

Introducción

Fisiología del NO

- Neurotransmisor
- Dilatación vasos sanguíneos
- Inmunidad
- Supresión de tumores (entre otras funciones)¹

Química de coordinación: nitrosilos

Estudiar **complejos modelo {MNO}ⁿ** es fundamental para sentar las bases químicas de estos procesos, ya que involucran coordinación a metaloproteínas. En particular los complejos de **hierro** resultan relevantes en química bioinorgánica.²

Notación de Enemark/Feltham: {MNO}ⁿ donde n = # (d + π*) e⁻

{MHNO}⁸ vs. {MNO}⁸
 efecto **trans débil** no se activa **sGC**⁴ vs. efecto **trans fuerte** **activación sGC**

Importante: determinar acidez de HNO coordinado

Estrategias

Se requieren **esferas de coordinación robustas** frente a la pérdida de ligandos en los distintos estados de oxidación, además de ser ligandos redox inertes para las condiciones de trabajo.

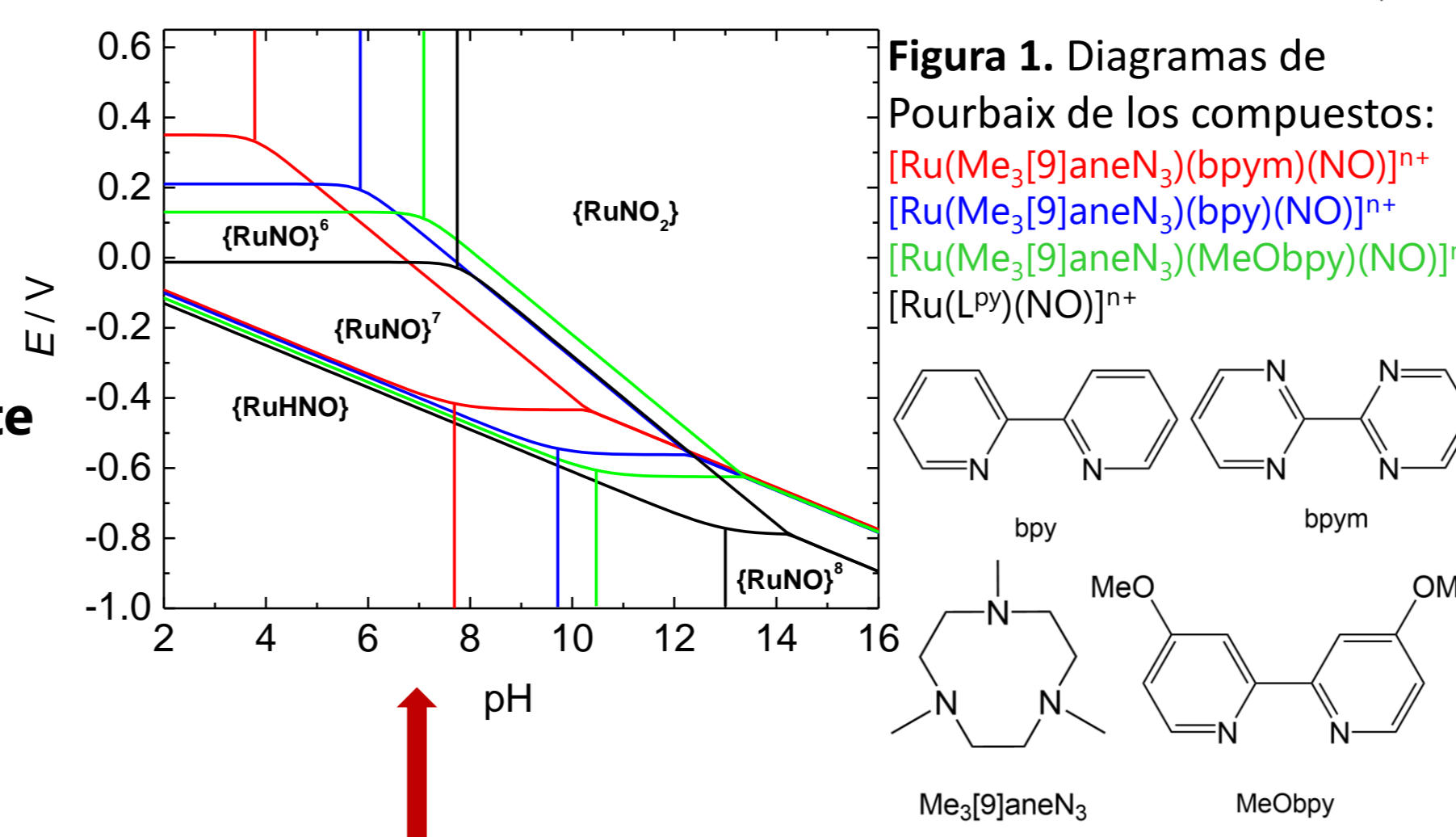
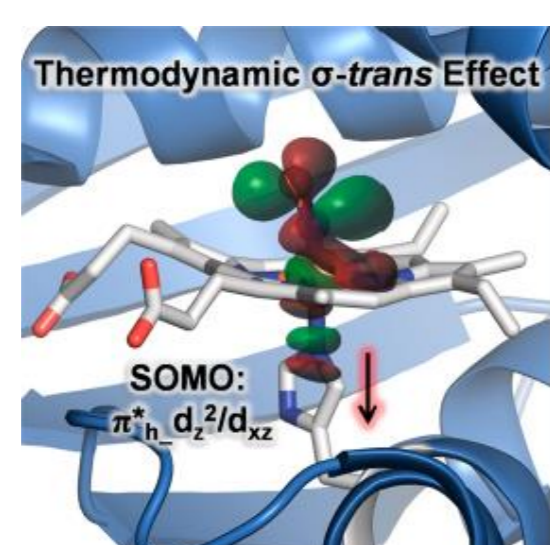


Figura 1. Diagramas de Pourbaix de los compuestos: [Ru(Me₃[9]aneN₃)(bpy)(NO)]⁷⁺, [Ru(Me₃[9]aneN₃)(bpy)(NO)]⁶⁺, [Ru(Me₃[9]aneN₃)(MeObpy)(NO)]⁷⁺, [Ru(L^{py})(NO)]⁷⁺

Coordinación de NO y efecto trans

- **Proteína hémica sGC** principal receptor de NO en mamíferos¹
- **SOMO** antienlazante respecto de Fe-His³

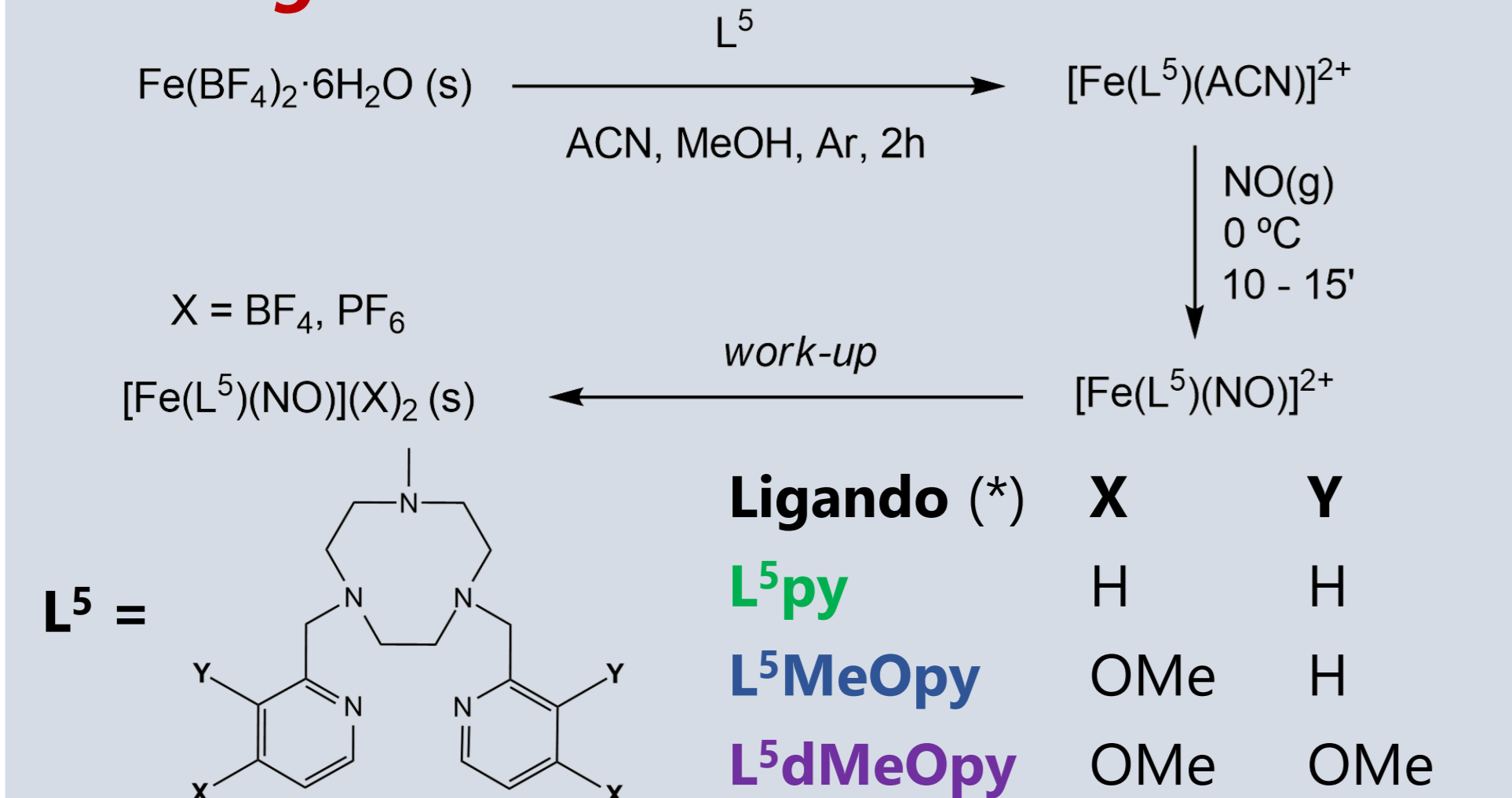


Estudios previos en familias de complejos {RuNO}ⁿ han demostrado que la acidez de HNO coordinado depende fuertemente de la esfera de coligandos^{5,6}

Objetivos

- Diseñar y sintetizar ligandos polidentados que permitan la coordinación del fragmento {MNO}ⁿ en los distintos estados de oxidación accesibles
- Sintetizar una familia de nitrosilos de hierro {FeNO}⁷ y caracterizarla mediante una batería de espectroscopías (UV-vis, FT-IR, EPR, XRD, Mössbauer) y técnicas analíticas (análisis elemental, ESI-MS)
- Racionalizar la influencia de los coligandos en las propiedades redox y ácido-base del fragmento {FeNO}
- Establecer un vínculo comparativo entre las propiedades redox y ácido-base de compuestos con centros de distintos metales del grupo 8 (hierro y rutenio) para a futuro interpretar las comparaciones en términos de la estructura electrónica

Estrategia sintética



(* Nota: se sintetizó además un precursor análogo basado en pirazina, [Fe(L⁵pz)(MeCN)]²⁺, pero no se logró la coordinación del nitrosilo, probablemente debido a que la esfera de coordinación habría resultado demasiado aceptora.

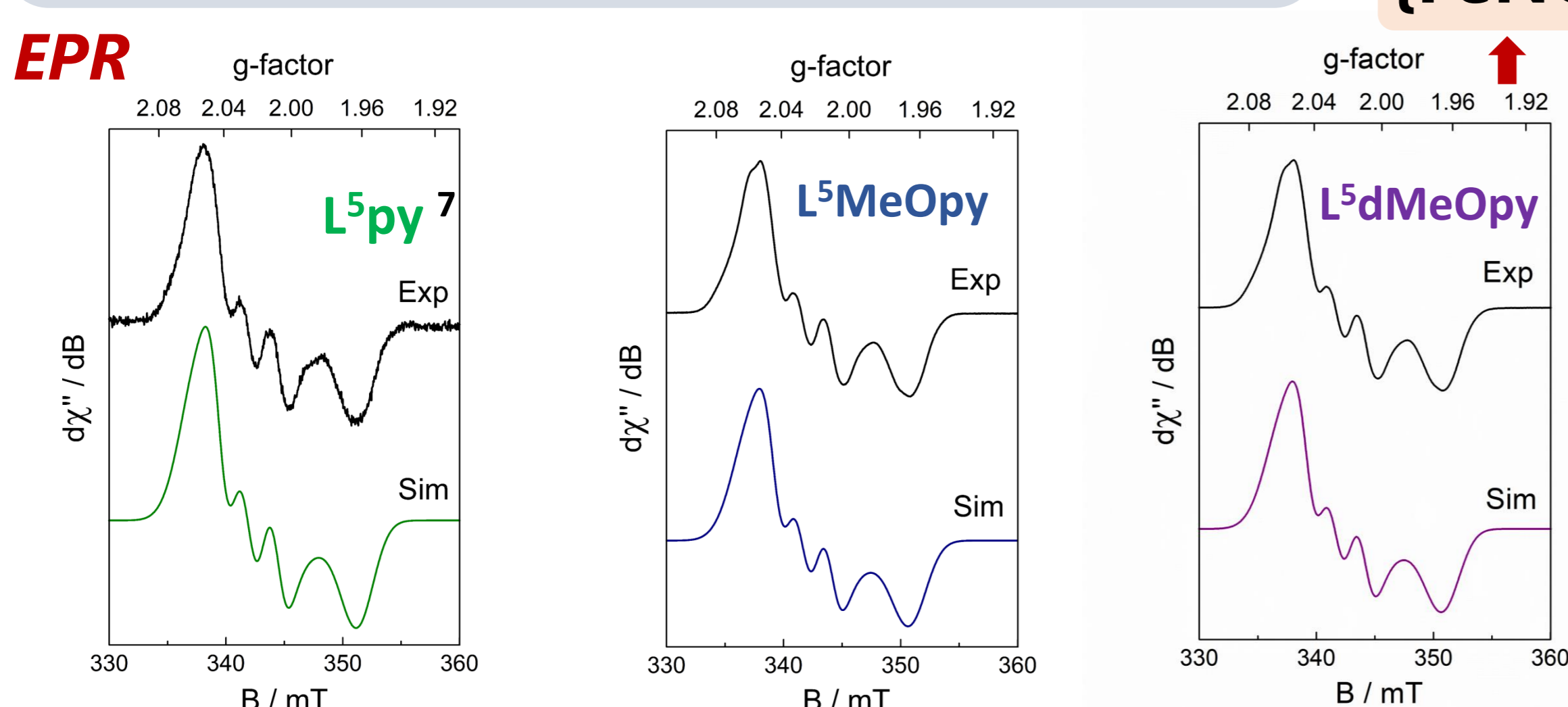


Figura 2. Espectros de EPR en MeCN a T = 30 K. En los tres casos se muestran centros de spin S = 1/2 en un entorno rómbico acoplados con un núcleo ¹⁴N (I = 1) perteneciente al nitrosilo, confirmando que se trata de complejos de **bajo spin**. La variación en los parámetros del Hamiltoniano de spin ajustados en cada caso es muy sutil como para distinguir diferencias significativas en la composición del SOMO.

Síntesis y caracterización de nitrosilos de hierro

FT-IR (ATR)

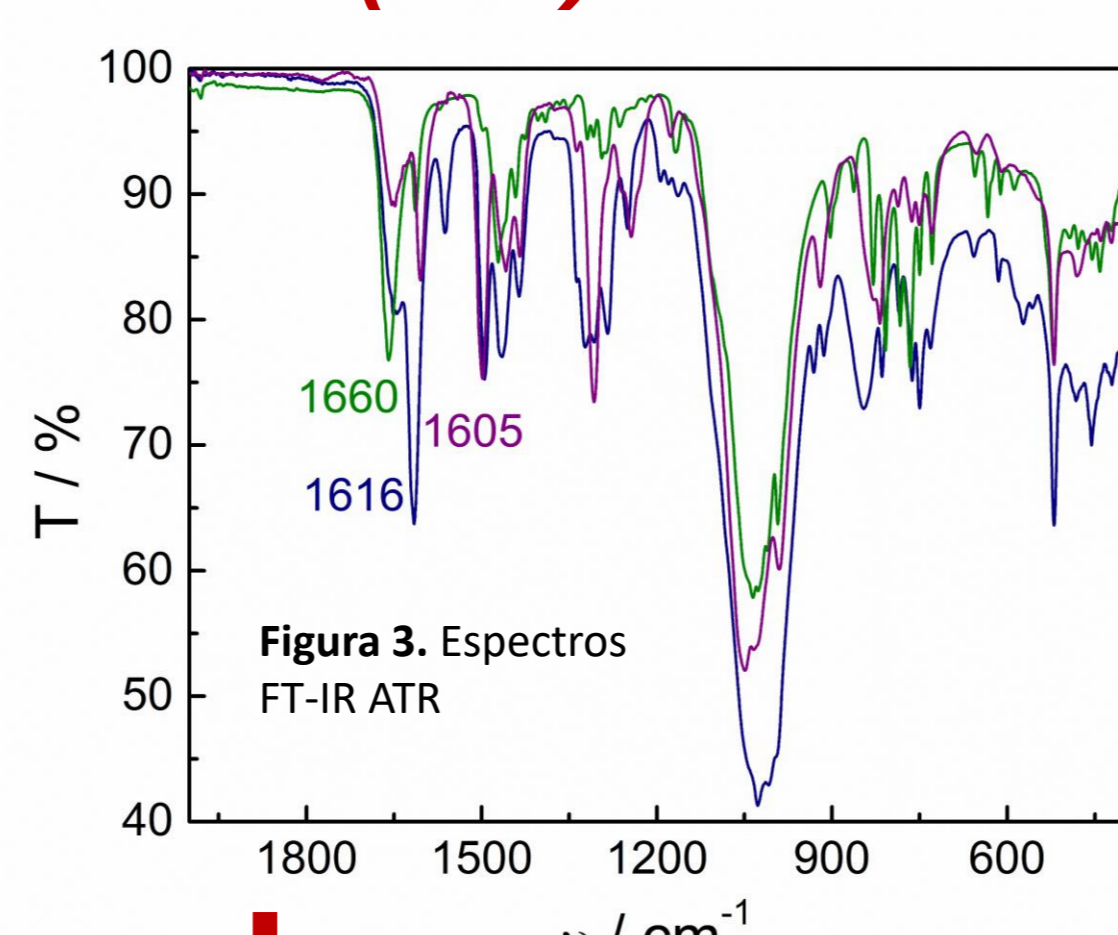


Figura 3. Espectros FT-IR ATR

Voltametría cíclica

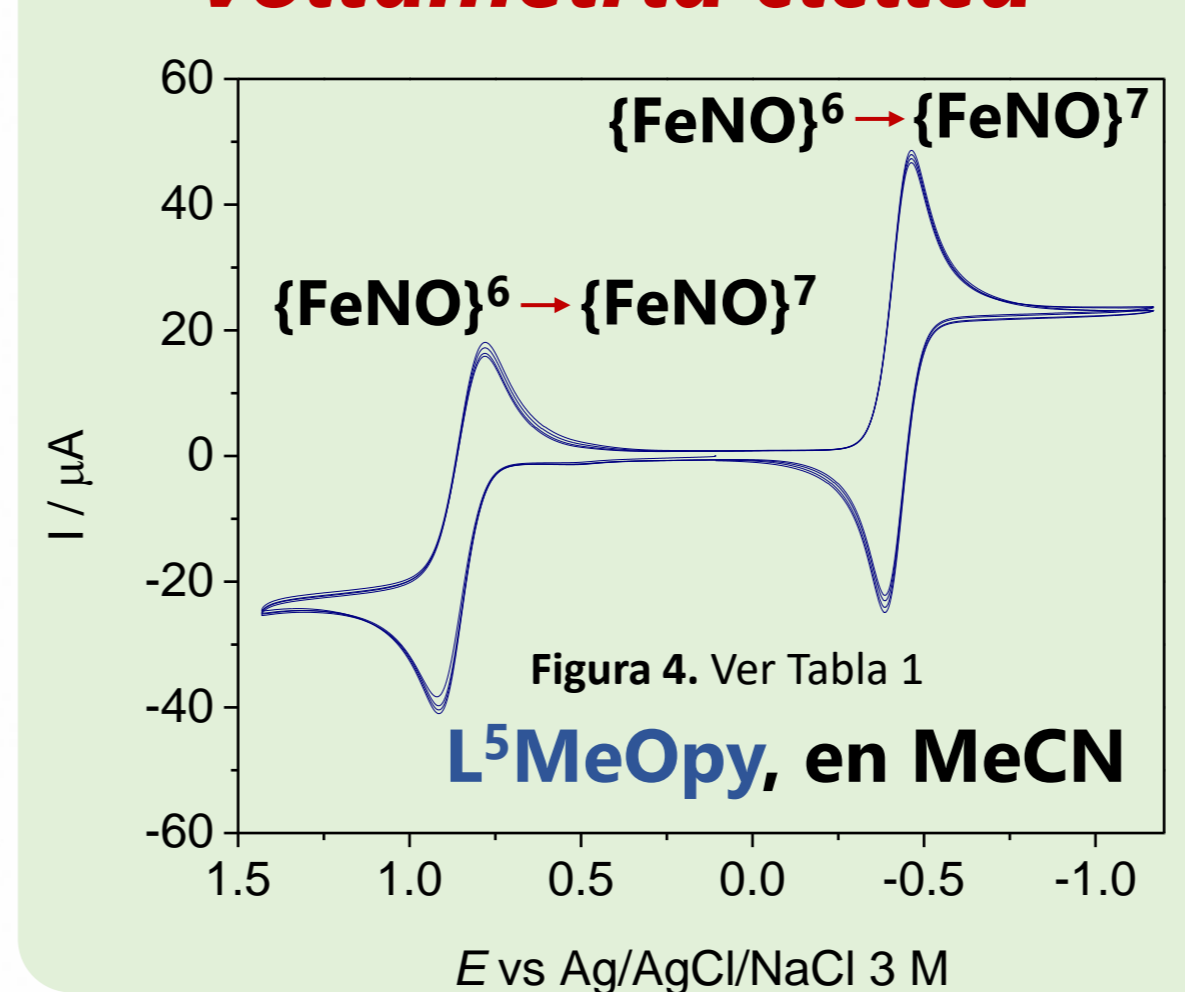


Figura 4. Ver Tabla 1
L⁵MeOpy, en MeCN

Mössbauer

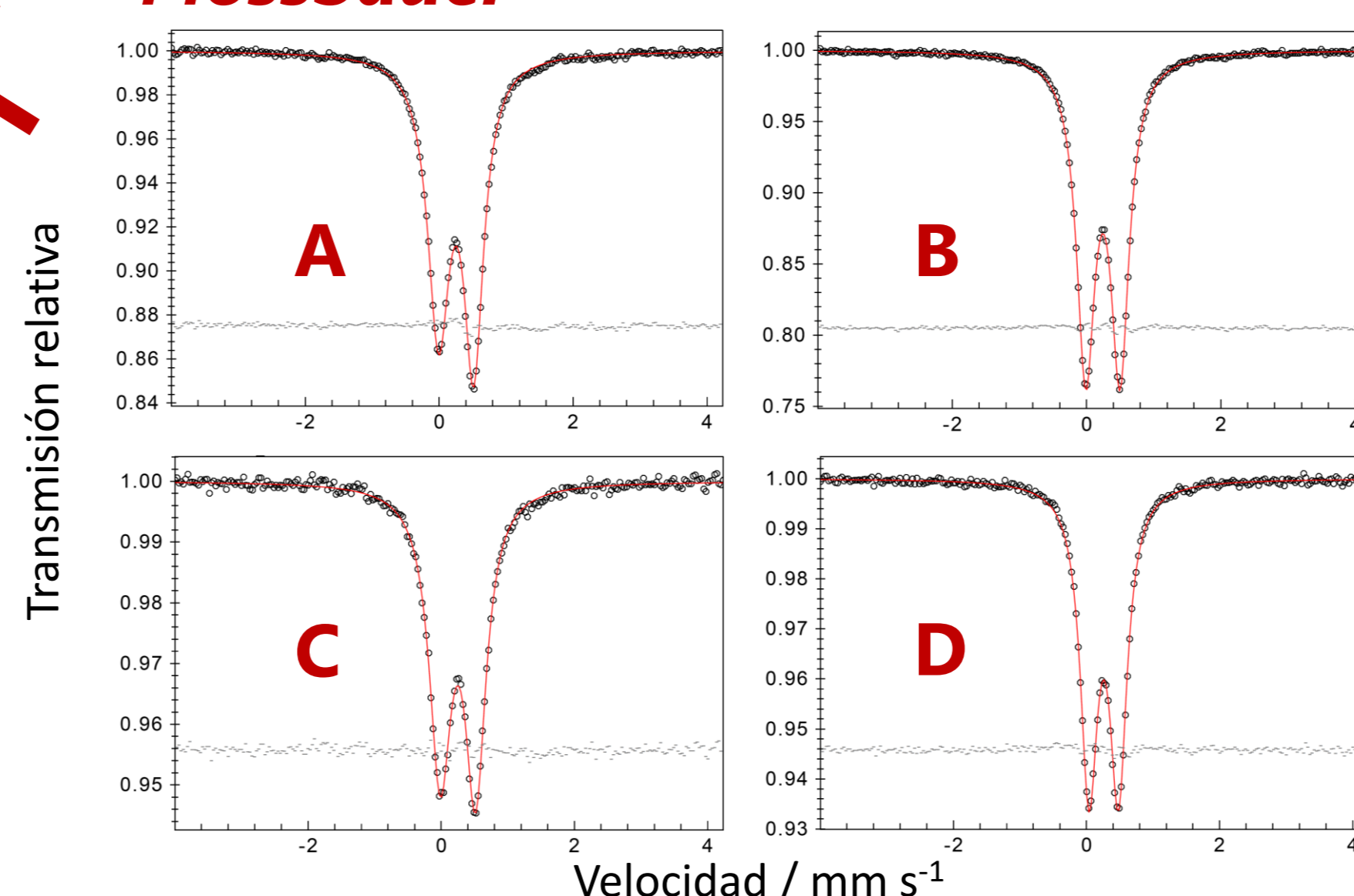


Figura 5. Espectros Mössbauer a T = 80 K y campo nulo de muestras sólidas con abundancia natural de ⁵⁷Fe ajustados considerando un único tipo de núcleo de ⁵⁷Fe en cada caso. En todos los casos se obtuvieron valores de δ y |ΔE_Q| similares a los de otros complejos {FeNO}⁷ de bajo espín (Tabla 2). La diferencia entre A y C se adjudica principalmente al grado de pulverización de la muestra, obteniendo una menor asimetría del doblete cuadrupolar en C debido a la mayor pulverización.

Ligando empleado	E ^o {FeNO} ^{6/7}	E ^o {FeNO} ^{7/8}
L ⁵ py	964	-327
L ⁵ MeOpy	873	-395
L ⁵ dMeOpy	867	-398

Tabla 1. Potenciales de reducción (en mV) vs. Ag/AgCl/NaCl 3 M obtenidos por voltametría cíclica en acetonitrilo seco y desgasado (Bu₄NPF₆ 0,2 M). Velocidad de barrido: 100 mV/s.

{FeNO} ⁷ , S = 1/2 (bajo espín)	δ / mm s ⁻¹	ΔE _Q / mm s ⁻¹
A) [Fe(L ⁵ MeOpy)(NO)](BF ₄) ₂ crist.	+0.25	0.53
B) [Fe(L ⁵ MeOpy)(NO)](PF ₆) ₂ polvo	+0.24	0.51
C) [Fe(L ⁵ MeOpy)(NO)](BF ₄) ₂ polvo	+0.25	0.53
D) [Fe(L ⁵ py)(NO)](BF ₄) ₂ polvo	+0.26	0.44
trans-[Fe(cyclam)(NO)Cl](ClO ₄) ⁸	+0.26	0.74
trans-[Fe(cyclam-ac)(NO)](PF ₆) ⁹	+0.27	1.26
[Fe(LPr)(NO)] ¹⁰	+0.35	0.46
[Fe(N3PyS)(NO)](BF ₄) ¹¹	+0.32	0.44
[Fe(N4Py)(NO)](BF ₄) ¹¹	+0.24	0.37

Tabla 2. Desplazamiento isomérico y desdoblamiento cuadrupolar ajustados de los espectros Mössbauer de la Figura 5 y tomados de bibliografía para compuestos similares.

Síntesis y EEQ de [Ru(L⁵py)(NO)](PF₆)₃

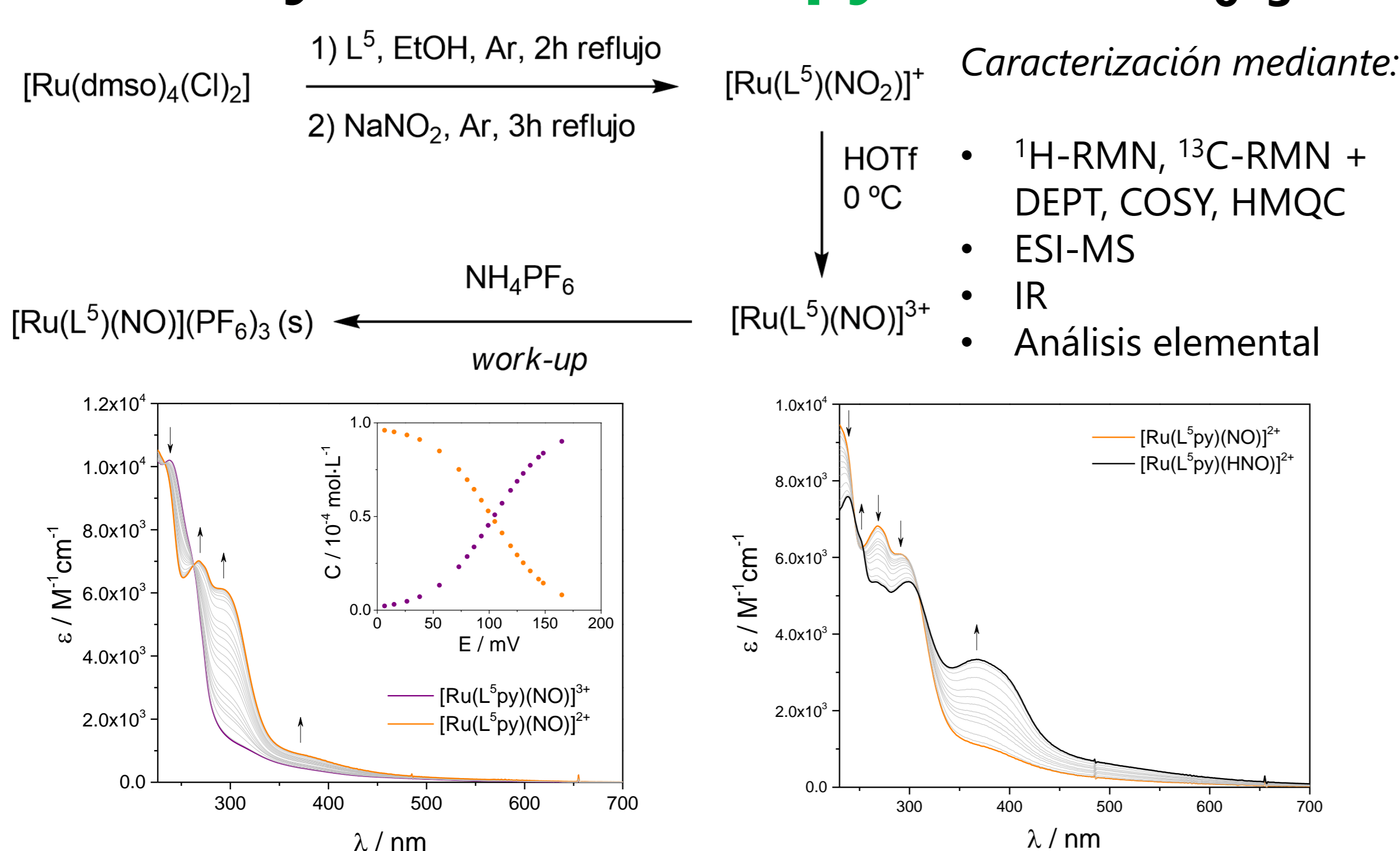
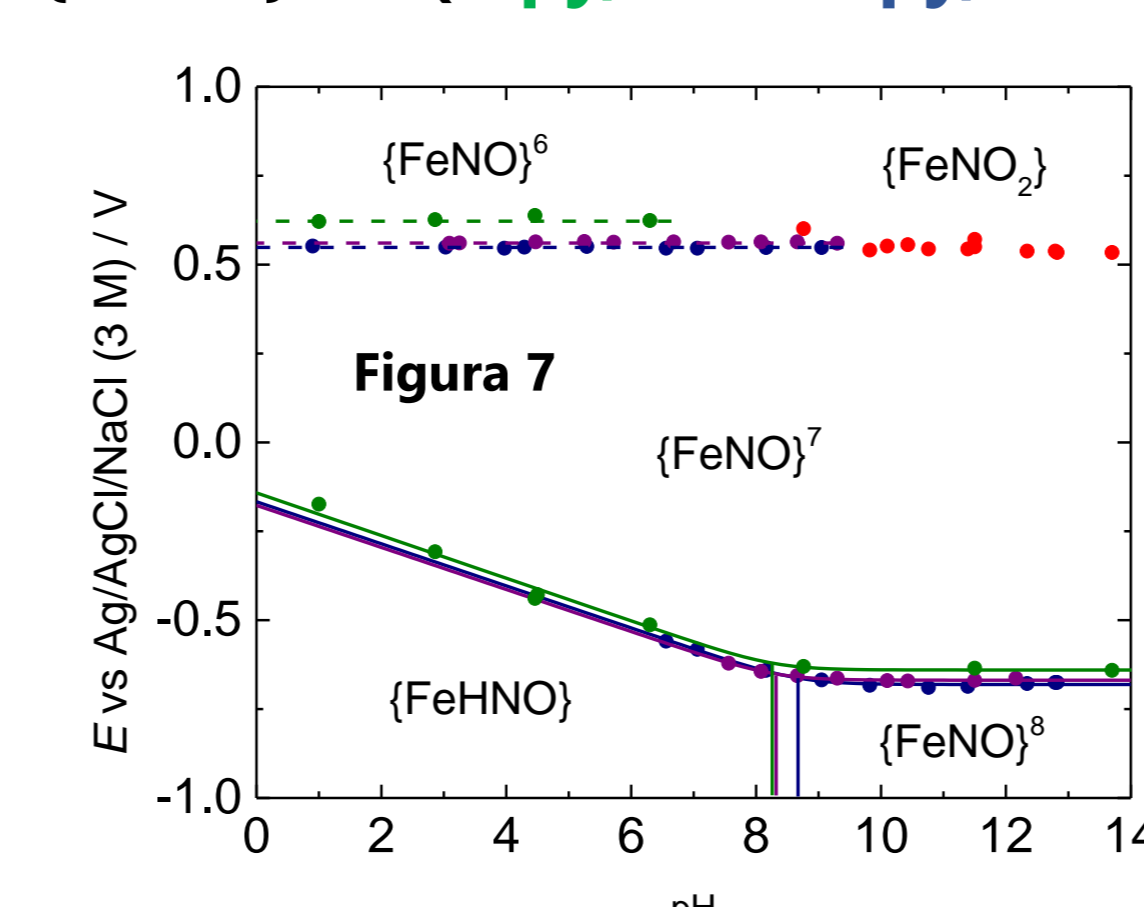


Figura 6. Exploración catódica por electroquímica en solución acuosa. La EEQ nos permite acceder a los espectros de las especies reducidas y compararlos con los de especies análogas como las presentadas en la **Figura 1**. Izquierda: dupla {RuNO}^{6/7}, derecha: dupla {RuNO}⁷/RuHNO. En ambas reducciones se observan las mismas características espectrales que para otros {RuNO}^{6,7,8}.

Diagramas de Pourbaix (potencial-pH) y correlaciones

{FeNO}^{6,7,8} (L⁵py, L⁵MeOpy, L⁵dMeOpy)



Los diagramas de Pourbaix (**Figuras 7 y 8**) están contruidos a partir de voltametrías de onda cuadrada (SWV) en solución acuosa empleando buffers, a fuerza iónica I = 1 M (NaCl) y T = 25 °C.

- 1 [Ru(cyclam-py)(HNO)]²⁺
- 2 [Ru(L⁵py)(NO)]²⁺
- 3 [Ru(tmtacn)(MeObpy)(HNO)]²⁺
- 4 [Ru(tmtacn)(bpy)(HNO)]²⁺
- 5 [Ru(tmtacn)(bpy)(HNO)]²⁺
- 6 [Fe(L⁵py)(HNO)]²⁺
- 7 [Fe(L⁵MeOpy)(HNO)]²⁺
- 8 [Fe(L⁵dMeOpy)(HNO)]²⁺
- 9,12 [Fe(TPPS)(HNO)]²⁺

La evaluación de propiedades redox y ácido-base en la serie de compuestos de hierro, a la que podemos sumar además un ejemplo hémico¹² (9), permite observar una correlación entre el pK_a del HNO coordinado y los valores de E^o, con una funcionalidad similar a la observada en especies basadas en rutenio. Se esboza una tendencia lineal casi paralela al caso de Ru pero con una ventana de potencial más amplia entre cuplas (la zona de estabilidad de {FeNO}⁷ es más amplia que la de {RuNO}⁷ en el caso L⁵py).

Contrariamente a lo esperado, la acidez de HNO coordinado en los casos L⁵dMeOpy y L⁵py es similar. Esto podría originarse en restricciones estéricas de los grupos sustituyentes observadas en optimizaciones de geometría empleando DFT. La dificultad para disponer espacialmente dos grupos metoxi vecinos por anillo impacta en una menor capacidad donora respecto de la esperada. Este efecto es particularmente notable en medio acuoso (donde además estos grupos podrían participar de interacciones específicas con el solvente), aunque no es tan marcado en los potenciales de reducción determinados por CV en acetonitrilo (Tabla 1).

Entre los compuestos análogos de hierro y rutenio se aprecia una diferencia de pK_a de casi 3 unidades siendo la menor tendencia a reducirse del {FeNO}⁷ en un proceso acoplado a protón la principal componente.

{RuNO}^{6,7,8} vs. {FeNO}^{6,7,8} (L⁵py)

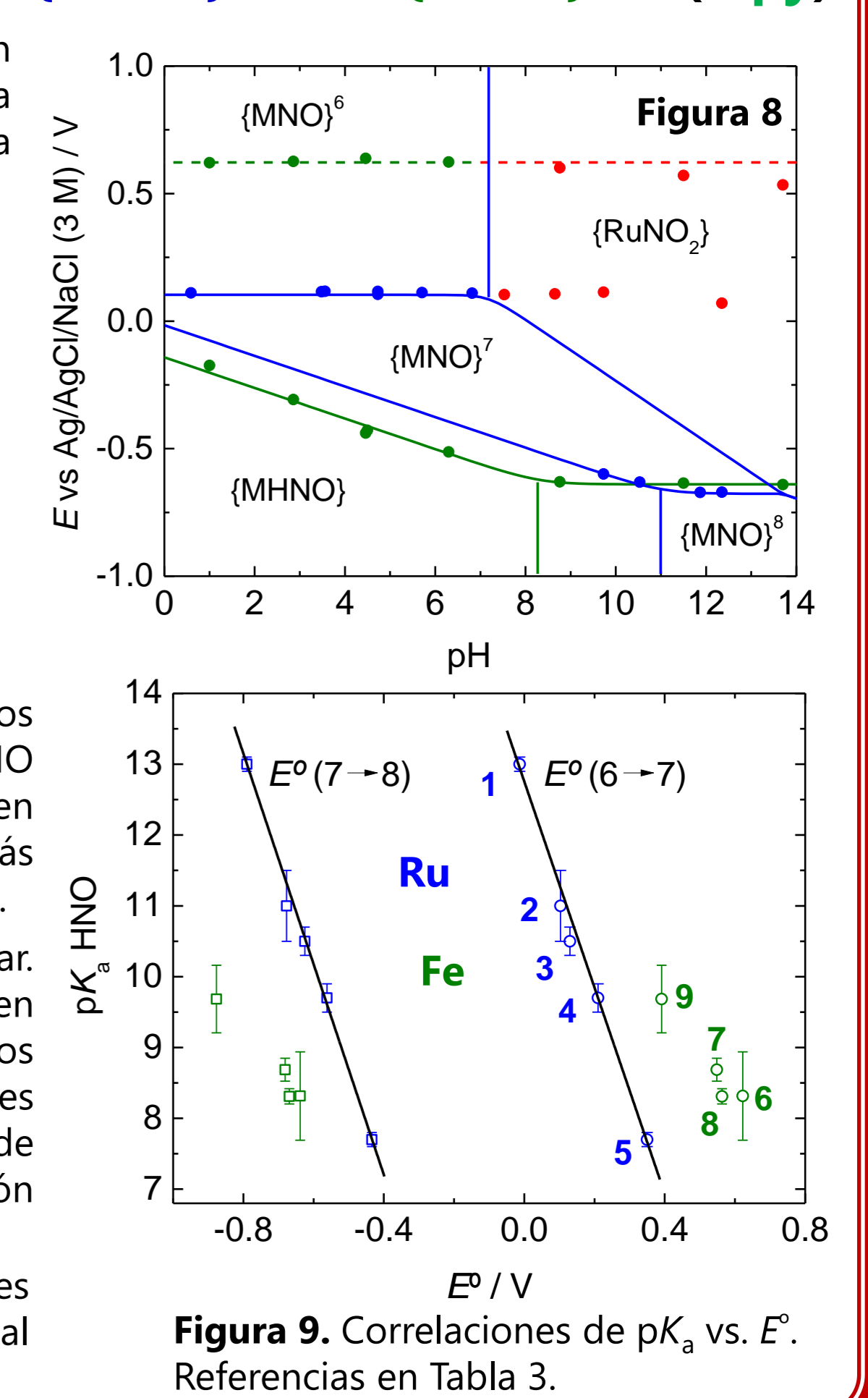


Figura 9. Correlaciones de pK_a vs. E^o. Referencias en Tabla 3.

Conclusiones y perspectivas

- Se obtuvieron y caracterizaron una familia de nitrosilos de hierro {FeNO}⁷, encontrando fuertes similitudes espectroscópicas y químicas. Al comparar los ejemplos no hémicos entre sí, se aprecia una tendencia sutil en los potenciales redox estudiados. Al incluir un ejemplo porfirínico esta variación se acentúa, esbozándose una correlación análoga a la reportada para la familia de nitrosilos basada en rutenio
- Sería interesante poder sumar un ejemplo no hémico más aceptor al conjunto de ligandos pentadentados que permiten modular la densidad electrónica en el fragmento MNO sin sacrificar similitud química, como podría serlo un ligando análogo basado en pirimidina
- A igual esfera de coordinación, la acidez de HNO coordinado varía significativamente según la naturaleza del metal, notándose una acidez mucho mayor en el caso ferroso

Referencias

1) Culotta, E.; Koshland, D. E. *J. Science*, **1992**, *258*, 1862–1865. 2) Bari, S.E.; Olabe, J. A.; Slep, L. D., *Adv. Inorg. Chem. NOx Relat. Chem.* **2015**, *67*, 145–170. 3) Hunt, A. P.; Lehnert, N. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (7), 2117–2125. 4) Fukuto, J. M.; Cisneros, C. J.; Kinkade, R. L., *J. Inorg. Biochem.* **2013**, *118*, 201–208. 5) Levin, N.; Osa Codesido, N.; Marcolongo, J.P.; Alborés, P.; Weyhermüller, T.; Olabe, J.A.; Slep, L.D., *Inorg. Chem.*, **2018**, *57*, 12270–12281. 6) Perdoménico, J.; Ruiz, M.M.; Osa Codesido, N.; De Candia, A.G.; Marcolongo, J.P.; Slep, L.D., *Dalton Trans.* **2021**, *50*, 1641–1650. 7) Levin, N.; Perdoménico, J.; Slep, L. D., *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 16058–16064. 8) Hauser, C.; Glaser, T.; Bill, E.; Weyhermüller, T.; Wieghardt, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4352–4365. 9) Serres, R. G.; Grapperhaus, C. A.; Bothe, E.; Bill, E.; Weyhermüller, T.; Neese, F.; Wieghardt, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5138–5153. 10) Li, M.; Bonnet, D.; Bill, E.; Neese, F.; Weyhermüller, T.; Blum, N.; Sellmann, D.; Wieghardt, K., *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 3444–3456. 11) McQuilken, A. C.; Ha, Y.; Sutherland, K. D.; Siegler, M. A.; Hodgson, K. O.; Hedman, B.; Solomon, E. I.; Jameson, G. N. L.; Goldberg, D. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 14024–14027. 12) Mazzeo, A.M.; Pellegrino, J.; Doctorovich, F., *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 18521–18530.