nitrosilo, así como la incorporación de una molécula de disolvente a la esfera de coordinación, lo cual está justificado por la relación *m/z* obtenida. La mezcla de isómeros no se separó, sin embargo, podría ser interesante el análisis por separado del efecto del sustituyente electroattractor C4' del ligante sobre la liberación del nitrosilo ya sea en el isómero *trans*-(Cl-Cl) [Ru(terpy)Cl₂NO]⁺ o *cis*-(Cl-Cl) [Ru(terpy)Cl₂NO]⁺.

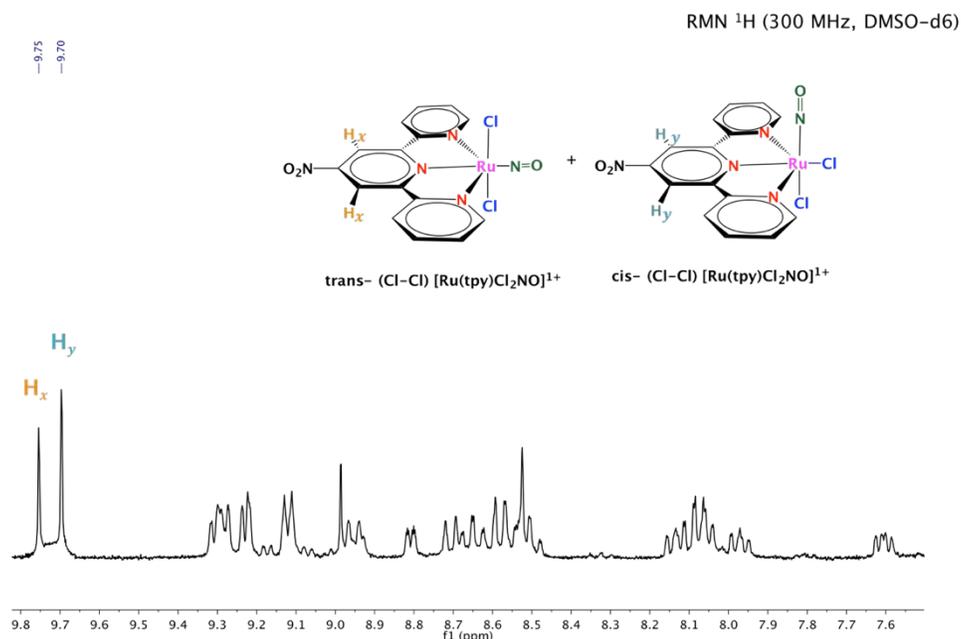


Fig. 16 Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) de los compuestos **8a** y **8b**.

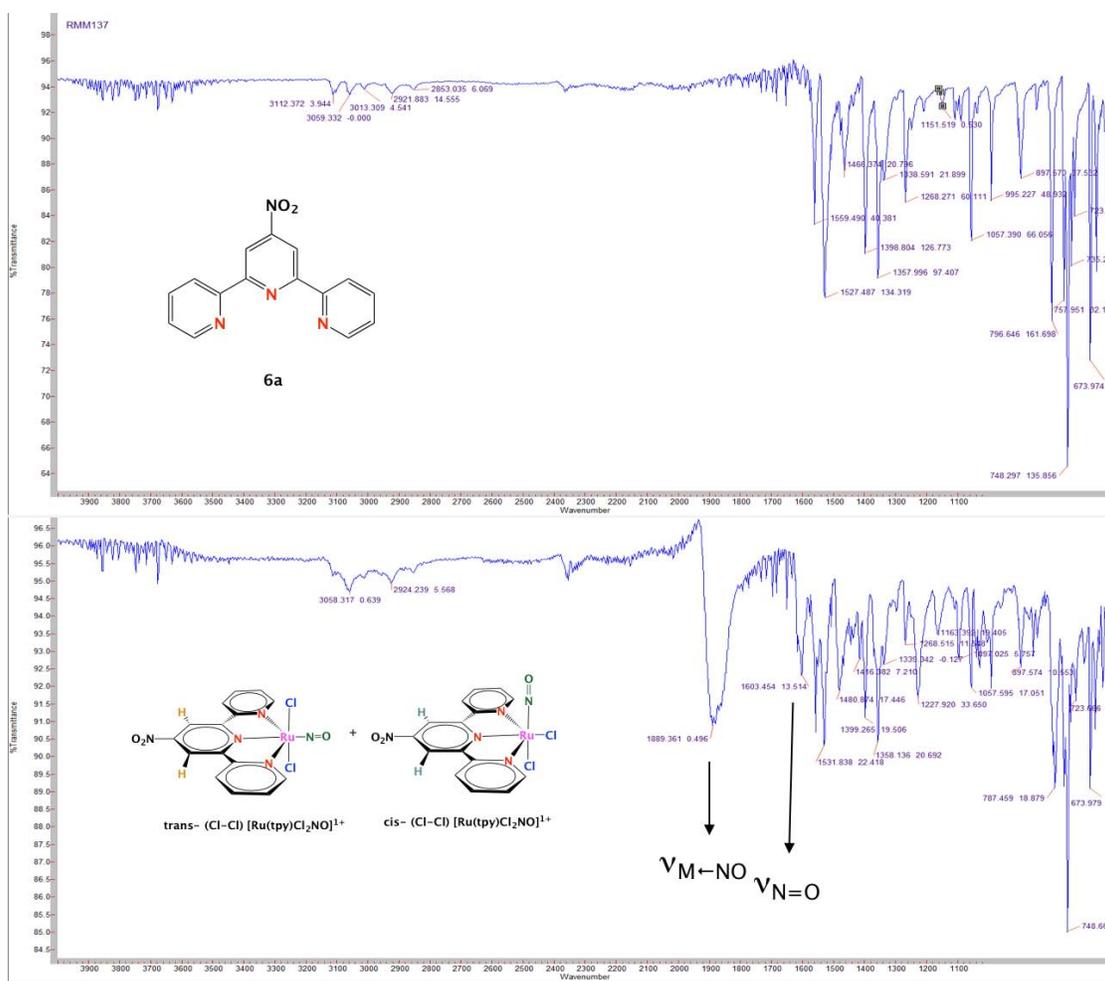
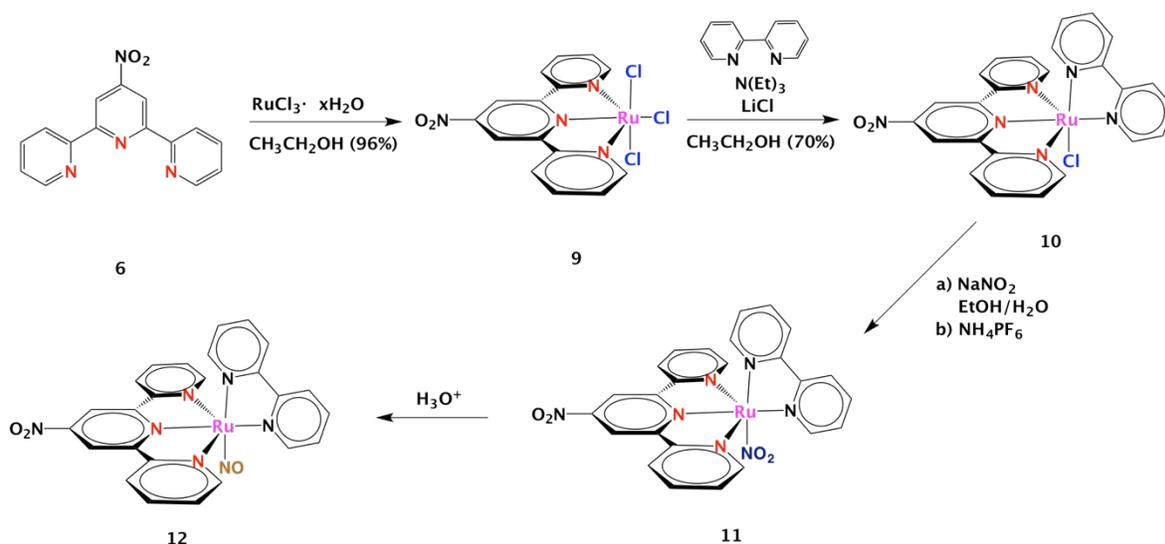


Fig. 17 Espectro de IR (750–4000 cm^{-1}) de los compuestos **8a** y **8b**.

Con la finalidad de evitar la formación de isómeros en los compuestos de coordinación Ru←NO, se propone la formación de compuestos análogos donde los átomos de cloro sean reemplazados por un ligante bidentado (bipiridina). El estudio de liberación del *N*-óxido sería interesante, ya que se podría funcionalizar los ligantes para favorecer dicha liberación. Por lo tanto, se propone una estrategia (Esquema 5) para la formación de otra especie de compuestos Ru←NO. La estrategia propuesta, involucra la formación del compuesto [Ru(nitro-tpy)Cl₃] (9), usando como ligante la terpiridina 6a la cual se hace reaccionar con cloruro de rutenio(III) en etanol (96 %). Posteriormente el compuesto 9 experimenta otra reacción de quelación con el ligante 2,2'-bipiridina, el cual se anclará al compuesto de coordinación de forma perpendicular a la terpiridina, formando así el compuesto [Ru(nitro-tpy)(bipy)Cl]⁺² (10). En la siguiente reacción el compuesto 10 experimentará una sustitución del cloro por un grupo nitro, para formar el compuesto 11, y finalmente se propone la reducción del grupo nitro coordinado al metal para obtener el compuesto [Ru(Nitro-tpy)(bipy)NO]⁺³ (12).



Esquema 5. Ruta de síntesis del compuesto [Ru(Nitro-tpy)(bipy)NO]⁺³ (12).

El compuesto 9, se obtuvo como un sólido gris, con un rendimiento del 73%. Debido a que dicho compuesto de coordinación es paramagnético la caracterización por RMN ¹H no se realizó, sin embargo, para corroborar su formación se obtuvo el espectro de infrarrojo, el cual coincide con los valores descritos en la literatura³⁵ y mediante espectrometría de masas se evidenció su formación al encontrar la masa esperada para el complejo (*m/z*: 449).

Posteriormente se realizó la reacción entre el compuesto 9 y la 2,2'-bipiridina en presencia de cloruro de litio y trietilamina (NEt₃), la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna obteniendo dos compuestos coloridos (naranja y morado). Ambos compuestos

se caracterizaron mediante RMN ^1H y MS (MALDI-TOF). Al analizar el espectro de RMN ^1H (Fig. 18) del compuesto formado en mayor proporción se observan 4 señales típicas de la bipyridina: δ : 8.69 (ddd, $J = 4.8, 1.8, 0.9$ Hz, 1H_a), 8.40 (dt, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H_d), 7.83 (ddd, $J = 8.0, 7.5, 1.8$ Hz, 1H_b), 7.32 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.2$ Hz, 1H_c). Y el resultado de espectrometría de masas confirma la formación del compuesto $[\text{Ru}(\text{bipy})\text{Cl}_2]$ **10a** ya que la masa obtenida coincide con la masa calculada m/z : 328.

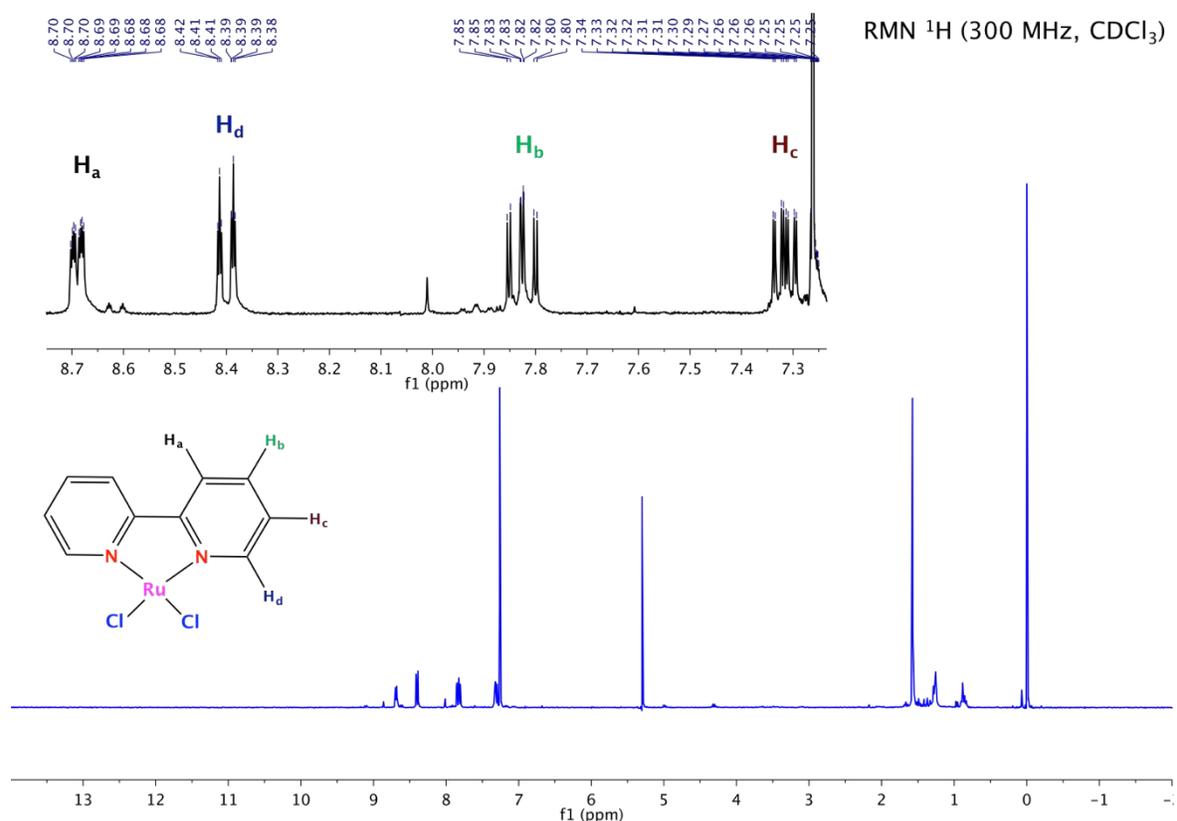


Fig. 18 Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de $[\text{Ru}(\text{bipy})\text{Cl}_2]$.

Por otro lado, el compuesto formado en menor proporción no se obtuvo en cantidad suficiente para su caracterización completa, sin embargo, al analizar el espectro de RMN ^1H (Fig.19) del crudo de reacción se puede demostrar la presencia de otro compuesto el cual contiene un protón desplazado a alta frecuencia, $\delta = 9.98$ ppm. Por lo tanto, este desplazamiento se podría atribuir al protón alfa del compuesto **10**.

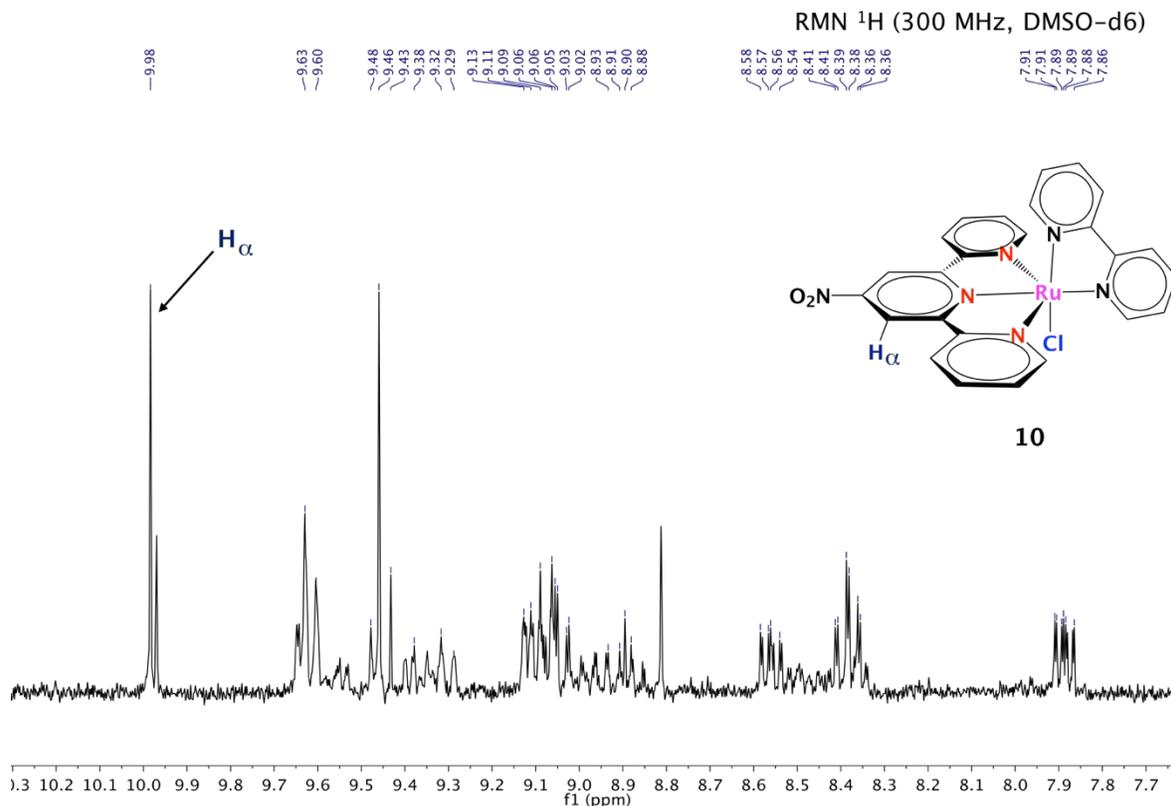


Fig. 19 Espectro de RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) del crudo de reacción.

Las reacciones para obtener los compuestos **11** y **12** no se realizaron debido a que no se logró obtener el compuesto de coordinación **10** que funge como materia prima.

Metodologías experimentales

Síntesis de 2,6-dibromopiridina N-óxido (2). A una disolución de 2,6-dibromopiridina (1.0 g, 4.22 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) se adicionó hidropéroxido de urea (0.80 g, 8.44 mmol) a temperatura ambiente. Posteriormente la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se adicionó lentamente ácido trifluoroacético (1.11 mL, 4.22 mmol) bajo agitación magnética. La mezcla resultante se llevó a temperatura ambiente y se agitó hasta desaparición de materia prima. El seguimiento de la reacción se realizó mediante CCF. La reacción se detuvo al adicionar una solución al 10 % de Na₂S₂O₃ (160 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con una solución al 10 de Na₂CO₃ (2 x 40 mL) y solución saturada de NaCl (2 x 40 mL). Finalmente, el extracto orgánico se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó mediante recristalización con hexano:diclorometano para obtener la piridina (**2**) como un sólido blanco cristalino. Rendimiento: 58 % (0.61g, 2.4 mmol). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm)=6.95 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H); 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H).

Síntesis de 2,6-dibromo-4-nitropiridina N-óxido (3). A una disolución de (2) (1.0 g, 3.95 mmol) en H₂SO₄ concentrado (8 mL) se adicionó lentamente una disolución de H₂SO₄/HNO₃ (3.6 ml, relación 10:8) a 80 °C bajo agitación magnética durante 5 h. La reacción se detuvo al enfriar a temperatura ambiente y al verterla sobre hielo-agua. El precipitado amarillo formado se filtró y se lavó con agua (100 mL). La piridina (3) se obtuvo como un sólido amarillo. Rendimiento: 92% (1.09 g, 3.6 mmol). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm)=8.5 (s, 2H).

Síntesis de 2,6-dibromo-4-nitropiridina (4). Una disolución de (3) (1.0 g, 3.35 mmol) en CHCl₃ (15 mL) se enfrió a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno y agitación magnética. Posteriormente se adicionó lentamente PBr₃ (3.75 mL, 39.5 mmol), la mezcla resultante se mantuvo en agitación por 24 h a 80 °C. Transcurrido este tiempo, la reacción se detuvo al enfriar a temperatura ambiente y al verterla sobre hielo-agua. Finalmente, la mezcla se neutralizó con NaOH 10 N y se extrajo con CHCl₃ (3 x 40 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a sequedad. La piridina (4) se obtuvo como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 86% (0.82 g, 2.9 mmol). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm)=8.2 (s, 2H).

Síntesis de 2,6-dibromo-4-aminopiridina (5a). Una suspensión de (3) (1.0 g, 3.35 mmol), limadura de Fe(0) (1.0 g) en AcOH glacial (10 mL) se llevó a temperatura de reflujo durante 30 min bajo agitación magnética. Posterior a este tiempo, la mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 1N, se filtró sobre celita y se lavó con acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica resultante se separó, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice con hexano:acetato de etilo (7:3) como sistema de elución. La piridina (5) se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento: 95% (0.80 g, 3.2 mmol). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 4.3 (s, 2H); 6.68 (s, 2H).

Síntesis de 4'-nitro-2,2':6'',2''-terpiridina (6a).

Acoplamiento de Stille (Método convencional): Una disolución de (4) (1.0 g, 3.54 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.082 g, 0.07 mmol) en tolueno (20 mL) se llevó a temperatura de reflujo durante 30 minutos, bajo agitación magnética y en atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se adicionó el 2-tributylpiridil estano (2.5 mL, 7.8 mmol) y se agitó por 24 h manteniendo las condiciones de reflujo. La reacción se detuvo cuando se enfrió a temperatura ambiente y se le adicionó una solución saturada de NH₄Cl (10 mL). La fase acuosa se extrajo con tolueno (3 x 20 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con MgSO₄ anhidro y se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre alúmina usando CH₂Cl₂:MeOH (9:1) como sistema de elución. La terpiridina (6) se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento: 46% (0.43 g, 1.54 mmol). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 9.18 (s, 1H), 8.78 (ddd, J = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.64 (dt, J = 8.0, 1.1 Hz, 2H),

7.92 (ddd, $J = 8.0, 7.5, 1.8$ Hz, 2H), 7.43 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.2$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm): 158.03, 155.91, 153.64, 149.08, 136.63, 124.42, 120.95, 112.95.

Acoplamiento de Stille (asistido por microondas): Una disolución de (4) (1.0 g, 3.54 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.082 g, 0.07 mmol) en tolueno (20 mL), bajo atmósfera de nitrógeno, se colocó en el equipo de microondas bajo las siguientes condiciones: $P = 100$ watts, $T = 150$ °C durante 20 minutos. Posterior a este tiempo se adicionó 2-tributilpiridil estanano (2.5 mL, 7.8 mmol) y se corrieron 3 ciclos más bajo las mismas condiciones. La reacción detuvo cuando se enfrió a temperatura ambiente y se le adicionó una solución saturada de NH_4Cl (10 mL). La fase acuosa se extrajo con tolueno (3 x 20 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con MgSO_4 anhidro y se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre alúmina usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (9:1) como sistema de elución. La terpiridina (6) se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento: 91% (0.85 g, 3.06 mmol). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9.18 (s, 1H), 8.78 (ddd, $J = 4.8, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.64 (dt, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 2H), 7.92 (ddd, $J = 8.0, 7.5, 1.8$ Hz, 2H), 7.43 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.2$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm): 158.03, 155.91, 153.64, 149.08, 136.63, 124.42, 120.95, 112.95.

Síntesis de 4'-amino-2,2':6'',2''-terpiridina (6b):

Acoplamiento de Stille (método convencional): Una disolución de (5) (1.0 g, 4.0 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.023 g, 0.02 mmol) en tolueno (20 mL) se llevó a temperatura de reflujo durante 30 minutos, bajo agitación magnética y en atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se adicionó el 2-tributilpiridil estanano (2.0 mL, 8.8 mmol) y se agitó por 24 h manteniendo las condiciones de reflujo. La reacción se detuvo cuando se enfrió a temperatura ambiente y se le adicionó una solución saturada de NH_4Cl (10 mL). La fase acuosa se extrajo con tolueno (3 x 20 mL). La combinación de fases orgánicas se secó con MgSO_4 anhidro y se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre alúmina usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (9:1) como sistema de elución. La terpiridina (7) se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento: 63%. (0.62 g, 2.5 mmol). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.70 - 8.65 (m, 1H), 8.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.95 - 7.80 (m, 1H), 7.76 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.32 (ddd, $J = 7.2, 4.7, 1.2$ Hz, 1H), 4.35 (s, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 156.48, 156.24, 154.53, 148.87, 136.75, 123.60, 121.29, 106.75.

Acoplamiento de Stille (asistido por microondas): Una disolución de (5) (1.0 g, 4.0 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.023 g, 0.02 mmol) en tolueno (20 mL), bajo atmósfera de nitrógeno, se colocó en el equipo de microondas bajo las siguientes condiciones: $P = 100$ watts, $T = 150$ °C durante 20 minutos. Posterior a este tiempo se adicionó 2-tributilpiridil estanano (2.0 mL, 8.8 mmol) y se corrieron 3 ciclos más bajo las mismas condiciones. La reacción detuvo cuando se enfrió a temperatura ambiente y se le adicionó una solución saturada de NH_4Cl (10 mL). La fase acuosa se extrajo con tolueno (3 x 20 mL). La combinación de fases

orgánicas se secó con MgSO₄ anhidro y se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre alúmina usando CH₂Cl₂:MeOH (9:1) como sistema de elución. La terpiridina (**7**) se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento: 48% (0.38 g, 1.53 mmol). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.70 – 8.65 (m, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.95 – 7.80 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 7.2, 4.7, 1.2 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 156.48, 156.24, 154.53, 148.87, 136.75, 123.60, 121.29, 106.75.

Síntesis del compuesto [Ru(nitro-tpy)(Cl₂)NO]⁺(8a**, **8b**):** Una disolución de (**6**) (100 mg, 0.36 mmol) y 1 equivalente de RuNOCl₃·H₂O (85 mg, 0.36 mmol) en etanol (96%, 25 mL), se cubre con aluminio para evitar el contacto con la luz y se deja a reflujo durante 3 horas. Pasado el tiempo de reacción se deja enfriar y se filtra al vacío, el sólido negro-café se lava con 100 mL etanol y con 50 mL de dietil éter. El sólido se deja al vacío hasta sequedad. La mezcla de isómeros (**10**, **11**) se obtuvieron como un sólido café. Rendimiento: 40% (70mg, 0.144mmol).

Síntesis del compuesto [Ru(nitro-tpy)(Cl₃)](9**):** Una disolución de (**6**) (100 mg, 0.36 mmol) y 1 equivalente de RuCl₃·3H₂O (94 mg, 0.36 mmol) en etanol (96%, 25 mL), se cubre con aluminio para evitar el contacto con la luz y se deja a reflujo durante 3 horas. Pasado el tiempo de reacción se deja enfriar, se evapora el disolvente y se lava con 100 mL etanol y con 50 mL de dietil éter. El sólido se deja al vacío hasta sequedad. El compuesto **12** se obtuvo como un sólido gris. Rendimiento: 73 % (127 mg, 0.26mmol).

Síntesis del compuesto [Ru(nitro-tpy)(bipy)Cl]⁺(10**):** Una disolución de (**12**) (100 mg, 0.21 mmol), 1 equivalente de la 2,2'-bipiridina (33 mg, 0.21 mmol) y 0.2 mL de trietilamina en 40 mL de etanol (70%) se cubre con aluminio para evitar el contacto con la luz y se deja a reflujo durante 4 horas. Pasado el tiempo de reacción se evapora un poco de disolvente para inducir la formación del sólido. Se filtra al vacío y se lava con una solución de HCl 3N y finalmente con 100 mL de etanol.

CONCLUSIÓN

La importancia de la función biológica de los compuestos Ru←NO ha llevado a la búsqueda de rutas sintéticas para su formación, así como a la síntesis de ligantes que favorezcan la liberación del grupo nitrosilo. Como se mencionó anteriormente, las terpiridinas son ligantes que prometen ser buenos candidatos para dicho objetivo; siendo la mejor opción la síntesis de este tipo de oligopiridinas mediante acoplamiento cruzados. En este trabajo

se comprobó que los acoplamientos piridina–piridina mediante el uso de reacciones de Stille es el método más eficiente. Por otra parte, la síntesis de ligantes 2,6–bis(2–piridilmetil)piridina C4'–sustituídos usando como bloque de construcción el compuesto **4** resulta ser un gran reto sintético. Respecto a la síntesis de compuestos, se obtuvieron tres nuevos compuestos de coordinación (**8a**, **8b** y **10a**), de los cuales se estableció una ruta sintética para su obtención; dichos compuestos fueron diseñados para analizar el efecto que tiene un grupo electroattractor (nitro) o electrodonador en el carbono C4' del ligante, ya que los estudios teóricos demuestran que la liberación se ve favorecida con grupos donadores, sin embargo, aún no se han descrito datos experimentales con grupos amino y nitro sustituidos en el C4' del ligante. Como trabajo a futuro se propone la optimización de la síntesis del ligante **10**, así como continuar con la ruta sintética para la obtención de **12**. Además de la síntesis de sus análogos con grupos electrodonadores (dimetilamino) para realizar un estudio comparativo con datos experimentales.

Referencias

1. Calabrese, V. *et al. Nat. Rev. Neurosci.* **8**, 766–775 (2007).
2. Rosselli, M., Keller, P. J. & Dubey, R. K. *Hum. Reprod. Update* **4**, 3–24 (1998).
3. Guix, F. X., Uribesalgo, I., Coma, M. & Muñoz, F. J. *Prog. Neurobiol.* **76**, 126–152 (2005).
4. Monti, J. M. & Jantos, H. *Life Sci.* **75**, 2027–2034 (2004).
5. Muller, B., Kleschyov, A. L., Alencar, J. L., Vanin, A. & Stoclet, J.–C. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **962**, 131–139 (2002).
6. Eduardo da Silva–Santos, J. & Assreuy, J. J. *Pharmacol. Exp. Ther.* **290**, 380–387 (1999).
7. Andriani, K. F., Caramori, G. F., Doro, F. G. & Parreira, R. L. T. *Dalton Trans.* **43**, 8792–804 (2014).
8. Speelman, A. L. & Lehnert, N. *Angew. Chemie – Int. Ed.* **52**, 12283–12287 (2013).
9. Caramori, G. F. *et al. Dalton Trans.* **41**, 7327 (2012).
10. Hill, C., Godwin, B. Y. J. B. & Meyer, T. J. *Inorg. Chem.* **10**, 1966–1969 (1971).
11. Callahan, R. W. & Meyer, T. J. *Inorg. Chem.* **16**, 574–581 (1977).
12. Kim, C., Novozhilova, I., Goodman, M. S., Bagley, K. A. & Coppens, P. *Inorg. Chem.* **39**, 5791–5795 (2000).
13. Kawano, M. *et al. J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 2425–2431 (2000).
14. Works, C. F. & Ford, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 7592–7593 (2000).
15. Morioka, Y., Ishikawa, A., Tomizawa, H. & Miki, E. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **54**, 781–786 (2000).
16. Fomitchev, D. V., Novozhilova, I. & Coppens, P. *Tetrahedron* **56**, 6813–6820 (2000).
17. Akl, J. *et al. New J. Chem.* **37**, 3518 (2013).
18. Ignarro, L. *Nitric oxide: biology and pathology.* (2000).
19. Bonavida, B. *Nitric oxide and cancer: Pathogenesis and therapy. Nitric Oxide and Cancer: Pathogenesis and Therapy* (2015).
20. Choudhari, S. K., Chaudhary, M., Bagde, S., Gadbail, A. R. & Joshi, V. *World J. Surg. Oncol.* **11**, 118 (2013).
21. Ford, P. C. *et al. Coord. Chem. Rev.* **171**, 185–202 (1998).
22. Eroy–Reveles, A. A., Hoffman–Luca, C. G. & Mascharak, P. K. *Dalton Trans.* **2**, 5268–5274 (2007).
23. DeLeo, M. A. & Ford, P. C. *Coord. Chem. Rev.* **208**, 47–59 (2000).
24. Rose, M. J. & Mascharak, P. K. *Coord. Chem. Rev.* **252**, 2093–2114 (2008).
25. Levina, A., Mitra, A. & Lay, P. a. *Metalomics* **1**, 458–70 (2009).
26. Korbelik, M. *et al. Br. J. Cancer* **82**, 1835–43 (2000).
27. Tahri, Z. *et al. Phys Chem Chem Phys* **14**, 3775–3781 (2012).
28. Hauser, U., Oestreich, V., Rohrweck, H. D. & Introduction, I. *Zeitschrift Physik A* **19**, 9–19 (1978).
29. Cormary, B. *et al. Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci.* **65**, 612–623 (2009).
30. Akl, J. *et al. Dalton Trans.* **43**, 12721–33 (2014).
31. Schubert, U. S., Winter, A., Newkome, G. R. & B, J. *Supramolecular Chemistry*
32. Heller, M. & Schubert, U. S. *J. Org. Chem.* **67**, 8269–8272 (2002).
33. Schubert, U. S., Hofmeier, H. & Newkome, G. R. *Modern Terpyridine Chemistry* (2006).
34. Vedernikov, A. N., Huffman, J. C. & Caulton, K. G.. *Inorg. Chem.* **41**, 6244–6248 (2002).
35. Fallahpour, R. A., *New J. Chem.*, 53–61 (1999).
36. Caron, S., Do, N. M. & Sieser, J. E. *Tetrahedron Lett.* **41**, 2299–2302 (2000).
37. Sócrates, G., *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies: Tables and Charts*, 3rd Edition (2004).