



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**DISEÑO, SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS
COMPUESTOS DE COORDINACIÓN CON LIGANTES
TIPO 2,6-BIS(ARILIMINO)PIRIDINA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUIMICO

PRESENTA

PABLO ALEN MARTÍNEZ BULIT



MÉXICO, D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesora: DRA. NORÁH YOLANDA BARBA BEHRENS

VOCAL: Profesora: DRA. SILVIA ELENA CASTILLO BLUM

SECRETARIO: Profesor: M. en C. JORGE LUIS LÓPEZ ZEPEDA

1er. SUPLENTE: Profesora: DRA. MARIA ELENA BRAVO GÓMEZ

2do. SUPLENTE: Profesora: DRA. ARIADNA GARZA ORTIZ

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO 211, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

ASESORA DEL TEMA:

DRA. NORÁH Y. BARBA BEHRENS

SUPERVISORA TÉCNICA:

DRA. ARIADNA GARZA ORTIZ

SUSTENTANTE:

PABLO ALEN MARTÍNEZ BULIT

AGRADECIMIENTOS

A Noráh Barba por su gran apoyo a lo largo del proyecto, por los conocimientos transmitidos y por la paciencia hacia sus alumnos.

A Ariadna Garza por su apoyo académico.

A Patricia Fierro por el apoyo técnico invaluable.

A mis compañeros del laboratorio 211.

A la USAI de la Facultad de Química, particularmente a Marisela Gutiérrez por la obtención de los espectros de infrarrojo y a Nayeli López y Víctor Lemus por la determinación del análisis elemental orgánico.

A la Dra. Isabel Gracia Mora por la ayuda para realizar los estudios biológicos.

A los miembros del jurado por sus aportaciones a este trabajo

Al proyecto DGAPA IN212210 por el financiamiento y el apoyo económico otorgado.

Contenido

1. INTRODUCCIÓN.....	7
Estructura y aplicación farmacológica de los compuestos de coordinación	9
Diseño de fármacos basados en metales	11
Cáncer, definición, tratamientos y estadísticas	35
2. ANTECEDENTES	14
Metales usados en este trabajo	15
Cobalto	15
Níquel	18
Cobre	20
Zinc	22
Ligantes usados en este trabajo	24
Bis(arilimino)piridinas y derivados	26
3. OBJETIVOS	38
4. DESARROLLO EXPERIMENTAL	40
Reactivos	41
Instrumentación	41
Condiciones de reacción	43
Procedimiento sintético	44
Compuestos de cobalto(II)	44
Compuestos de níquel(II)	48
Compuestos de cobre(II)	50
Compuestos de zinc(II)	52
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	55
Compuestos con 2,6-depyr	57
Reacciones con nitratos	58
Compuestos con 2,6-hypyr	78
Reacciones con nitratos	79
Reacciones con acetatos	89
Compuestos con 2,6-dithypyr	94
Ciclación oxidativa.....	95

Reacciones con nitratos	110
Reacciones con acetatos	116
6. CONCLUSIONES	121
7. BIBLIOGRAFÍA	124
8. ANEXOS	130
Anexo A	131
Anexo B	141
9. APÉNDICE	145

Resumen

En este trabajo se presentan los resultados obtenidos en el marco del proyecto de investigación en Química Bioinorgánica que se lleva a cabo en el Laboratorio 211 de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química de la UNAM.

Particularmente, se enfocó a la síntesis y caracterización de compuestos de coordinación con cuatro metales de transición (cobalto, níquel, cobre y zinc) y tres ligantes pertenecientes al grupo de las bis(arilimino)piridinas. La síntesis de estos compuestos se llevó a cabo con el fin de estudiar tanto sus características químicas como la posible actividad biológica que puedan presentar contra tumores malignos.

Se logró la síntesis y caracterización de compuestos de coordinación al utilizar dos diferentes sales metálicas (nitratos y acetatos) y los ligantes antes mencionados. Las técnicas de análisis empleadas fueron espectroscopía infrarroja y UV-Vis-NIR, análisis elemental, susceptibilidad magnética y finalmente difracción de rayos X, cuando fue posible. Los compuestos estudiados poseen características poco comunes que los vuelven químicamente relevantes, más allá de sus posibles aplicaciones farmacológicas.

1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos complejos o de coordinación fueron identificados y estudiados por Alfred Werner a finales del siglo XIX, trabajo que le valió recibir el Premio Nobel de Química en 1913. La definición aceptada actualmente señala que un compuesto de coordinación es aquel formado por la reacción entre un ácido y una base de Lewis¹. Un átomo metálico, generalmente de transición, es el ácido de Lewis y la base, llamada también ligante, es cualquier átomo, ion o molécula coordinada al átomo central del complejo. Por coordinación se entiende la formación de un enlace en el que sólo uno de los componentes aporta los dos electrones necesarios.

Las aplicaciones encontradas para este tipo de compuestos son muy variadas. Desde investigación en materiales hasta farmacología. En este último campo se produjo un gran crecimiento a partir de 1950; después de los resultados excepcionales del *cis*-platino como antineoplásico y el auranofin como antiartrítico², aumentó el interés en explorar las posibilidades que ofrece la química inorgánica, y específicamente la química de coordinación, en el desarrollo de nuevos compuestos con aplicación clínica (Figura 1). El desarrollo de este tipo de estudios dio pie al surgimiento de una nueva rama de la química llamada bioinorgánica.

Así, la química bioinorgánica estudia las interacciones entre metales (átomos o iones), de origen *inorgánico*, y los sistemas biológicos^{2b}. También diseña y estudia moléculas que posean centros metálicos y ligantes de varios tipos. El campo de investigación en esta área se enfoca a la síntesis de sistemas modelo para imitar procesos biológicos, y al simplificarlos, intentar determinar los mecanismos químicos de dichos procesos. Otro enfoque importante de la química

bioinorgánica, es el estudio de la asimilación o incorporación de iones metálicos en un organismo y sus efectos, ya sea como agentes dañinos, terapéuticos o auxiliares en el diagnóstico de padecimientos del organismo^{2b}. En particular, cuando la investigación se aplica al diseño de nuevos fármacos se integra en el campo de la Química Inorgánica Medicinal.

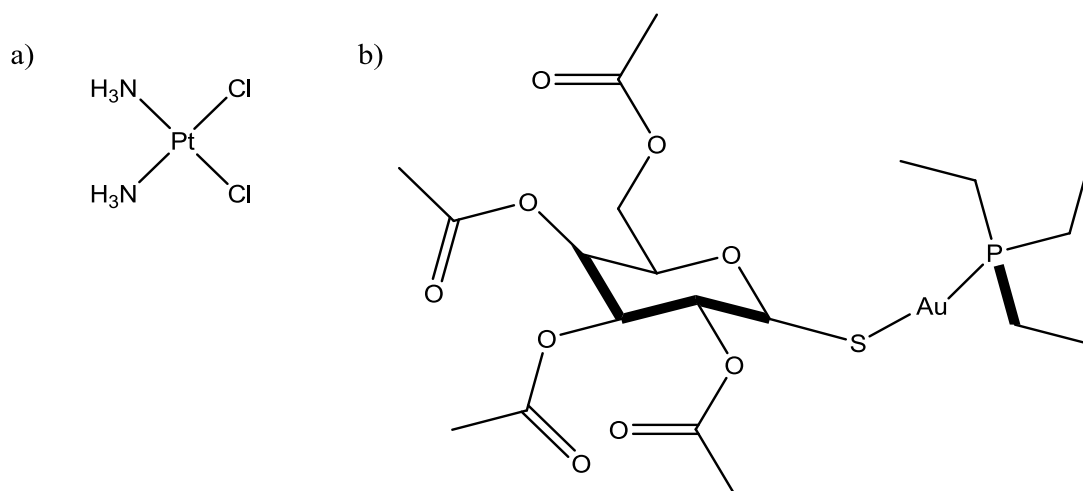


Figura 1. Estructuras de los fármacos a) *cis*-platino y b) Auranofin.

Estructura y aplicación farmacológica de los compuestos de coordinación

Algunos ejemplos de cómo puede ser utilizada la química de coordinación con fines terapéuticos y de diagnóstico son: agentes de contraste para análisis clínicos avanzados, como el ^{99m}Tc, ²⁰¹Tl, ⁴³K, ¹²⁹Cs, ⁸¹Rb y diferentes complejos con radioisótopos de galio e indio; agentes quelatantes para el tratamiento de

intoxicación por metales pesados; compuestos de oro con propiedades antiartríticas y compuestos de bismuto para el tratamiento de úlceras gástricas³.

En el tratamiento del cáncer se emplea rutinariamente uno de los compuestos de coordinación más conocido y estudiado por sus propiedades farmacológicas, el *cis*-diamindicloroplatino(II), o *cis*-platino. Sus propiedades anticancerígenas fueron descubiertas en 1969 por Rosenberg⁴ y colaboradores. El *cis*-platino es uno de los fármacos más estudiados en el tratamiento contra el cáncer, y su actividad citostática y citotóxica afecta principalmente a los tumores urogenitales, de cabeza y cuello y linfomas⁵. A partir de su descubrimiento, se han sintetizado otros compuestos de coordinación de platino, conocidos como compuestos de segunda generación, entre los que destacan el carboplatino y el espiroplatino (Figura 2)⁶.

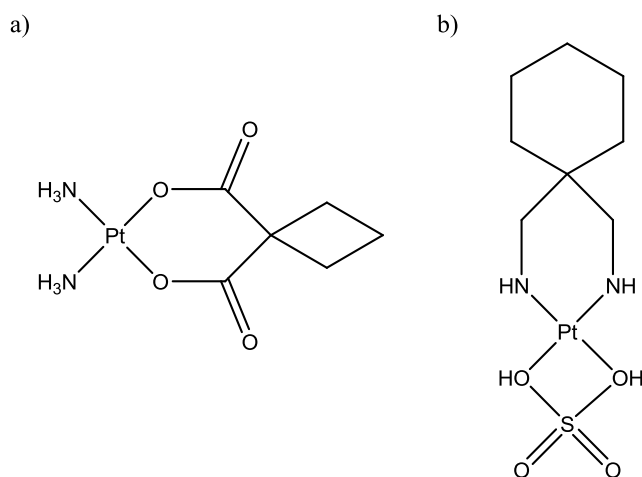


Figura 2. Estructuras de los fármacos a) carboplatino y b) espiroplatino.

También existen compuestos de metales del bloque principal, de galio, germanio y estaño⁶, que han sido investigados por sus propiedades antitumorales. Adicionalmente, hay metalocenos de algunos metales de transición (Ti, V, Mo, Fe,

Cu) que han demostrado tener actividad efectiva contra diferentes líneas cancerosas (Figura 3)^{3, 7}.

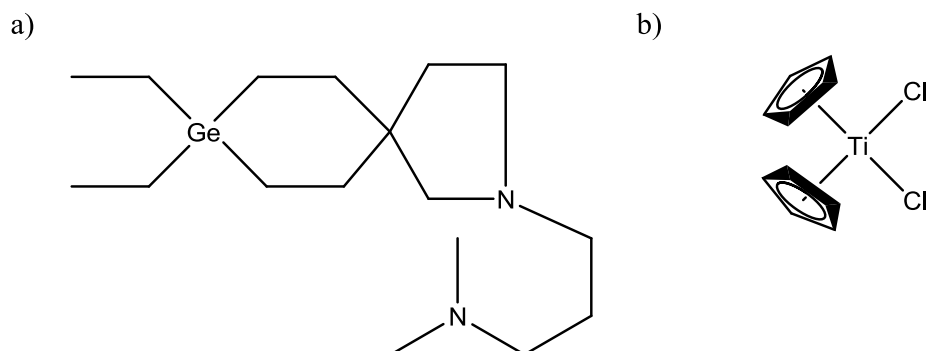


Figura 3. Estructuras de los compuestos de coordinación que han sido estudiados como anticancerígenos: a) espirogermanio y b) diclororuro de titanoceno.

Diseño de fármacos basados en metales

En el diseño de compuestos de coordinación con potencial aplicación como fármacos se consideran dos aspectos de gran importancia: el metal utilizado y el o los ligantes que estén unidos. El átomo metálico debe tener un perfil adecuado para poder actuar sobre su objetivo, si es el responsable de la actividad del compuesto; o debe asegurarse de transportar a los ligantes hasta el sitio de acción y que posteriormente no cause ningún efecto nocivo durante el proceso de eliminación⁵.

Debido a que la química bioinorgánica se inspira en la química de los seres vivos, es común utilizar como ligantes moléculas estructuralmente similares a las que existen naturalmente en los organismos⁸. De esta forma, para la selección de los ligantes se toman en cuenta aminoácidos o fracciones de proteínas, grupos

prostéticos, iones y moléculas inorgánicas pequeñas y fosfatos presentes en los ácidos nucleicos. También se pueden usar moléculas orgánicas de origen sintético.

Es común que la presencia de grupos nitrogenados esté relacionada con la actividad biológica de las moléculas^{2b} y la química de coordinación puede aprovechar esto ya que el nitrógeno posee pares de electrones libres, que dependiendo de las características del metal utilizado, permiten la formación de enlaces de coordinación.

El papel que juegan los ligantes en los compuestos de coordinación es variado. Pueden ser los responsables de la actividad farmacológica del compuesto, o de cierta parte de ella, o encargarse exclusivamente de transportar el centro metálico al sitio de acción biológica. Independientemente del papel que esté desempeñando el ligante, cuando el compuesto llega al sitio de acción biológica o blanco, se deben poder romper con facilidad por lo menos algunos enlaces de coordinación, para que tanto el ion metálico como los ligantes sean capaces de actuar con eficiencia, dependiendo del mecanismo de acción. El ligante puede cumplir únicamente el papel de transportador, por sus propiedades estabilizantes, que impiden que el metal sufra cambios no deseados, o puede facilitar el tránsito a través de las membranas celulares⁵. Además, conociendo los efectos de diferentes ligantes alrededor del átomo metálico, y las propiedades inherentes a sus grupos funcionales, se puede lograr que los compuestos tengan selectividad por ciertos órganos.

En nuestro grupo de trabajo se utilizan ligantes con actividad farmacológica ya documentada, partiendo de la hipótesis de que esta actividad aumentará con la coordinación a un centro metálico, como se ha observado en otros casos⁹.

No sólo la selectividad hacia algún tejido es importante para que un compuesto se aplique en el tratamiento de padecimientos, también las propiedades de estabilidad y solubilidad son determinantes. De la estabilidad, tanto en forma sólida como en disolución y en condiciones fisiológicas, depende la biodisponibilidad y la posología, y de la solubilidad del fármaco depende tanto la vía de administración, como la misma biodisponibilidad y la dosificación. El compuesto en cuestión puede ser sujeto de estudios clínicos para su aprobación como medicamento si se logra que la selectividad hacia los tejidos blanco sea muy alta, que el compuesto se mantenga estable dentro del organismo y que los efectos colaterales sean mínimos o que no comprometan la vida del paciente.

En este trabajo se busca aprovechar las propiedades de diferentes metales de transición (cobalto, níquel, cobre y zinc), en conjunto con las propiedades químicas y estructurales de una familia particular de ligantes, bis(arilimino)piridinas, a fin de obtener compuestos de coordinación potencialmente eficaces en el tratamiento contra tumores malignos y con menores efectos secundarios que los tratamientos actualmente disponibles. Este último punto se sustenta primordialmente en que los metales utilizados se encuentran naturalmente en el cuerpo humano.

2. ANTECEDENTES

En esta sección se presenta información detallada acerca de los metales y ligantes utilizados en el desarrollo del proyecto. En cuanto a los metales, se exponen algunas de sus características principales, tanto en sistemas biológicos como en química de coordinación. Por otra parte, se describen las características del grupo de compuestos al que los ligantes pertenecen, así como una descripción puntual de los ligantes utilizados. Debido a que el proyecto dentro del cual se realizó esta tesis se encuentra enfocado a la búsqueda de compuestos efectivos en el tratamiento contra el cáncer, se incluyen algunas definiciones, así como estadísticas nacionales, relativas a este padecimiento.

Metales usados en este trabajo

Los metales seleccionados para el desarrollo de este trabajo se encuentran entre los esenciales para la vida. A continuación se mencionan sus principales características.

Cobalto

Es el elemento de la primera serie de transición menos abundante en la corteza terrestre, pero esto no ha impedido que fuera asimilado en varios organismos y utilizado para la catálisis de diferentes procesos biológicos. En los organismos vivos puede encontrarse en estado de oxidación 2+ o 3+, cada uno con diferentes propiedades químicas. El compuesto más conocido que posee un centro de cobalto(III) es la vitamina B₁₂ (Cobalamina) junto con sus derivados (Figura 4), así

como la cianocobalamina, precursor de uso cotidiano en complementos alimenticios. En esta molécula el cobalto se encuentra en el centro de un macrociclo llamado corrina¹⁰. Dicha vitamina participa en reacciones de desplazamiento estereoselectivas, que generalmente se dan por mecanismos en los que hay radicales libres involucrados, e interviene indirectamente en la producción de glóbulos rojos. El cobalto, además de sus propiedades como parte de la vitamina B₁₂, ayuda a controlar los radicales libres y evita que causen daño a los tejidos¹¹.

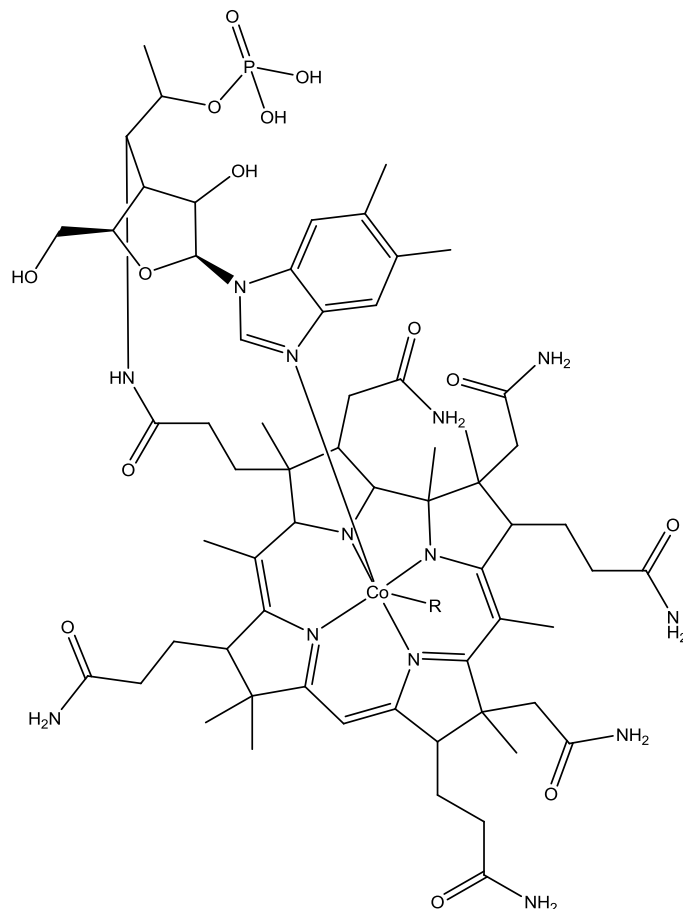


Figura 4. Estructura general de la vitamina B₁₂, R=Me, CN, OH, 5'-deoxiadenosil.

Los compuestos de coordinación de cobalto(II), uno de los estados de oxidación más estables para este metal, muestran gran diversidad de geometrías. Independientemente de dicha variedad, los compuestos octaédricos de alto espín son muy comunes, formando incluso especies polinucleares. Los compuestos tetraédricos con este centro metálico también son abundantes, y el cobalto(II) es el metal de transición que estabiliza más compuestos de este tipo después del zinc(II). Además se conocen compuestos con estructuras cuadrada plana, bipirámide trigonal y pirámide de base cuadrada.

El Co^{2+} , de acuerdo a la clasificación de Pearson¹², es un ácido de frontera por lo que no tiene una preferencia marcada por coordinarse con ciertos ligantes. Sin embargo, considerando su masa, tamaño y electronegatividad se puede decir que presenta una mayor tendencia a coordinarse con bases duras e intermedias, como ligantes donadores por oxígeno, nitrógeno y halógenos.

Con respecto a sus propiedades magnéticas, los compuestos de cobalto(II) con geometría octaédrica presentan momentos magnéticos de entre 4.3 y 5.2 MB, cuando son compuestos de alto espín y de entre 1.8 y 2.0 MB cuando los complejos son de bajo espín. Por otro lado, los de geometría tetraédrica tienen momentos que oscilan entre 4.4 y 4.8 MB. Estos datos concuerdan con lo esperado de acuerdo a la teoría de orbitales moleculares.

Al trabajar con cobalto(II) siempre se debe contemplar su posible oxidación a cobalto(III) durante los procesos de síntesis de compuestos de coordinación.

Níquel

Hasta hace poco no se tenía certeza de que el níquel fuera un elemento esencial para la vida. Fue hasta los años 70 del siglo pasado, con el descubrimiento y estudio de metaloenzimas en las que el centro activo contiene níquel¹³, que se demostró que este metal desempeña un papel fundamental en el metabolismo de bacterias, plantas y animales (Tabla 1). El rol que juega en estos centros se relaciona con sus propiedades redox y de ácido de Lewis.

Se cree que la incorporación del níquel a los sistemas biológicos ha ocurrido gracias a que es un metal abundante y biodisponible en la corteza terrestre, y sus reacciones de oxidación y reducción se dan en condiciones similares a las fisiológicas.

Tabla 1. Principales metaloenzimas de níquel.

Enzima	Organismo	Función
CO-deshidrogenasa	Bacterias acetogénicas	Oxidación reversible de CO
Ureasa	Bacterias, algas, hongos, plantas	Hidrólisis de urea y producción de amoníaco y carbamato
Hidrogenasa	Microorganismos anaerobios	Oxidación reversible de hidrógeno gaseoso
Metil coenzima M reductasa	Bacterias metanogénicas	Catálisis final de la formación de metano
Superóxido dismutasa	Hongos	Reducción de radicales libres

Su presencia está confirmada en CO-deshidrogenasas, hidrogenasas y ureasas (Figura 5). En las dos primeras, la enzima funciona gracias a las propiedades redox del metal, y en las ureasas, gracias a su acidez¹⁴. Esta última enzima juega un papel importante para la nutrición de plantas y algunas bacterias, ya que les permite asimilar y aprovechar el nitrógeno contenido en la urea. Además, la

ureasa presente en ejotes fue la primera enzima en ser cristalizada, en 1926¹⁵, y la primera proteína en la que se confirmó la presencia de níquel, en 1975¹³.

El Ni^{2+} también se encuentra dentro de la clasificación de ácido de frontera¹²; su tamaño y electronegatividad son muy similares a los del Co^{2+} por lo que tiende a coordinarse con el mismo tipo de ligantes.

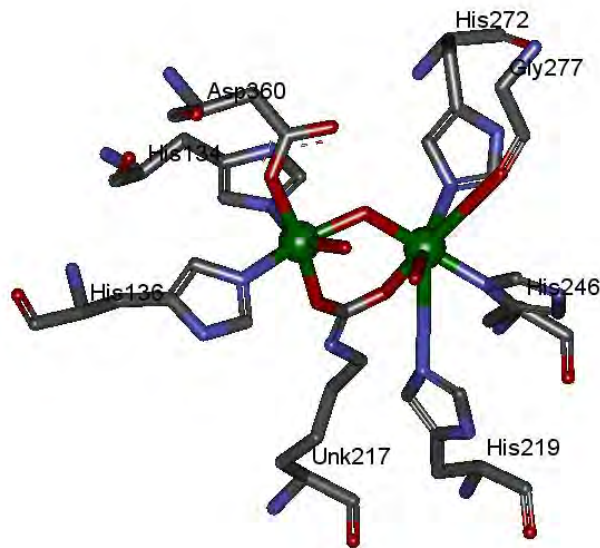


Figura 5. Centro activo de la ureasa en *Klebsiella aerogenes*¹⁶. Se pueden observar dos átomos de níquel (verde) coordinados a diferentes fragmentos de aminoácidos y puenteados por una molécula de agua y una lisina carbamilada (Unk217).

Se conocen compuestos de níquel(II) con números de coordinación de 4 y hasta 7, que adoptan todas las geometrías posibles para estos números de coordinación. Esto se debe, en parte, a que no existe otro estado de oxidación cuyos compuestos presenten la estabilidad que tienen aquellos con Ni^{2+} . Además, en este estado de oxidación es capaz de formar sales con casi cualquier anión. En general, los compuestos más comunes son aquellos con números de coordinación de 6 o menos, siendo las geometrías octaédrica y cuadrada plana las más comunes.

Para los complejos de níquel(II), de forma contraria a lo que ocurre con los de cobalto(II), el momento magnético de los compuestos tetraédricos es mayor que el de los octaédricos, siendo 3.2-4.1 MB y 2.9-3.3 MB los respectivos intervalos. Los compuestos que adquieren una geometría cuadrada plana son diamagnéticos. La diferencia entre estos sistemas y los formados con cobalto(II) es que para un sistema d^8 la energía de estabilización de campo cristalino es menor si la geometría adoptada es tetraédrica (Figura 6, b) en vez de octaédrica (Figura 6, a). Asimismo, la energía es menor para un octaedro que para un cuadrado plano (Figura 6, c), ya que en este último caso todos los electrones se encuentran apareados dejando desocupado el orbital de mayor energía.

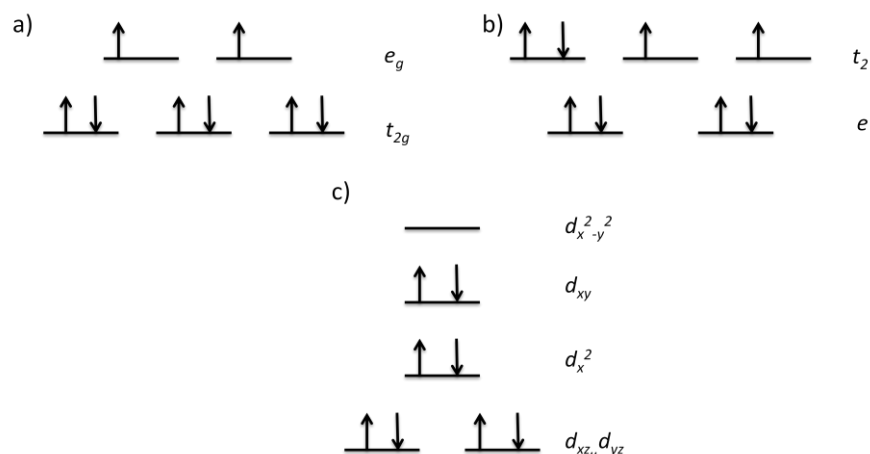


Figura 6. Diagramas energéticos del desdoblamiento de los orbitales d para compuestos de níquel(II). a) Geometría octaédrica, b) geometría tetraédrica, c) geometría cuadrada plana.

Cobre

El cobre se puede encontrar en los sistemas biológicos en estado de oxidación 1+ o 2+. Se cree que este metal se incorporó a los organismos vivos más tarde que otros metales ya que en la atmósfera reductora primitiva se encontraba principalmente como precipitado de Cu_2S . La posibilidad de encontrarse en los

dos estados de oxidación mencionados provoca que, en general, se localice en centros activos de enzimas con funciones redox y de transferencia de electrones. La tendencia que tiene en su forma más oxidada a formar complejos octaédricos distorsionados le otorga también funciones estructurales. En los seres vivos existen diferentes tipos de proteínas de cobre, clasificadas de acuerdo a las propiedades espectroscópicas del centro metálico (Tabla 2). Se ha comprobado que la presencia de este metal en los organismos aerobios tiene un papel importante en la activación y el transporte de oxígeno, particularmente en artrópodos y moluscos¹⁷.

Tabla 2. Clasificación de las proteínas de cobre.

Tipo de Cu	Proteína	Función
Tipo I, mononuclear	Plastocianina	Transporte de e ⁻
Tipo II, mononuclear	Cu-Zn SOD	Reducción de radicales libres
Tipo III, dinuclear	Hemocianina	Transporte de O ₂
Tipo II+III, dinuclear	Ascorbato oxidasa	Activación de O ₂
Tipo A	Citocromo c oxidasa	Transporte de e ⁻

También se sabe que en conjunto con el zinc(II) forma parte de algunos centros superóxido dismutasa (SOD) (Figura 7), enzima fundamental para evitar daños a los organismos, producidos por radicales libres generados durante algunas rutas metabólicas¹¹.

A partir de cobre(II) se han sintetizado compuestos con números de coordinación entre 4 y 8, aunque la mayoría de ellos llega solamente hasta un número de coordinación de 6. Adicionalmente, se sabe que es poco común que los compuestos con este metal estabilicen geometrías regulares. Estudios más

detallados sobre los complejos de cobre(II) muestran que la distorsión de sus geometrías se debe al efecto conocido como distorsión de Jahn-Teller, producto de una ocupación desigual de los orbitales e_g bajo un desdoblamiento de campo cristalino octaédrico¹⁰. El ion Cu^{2+} tiene preferencia por ligantes nitrogenados o donadores por oxígeno dado su carácter de ácido de frontera¹².

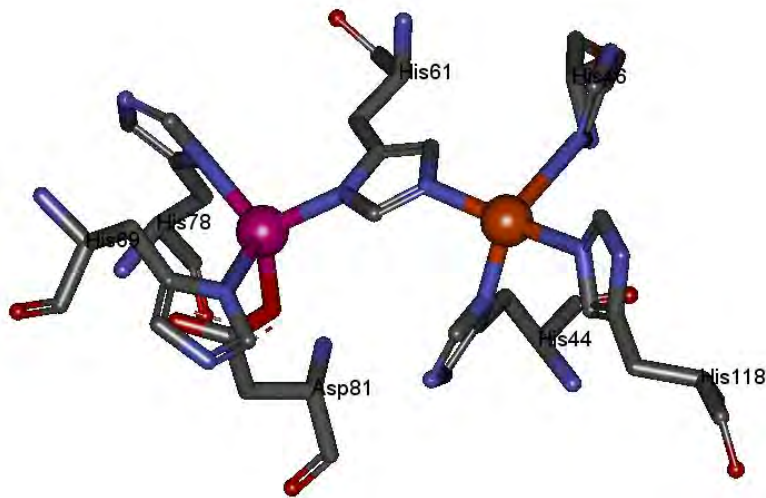


Figura 7. Centro activo de una SOD de cobre (naranja) y zinc (rosa). Se puede observar la coordinación de los metales a diferentes residuos de aminoácidos, y una histidina como puente entre los metales.

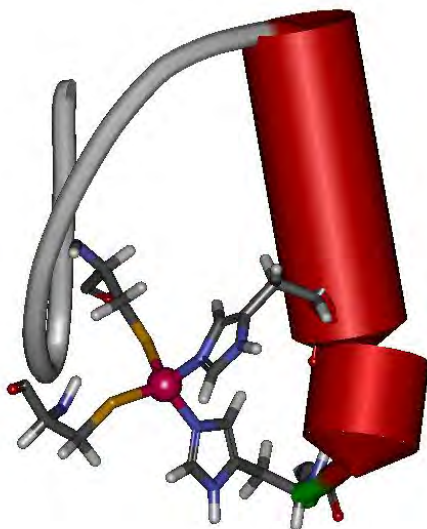
Debido a la dificultad para distinguir entre compuestos con geometría octaédrica y tetraédrica, sólo se establece un intervalo para el momento magnético de los compuestos, que va de 1.9 a 2.2 MB. Por ello, la determinación de la susceptibilidad magnética no puede ser utilizada para asignar una geometría inequívocamente.

Zinc

Es imposible que este metal participe en reacciones redox dentro del organismo ya que en disolución (estado de oxidación 2+) tiene la capa d llena. No por esto

deja de ser importante para las funciones biológicas ya que enzimas en las que participa lo utilizan por sus propiedades de ácido de frontera o para construir ciertos arreglos espaciales. Al tener la capa *d* llena, y de acuerdo con la teoría de orbitales moleculares, el catión Zn^{2+} no tiene una energía de estabilización preferente y sus complejos pueden adoptar geometrías diversas, aunque preferentemente con números de coordinación bajos. Al igual que los otros tres metales utilizados, el Zn^{2+} es un ácido de frontera¹², aunque considerablemente menos duro que éstos. De ahí su tendencia a formar enlaces de coordinación con ligantes más blandos. En los sistemas vivos generalmente se encuentra coordinado a ligantes tipo imidazólico o a residuos de cisteína. La coordinación a ligantes donadores por oxígeno también es común.

a)



b)

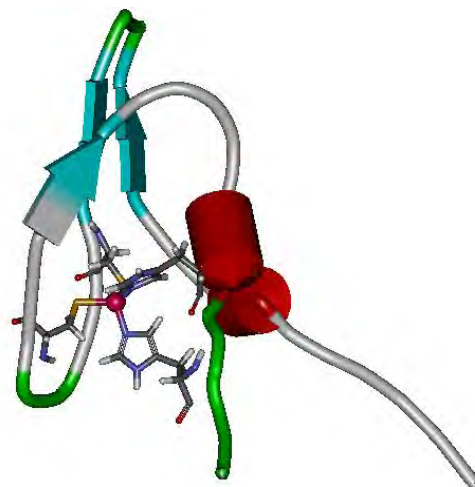


Figura 8. Proteínas donde se puede observar el papel estructural del zinc (en color rosa) en los *dedos de zinc*: a) proteína extraída de *Xenopus laevis*¹⁸, b) proteína extraída de *Saccharomyces cerevisiae*¹⁹.

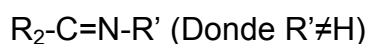
Su función más destacada está involucrada con la transcripción de la información genética en los *dedos de zinc* (Figura 8), aunque también se encuentra en un gran número de enzimas, como en la alcohol deshidrogenasa, algunas carboxipeptidasas y anhidrasas carbónicas^{10-11, 20}.

Mientras que el zinc es uno de los metales presente en todas las formas de vida, es curioso que los otros dos miembros de esta familia (Cd y Hg) sean de los metales más tóxicos.

Ligantes usados en este trabajo

Los ligantes utilizados para el desarrollo de este trabajo son de la familia de las bis(arilimino)piridinas, pertenecientes a su vez al grupo de compuestos conocidos como bases de Schiff (nombrados en honor a Hugo Schiff, quien las descubrió y clasificó en 1864)²¹. Las bases de Schiff se usan con frecuencia en Química Inorgánica Medicinal para acarrear metales en los organismos y para modelar centros activos de algunas enzimas.

Son moléculas análogas a un aldehído o cetona, en las que el carbonilo ha sido sustituido por un grupo imino²². Se conocen también como azometinos^{1, 22}, cetoiminas o simplemente iminas si se cumple la condición de que el grupo funcional unido al nitrógeno no sea un hidrógeno¹. De esta forma, una base de Schiff puede expresarse con la siguiente fórmula general:



Las bases de Schiff se pueden sintetizar mediante condensación entre una amina y un aldehído o cetona, usando ciertos catalizadores. Han sido utilizadas ampliamente en la industria química como pigmentos, catalizadores, estabilizadores para polimerización, entre otros, y en investigación para mimetizar sistemas biológicos y por sus propiedades antibacteriales (Figura 9), antivirales, etcétera²²⁻²³.

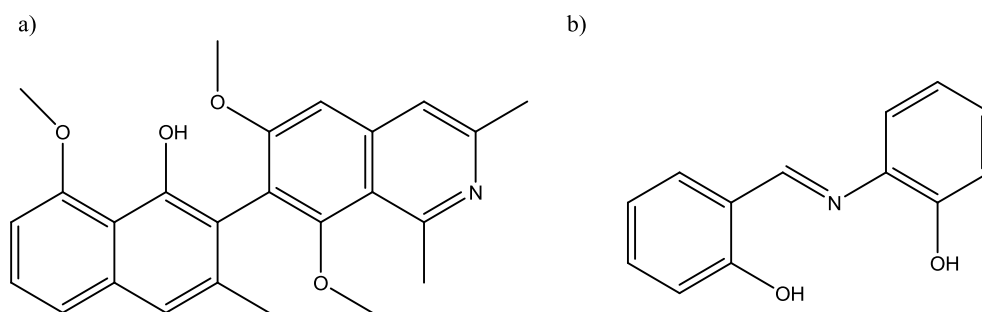


Figura 9. Bases de Schiff con actividad biológica. a) Ancistrocladinina (antimalárico); b) N-(salicilden)-2-hidroxianilina (antibacterial).

Algunas bases de Schiff tienen propiedades antiparasitarias, concretamente contra la malaria, antimicrobianas, antifúngicas (Figura 10, b) e incluso existen reportes de su actividad como antivirales contra VIH (Figura 10, a) y hepatitis C²².

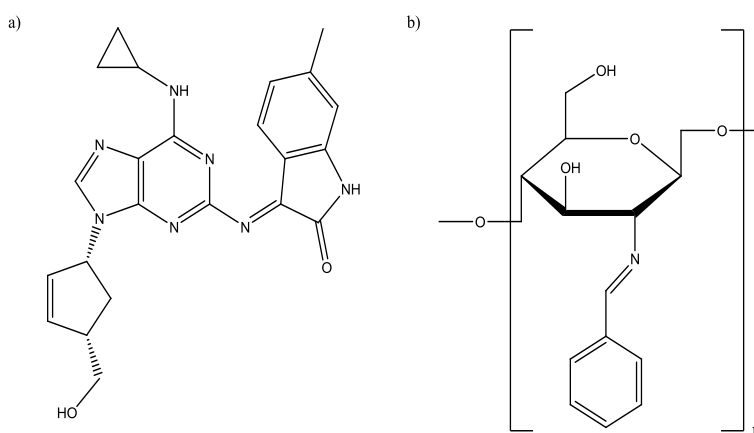


Figura 10. Bases de Schiff con actividad biológica. a) Derivado de abacavir utilizado para tratar VIH; b) Derivado de chitosán con propiedades antifúngicas.

Bis(arilimino)piridinas y derivados

Estos compuestos, usados como ligantes en este trabajo, son moléculas orgánicas con una estructura base mostrada en la Figura 11, donde resalta la presencia del grupo imino, característico de las bases de Schiff²⁴. Tienen al menos tres sitios de coordinación, que pueden aumentar dependiendo de los sustituyentes. Gibson^{23c} menciona que ligantes similares -bis(alquiliminopiridinas)- se han estudiado desde la década de los 50. El primer informe de la síntesis de una bis(arilimino)piridina fue hecho en 1974.

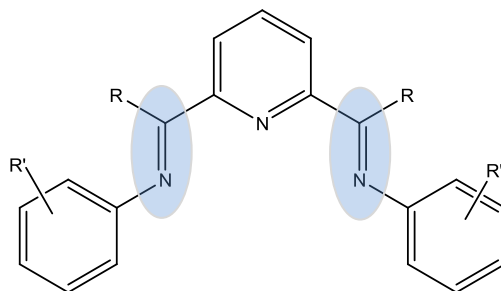


Figura 11. Estructura base de una bis(arilimino)piridina. (R= H o Me, R'= alquil, alcoxi, hidroxilo o halogenuro. El grupo funcional característico de las bases de Schiff se encuentra sombreado.

Las bis(arilimino)piridinas se sintetizan comúnmente mediante la condensación de un equivalente de 2,6-piridindicarboxialdehído con dos equivalentes de una anilina, en alcohol, medio ácido y a temperaturas elevadas²⁵. Si en lugar de agregar dos equivalentes de la misma anilina se agrega primero un equivalente de cierta anilina y luego otro de una anilina diferente, se obtiene un compuesto asimétrico (Figura 12, g). Por este último método también es posible sintetizar (2-arilimino-6-alquilimino)piridinas (Figura 12, f)²⁵. Los distintos sustituyentes le otorgan a la molécula diferentes grados de simetrías y reactividad^{23b, 26}. En la literatura especializada se puede encontrar información sobre, al menos, 26

reacciones de síntesis de diferentes derivados de esta familia. 18 de estas reacciones se refieren a la síntesis de compuestos de coordinación y las restantes, a derivados estructurales de los ligantes. Algunas modificaciones y derivados de este grupo de compuestos pueden observarse en la Figura 12.

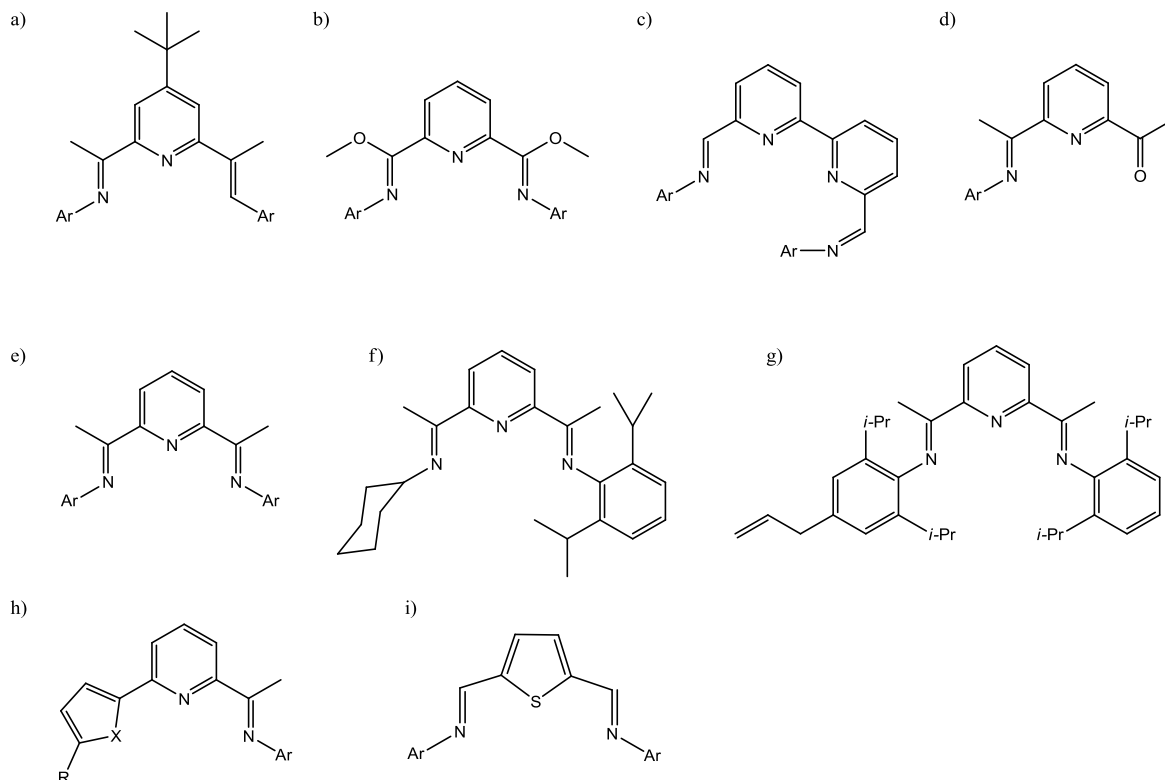


Figura 12. Algunas de las modificaciones que se pueden hacer a partir de la estructura principal de las iminopiridinas. Modificado de ^{23c}.

Los compuestos de coordinación descritos incluyen compuestos mono y polinucleares. Entre los mononucleares se observa la coordinación de dos y hasta tres moléculas de ligante con el mismo centro metálico^{9c, 23, 25, 27}.

Las bis(arilimino)piridinas son ligantes quelatantes que al coordinarse normalmente forman un plano con los tres nitrógenos de la estructura y el centro metálico (Figura 13). Además se ha comprobado que estos ligantes pueden

soportar centros metálicos en distintos estados de oxidación, lo que les otorga propiedades estabilizantes. También tienen una fuerte tendencia a aceptar cargas negativas lo que deriva en un aumento de la acidez de Lewis del centro metálico coordinado²⁸.

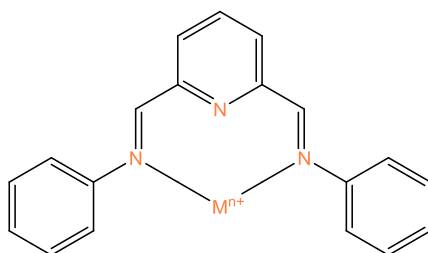


Figura 13. En caso de coordinación a un centro metálico, todos los átomos en color naranja quedan dispuestos en el mismo plano.

En la Figura 14 se puede observar la estructura del producto de la reducción de la 2,6-bis(2,6-*i*-Pr-metiliminometil)piridina con naftalenido de litio. Gambarotta²⁹ y sus colaboradores aislaron este producto, y mediante estudios por difracción de rayos X y cálculos teóricos de los orbitales moleculares se pudo evidenciar la capacidad de estos ligantes para aceptar y estabilizar cargas negativas.

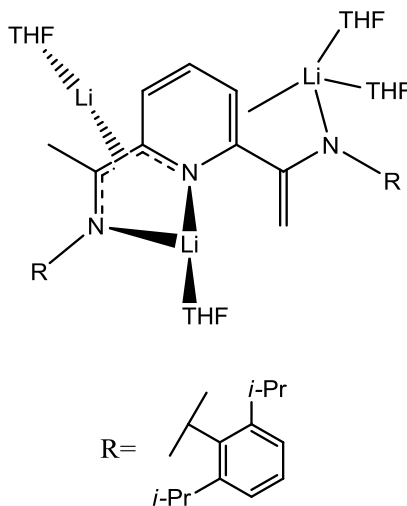


Figura 14. Estructura del producto de la reducción con Li de una bis(arilimino)piridina.

Los cálculos de los orbitales mostraron que tanto el grupo imino como el anillo piridínico son capaces de acomodar hasta tres electrones en los orbitales de anti-enlace, bajo una configuración de bajo espín.

En 1998 se dio gran interés en el estudio de este tipo de compuestos, a raíz del descubrimiento de las propiedades catalíticas en la polimerización de olefinas de complejos de hierro y cobalto con bis(arilimino)piridinas. Las propiedades estabilizantes descritas en el párrafo anterior, además de facilitar la formación de los compuestos de coordinación, repercuten positivamente en la actividad catalítica de las especies estudiadas²⁸⁻²⁹, incrementando la acidez de Lewis del centro metálico.

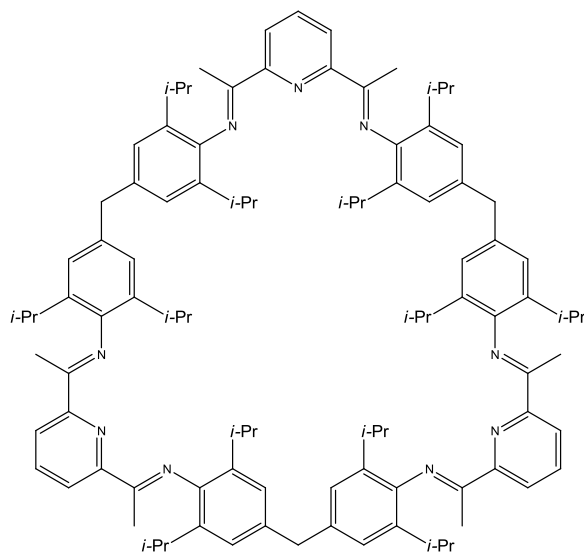


Figura 15. Macrociclo formado por tres moléculas de una bis(arilimino)piridina. Esta molécula puede coordinarse hasta con tres átomos metálicos.

Compuestos del tipo bis(arilimino)piridina tienen una capacidad notoria para desprotonarse, alquilarse y presentar reacciones de óxido-reducción, dando origen a nuevas especies. Esta flexibilidad con respecto a las transformaciones químicas

se ha empleado para proteger algunas de sus propiedades o para llevar a cabo modificaciones finas sobre éstas. Incluso se han sintetizado macrociclos (Figura 15) uniendo moléculas de bis(arilimino)piridinas, en los que es posible la coordinación de varios centros metálicos. También se ha modificado el anillo piridínico central por alguno que contenga átomos de oxígeno, azufre (Figura 12, i), o carbono, dando así origen a derivados conocidos como bis(imino)furanos, bis(imino)tiofenos y bis(imino)fenoles, entre otros. Las variantes descritas, además de muchas otras informadas en la literatura, les otorgan una versatilidad sobresaliente^{23c, 30}.

Además de su uso como catalizadores, en la literatura se ha descrito la síntesis y caracterización de bis(arilimino)piridinas de rutenio para su potencial aplicación a tratamientos médicos contra el cáncer^{9c}. En dicho trabajo se informa que tanto la bis(arilimino)piridina utilizada como ligante como el compuesto de coordinación (Figura 16, a), presentan actividad citotóxica prometedora. En algunas líneas celulares de diferentes tipos de cáncer humano el porcentaje de inhibición observado es mayor al obtenido con *cis*-platino, compuesto utilizado como referencia en este tipo de estudios. En la misma línea de trabajo se ha estudiado la actividad antiinflamatoria, antioxidante y citotóxica de una serie de compuestos de estaño(IV) y ligantes bis(arilimino)piridínicos (Figura 16, b)³¹.

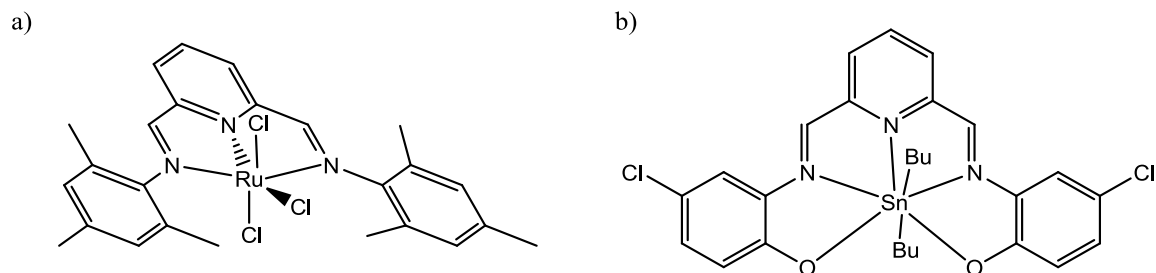


Figura 16. a) Tricloro-2,6-bis(2,4,6-trimetilfeniliminometil)piridinrutenio(III), b) 2,6-bis(2-hidroxi-5-clorofeniliminometil)piridindibutilestaño(IV).

Con base en estos antecedentes, este trabajo se plantea estudiar la reactividad de compuestos de coordinación con ligantes tipo bis(arilimino)piridina con potenciales aplicaciones en el tratamiento contra el cáncer. Para ello se seleccionaron tres ligantes, cuyas características se describen a continuación.

El primer ligante utilizado es la 2,6-bis(2,6-dietilfeniliminometil)piridina (**2,6-depyr**). Existen trabajos previos sobre la actividad catalítica, en polimerización de olefinas, de complejos con este ligante^{23a}. Es una molécula que posee tres posibles átomos donadores, y puede permitir que otros ligantes pequeños, como los iones nitrato, acetato, oxalato o halogenuros e incluso moléculas de agua se coordinen al metal y den origen a compuestos de coordinación desde tetra hasta heptacoordinados.

La sustitución de los anillos laterales con cadenas hidrocarbonadas pretende incrementar la densidad electrónica al sistema, esperando que esto repercuta positivamente en la estabilidad de los compuestos de coordinación. También se busca que el ligero impedimento estérico alrededor de la cavidad donde puede coordinarse el metal tenga influencia en la reactividad química de los compuestos de coordinación formados.

La estructura bidimensional del ligante se muestra en la Figura 17.

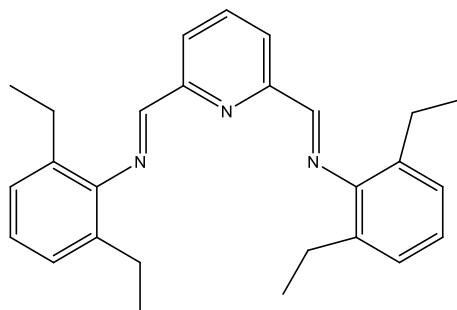


Figura 17. Representación esquemática del ligante 2,6-depyr.

Un segundo ligante, la 2,6-bis(2-hidroxifeniliminometil)piridina, (**2,6-hypyr**) (Figura 20), será estudiado en este trabajo. La 2,6-hypyr cuenta con hasta cinco posibles átomos donadores, tres átomos de nitrógeno y dos de oxígeno (Figura 18). De darse la coordinación de los cinco átomos donadores sobre el mismo plano, pueden formarse compuestos de coordinación penta, hexa o heptacoordinados.

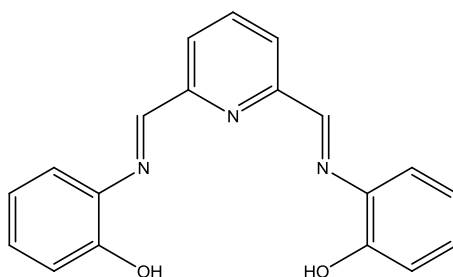


Figura 18. Representación esquemática del ligante 2,6-hypyr.

Complejos con este ligante se han estudiado desde hace varios años^{27b} y se ha encontrado que son importantes en diversas áreas de la química, especialmente en la industria polimérica debido a que su actividad catalítica en polimerización de olefinas es muy buena al coordinarse a átomos de hierro(II) o cobalto(II). En años recientes se ha demostrado que exhiben una prometedora actividad

farmacológica, particularmente anticancerígena, antiparasitaria y antibacteriana³¹. Con este ligante se han sintetizado compuestos de coordinación con estaño(IV) y los estudios de la actividad biológica, tanto del ligante aislado como de los compuestos de coordinación, muestran resultados prometedores³¹.

El tercer ligante usado es la 2,6-bis(3,5-ditertbutil-2-hidroxifeniliminometil)piridina (**2,6-dithypyr**). La adición de los sustituyentes *ter*-butilo en los anillos aromáticos pretende incrementar la densidad electrónica del ligante. Se espera que esta modificación produzca sistemas muy estables. En este caso, al igual que en 2,6-hypyr, los anillos aromáticos poseen grupos hidroxilo que aumentan la polaridad de la porción orgánica y pueden afectar positivamente en el transporte a través de las membranas. Se espera observar cierta similitud entre el comportamiento de los ligantes 2,6-dithypyr y 2,6-hypyr.

La estructura bidimensional se muestra en la Figura 19.

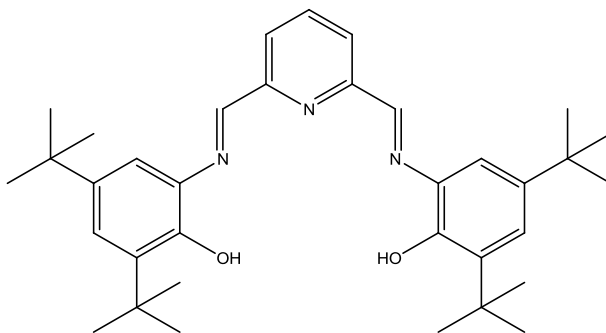


Figura 19. Representación esquemática del ligante 2,6-dithypyr.

A partir del marco teórico aquí expuesto, se destaca la importancia de la investigación enfocada al desarrollo de nuevos fármacos efectivos en el tratamiento contra el cáncer. Esto, aunado a la posibilidad que presentan las

ANTECEDENTES

bis(arilimino)piridinas para sintetizar sistemas químicamente relevantes, ha motivado el interés en nuestro grupo de trabajo para desarrollar este proyecto.

Con este trabajo se pretende aportar información que permita conocer las características químicas de compuestos de coordinación con metales de la primera serie de transición y ligantes bis(arilimino)piridínicos, así como determinar la posibilidad de estudiar su actividad biológica.

Cáncer, definición, tratamientos y estadísticas

Al hablar de fármacos para el tratamiento del cáncer, es necesario tener presente la definición de cáncer. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, cáncer es un término que agrupa un amplio grupo de enfermedades, caracterizadas por la presencia de tumores o neoplasias malignas. Cuando una célula es afectada por el cáncer, entra en una fase de reproducción desmedida y se inhibe su apoptosis, provocando que las células enfermas se extiendan más allá de sus límites habituales y pueden propagarse a otros órganos³². Existen más de 100 diferentes tipos de cáncer, que se pueden clasificar en 3 grandes categorías: carcinoma, sarcoma y leucemia/linfoma³³.

Para el tratamiento del cáncer existen diversas opciones como la radioterapia, la cirugía y la quimioterapia. También se usan tratamientos con trasplantes y algunos métodos experimentales como la terapia con láser o con terapia génica³⁴.

La quimioterapia, para la cual se plantean utilizar los compuestos sintetizados en este trabajo, es el tratamiento con sustancias que matan, detienen y evitan el crecimiento de las células cancerosas. Las drogas utilizadas en estos tratamientos atacan a todas las células del cuerpo, aunque en mayor medida a las que tienen un perfil reproductivo alto. Por esa razón, uno de los principales efectos secundarios de esta terapia es la caída del pelo y la afectación del sistema digestivo a nivel intestinal, ya que se trata también de células con alto potencial reproductivo y los compuestos suministrados no las distinguen de las células dañadas por el cáncer. Entre los compuestos empleados en quimioterapia para el

tratamiento del cáncer se pueden mencionar aquellos de naturaleza orgánica, (Figura 20) y los de naturaleza inorgánica (Figuras 1 y 2).

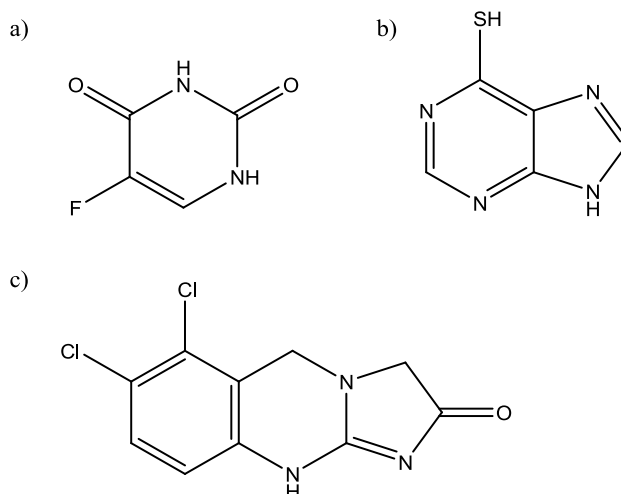


Figura 20. Compuestos orgánicos utilizados en quimioterapia. a) 5-fluorouracilo, antimetabolito; b) 6-mercaptopurina, antimetabolito; c) Anagrelida, inhibidor de fosfatasa A2³⁴.

Éstos últimos son compuestos de coordinación, cuyo uso comenzó a partir de la aprobación del *cis*-platino para uso comercial, en 1978, seguida de la del carboplatino, en el Reino Unido en 1985, en Canadá y Estados Unidos en 1988 y el oxaliplatino, aprobado en 1996 en Francia³⁵. Además, existen compuestos de rutenio, oro, galio y hierro en diversas fases de estudios clínicos, que aún no llegan al mercado^{2a, 36}.

A nivel mundial, el cáncer es la principal causa de mortalidad y se le atribuyen 7.6 millones de defunciones ocurridas en 2008. De acuerdo con las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se espera que las muertes por neoplasias sigan en aumento y alcancen 12 millones de casos en 2030³⁷.

En México el cáncer ocupa el tercer lugar como causa de muerte, después de la diabetes mellitus y las enfermedades cardiovasculares. Cada año, según

estadísticas de la Secretaría de Salud (SSA)³⁸, hay 110 mil casos nuevos en promedio. Los decesos anuales en el país ascienden a unos 60 mil.

Durante 2009 la tasa de mortalidad debida a tumores malignos fue de 65.11 por cada 100 mil hombres y de 65.49 por cada 100 mil mujeres. Los tres principales tipos de cáncer que causaron defunciones en las mujeres fueron el de mama (22.0%), el de órganos hematopoyéticos (14.1%) y el de cuello del útero (13.5%). En los hombres, los más mortíferos fueron cáncer de órganos hematopoyéticos (22.8%), de órganos digestivos (17.5%) y del tejido linfático y afines (9.8%)³⁸.

Además, el cáncer infantil se ha convertido en la segunda causa de muerte de este grupo poblacional.

Con las cifras anteriores se vuelve evidente la necesidad de desarrollar más y mejores métodos, tanto de detección como de tratamiento del cáncer, a fin de disminuir su incidencia y mortalidad.

3. OBJETIVOS

Sintetizar, purificar y caracterizar compuestos de coordinación a partir de metales de transición de la primera serie (cobalto, níquel, cobre y zinc) y ligantes tipo 2,6-bis(arilimino)piridina, con potencial actividad citotóxica.

- Identificar las condiciones de reacción óptimas -disolvente, tiempo de reacción, relación estequiométrica- para sintetizar compuestos de coordinación a partir de nitratos y acetatos de cobalto(II), níquel(II), cobre(II) y zinc(II) y los ligantes:
2,6-bis(2,6-dietilfeniliminometil)piridina (**2,6-depyr**),
2,6-bis(2-hidroxifeniliminometil)piridina (**2,6-hypyr**), y
2,6-bis(3,5-ditertbutil-2-hidroxifeniliminometil)piridina (**2,6-dithypyr**).
- Caracterizar los compuestos obtenidos mediante técnicas espectroscópicas y analíticas tales como espectroscopia infrarroja, UV-Vis-NIR, determinación del momento magnético, análisis elemental para C, H y N, termogravimetría y, cuando sea posible, difracción de rayos X de monocristal y resonancia paramagnética electrónica.
- Estudiar los efectos de las diferentes modificaciones en los ligantes sobre las propiedades químicas y físicas de los compuestos de coordinación.

4. DESARROLLO

EXPERIMENTAL

Reactivos

Los reactivos utilizados fueron $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, marca J. T. Baker y $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ marca Mallinckrodt, de grado analítico y utilizados sin tratamiento previo.

Los ligantes de trabajo fueron sintetizados en nuestro grupo de trabajo. La información de caracterización de éstos se presenta en la sección de resultados.

Además, se trabajó con acetonitrilo, acetona, etanol, metanol, diclorometano, cloroformo y DMSO. Todos fueron adquiridos de J. T. Baker, de grado analítico y no se realizó ningún proceso adicional de purificación.

Instrumentación

El análisis elemental de los compuestos se realizó con un analizador elemental Fisons EA1108, utilizando cistina como referencia. El equipo se encuentra en la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USAI) de la Facultad de Química.

Los espectros de IR se obtuvieron con un espectrómetro Perkin Elmer Spectrum 400 (Reflectancia Total Atenuada), en el intervalo de 4000 a 400 cm^{-1} . El equipo se encuentra en la USAI de la Facultad de Química.

Los espectros electrónicos UV-Vis-NIR se obtuvieron en un equipo Cary 5000 Varian, en el intervalo de 40000 a 4000 cm^{-1} (250-2500 nm). El equipo está ubicado en el laboratorio 211 del departamento de Química Inorgánica y Nuclear de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química.

El momento magnético de los compuestos se determinó utilizando una balanza de susceptibilidad magnética Johnson Matthey tipo MSB modelo MK II 13094-3002, con el método de Gouy y a temperatura ambiente. El equipo está ubicado en el laboratorio 211 del departamento de Química Inorgánica y Nuclear de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química.

Los datos para la difracción de rayos X de monocristal fueron recolectados con un equipo Nonius Kappa CCD con detector de área a 293 K y como fuente de radiación Mo-K_α ($\lambda=0.71073 \text{ \AA}$). El equipo se encuentra en el departamento de Química del CINVESTAV. También se utilizó un equipo Oxford Diffraction Gemini A con un detector CCD-Atlas y como fuente de radiación Mo-K_α ($\lambda=0.71073 \text{ \AA}$). Este equipo se encuentra en la USAI de la Facultad de Química.

Para obtener los difractogramas de rayos X de polvos se usó un equipo Bruker modelo D8 Advance con detector PSD modelo VANTEC-1 con fuente de radiación Cu-K_α . Las mediciones se realizaron a 30 kV y 40 mA en un intervalo de 5 a 80°. El equipo se encuentra en el departamento de Materiales Metálicos y Cerámicos del Instituto de Investigaciones en Materiales de la UNAM.

Los análisis termogravimétricos se realizaron en un equipo marca TA Instruments modelo TGA Q5000 IR, con una sensibilidad de 1.0, rampa de calentamiento de 10 °C por minuto en un intervalo de 30 a 600 °C. El peso de las muestras fue de

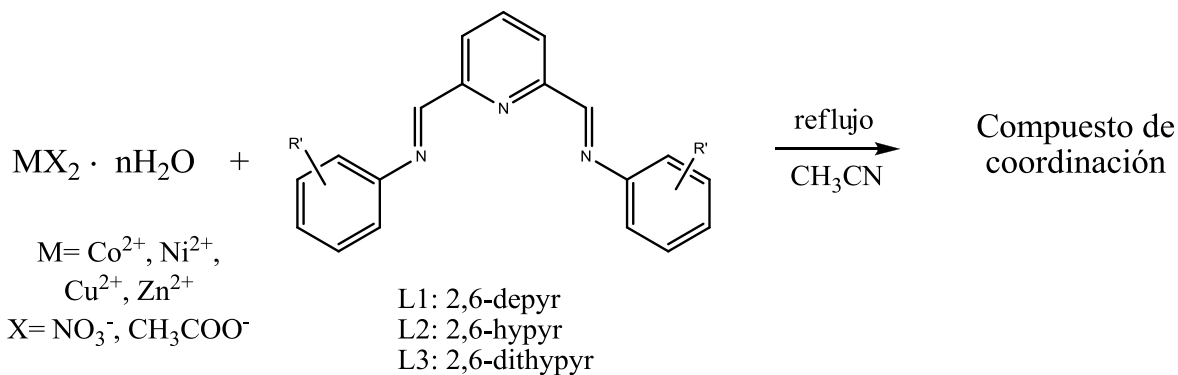
entre 2.5 y 5 mg. El equipo se encuentra en el Departamento de Polímeros del Instituto de Investigaciones en Materiales de la UNAM.

Condiciones de reacción

Los compuestos se sintetizaron siguiendo condiciones similares a las previamente establecidas^{23a, 39}, utilizando acetonitrilo como disolvente y un tiempo de reflujo de 4 horas. Los reactivos de partida fueron disueltos, cada uno, en acetonitrilo previo a su mezcla y colocación a reflujo. Una vez terminado el tiempo de reflujo, y mientras la mezcla seguía caliente, se filtró con papel filtro Whatmann No. 40. En algunos casos se logró aislar un sólido en este punto. Posteriormente las disoluciones resultantes se almacenaron en viales, permitiendo la lenta evaporación del disolvente. Una vez que se observó la precipitación de un sólido o la formación de cristales en dichas disoluciones, se filtraron nuevamente.

Procedimiento sintético

El método general de síntesis fue el siguiente:

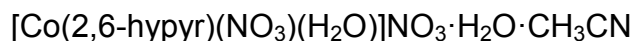


A fin de asegurar la reproducibilidad de la síntesis de los compuestos aquí presentados, cada reacción se llevó a cabo cuando menos dos veces.

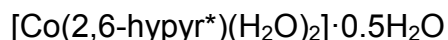
Compuestos de cobalto(II)



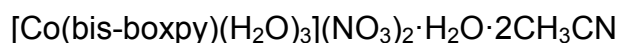
El compuesto se obtuvo al mezclar 0.1193 g del ligante 2,6-depyr (0.3 mmol) con 0.0874 g de $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.3 mmol), cada uno disuelto en 30 mL de acetonitrilo. Al finalizar el tiempo de reflujo no se obtiene ningún sólido. Al dejar evaporar la disolución se obtienen cristales con forma de aguja color café claro. El resultado del análisis elemental fue: Exp(Calc) C: 55.94(55.86), N: 12.19(12.06) H: 5.27(5.38) de acuerdo a la fórmula molecular $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_6\text{Co}$. El rendimiento de la reacción fue 36%.



El compuesto se obtuvo al mezclar 0.0955 g del ligante 2,6-hypyr (0.3 mmol) con 0.0876 g de $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.3 mmol), cada uno disuelto en 30 mL de acetonitrilo. Al finalizar el tiempo de reflujo se obtiene un precipitado café rojizo y la disolución restante es color rojo oscuro. Después de una semana se aislaron cristales anaranjados óptimos para su estudio mediante difracción de rayos X. El resultado del análisis elemental para los cristales fue: Exp(Calc) C: 44.74(45.09), N: 14.74(15.02) H: 3.58(3.60) de acuerdo a la fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_{10}\text{Co}$. El rendimiento de la reacción fue 75%.



El compuesto se obtuvo al mezclar 0.0954 g del ligante 2,6-hypyr (0.3 mmol) con 0.0749 g de $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0.3 mmol), cada uno disuelto en 30 mL de acetonitrilo. Al finalizar el tiempo de reflujo se obtiene un polvo color café tabaco. La caracterización del compuesto mostró que los iones acetato provocan la desprotonación del ligante, lo que de aquí en adelante se indica mediante el asterisco(*). El resultado del análisis elemental fue: Exp(Calc) C: 54.30(54.42), N: 10.97(10.02) H: 3.65(4.27) de acuerdo a la fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_{4.5}\text{Co}$. El rendimiento de la reacción fue 76%.



El compuesto se obtuvo al mezclar 0.1082 g del ligante 2,6-dithypyr (0.2 mmol) con 0.0582 g de $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.2 mmol), cada uno disuelto en 30 mL de

acetonitrilo. Al finalizar el tiempo de reflujo no se obtiene ningún sólido. Cuando se evapora una fracción del disolvente se forman cristales café rojizo. El análisis de estos cristales permitió observar la formación *in situ* de un nuevo ligante, bis-boxpy. El resultado del análisis elemental fue: Exp(Calc) C: 52.72(53.54), N: 10.74(11.21) H: 6.08(6.57) de acuerdo a la fórmula molecular $C_{39}H_{59}N_7O_{12}Co$. El rendimiento de la reacción fue 54%



El compuesto se obtuvo al mezclar 0.0542 g del ligante 2,6-diyhypr (0.1 mmol) con 0.0249 g de $Co(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$ (0.1 mmol), cada uno disuelto en 10 mL de acetonitrilo. Al finalizar el tiempo de reflujo es necesario eliminar el disolvente inmediatamente mediante destilación a presión reducida. Una vez destilado el disolvente se obtiene un polvo color púrpura oscuro. El resultado del análisis elemental fue: Exp(Calc) C: 65.98 (66.23), N: 6.42(6.62), H: 7.89(7.78) de acuerdo a la fórmula molecular $C_{35}H_{49}N_3O_4Co$. El rendimiento de la reacción fue 42%

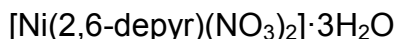


El compuesto se obtuvo al mezclar 0.0542 g del ligante 2,6-dithypr (0.1 mmol) con 0.0249 g de $Co(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$ (0.1 mmol), cada uno disuelto en 10 mL de acetonitrilo. Al finalizar el tiempo de reflujo la disolución se dejó a temperatura ambiente. Después de varias horas se observó un cambio en el color de la disolución, de púrpura oscuro a café blancuzco. Después de algunos días se observó la formación de cristales transparentes. El resultado del análisis elemental

DESARROLLO EXPERIMENTAL

fue: Exp(Calc) C: 76.62(76.89), N: 7.50(7.69), H: 7.98(8.11) de acuerdo a la fórmula molecular $C_{35}H_{44}N_3O_{2.5}$. El rendimiento de la reacción fue 93%.

Compuestos de níquel(II)



El compuesto se obtuvo al mezclar 0.1191g del ligante 2,6-depyr (0.3 mmol) con 0.0871 g de $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.3 mmol), cada uno disuelto en 30 mL de acetonitrilo. Al finalizar el reflujo se obtiene un polvo color marrón claro. El resultado del análisis elemental fue: Exp(Calc) C: 50.62(51.12), N: 11.51(11.04) H: 5.13(5.88) de acuerdo a la fórmula molecular $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_7\text{Ni}$. El rendimiento de la reacción fue 39%.

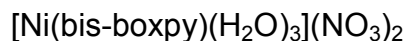


El compuesto se obtuvo al mezclar 0.0953 g del ligante 2,6-hypyr (0.3 mmol) con 0.0868 g de $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.3 mmol), cada uno disuelto en 30 mL de acetonitrilo. Al finalizar el tiempo de reflujo se obtiene un polvo color rojo ladrillo y la disolución restante es del mismo color. El resultado del análisis elemental fue: Exp(Calc) C: 45.19(44.04), N: 13.37(13.51) H: 3.00(3.30) de acuerdo a la fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_9\text{Ni}$. El rendimiento de la reacción fue 88%.

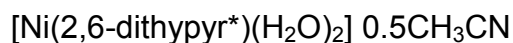


El compuesto se obtuvo al mezclar 0.0956 g del ligante 2,6-hypyr (0.3 mmol) con 0.0747 g de $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0.3 mmol), cada uno disuelto en 30 mL de acetonitrilo. Al finalizar el reflujo se obtiene un polvo color rojo ladrillo. La disolución restante es del mismo color, pero muy diluida. El resultado del análisis elemental fue: Exp(Calc) C: 55.88(55.65), N: 10.24(10.24) H: 3.23(4.18) de

acuerdo a la fórmula molecular $C_{19}H_{17}N_3O_4Ni$. El rendimiento de la reacción fue 91%.



El compuesto se obtuvo al mezclar 0.1086 g del ligante 2,6-dithypyr (0.2 mmol) con 0.0584 g de $Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ (0.2 mmol), cada uno disuelto en 30 mL de acetonitrilo. Al finalizar el reflujo se obtiene un polvo heterogéneo que es necesario lavar con etanol. Después de esto se obtiene un polvo marrón. El análisis elemental fue: Exp(Calc) C: 54.51(54.28), N: 9.42(9.04), H: 6.14(6.38), de acuerdo a la fórmula molecular $C_{35}H_{49}N_5O_{11}Ni$. El rendimiento de la reacción fue 25%.

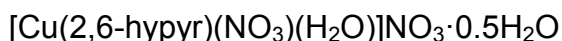


El compuesto se obtuvo al mezclar 0.1084 g del ligante 2,6-dithypyr (0.2 mmol) con 0.0499 g de $Ni(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$ (0.2 mmol), cada uno disuelto en 30 mL de acetonitrilo. Al finalizar el reflujo se obtiene un polvo color morado muy intenso. El resultado del análisis elemental fue: Exp(Calc) C: 66.73(66.01), N: 7.70(7.48) H: 7.67(7.77) de acuerdo a la fórmula molecular $C_{36}H_{48.5}N_{3.5}O_4Ni$. El rendimiento de la reacción fue 73%.

Compuestos de cobre(II)



El compuesto se obtuvo al mezclar 0.1196 g del ligante 2,6-depyr (0.3 mmol) con 0.0722 g de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0.3 mmol), cada uno disuelto en 30 mL de acetonitrilo. Al finalizar el reflujo se no se obtiene ningún sólido, pero al evaporarse un poco del disolvente se puede aislar un polvo negro. El resultado del análisis elemental fue: Exp(Calc) C: 55.50(55.42), N: 10.98(11.94) H: 5.26(5.34) de acuerdo a la fórmula molecular $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_6\text{Cu}$. El rendimiento de la reacción fue 92%



El compuesto se obtuvo al mezclar 0.0315 g del ligante 2,6-hypyr (0.1 mmol) con 0.0241 g de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0.1 mmol), cada uno disuelto en 10 mL de acetonitrilo. Al finalizar el reflujo se obtiene un polvo color café y la disolución restante es color ámbar. El resultado del análisis elemental fue: Exp(Calc) C: 42.95(42.90), N: 13.36(13.17) H: 2.86(3.41) de acuerdo a la fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_{9.5}\text{Cu}$. El rendimiento de la reacción fue 52%.



El compuesto se obtuvo al mezclar 0.0952 g del ligante 2,6-hypyr (0.3 mmol) con 0.0601 g de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.3 mmol), cada uno disuelto en 30 mL de acetonitrilo. Al finalizar el reflujo se obtiene un polvo color negro. El resultado del análisis elemental fue: Exp(Calc) C: 57.01(57.50), N: 10.44(10.59) H: 3.35(3.81) de

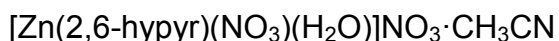
DESARROLLO EXPERIMENTAL

acuerdo a la fórmula molecular $C_{19}H_{15}N_3O_4Cu$. El rendimiento de la reacción fue 88%.

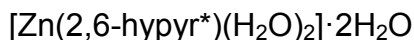
Compuestos de zinc(II)



El compuesto se obtuvo al mezclar 0.1190 g del ligante 2,6-depyr (0.3 mmol) con 0.0893 g de $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.3 mmol), cada uno disuelto en 30 mL de acetonitrilo. Al finalizar el reflujo no se obtiene ningún sólido. Al evaporarse la disolución se formaron cristales amarillos en forma de aguja. El resultado del análisis elemental fue: Exp(Calc) C: 55.09(55.25), N: 11.92(11.93) H: 5.18(5.32) de acuerdo a la fórmula molecular $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_6\text{Zn}$. El rendimiento de la reacción fue 56%.

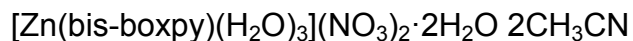


El compuesto se obtuvo al mezclar 0.0957 g del ligante 2,6-hypyr (0.3 mmol) con 0.0898 g de $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.3 mmol), cada uno disuelto en 30 mL de acetonitrilo. Al finalizar el tiempo de reflujo se obtiene un polvo color café rojizo. El resultado del análisis elemental fue: Exp(Calc) C: 44.74(45.09), N: 14.74(15.02), H: 3.58(3.60) de acuerdo a la fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_9\text{Zn}$. El rendimiento de la reacción fue 62%.

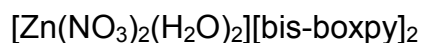


El compuesto se obtuvo al mezclar 0.0953 g del ligante 2,6-hypyr (0.3 mmol) con 0.0660 g de $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.3 mmol), cada uno disuelto en 30 mL de acetonitrilo. Al finalizar el reflujo se obtiene un polvo color naranja brillante. El resultado del análisis elemental fue: Exp(Calc) C: 50.78(50.40), N: 8.09(9.28) H:

3.16(4.67) de acuerdo a la fórmula molecular $C_{19}H_{21}N_3O_6Zn$. El rendimiento de la reacción fue 68%.



El compuesto se obtuvo al mezclar 0.1085 g del ligante 2,6-dithypyr (0.2 mmol) con 0.0593 g de $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ (0.2 mmol), cada uno disuelto en 30 mL de acetonitrilo. Al finalizar el reflujo se obtiene un polvo color ámbar. El resultado del análisis elemental fue: Exp(Calc) C: 50.67(51.06), N: 10.83(10.08) H: 6.99(6.70) de acuerdo a la fórmula molecular $C_{39}H_{59}N_7O_{13}Zn$. El rendimiento de la reacción fue 29%.



El compuesto se obtuvo al mezclar 0.0800 g del ligante 2,6-dithypyr (0.15 mmol) con 0.0439 g de $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ (0.15 mmol), cada uno disuelto en 30 mL de acetonitrilo. Al finalizar el reflujo no se obtiene ningún precipitado. La disolución resultante es color guinda. Después de 1 semana se aislaron cristales amarillo pálido. El resultado del análisis elemental fue: Exp(Calc) C: 64.42(64.63), N: 8.70(8.61) H: 7.01(6.97) de acuerdo a la fórmula molecular $C_{70}H_{90}N_8O_{12}Zn$. El rendimiento de la reacción fue 31%.



El compuesto se obtuvo al mezclar 0.1084 g del ligante 2,6-dithypyr (0.2 mmol) con 0.0439 g de $Zn(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$ (0.2 mmol), cada uno disuelto en 30 mL de acetonitrilo. Al finalizar el reflujo se obtiene un polvo color púrpura intenso. El

DESARROLLO EXPERIMENTAL

resultado del análisis elemental fue: Exp(Calc) C: 66.06(65.56), N: 6.60(6.55) H: 6.93(7.70) de acuerdo a la fórmula molecular $C_{35}H_{49}N_3O_5Zn$. El rendimiento de la reacción fue 45%.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La discusión de los resultados obtenidos en este trabajo de investigación se dividirá de acuerdo con el ligante y con los contraiones utilizados.

En total se sintetizaron y caracterizaron 19 compuestos de coordinación y un bis-benzoxazol. Aquí se presentan los resultados del proceso de caracterización de los compuestos y se discuten las principales características.

Compuestos con 2,6-depyr

El ligante fue sintetizado mediante el procedimiento descrito por Garza-Ortiz^{9c}, con ligeras modificaciones. La caracterización se llevó a cabo mediante análisis elemental, espectroscopía de infrarrojo y resonancia magnética nuclear (^1H y ^{13}C) y espectrometría de masas. De estas técnicas, las que se utilizaron para la discusión de este trabajo fueron la espectroscopía de infrarrojo, debido a la relación que tiene con la caracterización de los compuestos de coordinación, y análisis elemental. La información obtenida se muestra a continuación.

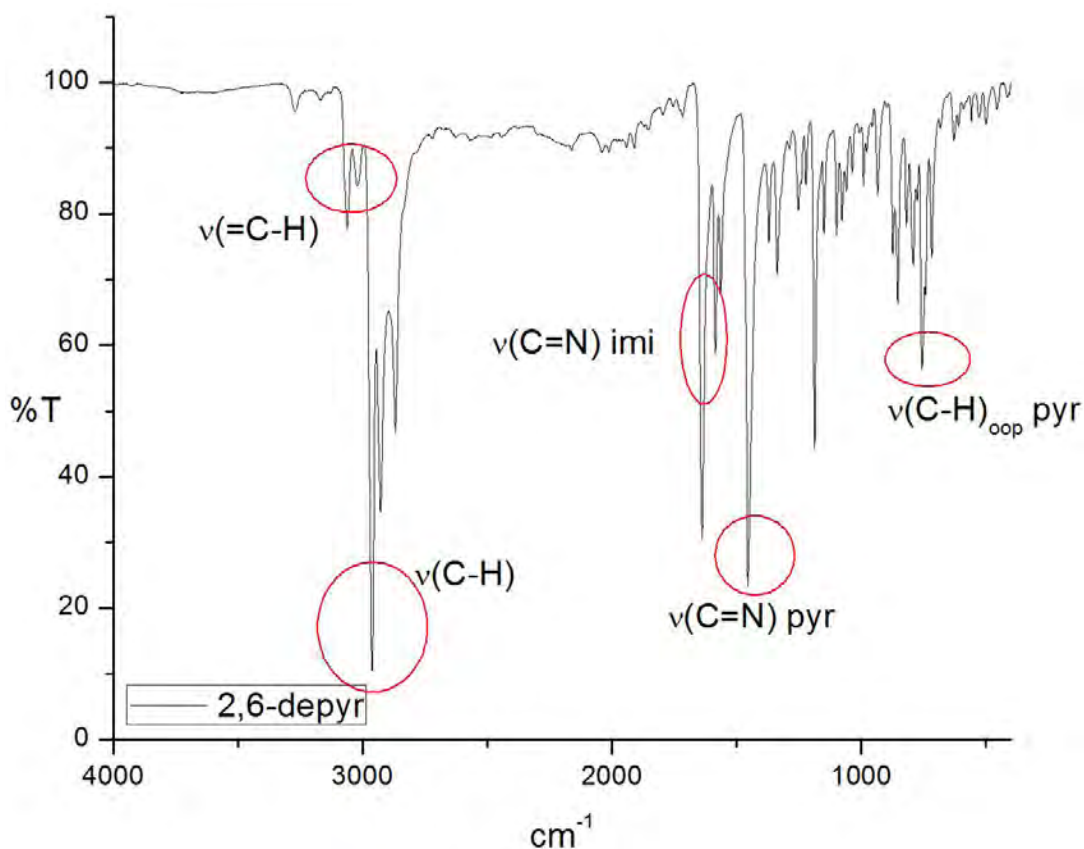


Figura 21. Espectro IR del ligante 2,6-depyr con las principales vibraciones etiquetadas.

Como se puede observar en el espectro infrarrojo (Figura 21), las señales se encuentran bien definidas y las que han sido etiquetadas son las que se utilizan en la comparación con los espectros de los compuestos de coordinación.

El análisis elemental del ligante prueba que éste se encuentra puro. Los datos obtenidos son Exp(Calc) C: 81.66(81.57), N: 10.73(10.57), H: 7.95(7.86).

Al trabajar con este ligante fue posible aislar compuestos cuando la sal de partida fue nitrato. La síntesis de los compuestos análogos partiendo de acetatos resultó infructuosa aun cuando se probaron diferentes condiciones de reacción.

Reacciones con nitratos

Con los compuestos de cobalto(II) y zinc(II) fue posible aislar cristales óptimos para su estudio mediante difracción de rayos X. A partir de estos resultados y de las demás técnicas de caracterización, la fórmula general encontrada para este grupo de compuestos es $[M(2,6-depyr)(NO_3)_2] \cdot nH_2O$. El análisis elemental, cuyos resultados se muestran en la sección experimental, es consistente con las fórmulas propuestas.

Gracias a las estructuras resueltas por difracción de rayos X se observó que existen dos diferentes formas de coordinación en los compuestos sintetizados. El sistema con cobalto(II) da origen a un complejo heptacoordinado, mientras que el de zinc(II) genera un compuesto pentacoordinado. La diferencia en el número de coordinación se debe a que los nitratos se coordinaron de forma bidentada y monodentada, respectivamente.

La estructura obtenida para el compuesto de cobalto(II) es la siguiente:

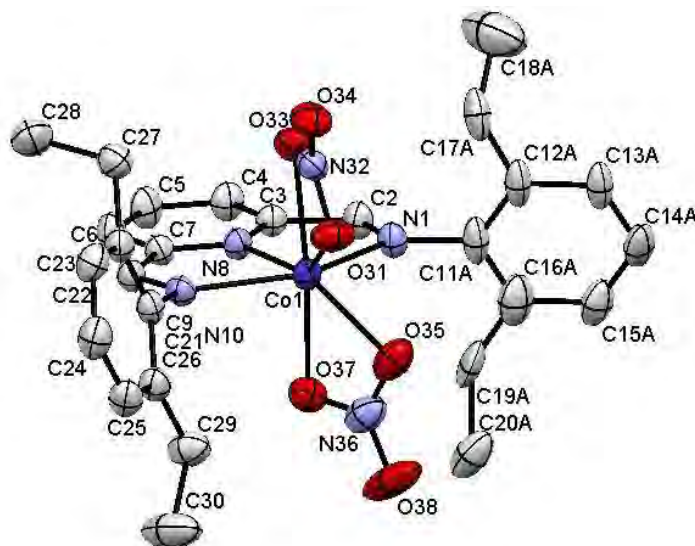


Figura 22. Diagrama ORTEP del compuesto $[\text{Co}(2,6\text{-depyr})(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{CH}_3\text{CN}$. Se omiten los protones y la molécula de acetonitrilo para tener mayor claridad.

Tabla 3. Parámetros de la celda cristalina del compuesto $[\text{Co}(2,6\text{-depyr})(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{CH}_3\text{CN}$.

Grupo espacial	P2 ₁ /n
Tamaño de celda (Å)	a= 9.5104(1)
	b= 12.3747(2)
	c= 26.2443(4)
Ángulos de celda (°)	α= 90
	β=92.145(1)
	γ=90
R	0.0405

Tabla 4. Distancias y ángulos de enlace seleccionados para el compuesto $[\text{Co}(2,6\text{-depyr})(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{CH}_3\text{CN}$.

Átomos	Distancia (Å)	Átomos	Ángulo (°)
Co1-N11	2.228	N18-Co1-O32	87.75
Co1-N18	2.057	O32-Co1-O34	58.52
Co1-N20	2.250	O34-Co1-O37	77.61
Co1-O32	2.191	O37-Co1-O36	57.28
Co1-O34	2.162	O36-Co1-N18	86.04
Co1-O36	2.117	N11-Co1-N20	149.85
Co1-O37	2.307	N11-Co1-N18	74.79
C17-N18	1.333	N18-Co1-N20	75.26
C19-N20	1.283		

Este compuesto de cobalto(II) que contiene el ligante 2,6-depyr muestra un centro metálico heptacoordinado con geometría de bipirámide pentagonal distorsionada. El plano de la pirámide está formado por los cuatro oxígenos de los nitratos y el nitrógeno piridínico. Los ángulos de la base de la pirámide se encuentran desviados de los 72° ideales debido al efecto quelato de los nitratos, como se ha observado en otros casos similares⁴⁰. Todos los ángulos y distancias de enlace se muestran en la Tabla 4.

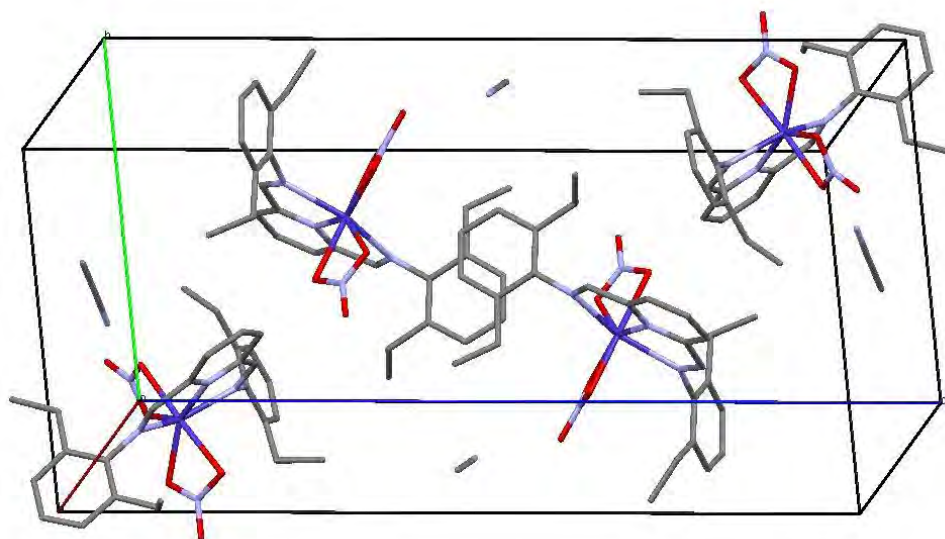


Figura 23. Celda cristalina del compuesto $[\text{Co}(2,6\text{-depyr})(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{CH}_3\text{CN}$. Se omiten los hidrógenos para mayor claridad. $Z=4$.

Las moléculas de acetonitrilo dentro de la red cristalina interactúan con las moléculas de complejo formando puentes de hidrógeno débiles⁴¹, como se puede observar en la Figura 24. Cada molécula de acetonitrilo participa en la formación de dos puentes, entre el nitrógeno del acetonitrilo y el hidrógeno del grupo imino y entre uno de los oxígenos del nitrato y un hidrógeno del carbono perteneciente al metilo en el acetonitrilo. Adicionalmente, el oxígeno libre de uno de los nitratos interactúa con un hidrógeno del metilo del acetonitrilo.

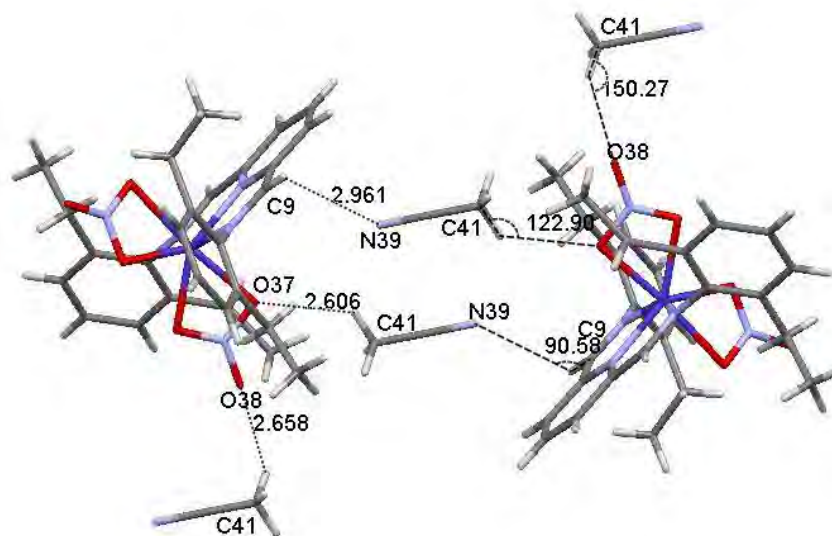


Figura 24. Puentes de hidrógeno en el compuesto $[\text{Co}(2,6\text{-depyr})(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{CH}_3\text{CN}$.

También se forma un puente de hidrógeno débil entre un oxígeno del nitrato y el hidrógeno de uno de los carbonos del anillo aromático (Figura 25).

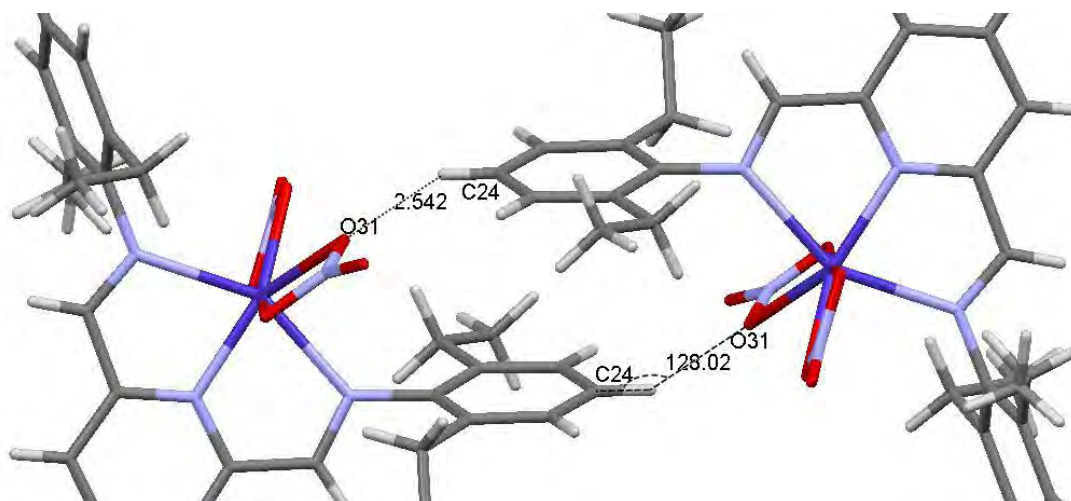


Figura 25. Puente de hidrógeno en el compuesto $[\text{Co}(2,6\text{-depyr})(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{CH}_3\text{CN}$.

En la Figura 26 puede verse la red cristalina y la forma en la que es estabilizada gracias a las interacciones π - π entre moléculas del complejo y los puentes de hidrógeno.

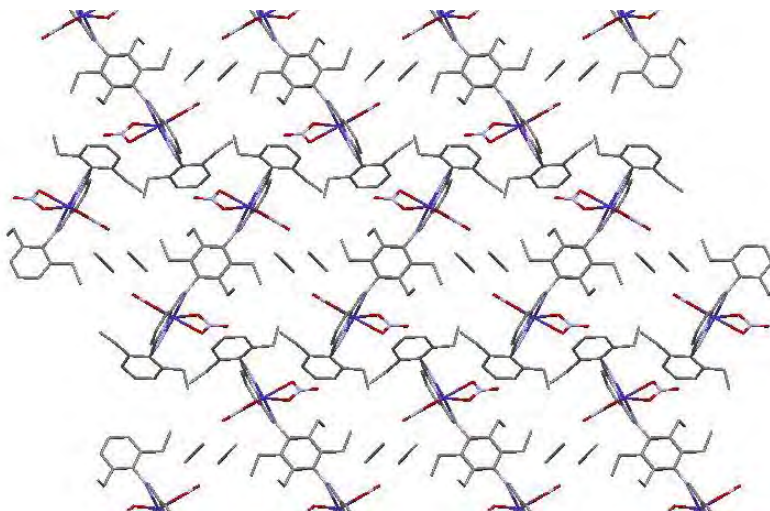


Figura 26. Arreglo supramolecular en el compuesto $[\text{Co}(2,6\text{-depyr})(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{CH}_3\text{CN}$. Puede observarse como se forman planos intercalados, en los que las moléculas se orientan en dirección opuesta.

En la Figura 27 puede observarse la interacción de apilamiento con mayor detalle.

La distancia entre los centroides de los anillos se encuentra en el intervalo esperado (3.7-4.0 Å), y hay un desfase entre ellos, como puede corroborarse con el ángulo.

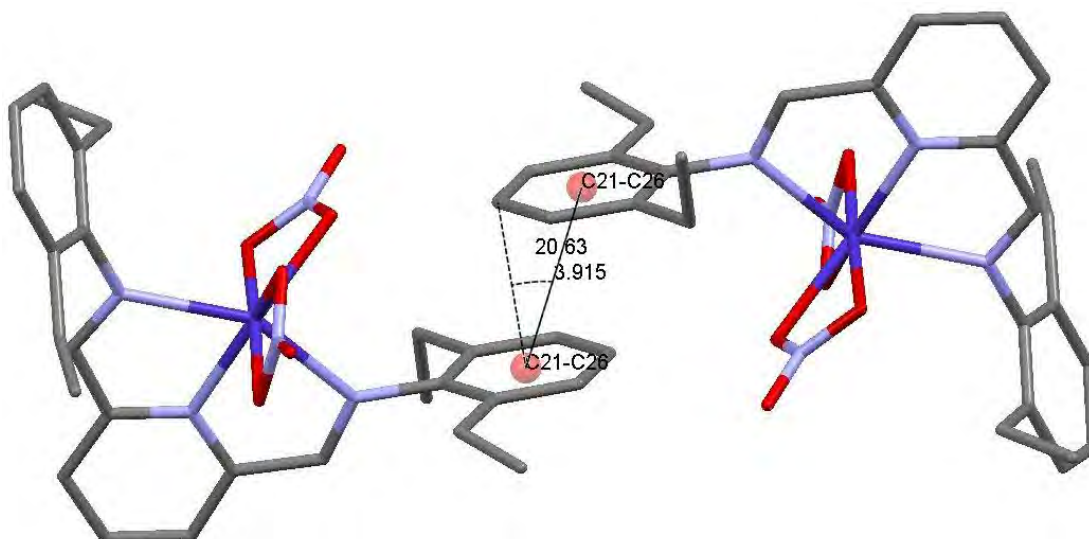


Figura 27. Apilamiento entre anillos aromáticos en la red cristalina del compuesto $[\text{Co}(2,6\text{-depyr})(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{CH}_3\text{CN}$.

La estructura cristalina que se obtuvo a partir de los estudios de difracción de rayos X de un monocristal del compuesto de zinc(II) es la siguiente:

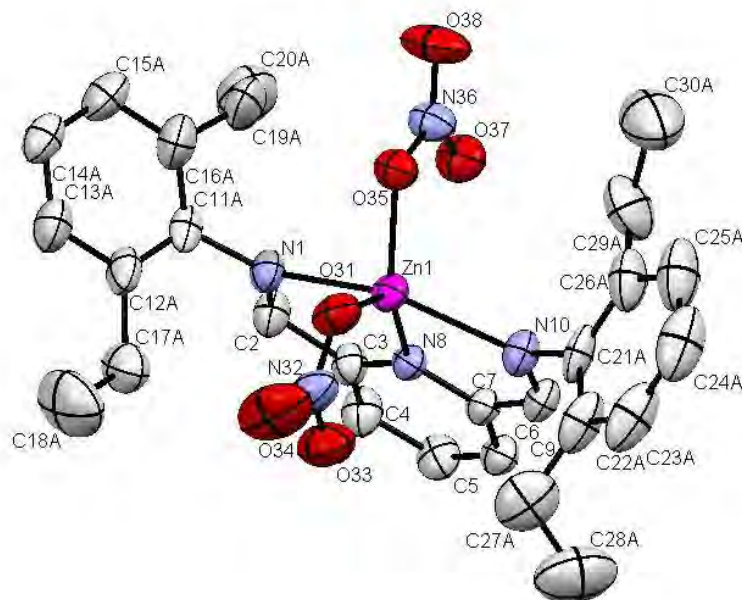


Figura 28. Diagrama ORTEP del compuesto $[\text{Zn}(2,6\text{-depyr})(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{CH}_3\text{CN}$. Los hidrógenos y la molécula de disolvente no se muestran para mayor claridad.

Tabla 5. Parámetros de la celda cristalina del compuesto $[\text{Zn}(2,6\text{-depyr})(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{CH}_3\text{CN}$.

Grupo espacial	P 2 ₁ /c
Tamaño de celda (Å)	a: 14.5722(2)
	b: 13.5859(2)
	c: 16.2075(2)
Ángulos de celda (°)	α: 90
	β: 105.3110(10)
	γ: 90
R	0.0372

Tabla 6. Distancias y ángulos de enlace relevantes para el compuesto $[\text{Zn}(2,6\text{-depyr})(\text{NO}_3)_2]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$.

Átomos	Distancia (Å)	Átomos	Ángulo (°)
Zn1-N1	2.313(2)	N1-Zn1-N10	151.08(6)
Zn1-N8	2.021(1)	N8-Zn1-O31	135.64(6)
Zn1-N10	2.260(2)	N8-Zn1-O35	138.49(6)
Zn1-O31	1.989(1)	O31-Zn1-O35	85.24(6)
Zn1-O35	1.999(1)	O31-Zn1-O33	51.10(6)
Zn1-O33	2.749(2)	O35-Zn1-O37	52.31(6)
Zn1-O37	2.695(2)		
O31-N32	1.281(2)		
O33-N32	1.236(2)		
C3-N8	1.336(2)		
C2-N1	1.263(2)		

En la Figura 29 se puede observar la celda unitaria del compuesto estudiado.

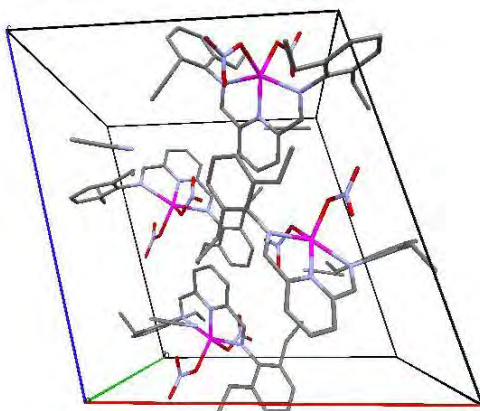


Figura 29. Celda del compuesto $[\text{Zn}(2,6\text{-depyr})(\text{NO}_3)_2]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$, con $Z=4$. Los hidrógenos se omiten para mayor claridad.

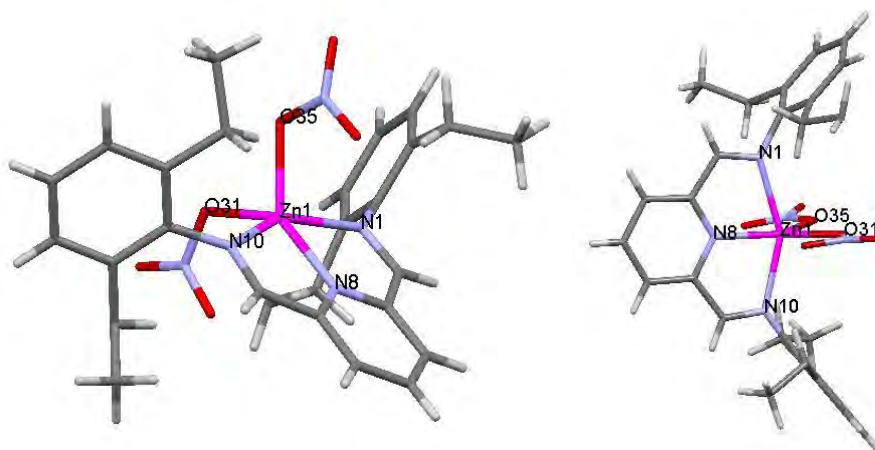


Figura 30. Dos vistas del compuesto $[\text{Zn}(2,6\text{-depyr})(\text{NO}_3)_2]$. A la izquierda se puede observar la forma de pirámide de base cuadrada y a la derecha la de bipirámide de base triangular.

Determinar la geometría de compuestos pentacoordinados puede ser complicado debido a que es común el equilibrio entre las dos geometrías posibles (pirámide de base cuadrada (PC) o bipirámide trigonal (BPT)). En la Figura 30 se muestran dos vistas del compuesto, en las que se observan ambas geometrías. Además, la distorsión producto de la rigidez del ligante no ayuda a discernir entre ambas posibilidades. Addison⁴² desarrolló una fórmula para, con base en los ángulos, hacer la designación de la geometría correcta. El cálculo realizado, siguiendo el procedimiento citado, es el siguiente:

$$\tau = \frac{\beta - \alpha}{60} = \frac{151.08 - 135.64}{60} = 0.26$$

Los ángulos considerados fueron $\beta = \text{N1-Zn1-N10}$ y $\alpha = \text{N8-Zn1-O35}$.

Cuando el valor de τ (tau) es cero la geometría es una pirámide de base cuadrada perfecta; si el valor es cercano a cero, entonces la estructura se encuentra distorsionada; si τ es igual a 1 la geometría correspondiente es la de bipirámide trigonal sin distorsión y cuando es cercana a este valor, significa que existe una distorsión. En este caso el cálculo del parámetro τ indica que se trata de una PC. Los tres átomos de nitrógeno del ligante y uno de los átomos de oxígeno (O31) proveniente del nitrato conforman la base y en la posición apical queda ubicado el nitrato restante.

A diferencia de lo observado en la estructura del compuesto de cobalto(II) con este mismo ligante, los nitratos se coordinan de forma monodentada. Como se mencionó en los antecedentes, dado que el catión Zn^{2+} no tiene una energía de estabilización preferente, sus complejos pueden adoptar geometrías diversas,

aunque preferentemente con números de coordinación bajos, como se observa en este caso. Es importante señalar que un átomo de oxígeno perteneciente al nitrato monodentado, a pesar de no coordinarse al centro metálico, queda orientado hacia éste. La suma de radios de Van der Waals entre el oxígeno (1.4 Å) y el zinc (1.9 Å) es menor a la distancia observada entre el centro metálico y el oxígeno no enlazado (2.695 Å hacia uno de los oxígenos y 2.749 Å hacia el otro); sin embargo, por comparación con las distancias en las que se establece el enlace se puede decir que en este caso no hay enlace. Existe un caso similar, pero para un compuesto de cobre, también con un ligante con tres átomos de nitrógeno donadores, en el cual un átomo de oxígeno proveniente de un nitrato queda direccionado hacia el centro metálico pero no hay enlace⁴⁰.

La estructura del complejo es estabilizada por múltiples puentes de hidrógeno, tanto inter como intramoleculares. Las distancias y ángulos de todos ellos se encuentran en la Tabla 7. Existe un puente de hidrógeno bifurcado, en el cual un hidrógeno del anillo piridínico de una molécula de complejo adyacente interacciona con los átomos de oxígeno de los nitratos que están coordinados al zinc. Además, se forma otro puente de hidrógeno bifurcado entre un átomo de hidrógeno perteneciente al anillo aromático y los átomos de oxígeno ya mencionados (Figura 31).

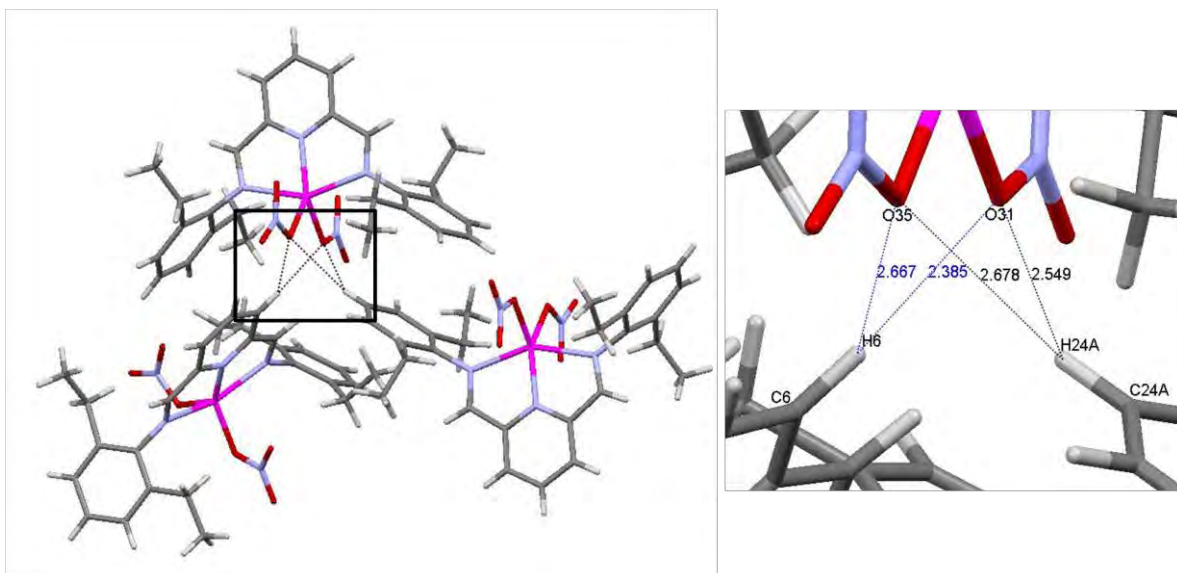


Figura 31. Puentes de hidrógeno bifurcados en el compuesto $[\text{Zn}(2,6\text{-depyr})(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{CH}_3\text{CN}$.

Los dos átomos de oxígeno libres de uno de los nitratos son estabilizados mediante puentes de hidrógeno con átomos de hidrógeno de anillos aromáticos cercanos y de uno de los carbonos del grupo etilo (Figura 32).

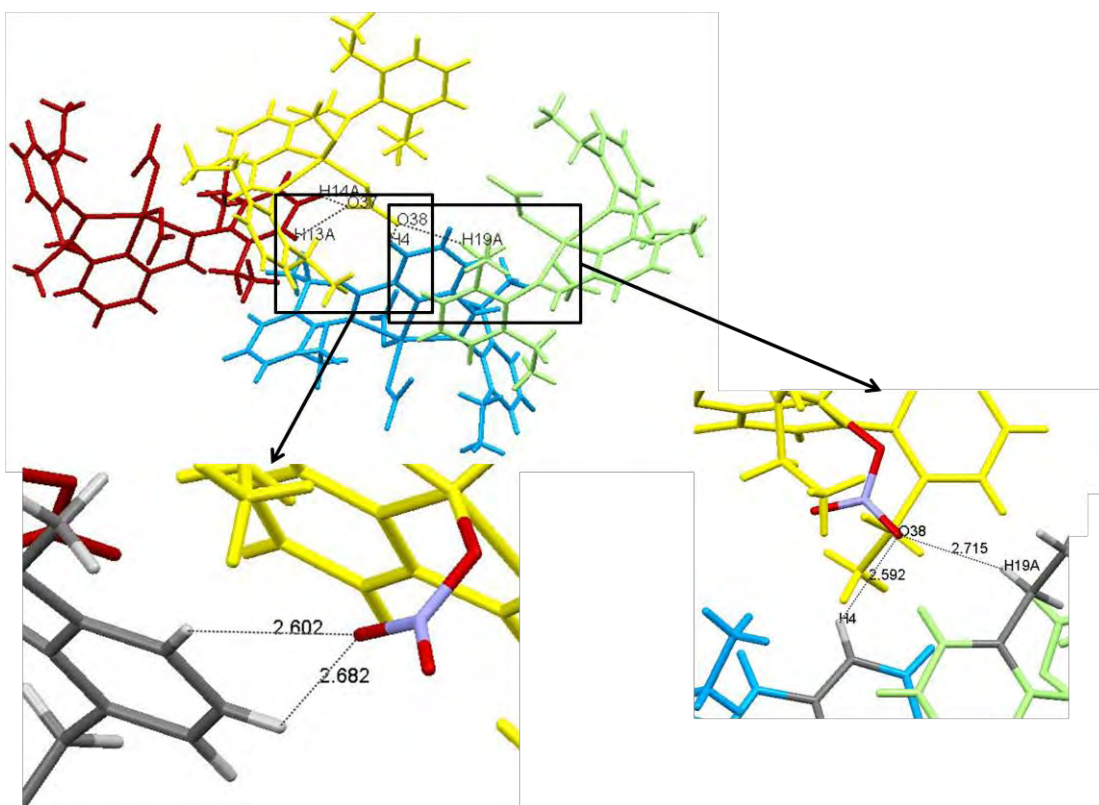


Figura 32. Puentes de hidrógeno en el compuesto $[\text{Zn}(2,6\text{-depyr})(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{CH}_3\text{CN}$.

En el caso del otro nitrato, localizado al lado contrario del centro metálico, es posible observar que la estabilización de los átomos de oxígeno no coordinados se da mediante puentes de hidrógeno con los hidrógenos del metilo de las moléculas de acetonitrilo (Figura 33).

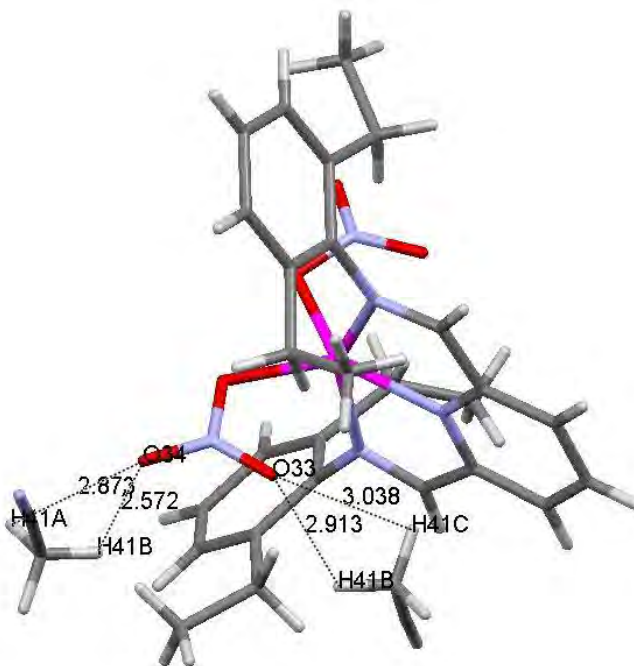


Figura 33. Puentes de hidrógeno en el compuesto $[Zn(2,6\text{-depyr})(NO_3)_2] \cdot CH_3CN$.

Las distancias X--A en todos los puentes estudiados se encuentran dentro del intervalo para interacciones débiles y la direccionalidad entre los átomos participantes es buena. En los puentes de hidrógeno mostrados en la Figura 33 la distancia H--A es muy grande, sin embargo la distancia X--A es muy similar a la observada en los otros casos y es por esto que son tomados en cuenta. Esta evidencia muestra que las fuertes propiedadesceptoras de los átomos de oxígeno de los grupos nitrato dominan los patrones de enlace de hidrógeno en

esta estructura, en comparación con las propiedades direccionales de los enlaces donadores.

Tabla 7. Distancias y ángulos de los puentes de hidrógeno en el compuesto [Zn(2,6-depyr)(NO₃)₂]·CH₃CN.

Átomos	H---A (Å)	X---A (Å)	Ángulo (°)
C6-H--O31	2.385(2)	3.295(3)	165.8(1)
C6-H--O35	2.667(1)	3.297(2)	125.7(1)
C24A-H--O31	2.549(2)	3.315(7)	140.0(6)
C24A-H--O35	2.678(1)	3.505(8)	148.7(6)
C4-H--O38	2.592(2)	3.242(3)	127.4(1)
C13A-H--O37	2.602(2)	3.200(1)	122.9(6)
C14A-H--O37	2.682(1)	3.243(8)	119.6(6)
C19A-H--O38	2.715(1)	3.630(8)	157.4(8)
C41-HB--O33	2.913(2)	3.235(4)	100.9(2)
C41-HC-O33	3.038(2)		93.1(2)
C41-HA--O34	2.873(2)	3.153(5)	119.1(2)
C41-HB--O34	2.572(2)		98.0(2)

También es posible detectar la presencia de interacciones intermoleculares del tipo π - π en el cristal. La distancia interplanar, la distancia entre los centroides, así como el ángulo alfa se encuentran dentro de los valores esperados⁴³ (Figuras 34 y 35).

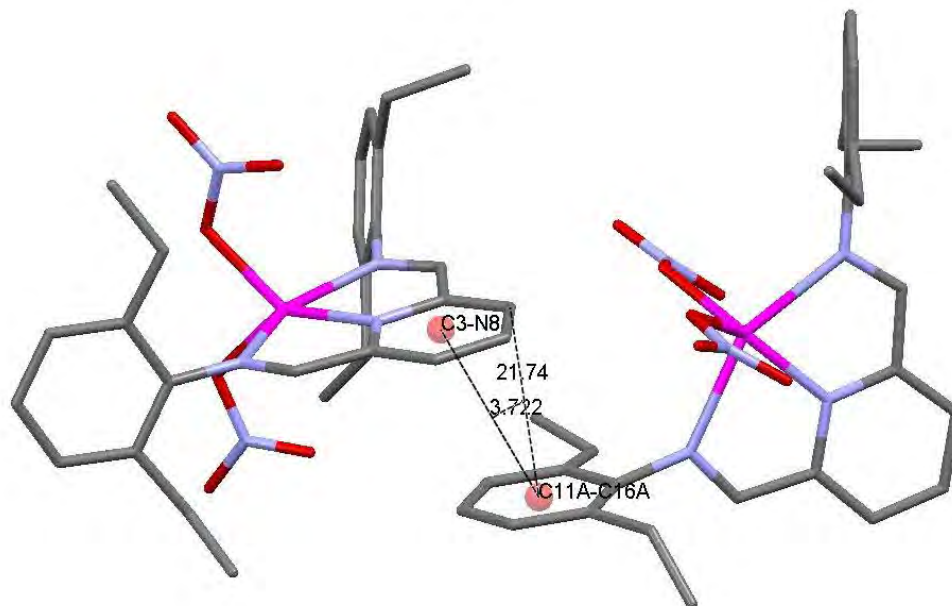


Figura 34. Interacción entre el anillo piridínico y el anillo bencénico C11-C16.

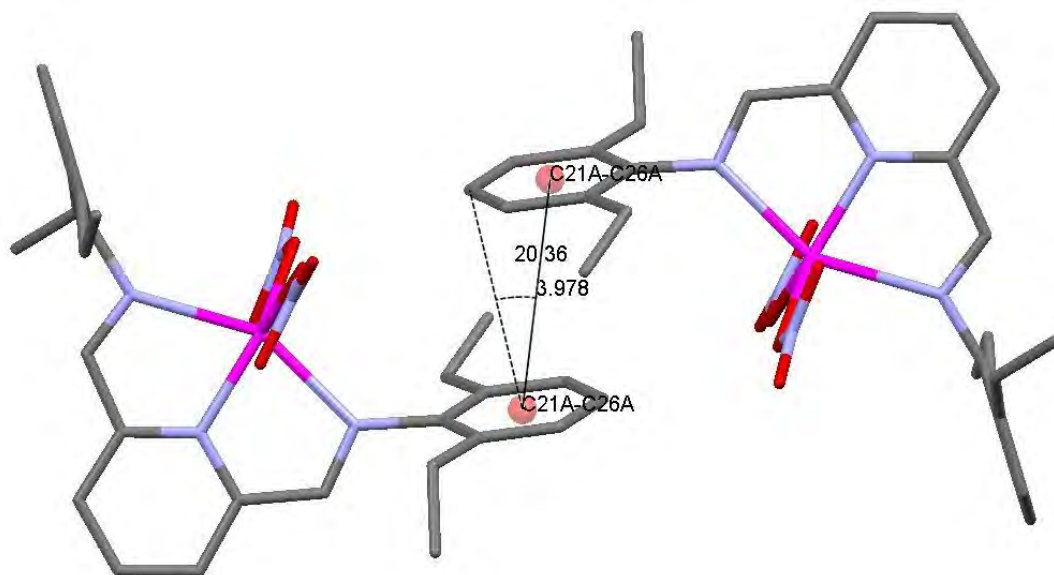


Figura 35. Interacción entre dos anillos bencénicos C21-C26.

Como resultado de las interacciones intermoleculares expuestas, se producen arreglos supramoleculares en la red cristalina (Figuras 36 y 37).

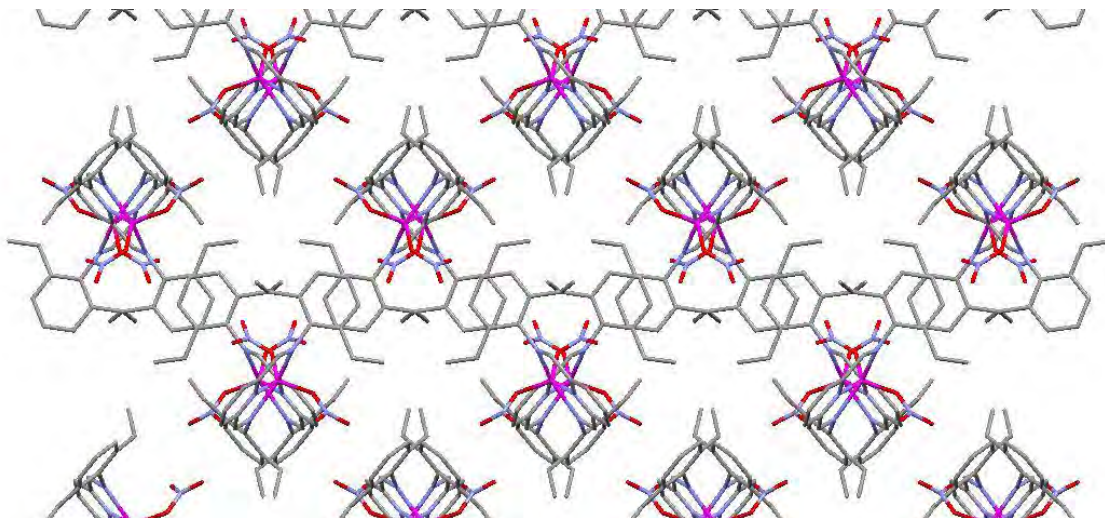


Figura 36. Arreglo supramolecular en el compuesto $[Zn(2,6\text{-depyr})(NO_3)_2]$, visto desde el eje c.

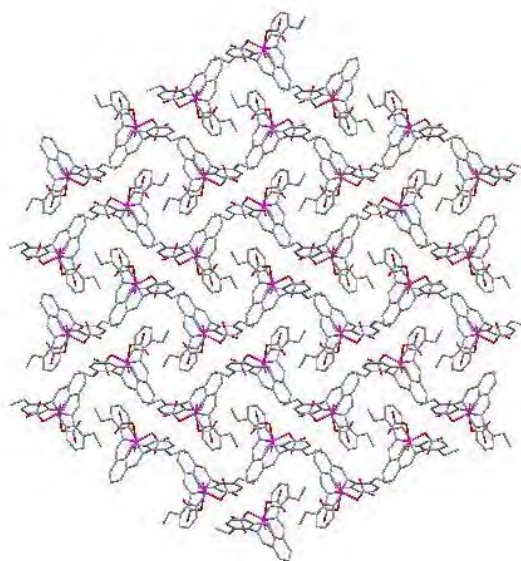


Figura 37. Arreglo supramolecular en el compuesto $[Zn(2,6\text{-depyr})(NO_3)_2]$, vista desde el eje a.

Después de discutir los datos relativos a las estructuras cristalinas, a continuación se presenta la información obtenida mediante las demás técnicas.

En los espectros IR (Anexo A) se puede observar el desplazamiento de las bandas de vibración típicas del ligante cuando se compara con los espectros de los

compuestos de coordinación. Las señales características en el ligante se pueden observar también en los espectros de los compuestos de coordinación, y el desplazamiento a una mayor energía que presentan las vibraciones de elongación C=N (alrededor de 1600 y 1400 cm^{-1}) se consideran evidencia de la coordinación a un centro metálico²⁵.

Tabla 8. Asignación de las principales señales IR del ligante 2,6-depyr y los compuestos $[M(2,6\text{-depyr})(\text{NO}_3)_2]$

	$\nu(\text{C-H})$ <i>arom</i>	$\nu(\text{C-H})$	$\nu(\text{C=N})$ <i>imino</i>	$\nu(\text{C=N})$ <i>piridina</i>	$\nu(\text{NO}_3)$	$\nu(\text{C-H})_{\text{oop}}$ <i>fenilo</i>	$\nu(\text{C-H})_{\text{oop}}$ <i>piridina</i>
2,6-depyr	3063	2962 2929 2869	1582 1563	1455	---	854	757
$[\text{Co}(2,6\text{-depyr})(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{CH}_3\text{CN}$	3076	2968 2935 2877	1619 1586	1462	1519 1254 1012	850	805
$[\text{Ni}(2,6\text{-depyr})(\text{NO}_3)_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	3073	2969 2933 2876	1613 1582	1517	1517 1262 1015	856	805
$[\text{Cu}(2,6\text{-depyr})(\text{NO}_3)_2]$	3069	2966 2934 2873	1621 1587	1460	1282 1006	870	806
$[\text{Zn}(2,6\text{-depyr})(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{CH}_3\text{CN}$	3076	2968 2935 2878	1619 1589	1466	1278 1010	854	810

Con base en lo observado en las estructuras cristalinas obtenidas, y la asignación de las señales IR correspondientes al nitrato y compuestos similares reportados previamente^{40, 44}, se puede afirmar que tanto en el compuesto de cobalto(II) como en el de níquel(II) el ion nitrato se coordina de forma bidentada, dando origen a compuestos heptacoordinados. Por otra parte, en los compuestos de zinc(II) y cobre(II), el nitrato se coordina de forma monodentada, produciendo compuestos pentacoordinados. En las Figuras 38 y 39 se pueden observar sobrepuestos los espectros de infrarrojo de los compuestos de coordinación, y en ellos se puede

observar la similitud entre las señales correspondientes a las vibraciones del ion nitrato.

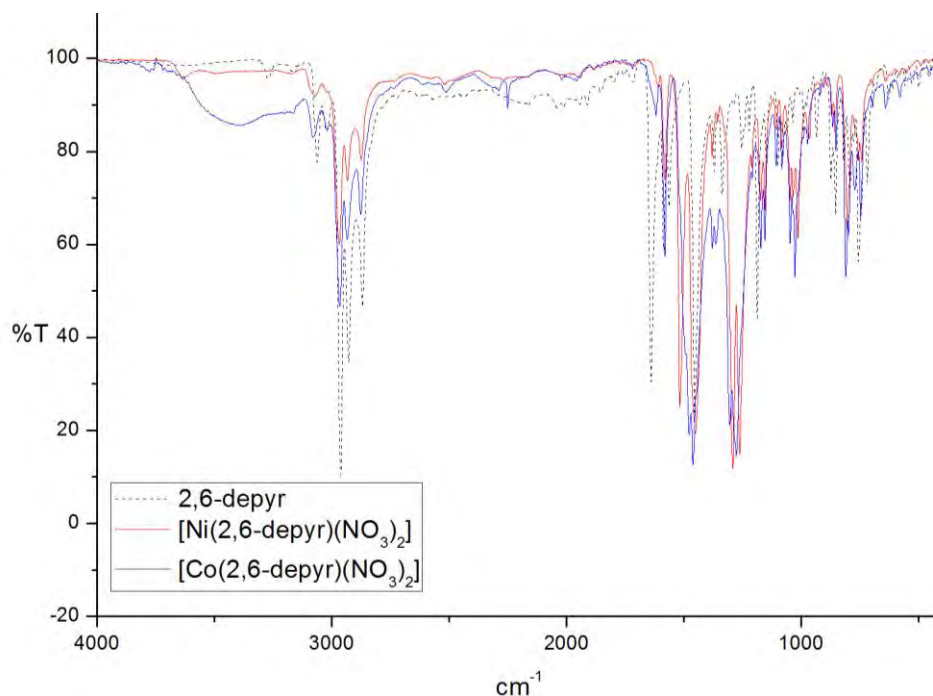


Figura 38. Espectro IR del ligante 2,6-depyr y los compuestos heptacoordinados de níquel(II) y cobalto(II).

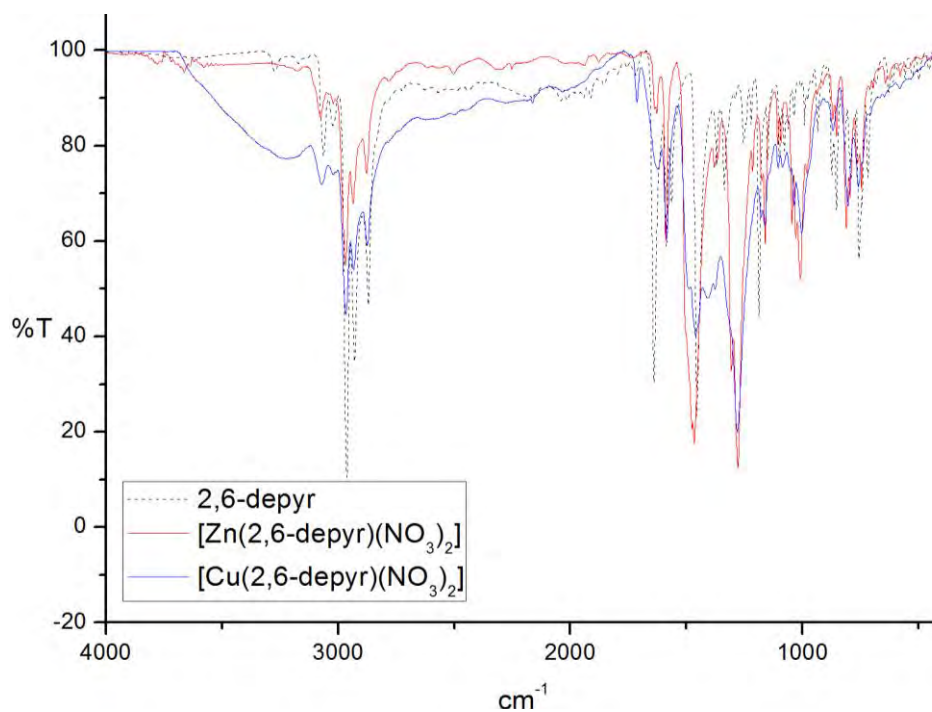


Figura 39. Espectros IR del ligante 2,6-depyr y los compuestos pentacoordinados de cobre(II) y zinc(II).

De acuerdo con la teoría del campo cristalino, el desdoblamiento de los orbitales d para compuestos con geometría de bipirámide pentagonal⁴⁵ y de pirámide con base cuadrada⁴² son los siguientes:

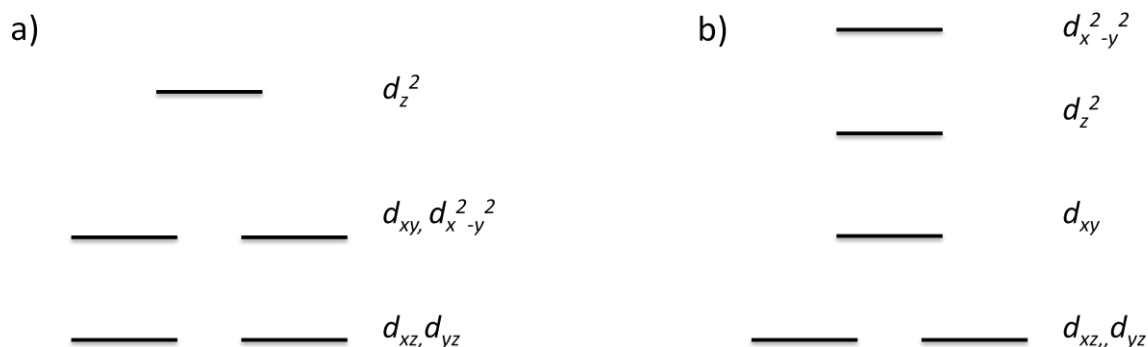


Figura 40. Desdoblamiento de los orbitales d para una geometría de a) bipirámide de base pentagonal, con simetría D_{5h} y b) pirámide con base cuadrada.

A partir de estos diagramas es posible predecir el número de transiciones electrónicas que se podrían observar para cada átomo metálico. En comparación con el número de transiciones que se conocen para los desdoblamientos más comunes, los de geometría octaédrica o tetraédrica, en compuestos con geometría de bipirámide pentagonal se deberían observar más transiciones. Para el caso de los compuestos con geometría de pirámide con base cuadrada también se esperan más transiciones que para las geometrías octaédrica y tetraédrica. Cabe resaltar que estas predicciones únicamente son válidas si la geometría es regular.

Los espectros electrónicos (Figura 41) no tienen la resolución esperada debido a las bandas intensas que presenta el ligante por sí solo, correspondientes a transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$, y a la transferencia de carga del ligante al metal, pero sí es posible observar parte del desdoblamiento de los orbitales d del centro metálico.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

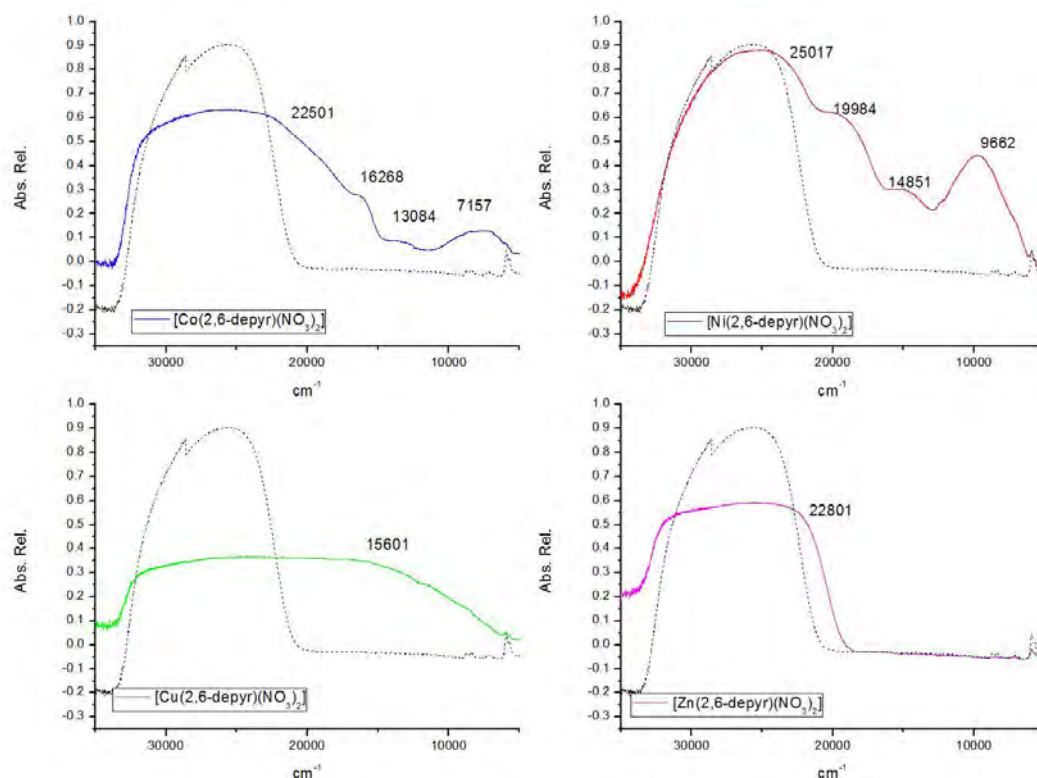


Figura 41. Espectros UV-Vis-NIR de los compuestos $[M(2,6\text{-depyr})(\text{NO}_3)_2]$ y el ligante 2,6-depyr en línea punteada.

En los espectros de los compuestos de cobalto y níquel algunas transiciones $d-d$ se observan con claridad, y no corresponden al número que se esperaría en compuestos octaédricos o tetraédricos. Tampoco aparecen en las regiones características de estas geometrías, por lo que la propuesta sobre la geometría de bipirámide pentagonal parece ser la más apropiada. Lever⁴⁶ menciona que se han reportado espectros electrónicos de compuestos heptacoordinados de cobalto(II), con una mala resolución, pero en los que pueden observarse bandas alrededor de 5100, 12500 y arriba de 17000 cm^{-1} , aunque es complicado asignar cada una de las bandas a las transiciones correspondientes. También Lever indica que para compuestos heptacoordinados de níquel(II)⁴⁶ deberían observarse bandas cerca de 4000, 9500, 13900, 15600 y arriba de 22000 cm^{-1} . En el espectro del compuesto de cobre es más complicado identificar cualquier banda debido a la

intensidad de la transferencia de carga, pero Lever⁴⁶ indica que para un compuesto de cobre con geometría de pirámide con base cuadrada debería observarse una transición entre 12000 y 18000 cm^{-1} .

Al medir la susceptibilidad magnética de los compuestos, los resultados obtenidos se encuentran en el intervalo esperado para los metales de trabajo en estado de oxidación 2+ y formando complejos de alto espín. Los datos obtenidos también son similares a los informados para complejos heptacoordinados con un ligante similar ⁴⁷ (Tabla 9).

Tabla 9. Momento magnético de los compuestos $[\text{M}(2,6\text{-depyr})(\text{NO}_3)_2]$.

Compuesto	μ_{ef} (MB)	Compuesto	μ_{ef} (MB)
Co	4.99	Cu	1.72
Ni	3.32	Zn	0

Se determinó el patrón de difracción en polvo de los cuatro compuestos, pero dos de ellos son luminiscentes por lo que no fue posible realizar una comparación significativa.

Los compuestos de coordinación heptacoordinados no son frecuentemente descritos en la literatura especializada. Un análisis del catálogo CSD (Cambridge Structural Database) de estructuras cristalinas indica que sólo el 1.8% corresponde a compuestos heptacoordinados⁴⁸. Los compuestos con metales de la primera serie de transición son más susceptibles a presentar altos números de coordinación que los metales más pesados⁴⁸.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se sabe que en varios procesos enzimáticos en sistemas biológicos existen intermediarios con número de coordinación siete⁴⁸, por lo que su estudio implica la apertura de líneas de investigación, tanto en química de coordinación como en otros campos relacionados.

Compuestos con 2,6-hypyr

El ligante fue caracterizado mediante análisis elemental, espectroscopía de infrarrojo y resonancia magnética nuclear (^1H y ^{13}C). La información obtenida confirma la naturaleza y estructura del ligante. A continuación se muestra la información espectral que será utilizada más adelante en la caracterización de los compuestos de coordinación.

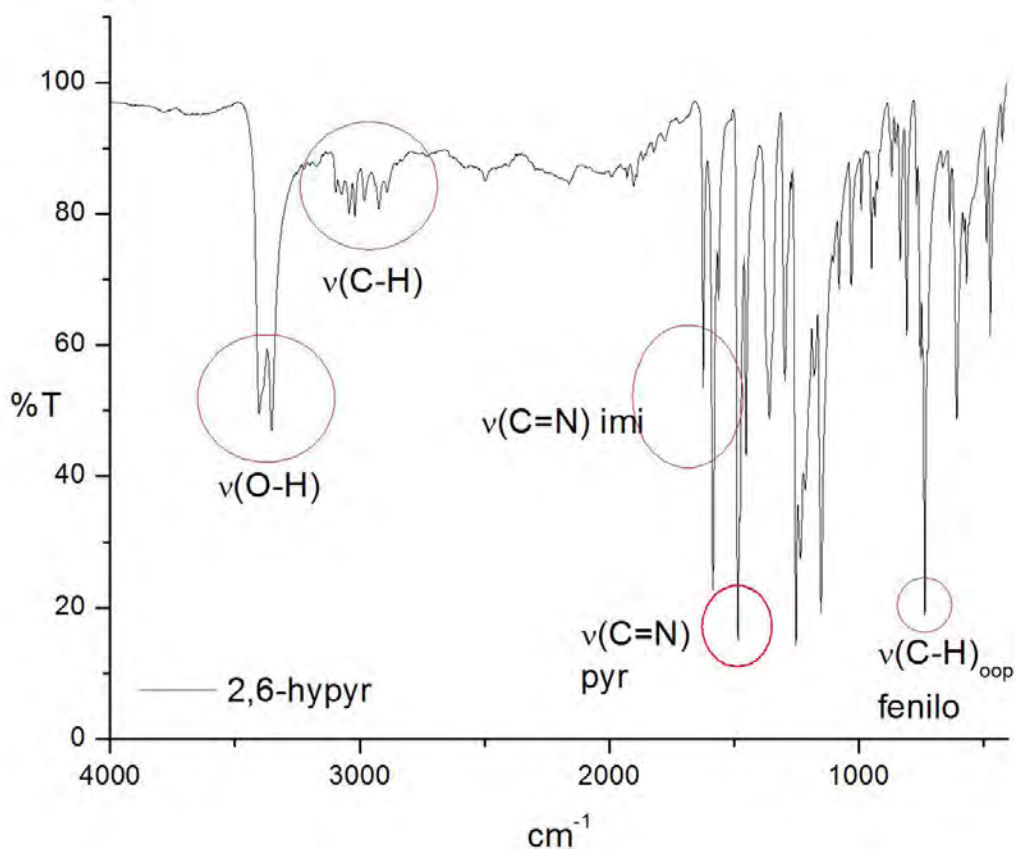


Figura 42. Espectro IR del ligante 2,6-hypyr con las principales vibraciones etiquetadas.

El análisis elemental del ligante arrojó los siguientes datos experimentales: %C 71.48, %N 13.53 Y %H 4.60. Estos resultados se ajustan a la fórmula propuesta, que tiene un análisis elemental teórico de: %C71.91, %N 13.24 y %H 4.75.

Con este ligante se obtuvieron 8 compuestos de coordinación: cuatro, utilizando como reactivos de partida las sales metálicas de nitrato y otros cuatro, al utilizar sales de acetato como reactivo.

Reacciones con nitratos

Se sintetizaron y aislaron compuestos de coordinación con los cuatro átomos metálicos de trabajo (Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} y Zn^{2+}). Del compuesto de cobalto(II) se lograron aislar cristales óptimos para difracción de rayos X. Analizando toda la evidencia experimental se puede generalizar la fórmula de los compuestos obtenidos a $[\text{M}(2,6\text{-hypyr})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O} \cdot m\text{CH}_3\text{CN}$.

Ya que a partir de los estudios de difracción se puede conocer la estructura exacta de un compuesto, las propuestas estructurales para aquellos compuestos en los que no fue posible aislar cristales se basan en la información recabada con este método para un compuesto análogo, y se corroboran con las demás técnicas analíticas.

La estructura de rayos X del compuesto de cobalto(II) resuelta, los parámetros de celda, y las distancias y ángulos de enlace relevantes son:

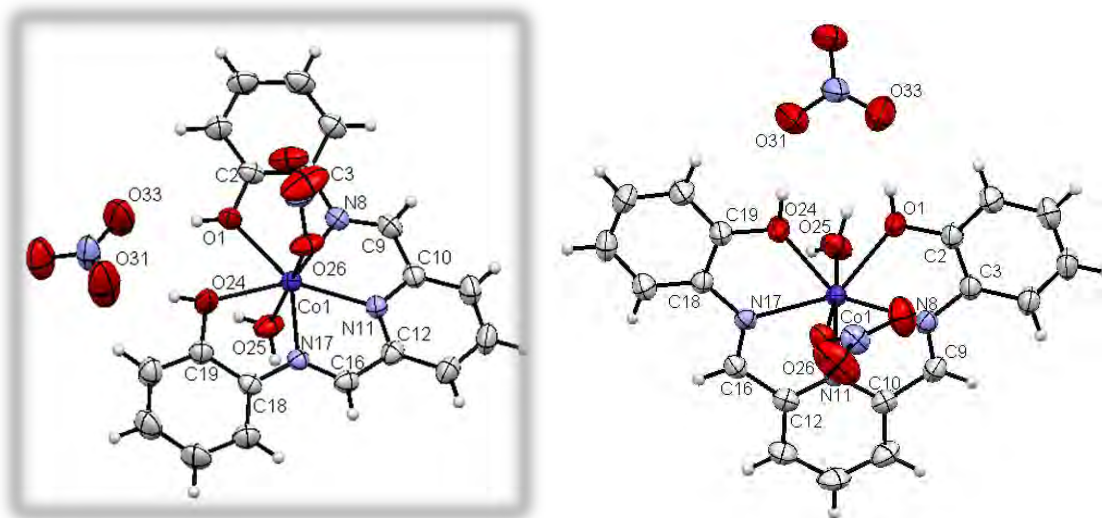


Figura 43. Dos vistas del diagrama ORTEP del compuesto $[\text{Co}(2,6\text{-hypyr})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{CH}_3\text{CN}$.

Tabla 10. Parámetros de la celda del compuesto $[\text{Co}(2,6\text{-hypyr})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{CH}_3\text{CN}$

Grupo espacial	P_{-1}
Tamaño de la celda (Å)	a: 7.74650(10)
	b: 11.9824(2)
	c: 13.3274(10)
Ángulos de la celda (°)	α : 104.8130(10)
	β : 97.6440(10)
	γ : 94.0700(10)
R	0.0429

Tabla 11. Distancias y ángulos de enlace relevantes para el compuesto $[\text{Co}(2,6\text{-hypyr})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{CH}_3\text{CN}$

Átomos	Distancia (Å)	Átomos	Ángulo (°)
Co1-N8	2.218(3)	O1-Co1-N8	70.65
Co1-N11	2.132(2)	N8-Co1-N11	72.52
Co1-N17	2.208(2)	N11-Co1-N17	72.76
Co1-O1	2.277(2)	N17-Co1-O24	70.82
Co1-O24	2.295(3)	O1-Co1-O24	73.80
Co1-O25	2.102(3)	O25-Co1-O26	172.13
Co1-O26	2.104(3)	N17-Co1-O24	91.09
		N11-Co1-O24	94.41

Como se puede observar en la Figura 43, el compuesto obtenido tiene un número de coordinación de 7, con una geometría de bipirámide pentagonal ligeramente

distorsionada. En la imagen no se muestra la molécula de disolvente de cristalización para mayor claridad. En la Figura 44 se muestra la celda de la estructura, donde se pueden observar el empaquetamiento y la simetría.

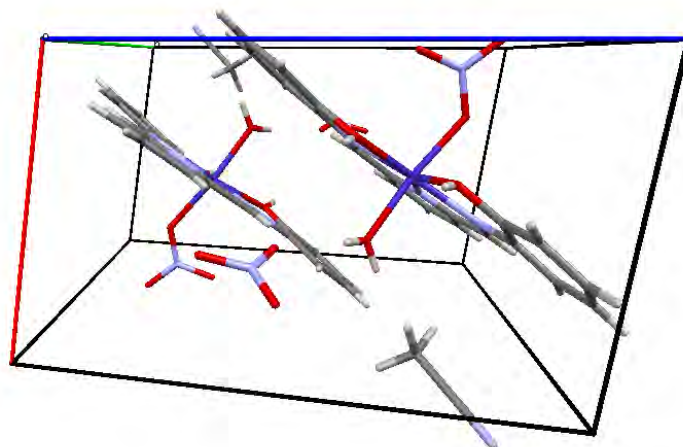


Figura 44. Celda cristalina del compuesto $[\text{Co}(2,6\text{-hypyr})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{CH}_3\text{CN}$. $Z=2$.

El ligante se coordina conservando los átomos donadores en el mismo plano. Es posible observar una pequeña distorsión en dicho plano (6°) (Figura 45).

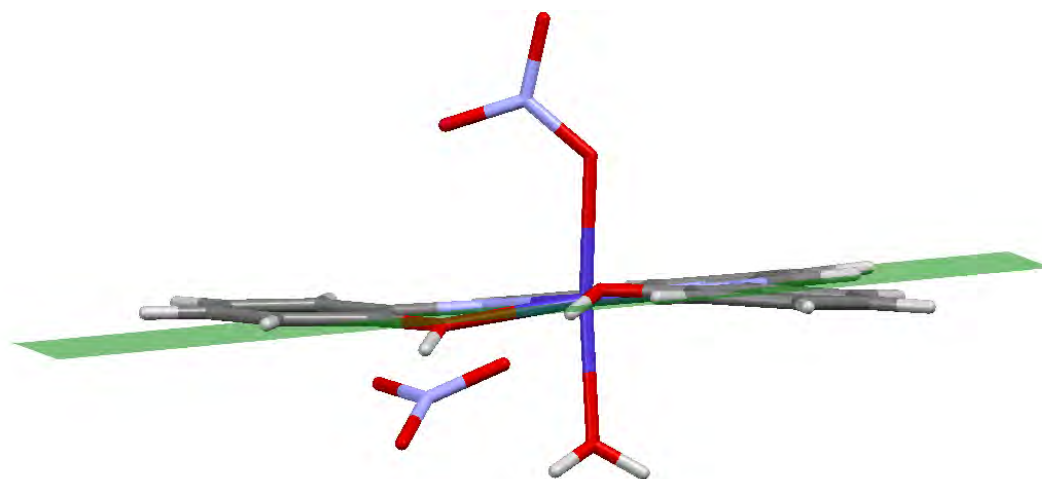


Figura 45. Desviación de los anillos aromáticos con respecto al plano del anillo central (en verde).

Gracias a la estructura del ligante, los cinco átomos donadores de éste se coordinan al centro metálico formando un pentágono casi regular, como lo

demuestran los ángulos observados (Tabla 11). Una molécula de agua y un ion nitrato ocupan las posiciones apicales, para dar origen a la bipirámide. El ion nitrato restante se ubica fuera de la esfera de coordinación y participa como contraión en la red cristalina al formar puentes de hidrógeno de fuerza moderada⁴¹ con el hidroxilo del ligante, y de fuerza débil⁴¹ con un hidrógeno del anillo aromático (Tablas 12 y 13, Figura 46).

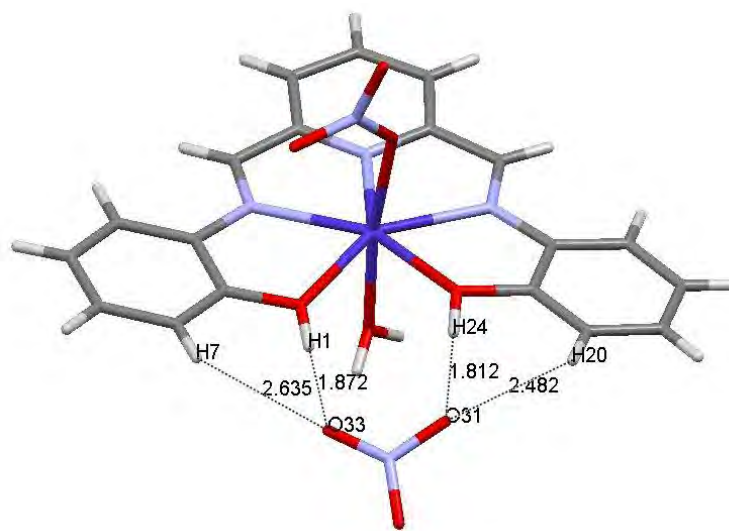


Figura 46. Puentes de hidrógeno en el compuesto $[\text{Co}(2,6\text{-hypyr})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{CH}_3\text{CN}$.

Tabla 12. Ángulos de los puentes de hidrógeno $\text{NO}_3\text{--HO}$ del compuesto $[\text{Co}(2,6\text{-hypyr})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{CH}_3\text{CN}$.

Átomos	Ángulo (°)
C7-H--O33	127.4(3)
O1-H--O33	174(6)
O24-H--O31	173(6)
C20-H--O31	123.9(3)

El ángulo de los puentes $\text{NO}_3\text{--HO}$ es muy cercano a 180° , sin embargo la distancia de enlace es muy grande como para poder considerar que se trata de una interacción fuerte.

La misma molécula de nitrato forma también puentes con los hidrógenos de los carbonos 20 y 7, adyacentes al carbono hidroxisustituído. En este caso los ángulos se encuentran más desviados de 180° y las distancias de enlace son mayores por lo que se trata de interacciones con mayor carácter electrostático⁴¹.

Tabla 13 Distancias de los puentes de hidrógeno $\text{NO}_3\text{--HC}$ del compuesto $[\text{Co}(2,6\text{-hypyr})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3\cdot\text{CH}_3\text{CN}$.

	H---A (Å)	X---A (Å)
C7-H--O33	2.635(5)	3.279(6)
C20-H--O31	2.482(4)	3.096(5)

Además de las interacciones anteriores, existe un puente de hidrógeno intermolecular entre los dos hidrógenos de la molécula de agua coordinada al metal y el nitrato iónico, así como con el nitrato coordinado al metal, pero de una molécula de compuesto diferente (Figura 47, Tabla 14).

Tabla 14. Distancias de los puentes de hidrógeno intermoleculares del compuesto $[\text{Co}(2,6\text{-hypyr})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3\cdot\text{CH}_3\text{CN}$.

	H---A (Å)	X---A (Å)
O25-H251--O32	1.969(4)	2.747(4)
O25-H252--O29	1.991(3)	2.773(4)

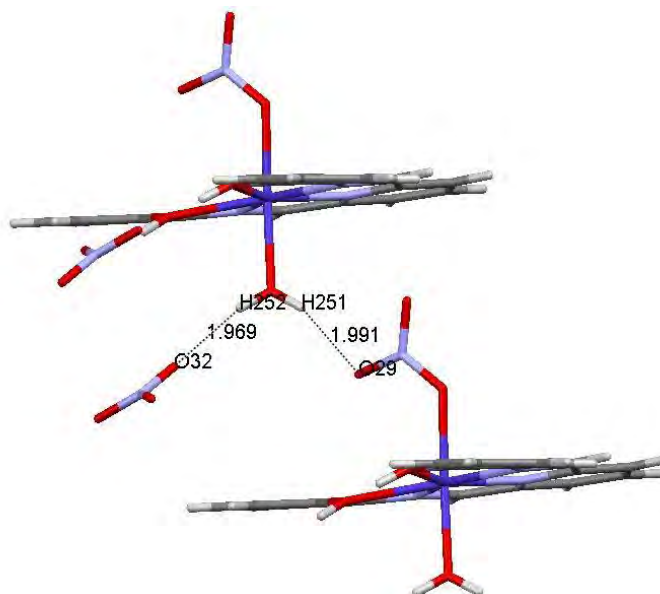


Figura 47. Puentes de hidrógeno en el compuesto $[\text{Co}(2,6\text{-hypyr})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{CH}_3\text{CN}$.

Además de los puentes de hidrógeno, la red cristalina también se encuentra estabilizada mediante interacciones π - π . Se trata de dos interacciones, ambas entre el anillo piridínico y alguno de los anillos aromáticos. La distancia entre los centroides así como el ángulo entre los planos se encuentran en el intervalo reportado por Janiak⁴³ para interacciones de este tipo, en ligantes nitrogenados (Figuras 48 y 49).

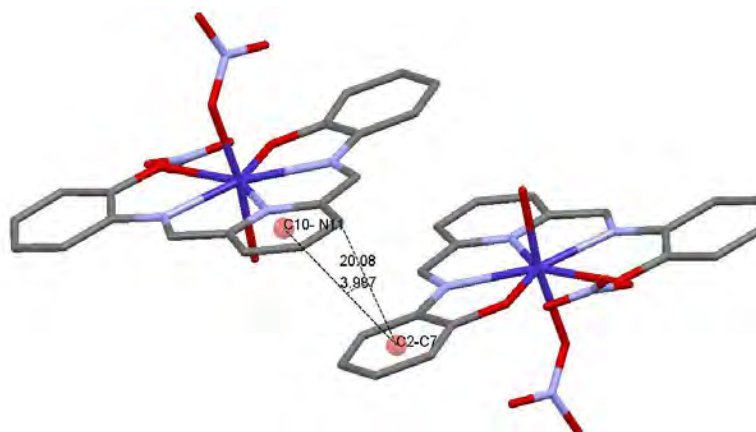


Figura 48. Interacción π - π entre el anillo piridínico y el anillo bencénico C2-C7, en el compuesto $[\text{Co}(2,6\text{-hypyr})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{CH}_3\text{CN}$.

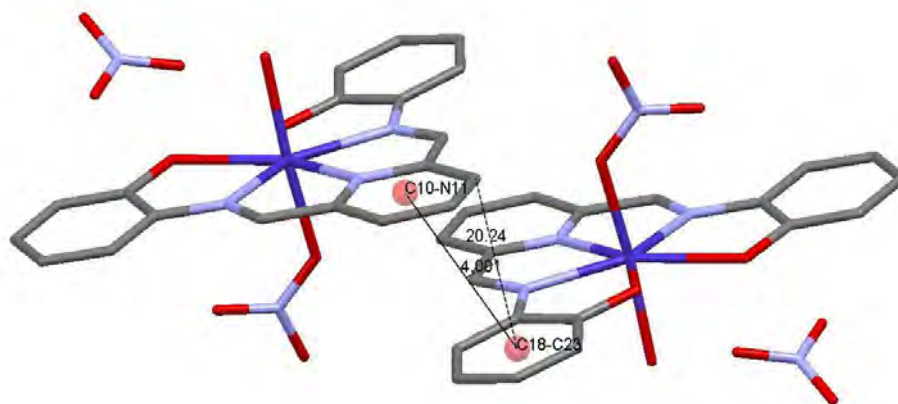


Figura 49. Interacción π - π entre el anillo piridínico y el anillo bencénico C18-C23 en el compuesto $[\text{Co}(2,6\text{-hypr})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{CH}_3\text{CN}$,

También es posible observar la formación de canales iónicos y de moléculas de disolvente en la red supramolecular de compuesto (Figura 50).

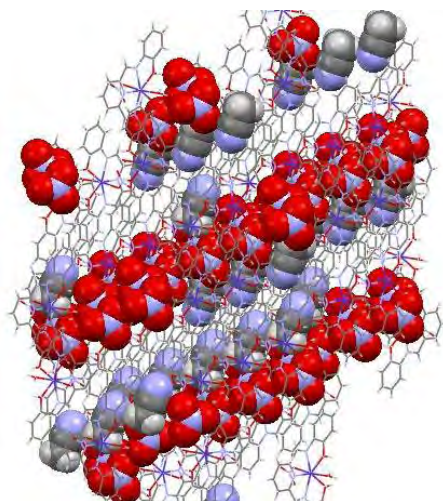


Figura 50. Arreglo estructural en la red cristalina. Se pueden observar canales formados por nitratos y canales formados por acetonitrilos.

Después de analizar la información del compuesto de cobalto(II) obtenida mediante difracción, se presentan los otros resultados de la caracterización de

todos los compuestos y en los que se basa la propuesta de isoestructuralidad entre ellos.

Los espectros de infrarrojo obtenidos se encuentran en el Anexo A. La asignación de las principales señales se muestra en la Tabla 15.

Tabla 15. Asignación de las principales señales en el IR para el ligante 2,6-hypyr y los compuestos $[M(2,6\text{-hypyr})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$.

	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{C-H})$	$\nu(\text{C=N})$ <i>imino</i>	$\nu(\text{C=N})$ <i>piridina</i>	$\nu(\text{NO}_3)$	$\nu(\text{C-H})_{\text{oop}}$ <i>fenilo</i>	$\nu(\text{C-H})_{\text{oop}}$ <i>piridina</i>
2,6-hypyr	3354	2498	1623 1585	1484	---	807	608
$[\text{Co}(2,6\text{-hypyr})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{CH}_3\text{CN}$	3389	2600	1653 1603	1539	1281	823	742
$[\text{Ni}(2,6\text{-hypyr})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$	3183	2583	1629 1600	1535	1282	815	745
$[\text{Cu}(2,6\text{-hypyr})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$	3167	2569	1620 1589	1556	1278	808	744
$[\text{Zn}(2,6\text{-hypyr})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$	3320	2565	1717 1620	1563	1281	806	757

Al comparar los espectros del ligante con los de los compuestos, se observa que existe una modificación entre el primero y los últimos. En los espectros de los compuestos se aprecia de una señal correspondiente al ion nitrato, además las principales vibraciones del ligante se encuentran desplazadas a una región de mayor energía, lo que es indicativo de coordinación. También hay un cambio notable en la forma de la señal correspondiente a la vibración O-H, que se traduce en una modificación en el entorno de estos átomos, lo que se puede interpretar como la formación de un enlace de coordinación entre el oxígeno y el centro metálico.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Por medio de la espectroscopía UV-Vis-NIR no se logró obtener la información esperada, ya que los sistemas en estudio presentan una deslocalización electrónica fuerte, que provoca una banda intensa de transferencia de carga. Además, el ligante en sí mismo tiene una banda muy intensa correspondiente a una transición $\pi \rightarrow \pi^*$ que opaca las transiciones $d-d$ en el metal una vez que se forman los compuestos. La intensidad de las bandas observadas indica que el átomo metálico forma parte de la deslocalización observada en el sistema como un miembro más de los anillos.

La Figura 51 corresponde a los espectros electrónicos de los compuestos obtenidos:

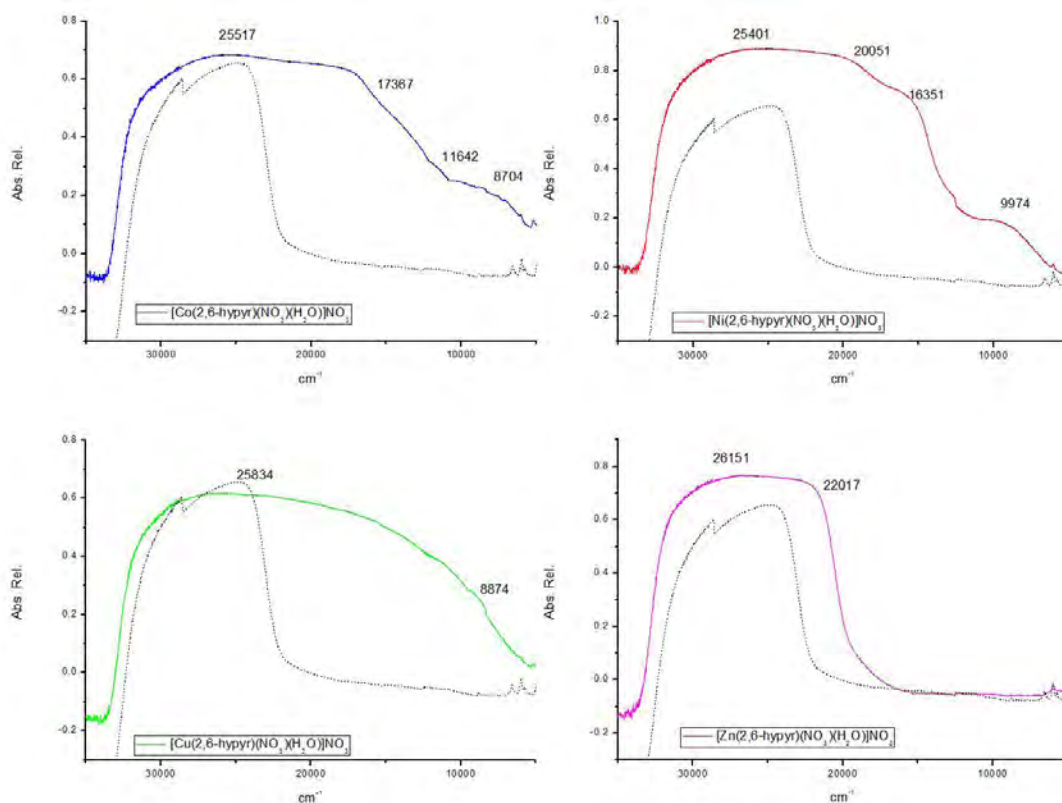


Figura 51. Espectros UV-Vis-NIR de los compuestos $[M(2,6\text{-hypyr})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$ y del ligante 2,6-hypyr, en línea punteada.

Con el fin de obtener más información sobre las características de los compuestos, se obtuvieron los espectros electrónicos en disolución, y aunque las

transferencias de carga ya no se observaron tan intensas, los espectros siguieron sin arrojar demasiada información sobre el desdoblamiento de los orbitales *d* de los metales, en los compuestos (Figura 52). Se muestran los espectros obtenidos a una concentración de 1×10^{-4} M debido a que a una concentración mayor se saturan.

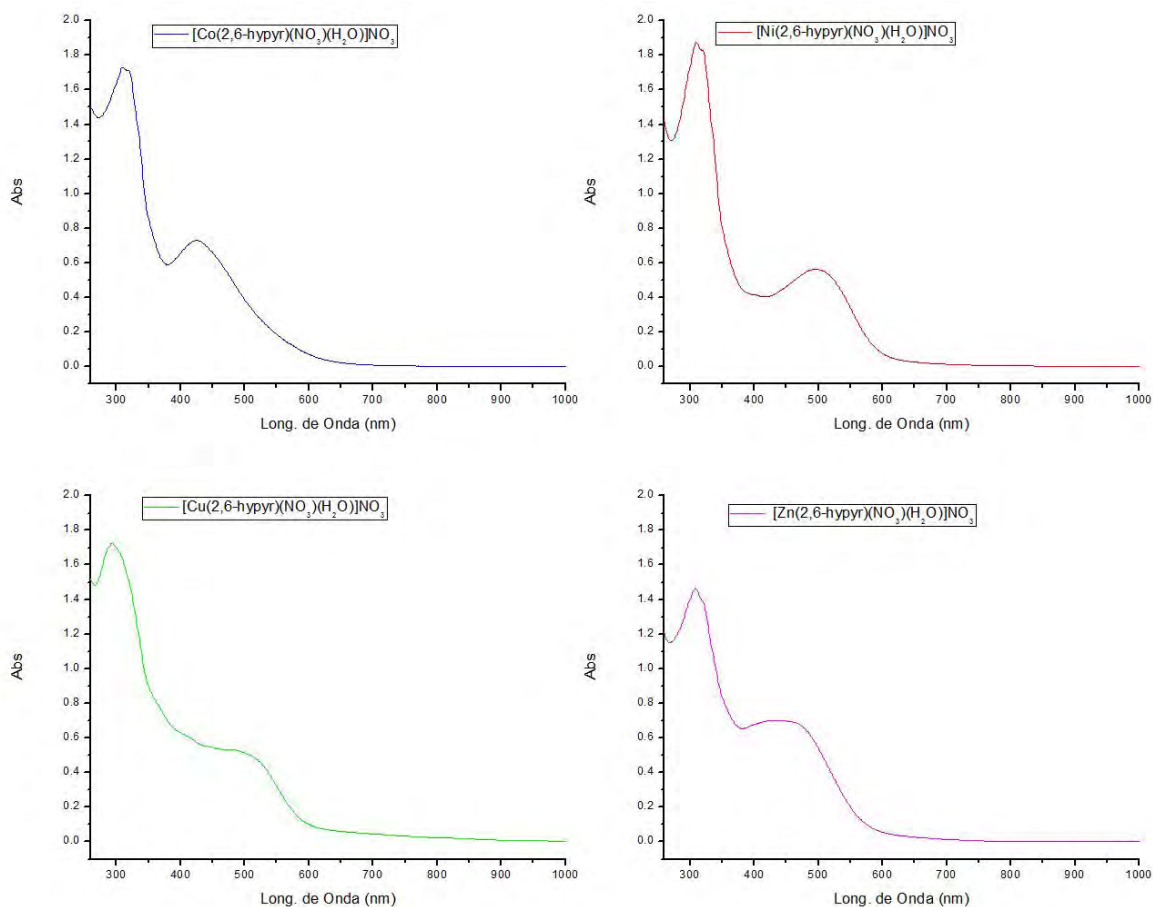


Figura 52. Espectros electrónicos en disolución de los compuestos $[M(2,6\text{-hypyr})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$. Obtenidos en CH_3CN y a una concentración de 1×10^{-4} M.

Las mediciones de la susceptibilidad magnética de los complejos indican que se trata de compuestos de alto spin, y en comparación con compuestos de los mismos metales en geometría octaédrica, todos los valores están dentro del

intervalo esperado. Los datos obtenidos también son similares a los valores registrados para compuestos heptacoordinados en la literatura especializada⁴⁷ (Tabla 16).

Tabla 16. Momento magnético de los compuestos $[M(2,6\text{-hypyr})(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3$.

Compuesto	μ_{ef} (MB)	Compuesto	μ_{ef} (MB)
Co	4.87	Cu	1.91
Ni	3.43	Zn	0

Se llevaron a cabo pruebas para determinar la conductividad de los compuestos, pero dada su solubilidad parcial en agua y otros disolventes comunes para esta prueba, los resultados no fueron concluyentes.

Reacciones con acetatos

De igual forma que partiendo de los nitratos de los metales correspondientes, con los acetatos de dichos metales fue posible aislar cuatro compuestos de coordinación. La presencia del ion acetato, una base débil, en el medio de reacción provocó la desprotonación de los grupos hidroxilo del ligante.

No fue posible obtener cristales para este grupo de compuestos por lo que no se cuenta con estudios de difracción de rayos X. Las propuestas sobre su estructura se basan en el comportamiento observado en los sistemas con el mismo ligante y nitrato como contraión y en los análisis llevados a cabo.

La fórmula general para estos compuestos es $[M(2,6\text{-hypyr}^*)(\text{H}_2\text{O})_m] \cdot n\text{H}_2\text{O}$, para cobalto, níquel y zinc, $m=2$ y para cobre, $m=1$. Se utiliza el asterisco (*) para

diferenciar el ligante normal del desprotonado. Con los resultados del análisis elemental, mostrados previamente en la sección experimental, se corrobora que las fórmulas propuestas son adecuadas.

De igual forma que en las secciones anteriores, se presenta junta la información de caracterización de los cuatro compuestos a fin de hacer más clara la propuesta de isoestructuralidad.

Los espectros de IR (Anexo A) permiten corroborar la coordinación del centro metálico al ligante así como la desprotonación de este último, con la desaparición de las vibraciones O-H típicas (alrededor de 3500 cm^{-1}).

Tabla 17. Asignación de las principales señales en el IR para el ligante 2,6-hypyr y los compuestos $[M(2,6\text{-hypyr}^*)(\text{H}_2\text{O})_m]$.

	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{C-H})$	$\nu(\text{C-H})$	$\nu(\text{C=N})$ <i>imino</i>	$\nu(\text{C=N})$ <i>piridina</i>	$(\text{C-H})_{\text{oop}}$ <i>fenilo</i>	$(\text{C-H})_{\text{oop}}$ <i>piridina</i>
2,6-hypyr	3403	3043	2981 2923 2498	1623 1585	1484	808	736
$[\text{Ni}(2,6\text{-hypyr}^*)(\text{H}_2\text{O})_2]$	---	3055	3001 2927 2585	1706 1585	1471	822	745
$[\text{Co}(2,6\text{-hypyr}^*)(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$	---	3058	2997 2927 2582	1585	1473	820	745
$[\text{Cu}(2,6\text{-hypyr}^*)(\text{H}_2\text{O})]$	---	3048	3003 2936 2594	1634 1606	1476	824	743
$[\text{Zn}(2,6\text{-hypyr}^*)(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2(\text{H}_2\text{O})$	---	3050	2926 2984 2590	1638 1606	1474	821	737

El análisis de espectroscopía UV-Vis-NIR no arroja demasiada información sobre la geometría de los compuestos. De igual forma que en el caso anterior, las

bandas de transferencia de carga, que comienzan antes de 20000 cm^{-1} , impiden observar el comportamiento de los electrones *d* del metal. En los espectros (Figura 53) de los compuestos de níquel, cobalto y cobre se pueden observar algunas transiciones electrónicas, y no es posible asignarlas claramente.

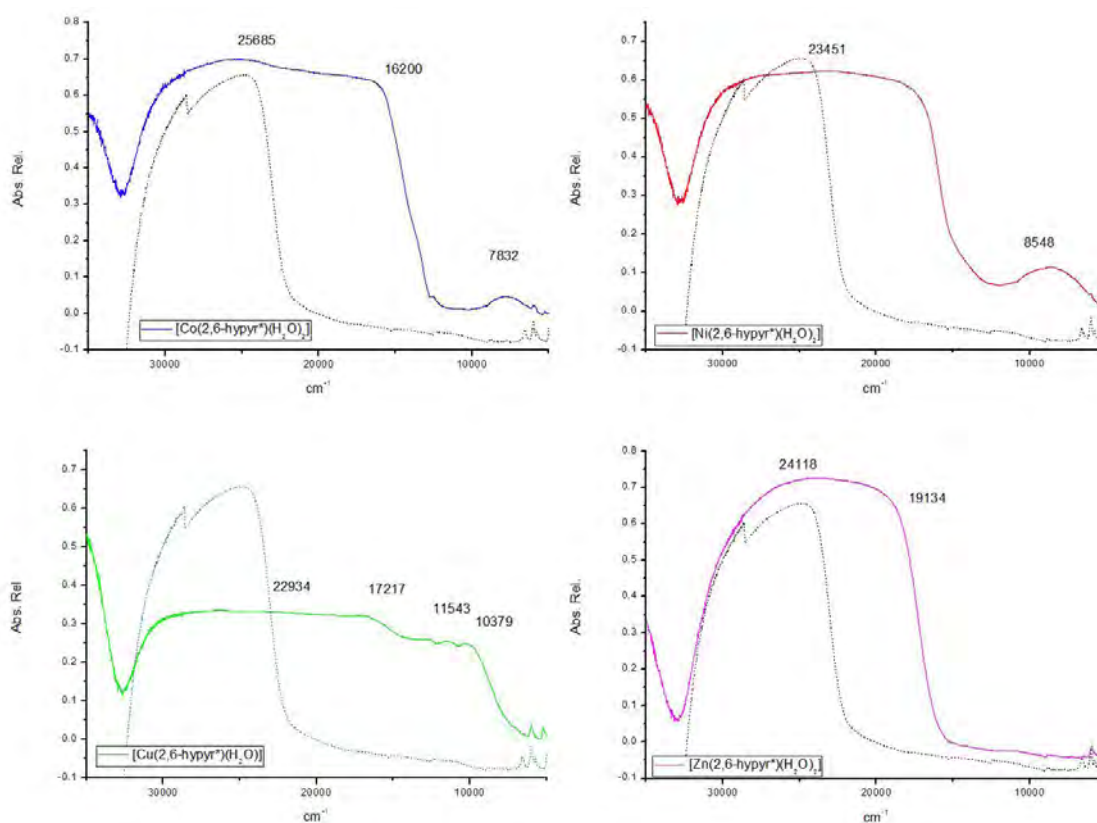


Figura 53. Espectros UV-Vis-NIR de los compuestos $[M(2,6\text{-hypyr}^*)(\text{H}_2\text{O})_m]$ y el ligante 2,6-hypyr en línea punteada.

Se realizó un análisis termogravimétrico a este grupo de compuestos para recopilar mayor información sobre su estructura y así poder realizar una propuesta estructural más fundamentada. Los resultados (Figura 54) indican que en todos los compuestos hay moléculas de agua dentro de la esfera de coordinación, y en algunos casos también hay moléculas de agua de hidratación. En este punto hay que aclarar que en el análisis del compuesto de cobre(II) se observan dos

moléculas de agua, pero una se encuentra fuera de la esfera de coordinación por lo que la fórmula propuesta para este compuesto es diferente a la de los otros tres.

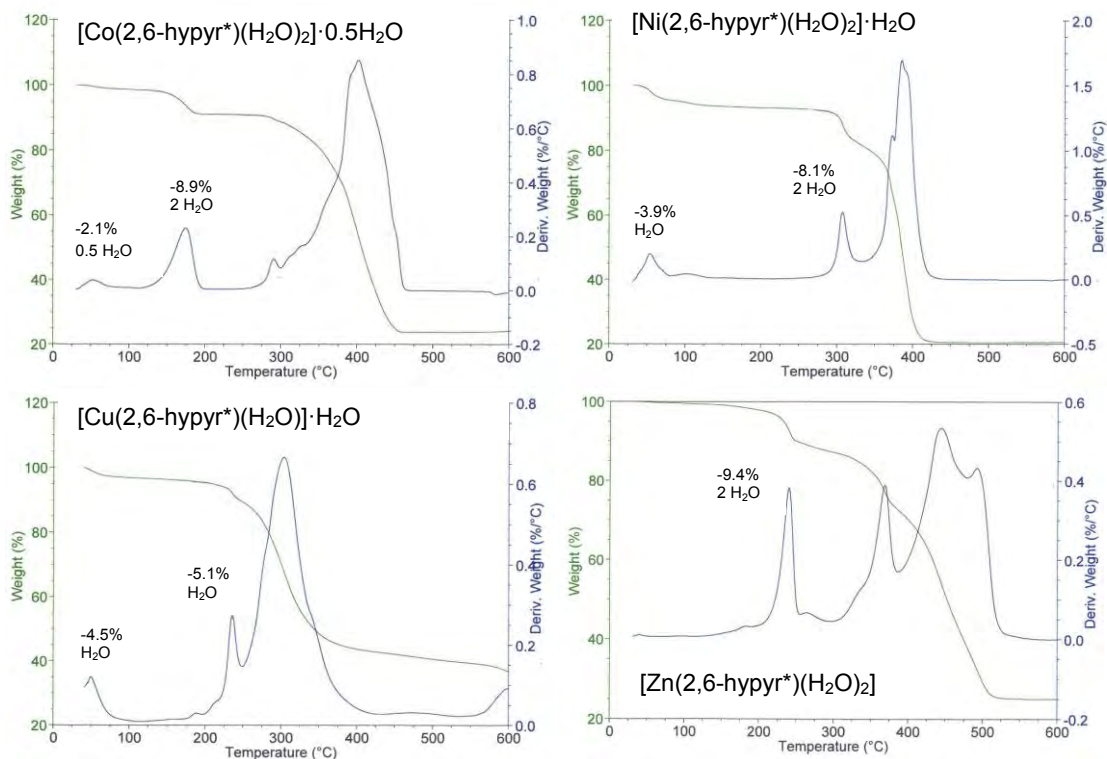
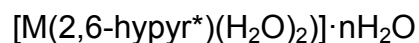


Figura 54. Termogramas de los compuestos $[M(2,6\text{-hypyr}^*)(\text{H}_2\text{O})_m] \cdot n\text{H}_2\text{O}$.

En la Tabla 18 se muestran los resultados de la medición del momento magnético de los compuestos:

Tabla 18. Momento magnético de los compuestos



Compuesto	μ_{ef} (MB)	Compuesto	μ_{ef} (MB)
Co	5.44	Cu	2.23
Ni	3.42	Zn	0

Los valores obtenidos son acordes a los reportados previamente para compuestos de este tipo, con los átomos metálicos en estado de oxidación $2+^{47}$.

La representación gráfica de la estructura propuesta para este grupo de compuestos se puede observar en las Figura 55.

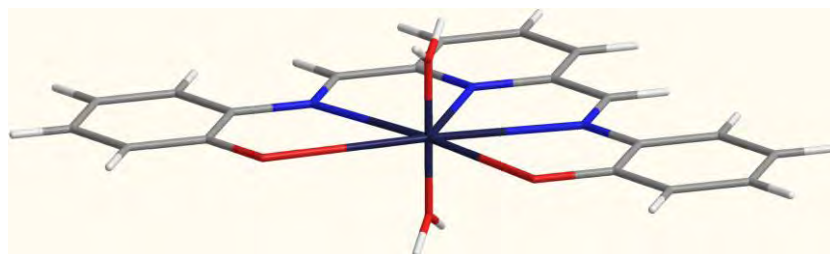


Figura 55. Estructura propuesta para los compuestos $[M(2,6\text{-hypyr}^*)(\text{H}_2\text{O})_2]$ donde $M=\text{Co}^{2+}$, Ni^{2+} o Zn^{2+} .

Si se comparan los resultados obtenidos al trabajar con este ligante y los obtenidos con 2,6-depyr, se puede observar que en ambos casos se aislaron compuestos heptacoordinados de cobalto(II), a pesar de la diferencia entre el número de átomos donadores de cada ligante. Este hallazgo confirma que la deslocalización electrónica de esta familia de ligantes parece ayudar a estabilizar geometrías poco comunes. No se puede hacer una comparación clara entre la fuerza de cada ligante ya que en los espectros electrónicos no es sencillo determinar el desdoblamiento que provocan.

Además de eso, no se encuentran diferencias significativas con respecto al comportamiento químico de los compuestos formados.

Compuestos con 2,6-dithypyr

El ligante fue caracterizado mediante análisis elemental, espectroscopía de infrarrojo y resonancia magnética nuclear. Los resultados de estas técnicas de análisis permiten confirmar la naturaleza y pureza del ligante. La evidencia espectroscópica importante en la caracterización de los compuestos de coordinación se muestra a continuación.

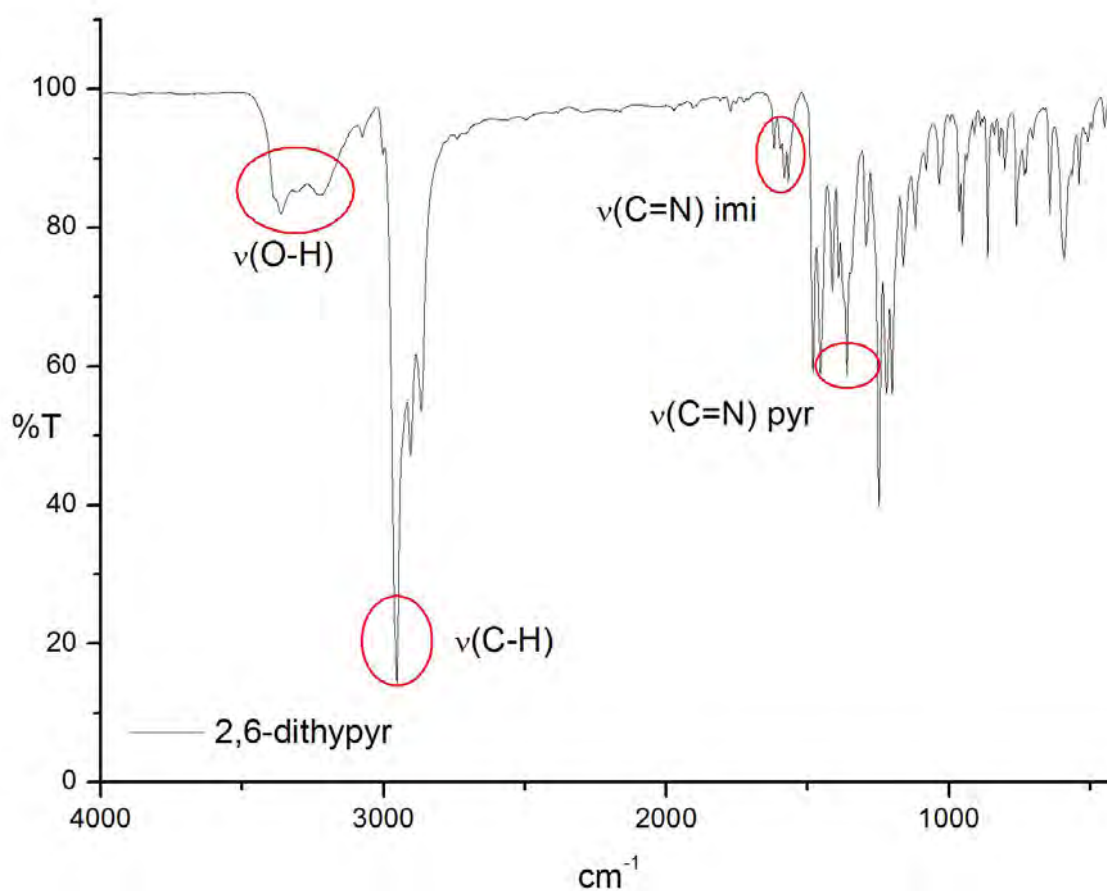


Figura 56. Espectro IR del ligante 2,6-dithypyr con las principales vibraciones etiquetadas.

El análisis elemental Exp(Calc) C: 77.25(77.59), N: 7.75(7.76), H: 8.60(8.74) concuerda con el esperado para el ligante sin impurezas.

No se realizaron las reacciones con cobre(II) y el ligante 2,6-dithypyr debido a que el cobre promueve reacciones de descomposición del ligante.

Para poder entender la discusión relativa a los compuestos de coordinación con el ligante 2,6-dithypyr es necesario discutir primero un resultado inesperado, obtenido durante la síntesis de compuestos de coordinación con dicho ligante. En la siguiente sección se aborda dicha discusión para posteriormente analizar la información relativa a los complejos.

Ciclación oxidativa

Mientras se estaba trabajando con el ligante 2,6-dithypyr y los acetatos metálicos, se observó que si el compuesto de coordinación formado con cobalto(II), de color morado intenso, no se aislaba inmediatamente, ocurría la ciclación oxidativa del ligante. El proceso observado fue que después de unas horas de finalizado el reflujo, la disolución del complejo cambiaba a un color café-verduzco y al pasar unos días fue posible aislar cristales incoloros, en forma de prisma. Con acetato de zinc(II) también se observó que ocurría esto, pero requirió más tiempo. Paralelamente, al trabajar en la recristalización del compuesto de nitrato de cobalto(II) y 2,6-dithypyr también se observó la presencia de los cristales prismáticos incoloros.

Mediante el estudio de los cristales por difracción de rayos X fue posible identificar el producto formado: una bis-benzoxazolpiridina (**bis-boxpy**). En la Figura 57 se puede observar el esquema de la reacción de ciclación.

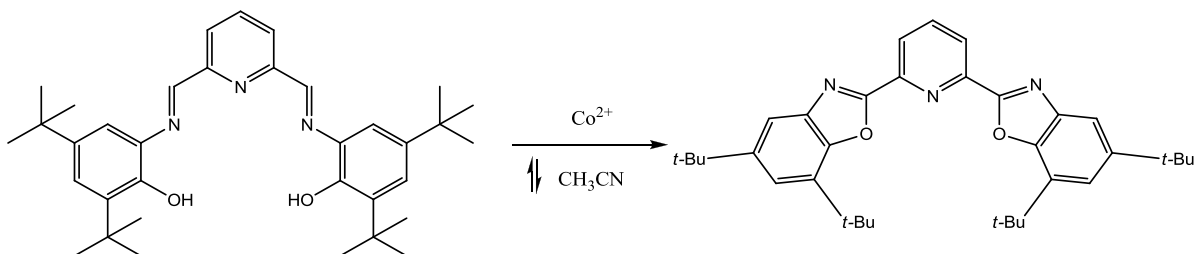


Figura 57. Esquema de la reacción de ciclación oxidativa del ligante 2,6-dithypr, catalizada por cobalto(II).

Al analizar los pasos que llevaron a aislar el compuesto bis-boxpy, se propone que la formación de un complejo heptacoordinado, así como la presencia de acetonitrilo como disolvente, son factores determinantes para la reacción de ciclación.

El producto de ciclación obtenido puede presentar tres diferentes confórmeros, que se muestran a continuación (Figura 58).

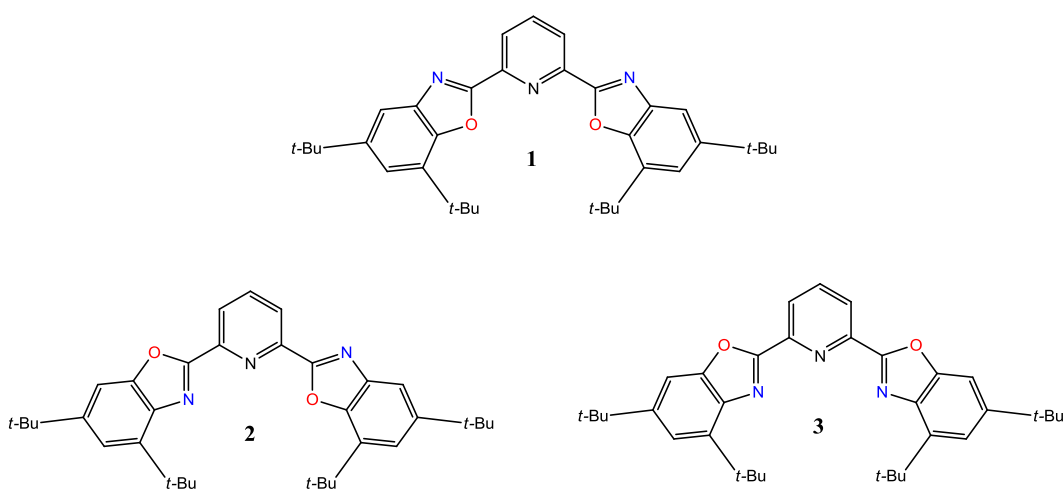


Figura 58. Posibles confórmeros del producto de ciclación oxidativa de 2,6-dithypr.

La difracción de rayos X de los cristales aislados arrojó la siguiente estructura (Figura 59) y las distancias y ángulos de enlace más relevantes se encuentran en la Tabla 19.

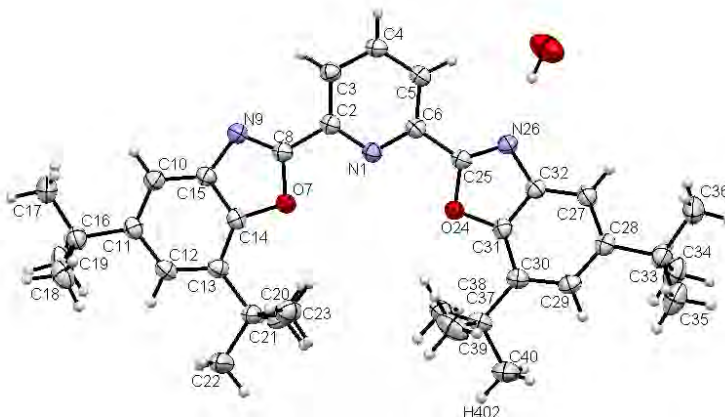


Figura 59. Diagrama ORTEP del compuesto bis-boxpy.

El conformero aislado en esta reacción es el **1**, como era de esperarse según los cálculos de las energías de estabilización³⁹. Si ambos nitrógenos, o un átomo de nitrógeno y uno de oxígeno se orientan hacia la cavidad, la estructura resultante es de mayor energía que la obtenida ya que los pares de electrones libres de los átomos de nitrógeno interactuarían entre sí. La única alternativa para que la estructura estabilizada fuera la **2** o la **3**, sería que el nitrógeno piridínico se hallara protonado, o se estableciera algún puente de hidrógeno con otra molécula³⁹.

Tabla 19. Distancias y ángulos de enlace seleccionados para bis-boxpy.

Átomos	Distancia (Å)	Átomos	Ángulo (°)
C2-N1	1.338	C2-N1-C6	117.0
C6-N1	1.337	N1-C2-C8	116.1
C2-C8	1.468	N1-C6-C25	116.1
C6-C25	1.467	C6-C25-N26	127.2
C8-N9	1.295	N9-C8-C2	127.7
C25-N26	1.295	C8-N9-C15	103.8
C8-O7	1.369	C8-O7-C14	103.7
C25-O24	1.370	C2-C8-O7	116.3
C15-N9	1.403	C6-C25-O24	117.2
C32-N26	1.401		
C14-O7	1.378		
C31-O24	1.382		

Cuando se analiza la estructura cristalina del compuesto obtenido, se puede observar que en la red se produce un arreglo dimérico (Figura 60), en el que dos moléculas de agua forman puentes de hidrógeno con dos moléculas de bis-boxpy, ya sea C-H...O (2.623 Å), O-H...O (2.426 Å) u O-H...N (1.965 Å); además, hay una interacción O-H... π (Figura 61).

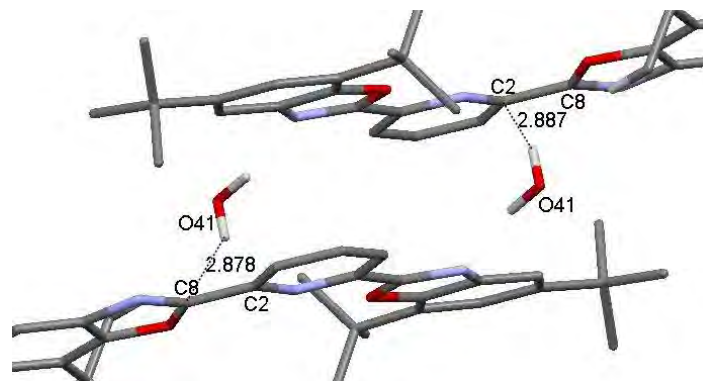


Figura 60. Interacción entre las moléculas de agua y los anillos aromáticos

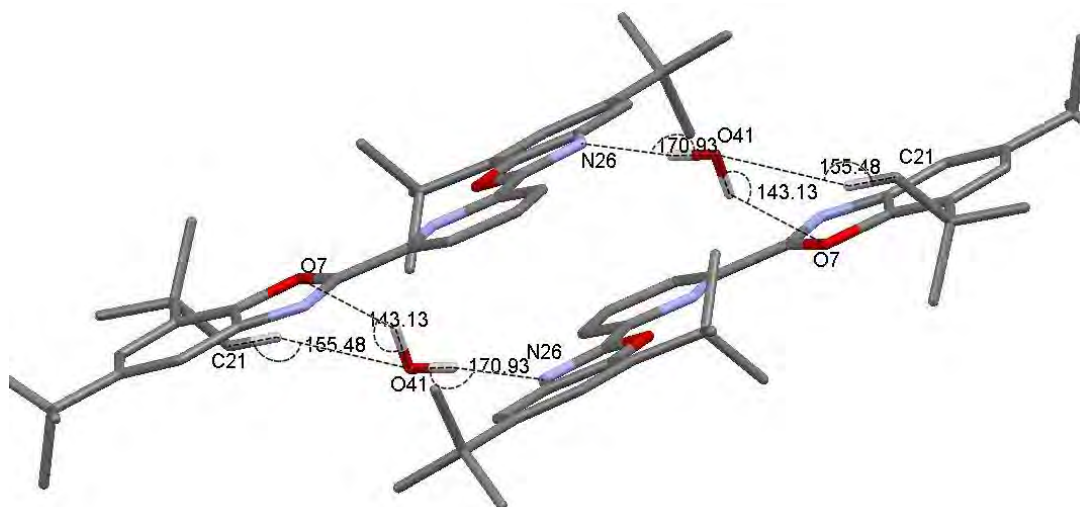


Figura 61. Arreglo dimérico estabilizado mediante puentes de hidrógeno, en la estructura cristalina de bis-boxpy.

Al comparar el espectro de infrarrojo de 2,6-dithypr con el de bis-boxpy se puede constatar que se llevó a cabo un cambio en la estructura de la molécula, ya que la forma de ambos espectros es diferente. La vibración O-H atribuida al sustituyente hidroxilo (alrededor de 3300 cm^{-1}) desaparece y en su lugar se observan dos señales finas, alrededor de 3500 cm^{-1} atribuibles a las moléculas de agua presentes en la red cristalina. Además, en el espectro de bis-boxpy se observan más señales que en el del ligante antes de ciclarse, y éstas son más finas (Figura 62, Tabla 20).

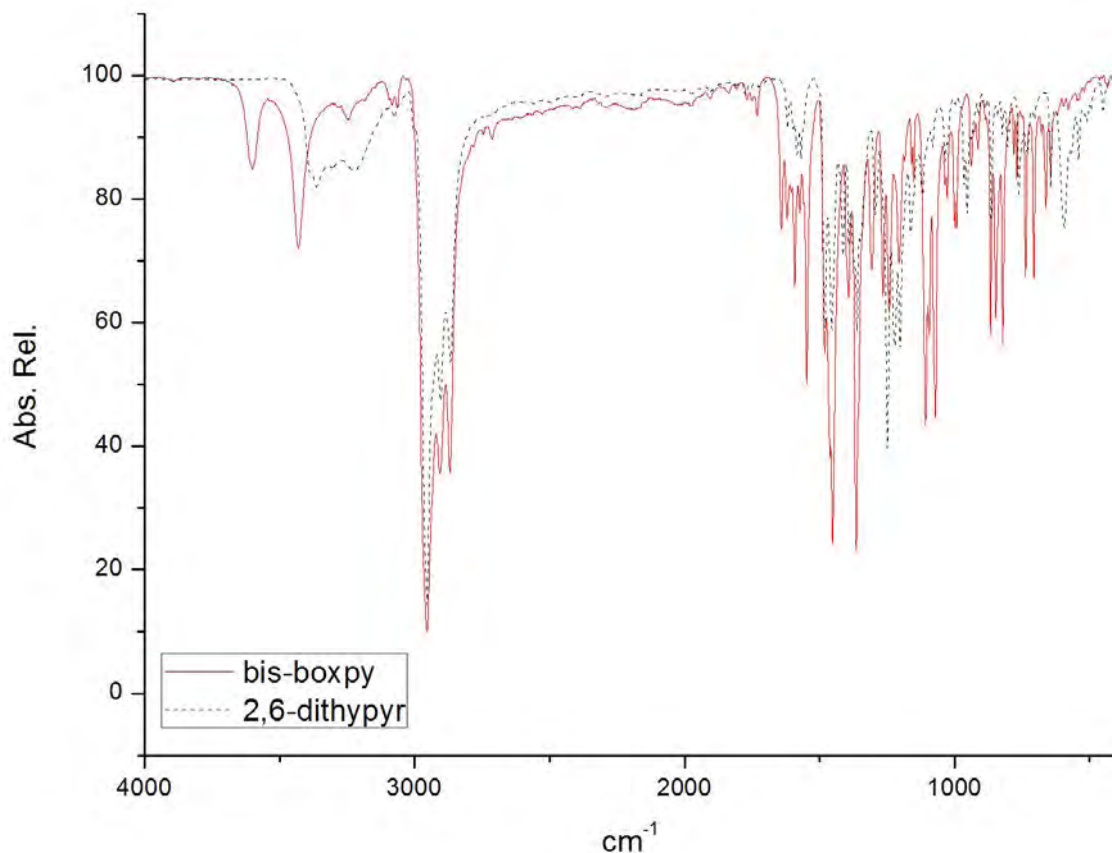


Figura 62. Espectros IR de 2,6-dithiopyr y el producto de la ciclación oxidativa de éste, bis-boxpy.

Tabla 20. Asignación de las principales señales de IR para 2,6-dithiopyr y bis-boxpy.

	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{C-H})$	$\nu(\text{C-H})$	$\nu(\text{C=N})$ imino	$\nu(\text{C=N})$ piridina	$\nu(\text{C-C})$	$\nu(\text{C-O-C})$	(C-H) piridina
2,6-dithiopyr	3364	3083	2953 2905 2867	1619, 1584	1455	1248 1035	---	761
Bis-boxpy	---	3083 3065	2954 2906 2869	1620 1547	1452	---	1264 1070	---

Los resultados del análisis de los parámetros de celda de los cristales aislados en las aguas madres de la reacción entre acetato de zinc(II) y 2,6-dithiopyr son

prácticamente idénticos a los obtenidos al utilizar la sal metálica de cobalto(II) (Tabla 21).

Tabla 21. Comparación entre los parámetros de celda de bis-boxpy aislado al utilizar zinc(II) y cobalto(II) como centros metálicos.

	Longitud de celda (Å)	Ángulos de celda (°)	Volumen de celda (Å ³)
Bis-boxpy (cat. Zn(II))	a 12.5050 b 14.4470 c 18.0180	$\alpha=\beta=\gamma=90$	3255.13
Bis-boxpy (cat. Co(II))	a 12.4448(3) b 14.3029(3) c 18.0372 (3)	α 90 β 90.5850(10) γ 90	3210

De forma paralela, cuando se trabajó con nitrato de zinc(II) y 2,6-dithypr fue posible aislar un producto cristalino, de color amarillo pálido. Los cristales pudieron ser estudiados mediante difracción y la estructura resuelta se muestra en la Figura 63. Los parámetros de celda y las distancias y ángulos de enlace relevantes se encuentran en las Tablas 22 y 23, respectivamente.

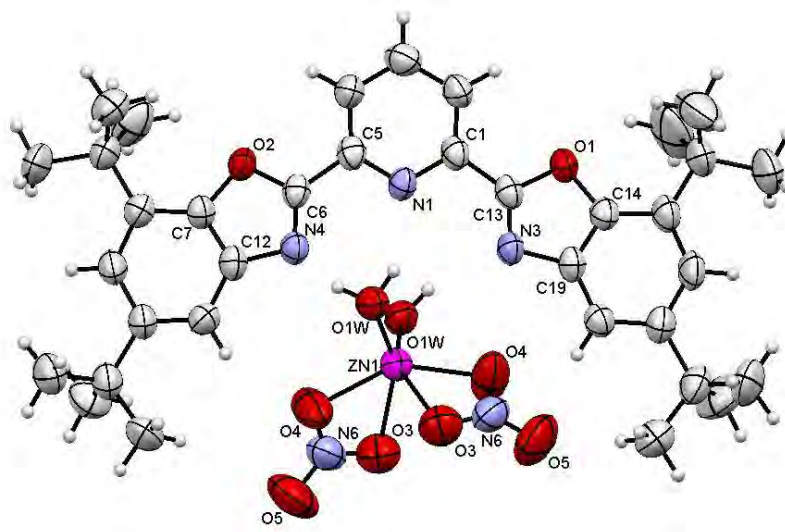


Figura 63. Diagrama ORTEP del compuesto $[Zn(NO_3)_2(H_2O)_2] \cdot [bis-boxpy]_2$.

Tabla 22. Parámetros de celda del compuesto $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot [\text{bis-boxpy}]_2$.

Grupo espacial	P 2 ₁ 2 ₁ 2
Tamaño de celda (Å)	a 18.9806(12)
	b 16.8840(9)
	c 11.1605(6)
Ángulos de celda (°)	$\alpha=\beta=\gamma= 90^\circ$
R	0.0645

Tabla 23. Distancias y ángulos de enlace seleccionados para $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot [\text{bis-boxpy}]_2$

Átomos	Distancia (Å)	Átomos	Ángulo (°)
C1-N1	1.3379	O1-C13-N3	115.91
C5-N1	1.3290	O2-C6-N4	116.21
C1-C13	1.4725	N1-C1-C13	113.55
C5-C6	1.4779	N1-C5-C6	113.58
C6-N4	1.2800	C1-C13-O1	116.48
C6-O2	1.3673	C5-C6-O2	117.42
C13-N3	1.2740	C1-N1-C5	117.91
C13-O1	1.3738	C5-C6-N4	126.32
Zn1-O3	2.2637	C1-C13-N3	127.45
Zn1-O4	2.0915	O1W-Zn1-O1Wa	103.90
Zn1-O1W	1.9749	O3-Zn1-O4	57.65
		O1W-Zn1-O4	92.78
		O3-Zn1-O3a	82.54
		O3-Zn1-O4a	94.41

La estructura encontrada tiene todos los nitrógenos orientados hacia la cavidad, a diferencia de cuando se aísla únicamente el producto orgánico. Esto se debe a que existen interacciones entre las moléculas de agua coordinadas al zinc y los nitrógenos de los anillos de benzoxazol, así como el del anillo piridínico (Figura 65).

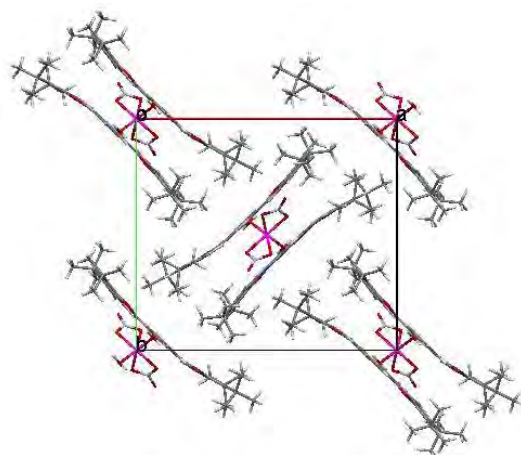


Figura 64. Celda del compuesto $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot [\text{bis-boxpy}]_2$, con $Z=2$.

Si estas interacciones no existieran, la estructura sería inestable, de acuerdo con estudios teóricos realizados³⁹. Los dos puentes entre el agua y los nitrógenos benzoxazólicos son de fuerza moderada y están muy bien direccionados. Entre el nitrógeno piridínico y la molécula de agua también hay interacción, pero es más débil. En la Figura 65 se pueden observar dichas interacciones y en la Tabla 24, pueden verse los ángulos y las distancias de enlace con mayor detalle.

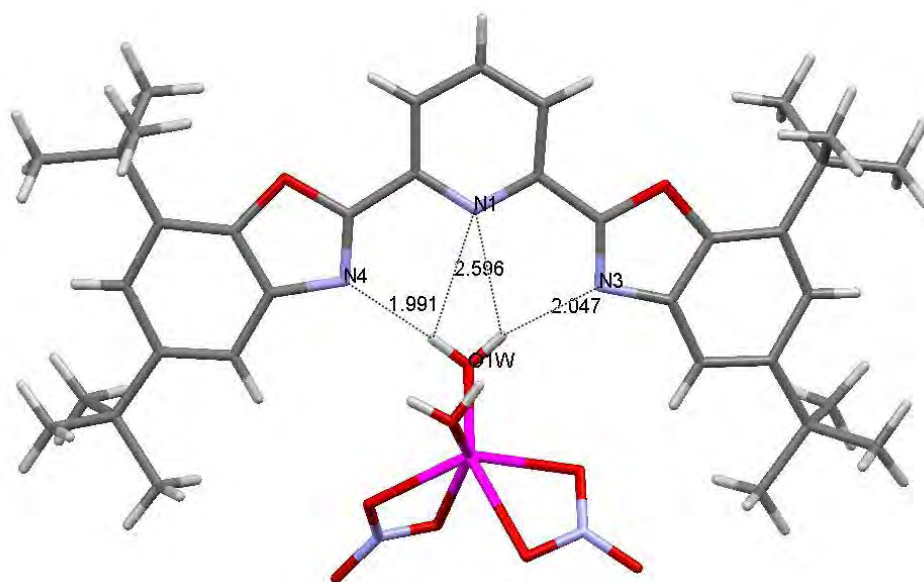


Figura 65. Puentes de hidrógeno en el compuesto $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot [\text{bis-boxpy}]_2$.

Ya que la estructura se terminó de refinar por simetría, los puentes de hidrógeno entre las dos diferentes moléculas de agua y bis-boxpy son equivalentes. Las distancias y ángulos de enlace observados son:

Tabla 24. Distancias para los puentes de hidrógeno de $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot[\text{bis-boxpy}]_2$.

Átomos	H---A (Å)	X---A (Å)	Ángulo (°)
O1W-H--N1	2.472(1)	3.009(2)	121.79
O1W-H--N1	2.596(1)		110.82
O1W-H--N3	2.046(1)	2.859(1)	159.10
O1W-H--N4	1.991(1)	2.845(1)	174.36

Al igual que cuando se aísla únicamente bis-boxpy, en este compuesto existe un arreglo dimérico en la molécula. Cada una de las moléculas de agua coordinadas al zinc interacciona con una molécula de bis-benzoxazol. Este arreglo genera a su vez una serie de interacciones de apilamiento π , que estabiliza la red cristalina.

El complejo de zinc (Figura 66) tiene una geometría octaédrica distorsionada, y debido al efecto quelato de los nitratos, una de las distancias apicales es más corta que la otra (Tabla 23). Los ángulos dentro de la esfera de coordinación se encuentran desviados de los 90° ideales, debido a la forma de coordinación de los nitratos.

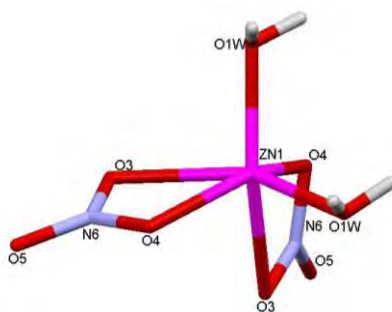


Figura 66. Vista parcial del compuesto $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot[\text{bis-boxpy}]_2$, donde se puede observar a detalle la esfera de coordinación alrededor del átomo metálico.

Al comparar las distancias y ángulos de enlace de bis-boxpy con las observadas en el cocrystal, existen algunas variaciones. Ya que la numeración de los átomos en estas moléculas no es igual, para la comparación se utilizará como referencia la numeración mostrada en la Figura 67, independientemente del conformero estabilizado en cada caso.

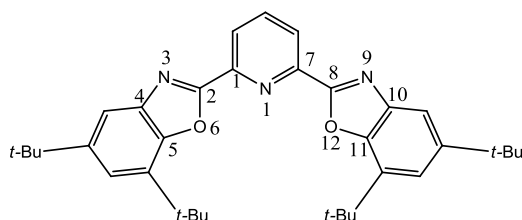


Figura 67. Numeración utilizada para comparar las estructura de bis-boxpy con la de $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot [\text{bis-boxpy}]_2$.

La distancia C7-N1 es ligeramente menor en el cocrystal que en bis-boxpy, mientras que la distancia C1-N1 es idéntica en ambos compuestos. Para el compuesto $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot [\text{bis-boxpy}]_2$ las distancias C1-C2, C7-C8, C5-O6 y C11-O12 son más grandes, mientras que las distancias C2-N3 y C8-N9 son más cortas. Algunos de los ángulos también se ven modificados al formarse los puentes de hidrógeno con el complejo de zinc; el ángulo C1-N1-C7 es más amplio y los ángulos C1-C2-N3 y C7-C8-N9 se cierran. Los cambios observados son congruentes con la presencia de los puentes de hidrógeno.

En el arreglo dimérico, las moléculas de bis-boxpy interactúan entre sí mediante apilamiento π - π , mostrado en las Figuras 68, 69 y 70.

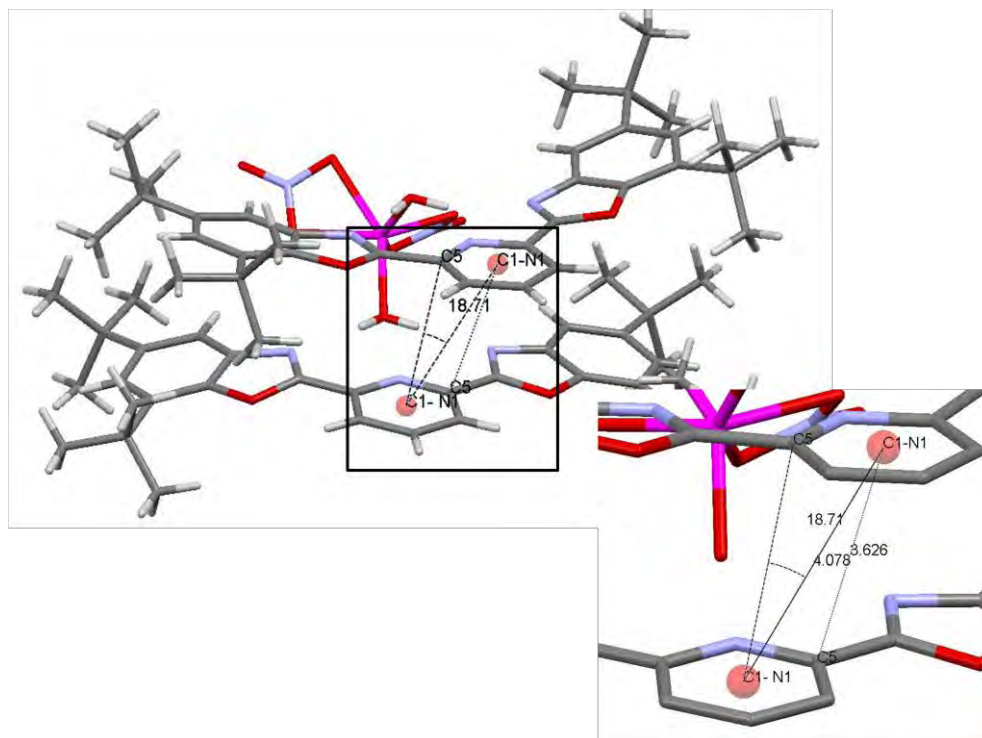


Figura 68. Interacción entre los dos anillos piridínicos de bis-boxpy.

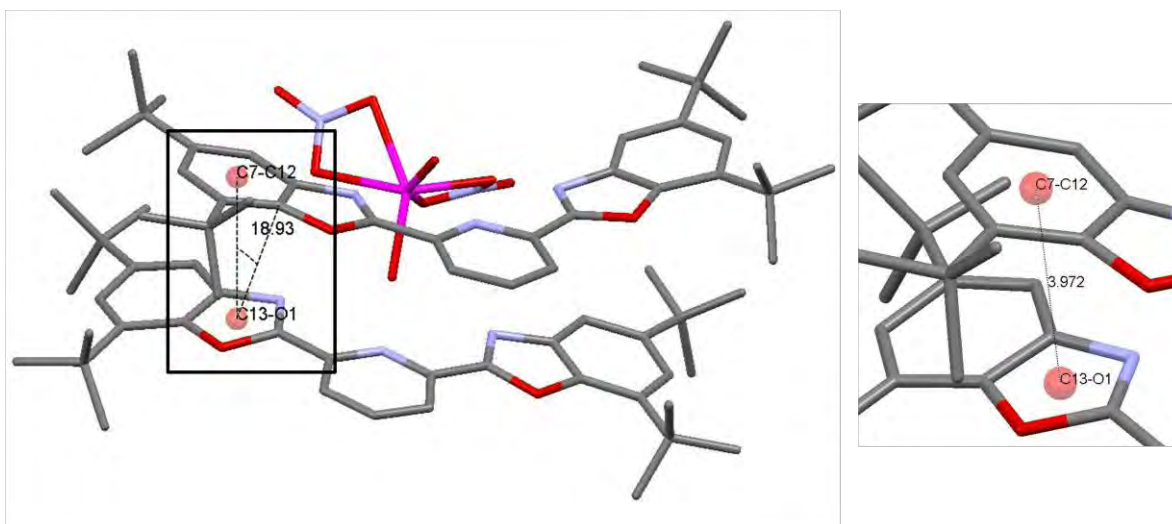


Figura 69. Interacción entre los anillos benzoxazólicos de bis-boxpy.

Además, también se puede observar una interacción σ - π entre uno de los carbonos terminales de un sustituyente *ter*-butilo y uno de los anillos benzoxazólicos (Figura 71). Debido a que las moléculas de bis-boxpy se apilan en forma desfasada, esta interacción no ocurre en ambos lados de la molécula.

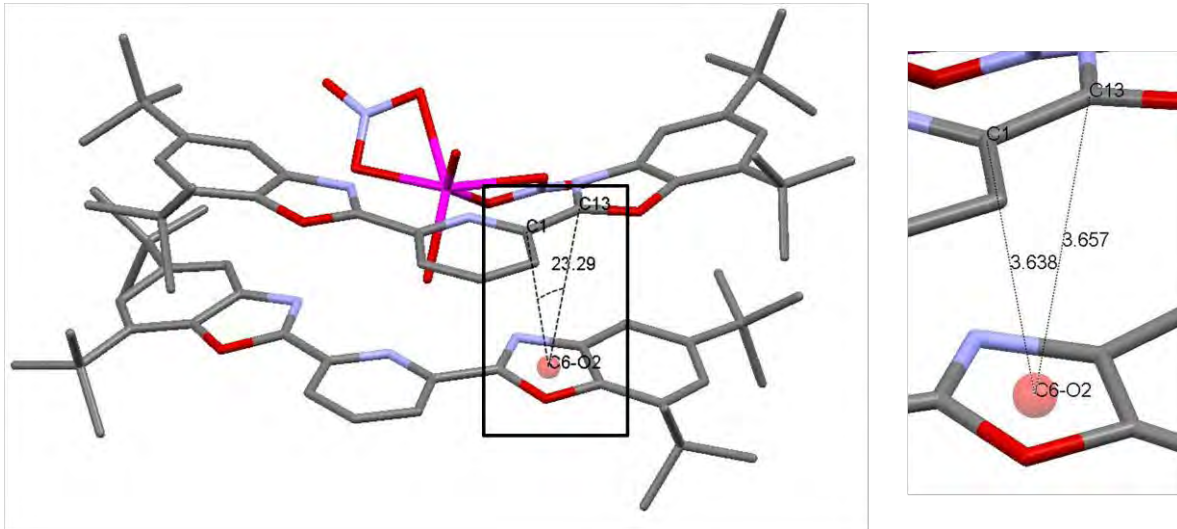


Figura 70. Interacción entre un anillo benzoxazólico y los anillos benzoxazólico y piridínico de otra unidad de bis-boxpy.

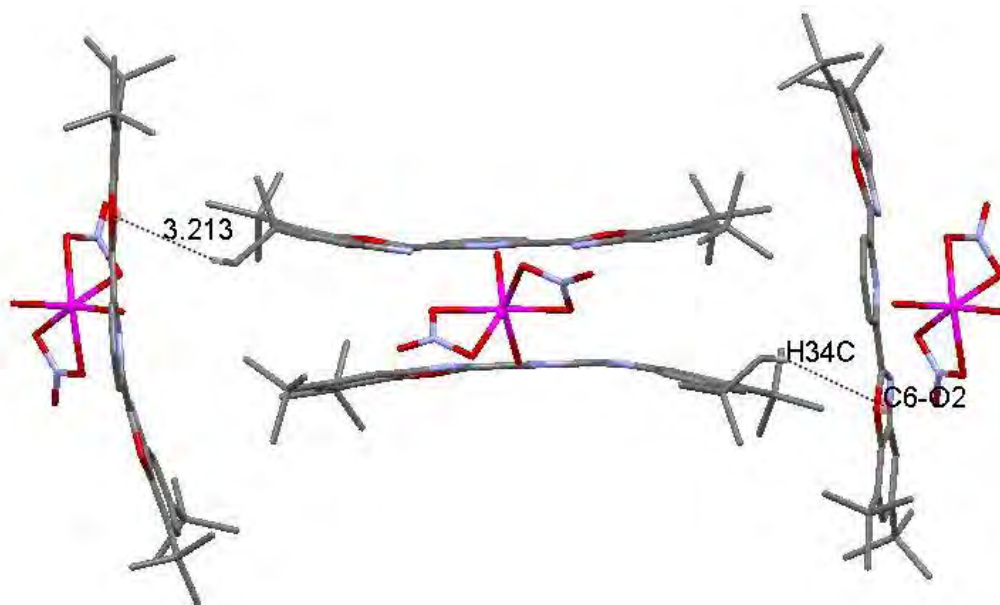


Figura 71. Interacción H- π en la red cristalina de $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot [\text{bis-boxpy}]_2$

La formación de puentes de hidrógeno con las moléculas de agua coordinadas al zinc fuerza a las moléculas de bis-boxpy a estar juntas, pero el impedimento estérico inherente a los *ter*-butilos provoca una deformación en la planaridad de dichas moléculas, que se puede observar en la Figura 71. También existe un

arreglo supramolecular, en el que cada zinc interacciona con cuatro moléculas de bis-boxpy (Figuras 72 y 73).

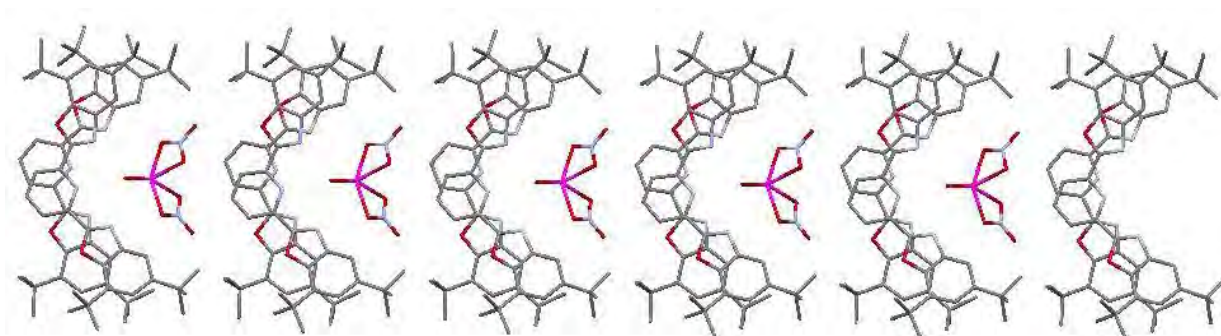


Figura 72. Arreglo supramolecular en el compuesto $[Zn(NO_3)_2(H_2O)_2] \cdot [bis\text{-}boxpy]_2$. Vista parcial desde el eje b.

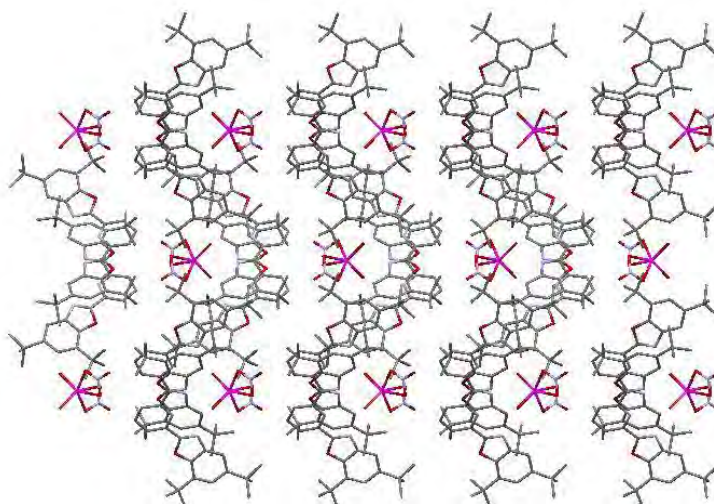


Figura 73 Arreglo supramolecular en el compuesto $[Zn(NO_3)_2(H_2O)_2] \cdot [bis\text{-}boxpy]_2$. Vista desde el eje b.

Al comparar los espectros de infrarrojo del compuesto $[Zn(NO_3)_2(H_2O)_2] \cdot [bis\text{-}boxpy]_2$ con el de bis-boxpy solo, se observan algunas diferencias. Aparecen las señales características de nitrato, se observa también la vibración O-H debida a las moléculas de agua coordinadas al zinc y también es posible asignar algunas

de las vibraciones características de bis-boxpy, aunque desplazadas a mayor energía (Figura 74, Tabla 25).

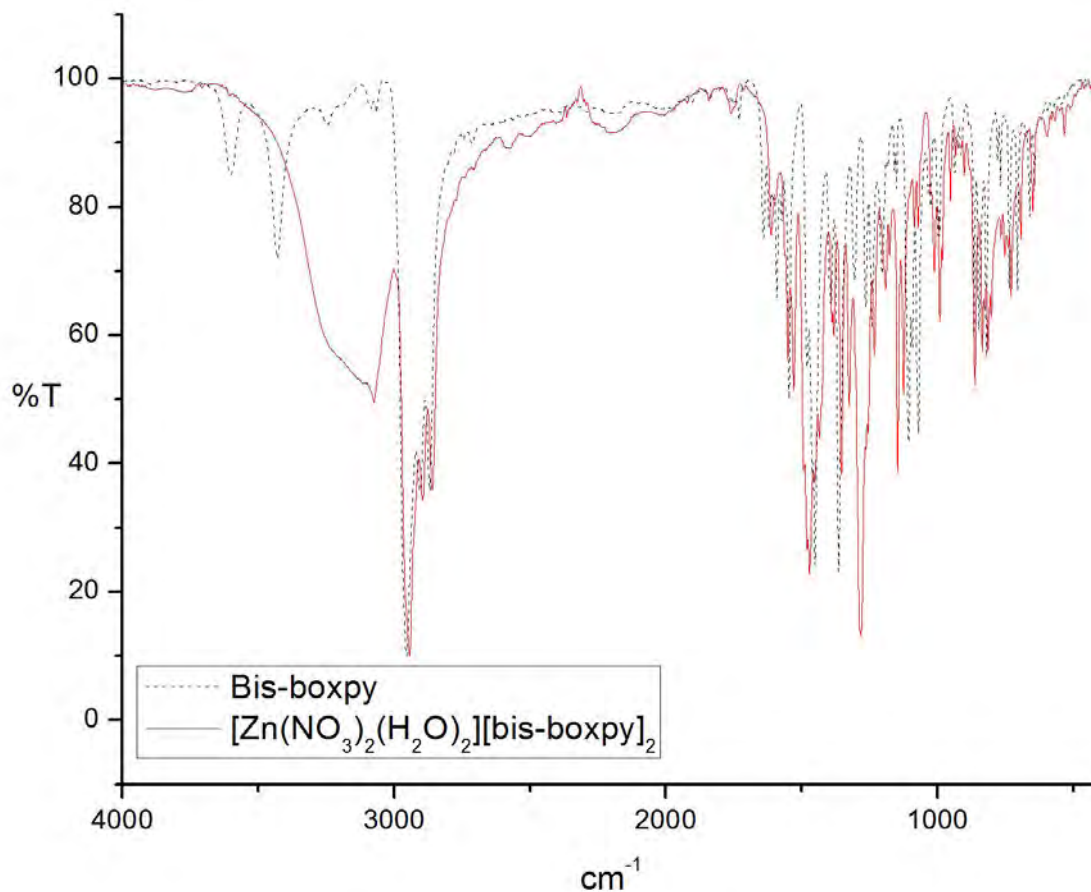


Figura 74. Espectros IR del ligante bis-boxpy y el cocrystal de Zn.

Tabla 25. Asignación de las principales vibraciones de IR de bis-boxpy y $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2][\text{bis-boxpy}]_2$.

	$\nu(\text{C-H})$ <i>box</i>	$\nu(\text{C-H})$	$\nu(\text{C=N})$ <i>imino</i>	$\nu(\text{C=N})$ <i>piridina</i>	$\nu(\text{C=C})$	$\nu(\text{NO}_3)$	$\nu(\text{C-O-C})$	(C-H) <i>piridina</i>
Bis-boxpy	3083 3065	2954 2906 2869	1620 1547	1452	1364	---	1264 1070	706
$[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2][\text{bis-boxpy}]_2$	3086	2955 2907 2870	1624 1562	1463	1365	1483 1292	1267 1083	705

Las señales de infrarrojo asignadas al nitrato corresponden con las esperadas para un nitrato coordinado de forma bidentada a un átomo de zinc ⁴⁹.

El estudio de la reacción de ciclación observada es de sumo interés debido a que el producto formado pertenece a la familia de los benzoxazoles, moléculas orgánicas heterocíclicas que son precursores o principios activos de una gran cantidad de moléculas con actividad biológica⁵⁰. Además, los métodos de obtención de benzoxazoles generalmente implican la utilización de catalizadores tóxicos⁵¹ o condiciones de reacción extremas⁵², con el elevado costo que ello implica.

Reacciones con nitratos

Fueron aislados y caracterizados tres compuestos de coordinación. Se logró obtener cristales óptimos para difracción por rayos X del compuesto de nitrato de cobalto(II) y 2,6-dithypr. Los resultados obtenidos muestran que el compuesto obtenido se encuentra coordinado a bis-boxpy en vez de a 2,6-dithypr. Además de los cristales del compuesto de coordinación, en la misma disolución se aislaron cristales incoloros. El estudio por difracción de rayos X mostró que se trataba del ligante bis-boxpy sin coordinarse al cobalto(II).

Con base en la información obtenida de los cristales del complejo de cobalto(II), el análisis elemental y el espectro infrarrojo de los compuestos se generaliza la fórmula a $[M(\text{bis-boxpy})(\text{H}_2\text{O})_3](\text{NO}_3)_2 \cdot m\text{H}_2\text{O} \cdot n\text{CH}_3\text{CN}$.

No fue posible refinar por completo la estructura cristalina, pero se muestran los resultados obtenidos (Figura 75, Tabla 27). El compuesto de cobalto(II) estudiado es hexacoordinado, con una geometría octaédrica distorsionada. Los tres átomos de nitrógeno del ligante se coordinan al centro metálico, pero debido a la rigidez del esqueleto del ligante los ángulos de enlace se desvían de los 90° ideales (Tabla 26). Tres moléculas de agua completan la esfera de coordinación, y los iones nitrato se ubican fuera de ella, así como dos moléculas de acetonitrilo de hidratación. El hallazgo de este compuesto es importante debido a que sirve para tratar de elucidar el mecanismo por el cual ocurre la reacción de ciclación oxidativa.

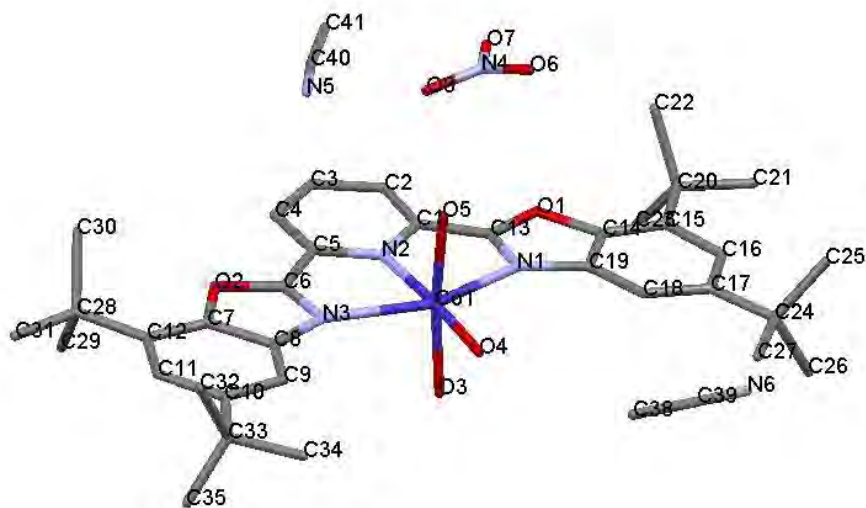
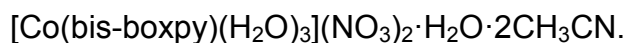


Figura 75. Estructura cristalina del compuesto $[\text{Co}(\text{bis-boxpy})(\text{H}_2\text{O})_3](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$. Los átomos de hidrógeno se omiten para mayor claridad.

Tabla 26. Parámetros de celda del compuesto



Grupo espacial	P ₋₁
Tamaño de celda (Å)	a= 7.111
	b= 17.741
	c= 19.577
Ángulos de celda (°)	α= 89.53
	β= 88.99
	γ= 81.34
R	ND

Los nitratos y las moléculas de acetonitrilo participan en la red cristalina mediante la formación de puentes de hidrógeno débiles (Figura 76). Ya que la estructura no se pudo refinar completamente, únicamente se muestran las distancias X--A y no se toma en cuenta el ángulo con los protones ya que éstos fueron colocados.

Tabla 27. Distancias y ángulos de enlace relevantes para el compuesto $[\text{Co}(\text{bis-boxpy})(\text{H}_2\text{O})_3](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$.

Átomos	Distancia (Å)	Átomos	Ángulo (°)
Co1-N1	2.214(9)	N3-Co1-N1	150.1(3)
Co1-N2	2.101(8)	O3-Co1-N1	89.0(4)
Co1-N3	2.240(9)	O3-Co1-N2	94.2(4)
Co1-O3	1.920(1)	O3-Co1-N3	91.2(4)
Co1-O4	2.028(8)	O3-Co1-O4	86.0(4)
Co1-O5	1.970(1)	O4-Co1-O5	87.7(4)
C5-N2	1.330(1)	N1-Co1-N2	74.9(3)
C6-N3	1.300(1)	N2-Co1-N3	75.2(3)
C6-O2	1.350(1)	N1-Co1-N3	150.1(3)
		O3-Co1-O5	172.4(4)

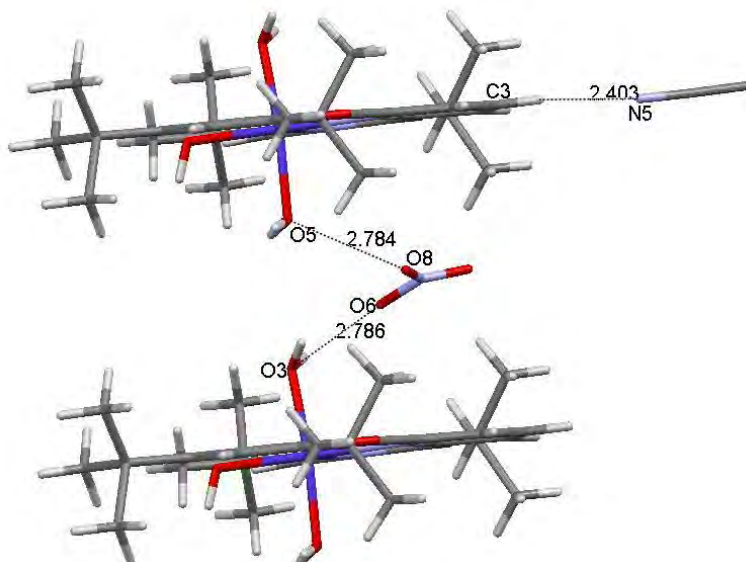


Figura 76. Puentes de hidrógeno en el compuesto [Co(bis-boxpy)(H₂O)₃](NO₃)₂·H₂O·2CH₃CN.

Los espectros de infrarrojo se encuentran en el Anexo A. Se puede constatar la coordinación con el desplazamiento de la señales en la tabla correspondiente a la asignación de las bandas (Tabla 28). En este caso los espectros de los compuestos se comparan con el del ligante ciclado (bis-boxpy) y en la tabla también se muestran las que corresponden al ligante antes de sufrir la ciclación, únicamente como referencia.

Tabla 28. Asignación de las principales señales IR del ligante 2,6-dithypr, el ligante bis-boxpy y los compuestos $[M(\text{bis-boxpy})(\text{H}_2\text{O})_3](\text{NO}_3)_2$.

	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{C-H})$	$\nu(\text{C-H})$	$\nu(\text{C=N})$ <i>imino</i>	$\nu(\text{C=N})$ <i>piridina</i>	$\nu(\text{NO}_3)$	$\nu(\text{C-O-C})$	(C-H) <i>fenilo</i>
2,6-diyhpyr	3364	3075	2953 2905 2867	1619 1584	1455	---	---	822
Bis-boxpy	---	3083 3065	2954 2906 2896	1620 1592	1460	---	1264 1070	820
$[\text{Co}(\text{bis-boxpy})(\text{H}_2\text{O})_3](\text{NO}_3)_2$	3262	3087	2956 2908 2871	1631	1461	1303	1269 1078	822
$[\text{Ni}(\text{bis-boxpy})(\text{H}_2\text{O})_3](\text{NO}_3)_2$	3423	---	2955 2907 2869	1623 1592	1481	1305	1264 1070	821
$[\text{Zn}(\text{bis-boxpy})(\text{H}_2\text{O})_3](\text{NO}_3)_2$	3351	3084	2955 2907 2867	1627	1459	1295	1092	823

La vibración C-O-C, característica del benzoxazol, se asigna de acuerdo con resultados de trabajos realizados con compuestos de esa familia⁵³. Aunque en el espectro del ligante 2,6-dithypr también se pueden observar señales en la zona característica de la vibración en cuestión, la intensidad y la forma permiten distinguir la banda en cuestión.

Con respecto a las vibraciones O-H, en el nuevo ligante no están presentes pero en los compuestos de coordinación sí. Las señales observadas son muy anchas e intensas, lo que puede deberse a humedad en las muestras, y además, en los compuestos hay moléculas de agua coordinadas al centro metálico.

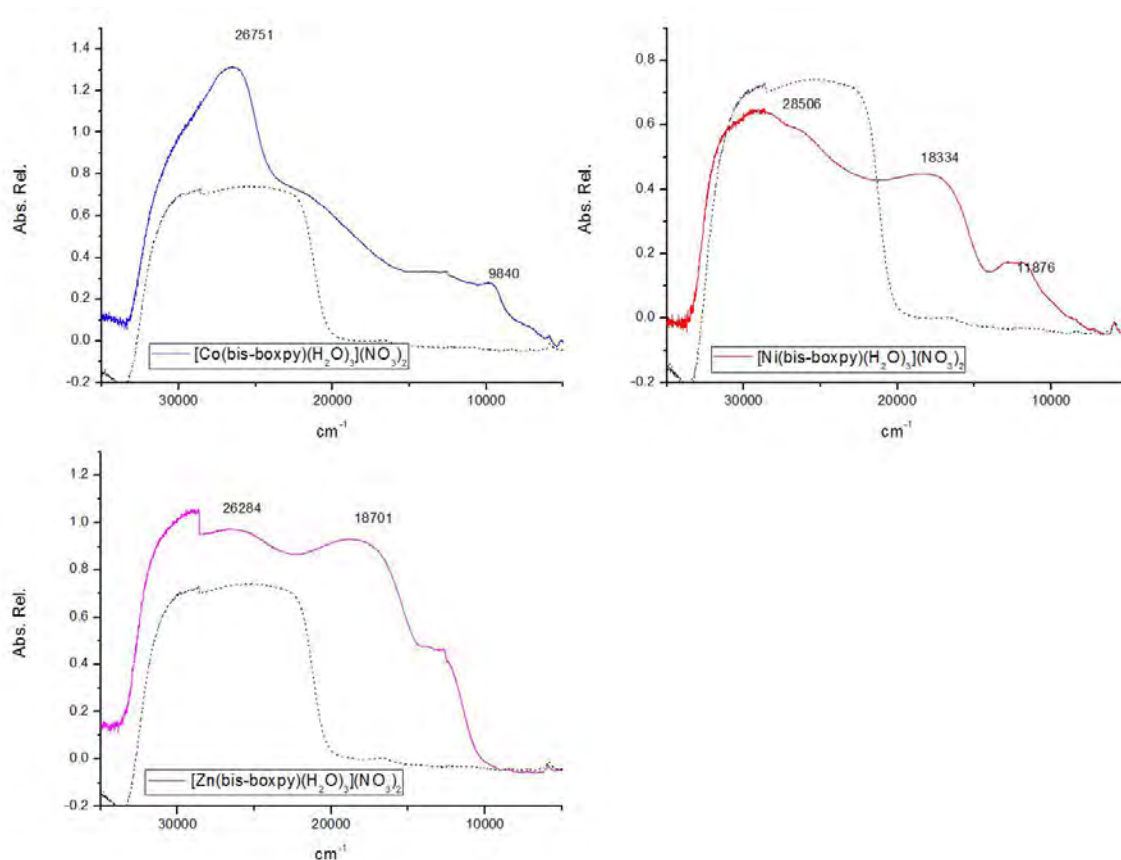


Figura 77. Espectros UV-Vis-NIR de los compuestos $[M(\text{bis-boxpy})(\text{H}_2\text{O})_3](\text{NO}_3)_2$ y el ligante 2,6-dithiopyr, en línea punteada.

En los espectros electrónicos (Figura 77) se observa una banda de transferencia de carga más intensa que en los otros grupos de compuestos, que además opaca las bandas correspondientes a las transiciones $d-d$. Esto confirma que la sustitución con *ter*-butilos aumenta la deslocalización electrónica del sistema. En el espectro del compuesto de zinc(II) se puede observar un desdoblamiento poco usual en la banda correspondiente a la transferencia de carga. En los otros dos espectros se alcanza a observar una primera banda correspondiente a una transición $d-d$ cuyo valor se encuentra dentro de la región esperada para transiciones en compuestos octaédricos. Además, en el espectro del compuesto de níquel(II) también se observa la segunda transición esperada, aunque la

tercera se encuentra traslapada con la transferencia de carga. Para el caso del espectro del compuesto de cobalto únicamente se observa un hombro en la región correspondiente a la segunda y tercera transición permitida. A pesar de que la banda correspondiente a ν_1 en el compuesto de níquel no está muy bien definida, su ubicación indica que el ligante bis-boxpy produce un desdoblamiento del campo cristalino muy grande.

Los momentos magnéticos de los compuestos de cobalto(II) (7.79 MB) y de níquel(II) (4.02 MB) se encuentran por encima del intervalo esperado, y los estudios realizados hasta ahora no permiten identificar la razón.

Reacciones con acetatos

Se aislaron tres compuestos de coordinación. Nuevamente se observó que los iones acetato provocan la desprotonación de los hidroxilos del ligante. No fue posible obtener cristales para realizar los estudios de difracción de rayos X. La fórmula general propuesta, a partir del análisis elemental y los espectros de infrarrojo (Anexo A) es $[M(2,6\text{-dithypyr}^*)(\text{H}_2\text{O})_2]$.

La asignación de las principales señales en el infrarrojo se muestra en la Tabla 29.

Tabla 29. Asignación de las principales vibraciones en el IR del ligante 2,6-dithypyr y los compuestos $[M(2,6\text{-dithypyr}^*)(H_2O)_2]$

	$\nu(O-H)$	$\nu(C-H)$	$\nu(C=N)$ <i>imino</i>	$\nu(C=N)$ <i>piridina</i>	$\nu(C-C)$	$\rho(CH_3)$	$\nu(C-H)_{oop}$ <i>piridina</i>
2,6-dithypyr	3364	2953 2905 2867	1619 1584	1455	1248	1035	761
$[Ni(2,6\text{-dithypyr}^*)(H_2O)_2]$	3312	2953 2904 2866	1652 1594	1457	1260	1023	783
$[Co(2,6\text{-dithypyr}^*)(H_2O)_2]$	3233	2955 2906 2860	1619 1595	1450	1263	1034	768
$[Zn(2,6\text{-dithypyr}^*)(H_2O)_2]$	3351	2955, 2907 2868	1600	1457	1248	1024	762

Como se puede observar en los espectros (Anexo A), y a diferencia de lo ocurrido con los compuestos análogos con el ligante 2,6-hypyr, la banda correspondiente a la vibración O-H no desaparece, pero se ve modificada. El ancho de las señales en los espectros de los compuestos es menor al de la señal del ligante, lo que indica que se trata de la vibración debida a las aguas coordinadas al centro metálico. Es posible que en este grupo de compuestos la señal no se encuentre tan opacada como en los compuestos análogos con 2,6-hypyr debido a la intensidad relativa de las demás señales.

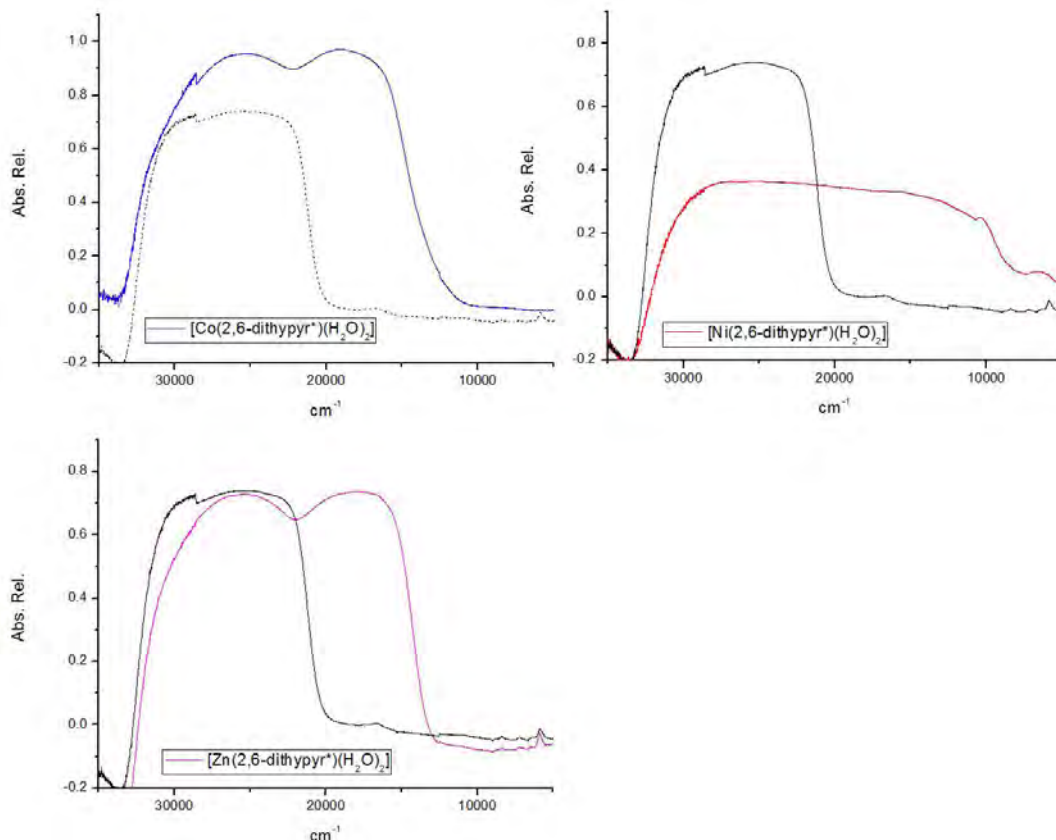


Figura 78. Espectros electrónicos de los compuestos $[M(2,6\text{-dithiopyr}^*)(H_2O)_2]$ y el ligante, en línea punteada.

En los espectros electrónicos (Figura 78) se puede observar que, como se esperaba, la adición de los sustituyentes ter-butilo al sistema incrementa notoriamente la deslocalización electrónica. Al igual que en el grupo de compuestos anterior, la banda asignada a la transferencia de carga se encuentra desdoblada y es tan intensa que opaca las transiciones electrónicas características de los átomos metálicos.

En la Tabla 30 se muestra el resultado de la medición de susceptibilidad magnética de los compuestos de níquel(II) y zinc(II).

Tabla 30. Momento magnético de los compuestos $[M(2,6\text{-dithypyr}^*)(\text{H}_2\text{O})_2]$

Compuesto	μ_{ef} (MB)
Ni	3.42
Zn	0

No se midió el momento magnético del compuesto de cobalto ya que la mayor parte de éste se utilizó para otros estudios y posteriormente no fue posible sintetizar más por falta de ligante. Los momentos magnéticos de los otros dos compuestos se encuentran dentro del intervalo esperado, y son muy similares a los observados en los otros grupos de compuestos aquí informados.

Los resultados obtenidos al trabajar con este ligante difieren de los obtenidos con 2,6-hypyr. Debido a su similitud estructural se esperaba que su reactividad fuera equivalente pero la reactividad de este ligante frente a nitratos metálicos es diferente, así como la estabilidad en disolución de todos los compuestos a partir de 2,6-dithypyr. La adición de los sustituyentes hidrocarbonados le otorga a la molécula una reactividad inesperada, provocando que los compuestos de coordinación formados inicialmente se descompongan, para dar paso a la ciclación oxidativa del ligante. Esto, posteriormente, provoca la formación de compuestos octaédricos en lugar de los heptacoordinados observados con el segundo ligante.

Si se comparan los espectros electrónicos de los compuestos obtenidos, su forma es sustancialmente diferente, no sólo debido a la geometría de los compuestos. Se atribuye la forma de la banda de transferencia de carga a que los sustituyentes

ter-butilo, al donar densidad electrónica al sistema, provocan una deslocalización más grande que en los demás compuestos. Además, en algunos de los compuestos con bis-boxpy se observa un comportamiento magnético inusual.

6. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Se lograron sintetizar diecinueve nuevos compuestos de coordinación con los tres ligantes y los cuatro metales de trabajo, agrupados en cinco diferentes grupos, dependiendo del contraión utilizado: uno con 2,6-depyr y nitratos, dos al utilizar 2,6-hypyr, al partir de acetatos o nitratos respectivamente, y dos más con 2,6-dithypyr y los dos diferentes contraiones.

El ligante 2,6-depyr da origen a compuestos neutros penta y heptacoordinados, dependiendo del centro metálico.

El ligante 2,6-hypyr da origen a compuestos heptacoordinados, con geometría de bipirámide pentagonal. A partir de nitratos, los compuestos formados son iónicos, mientras que si se parte de acetatos se forman compuestos neutros debido a la desprotonación del ligante.

El ligante 2,6-dithypyr da origen a compuestos heptacoordinados inestables en disolución, en los que se promueve la ciclación oxidativa del ligante, para dar origen al ligante bis-boxpy y compuestos octaédricos con este último.

Los tres ligantes se coordinan en forma de quelato, y para ello utilizan todos los átomos donadores disponibles en su estructura. Moléculas de agua o iones nitrato completan la esfera de coordinación de los compuestos.

CONCLUSIONES

El esqueleto aromático de los ligantes da pie a la formación de arreglos supramoleculares, además de estabilizar la red cristalina gracias a los puentes de hidrógeno y las interacciones de apilamiento.

Al analizar la información sobre la caracterización, se puede observar que los sistemas obtenidos presentan características poco comunes, como su geometría y número de coordinación, que les pueden otorgar propiedades magnéticas y biológicas, tanto en Química de Coordinación como en Química Inorgánica Medicinal.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. IUPAC, *Compendium of Chemical Terminology*. 2 ed.; Blackwell Scientific Publications: Oxford, **1997**.
2. (a) Wai-Yin Sun, R.; Ma, D.-L.; Wong, E. L.-M.; Che, C.-M., Some uses of transition metal complexes as anti-cancer and anti-HIV agents. *Dalton Trans.* **2007**, (43), 4884; (b) Ahmad, S.; Isab, A. A.; Ali, S.; Al-Arfaj, A. R., Perspectives in bioinorganic chemistry of some metal based therapeutic agents. *Polyhedron* **2006**, 25 (7), 1633-1645.
3. Guo, Z.; Sadler, P. J., Medicinal Inorganic Chemistry. **1999**; (49), 183-306.
4. (a) Rosenberg, B.; VanCamp, L.; Trosko, J. E.; Mansour, V. H., Platinum compounds: A new class of potent antitumour agents [24]. *Nature* **1969**, 222 (5191), 385-386; (b) Rosenberg, B.; Van Camp, L.; Krigas, T., Inhibition of Cell Division in *Escherichia coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. *Nature* **1965**, 205 (4972), 698-699.
5. van Rijt, S. H.; Sadler, P. J., Current applications and future potential for bioinorganic chemistry in the development of anticancer drugs. *Drug Discov. Today* **2009**, 14 (23-24), 1089-1097.
6. Köpf-Maier, P.; Köpf, H., Non-platinum-group metal antitumor agents: History, current status, and perspectives. *Chem. Rev.* **1987**, 87 (5), 1137-1152.
7. Sherman, S. E.; Lippard, S. J., Structural aspects of platinum anticancer drug interactions with DNA. *Chem. Rev.* **1987**, 87 (5), 1153-1181.
8. Reedijk, J.; Bouwman, E., *Bioinorganic Catalysis*. Marcel Dekker, Incorporated: **1999**.
9. (a) López-Sandoval, H.; Londoño-Lemos, M. E.; Garza-Velasco, R.; Poblano-Meléndez, I.; Granada-Macías, P.; Gracia-Mora, I.; Barba-Behrens, N., Synthesis, structure and biological activities of cobalt(II) and zinc(II) coordination compounds with 2-benzimidazole derivatives. *J. Inorg. Biochem.* **2008**, 102 (5-6), 1267-1276; (b) Betanzos-Lara, S.; Gómez-Ruiz, C.; Barrón-Sosa, L. R.; Gracia-Mora, I.; Flores-Álamo, M.; Barba-Behrens, N., Cytotoxic copper(II), cobalt(II), zinc(II), and nickel(II) coordination compounds of clotrimazole. *J. Inorg. Biochem.* **2012**, 114 (0), 82-93; (c) Garza-Ortiz, A.; Maheswari, P. U.; Siegler, M.; Spek, A. L.; Reedijk, J., Ruthenium(III) chloride complex with a tridentate bis(arylimino)pyridine ligand: Synthesis, spectra, X-ray structure, 9-ethylguanine binding Pattern, and in vitro cytotoxicity. *Inorg. Chem.* **2008**, 47 (15), 6964-6973; (d) Sánchez-Guadarrama, O.; López-Sandoval, H.; Sánchez-Bartéz, F.; Gracia-Mora, I.; Höpfl, H.; Barba-Behrens, N., Cytotoxic activity, X-ray crystal structures and spectroscopic characterization of cobalt(II), copper(II) and zinc(II) coordination compounds with 2-substituted benzimidazoles. *J. Inorg. Biochem.* **2009**, 103 (9), 1204-1213.
10. Greenwood, N. N.; Earnshaw, A., *Chemistry of the elements*. Pergamon Press: **1984**.
11. Casas Fernández, J. S., *Química Bioinorgánica*. Síntesis: Madrid, **2002**.
12. Pearson, R. G., Hard and Soft Acids and Bases. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85 (22), 3533-3539.

13. Dixon, N. E.; Gazzola, C.; Blakeley, R. L.; Zerner, B., Jack-Bean urease (EC 3.5.1.5) - Metallienzyme - Simple biological role for nickel. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97* (14), 4131-4133.
14. (a) Barba-Behrens, N., ¿Es el níquel un elemento esencial para la vida? *Educación Química* **1995**, *6* (1); (b) Mulrooney, S. B.; Hausinger, R. P., Nickel uptake and utilization by microorganisms. *FEMS Microbiol. Rev.* **2003**, *27* (2-3), 239-261.
15. Sumner, B. J., The isolation and crystallization of the enzyme urease. *J. Biol. Chem.* **1926**, *69*, 435-441.
16. Pearson, M. A.; Michel, L. O.; Hausinger, R. P.; Karplus, P. A., Structures of Cys319 Variants and Acetohydroxamate-Inhibited *Klebsiella aerogenes* Urease†,‡. *Biochemistry* **1997**, *36* (26), 8164-8172.
17. Ochiai, E. I., *Química bioinorgánica*. Reverté: **1984**.
18. Lee, M.; Gippert, G.; Soman, K.; Case, D.; Wright, P., Three-dimensional solution structure of a single zinc finger DNA-binding domain. *Science* **1989**, *245* (4918), 635-637.
19. Dutnall, R. N.; Neuhaus, D.; Rhodes, D., The solution structure of the first zinc finger domain of SWI5: a novel structural extension to a common fold. *Structure* **1996**, *4* (5), 599-611.
20. Kendrick, M. J.; Robinson, M. D.; Plishka, M. J., Metals in biological systems. *Ellis Horwood, England* **1992**.
21. Schiff, H., Mittheilungen aus dem Universitätslaboratorium in Pisa: Eine neue Reihe organischer Basen. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1864**, *131* (1), 118-119.
22. da Silva, C. M.; da Silva, D. L.; Modolo, L. V.; Alves, R. B.; de Resende, M. A.; Martins, C. V. B.; de Fátima, Â., Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *Journal of Advanced Research* **2011**, *2* (1), 1-8.
23. (a) Britovsek, G. J. P.; Bruce, M.; Gibson, V. C.; Kimberley, B. S.; Maddox, P. J.; Mastroianni, S.; McTavish, S. J.; Redshaw, C.; Solan, G. A.; Stromberg, S.; White, A. J. P.; Williams, D. J., Iron and cobalt ethylene polymerization catalysts bearing 2,6-bis(imino)pyridyl ligands: Synthesis, structures, and polymerization studies. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (38), 8728-8740; (b) Blackmore, I. J.; Gibson, V. C.; Hitchcock, P. B.; Rees, C. W.; Williams, D. J.; White, A. J. P., Pyridine N-Alkylation by Lithium, Magnesium, and Zinc Alkyl Reagents: Synthetic, Structural, and Mechanistic Studies on the Bis(imino)pyridine System. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (16), 6012-6020; (c) Gibson, V. C.; Redshaw, C.; Solan, G. A., Bis(imino)pyridines: Surprisingly reactive ligands and a gateway to new families of catalysts. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (5), 1745-1776.
24. Gibson, V. C.; Redshaw, C.; Clegg, W.; Elsegood, M. R. J., 'Electronic bending' of imido ligands and the effect on the coordination mode of a tridentate ancillary ligand. *Polyhedron* **2007**, *26* (13), 3161-3167.
25. Bianchini, C.; Giambastiani, G.; Rios, I.; Mantovani, G.; Meli, A.; Segarra, A., Ethylene oligomerization, homopolymerization and copolymerization by iron and cobalt catalysts with 2,6-(bis-organylmino)pyridyl ligands. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250* (11-12), 1391-1418.

26. (a) Selvaraj, M.; Lee, T. G., Highly selective synthesis of 2,6-bis(4-methylphenyl)pyridine over novel mesoporous solid acid catalysts. *Microporous Mesoporous Mater.* **2005**, *85* (1-2), 52-58; (b) Görl, C.; Alt, H. G., Influence of the para-substitution in bis(arylimino)pyridine iron complexes on the catalytic oligomerization and polymerization of ethylene. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692* (21), 4580-4592.
27. (a) Balamurugan, R.; Palaniandavar, M.; Halcrow, M. A., Copper(II) complexes of sterically hindered Schiff base ligands: Synthesis, structure, spectra and electrochemistry. *Polyhedron* **2006**, *25* (5), 1077-1088; (b) Tayim, H. A.; Absi, M.; Darwish, A.; Thabet, S. K., Schiff-Base complexes. 1. Reactions of 2,6-pyridinediylbis (N-hydroxyphenylaldimine) with some metal ions. *Inorg. Nucl. Chem. Letters* **1975**, *11* (6), 395-404; (c) de Bruin, B.; Bill, E.; Bothe, E.; Weyhermuller, T.; Wieghardt, K., Molecular and electronic structures of bis(pyridine-2,6-diimine)metal complexes ML₂(PF₆)_n (n=0, 1, 2, 3; M = Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn). *Inorg. Chem.* **2000**, *39* (13), 2936-2947.
28. Bianchini, C.; Mantovani, G.; Meli, A.; Migliacci, F.; Zanobini, F.; Laschi, F.; Sommazzi, A., Oligomerisation of Ethylene to Linear α -Olefins by new Cs- and C1-Symmetric [2,6-Bis(imino)pyridyl]iron and -cobalt Dichloride Complexes. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 1620-1632.
29. Enright, D.; Gambarotta, S.; Yap, G. P. A.; Budzelaar, P. H. M., The ability of the α,α' -diiminopyridine ligand system to accept negative charge: Isolation of paramagnetic and diamagnetic trianions. *Angew. Chem, Int. Ed* **2002**, *41* (20), 3873-3876.
30. Gibson, V. C.; Redshaw, C.; Clegg, W.; Elsegood, M. R. J., 'Electronic bending' of imido ligands and the effect on the coordination mode of a tridentate ancillary ligand. *Polyhedron* **2007**, *26* (13), 3161-3167.
31. Gonzalez, A.; Gomez, E.; Cortes-Lozada, A.; Hernandez, S.; Ramirez-Apan, T.; Nieto-Camacho, A., Heptacoordinate Tin(IV) Compounds Derived from Pyridine Schiff Bases: Synthesis, Characterization, in Vitro Cytotoxicity, Anti-inflammatory and Antioxidant Activity. *Chem. Pharm. Bull* **2009**, *57* (1), 5-15.
32. OMS <http://www.who.int/topics/cancer/es/>.
33. Silverstein, A.; Silverstein, V. B.; Nunn, L. S., *Cancer*. Twenty-First Century Books: **2006**.
34. National-Institute-of-Cancer www.cancer.gov.
35. Lebowitz, D.; Canetta, R., Clinical development of platinum complexes in cancer therapy: an historical perspective and an update. *Eur. J. Cancer* **1998**, *34* (10), 1522-1534.
36. Gianferrara, T.; Bratsos, I.; Alessio, E., A categorization of metal anticancer compounds based on their mode of action. *Dalton Trans.* **2009**, (37), 7588.
37. Instituto-Nacional-de-Estadística-y-Geografía, Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. Datos Nacionales. México, D.F., **2012**.
38. Instituto-Nacional-de-Estadística-y-Geografía, Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. Datos nacionales. México, D.F., **2010**.
39. Garza-Ortiz, A.; Martínez, P. A.; Duarte-Hernández, A. M.; Mijangos, E.; Flores-Álamo, M.; Pérez-Casas, C.; Camacho-Camacho, C.; Contreras, R.; Flores-Parra, A.; Reedijk, J.; Barba-Behrens, N., Cobalt(II)-mediated

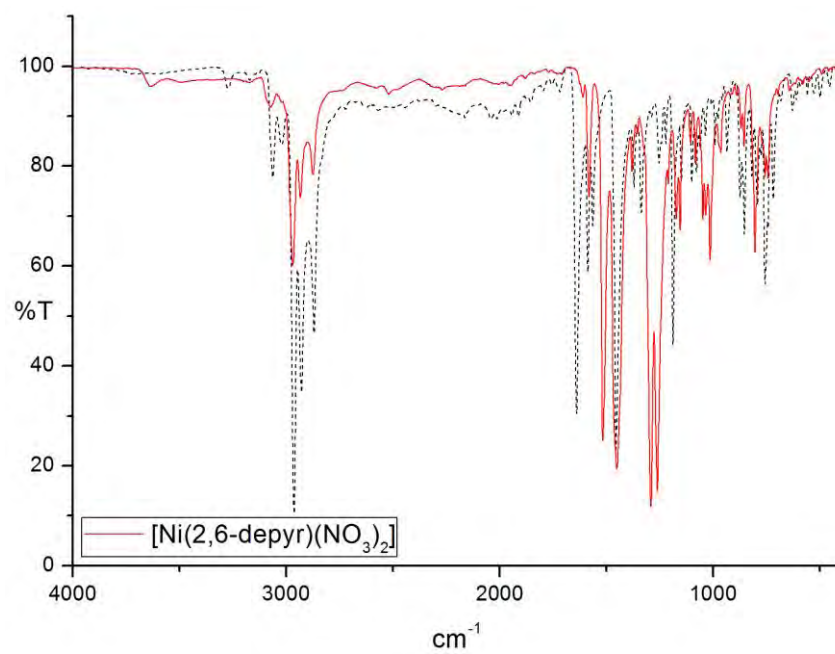
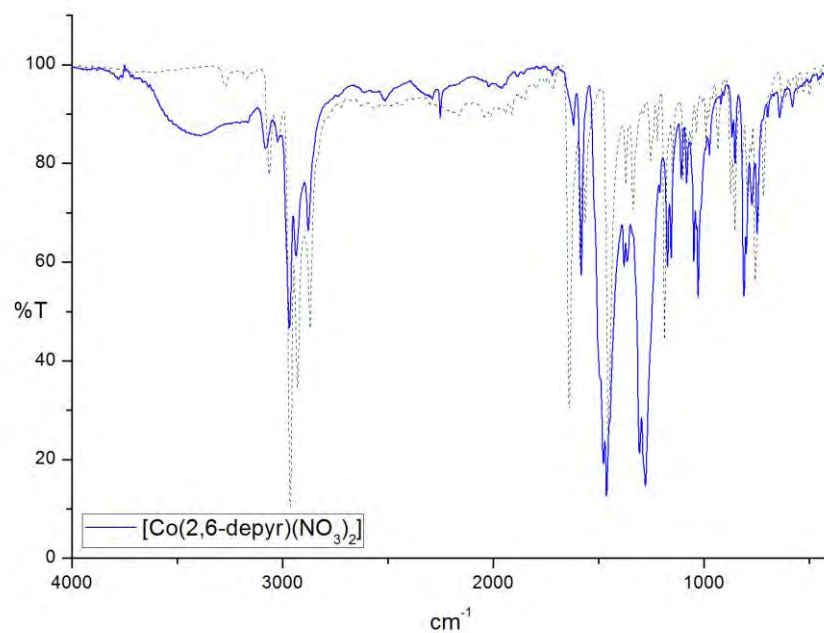
- synthesis of 2,6-bis[5,7-di-tert-butyl-1,3-benzoxazol-2-yl]pyridine. Structural analysis and coordination behavior. *J. Mol. Struct.* **2012**, *Aceptado*.
40. Chandrasekhar, V.; Murugesu Pandian, B.; Azhakar, R., Synthesis, structure and metallation of spiro-N₃P₃(O₂C₁₂H₈)(OC₅H₄N-2)₄: A heptacoordinate Co(II) in the molecular structure of N₃P₃(O₂C₁₂H₈)(OC₅H₄N-2)₄·Co(NO₃)₂. *Polyhedron* **2008**, *27* (1), 255-262.
 41. Steiner, T., The hydrogen bond in the solid state. *Angew. Chem, Int. Ed* **2002**, *41* (1), 48-76.
 42. Addison, A. W.; Rao, T. N.; Reedijk, J.; van Rijn, J.; Verschoor, G. C., Synthesis, structure, and spectroscopic properties of copper(II) compounds containing nitrogen-sulphur donor ligands; the crystal and molecular structure of aqua[1,7-bis(N-methylbenzimidazol-2-yl)-2,6-dithiaheptane]copper(II) perchlorate. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1984**, (7), 1349.
 43. Janiak, C., A critical account on n-n stacking in metal complexes with aromatic nitrogen-containing ligands. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, (21), 3885-3896.
 44. Głowiak, T.; Kurdziel, K., Crystal structure and physico-chemical properties of hepta-coordinate isomorphous cobalt(II) and nickel(II) complexes of 1-allylimidazole. *J. Mol. Struct.* **2000**, *516* (1), 1-5.
 45. Levenson, R. A., Dominguez, R. J. G., A crystal field approach to pentagonal-bipyramidal seven-coordinate complexes. Electronic structure of heptacyanovanadate (III). *Inorg. Chem.* **1973**, *12* (10), 2342-2345.
 46. Lever, A. B. P., *Inorganic electronic spectroscopy*. Elsevier: **1984**.
 47. Wayne Wester, D. Pentagonal Bipyramidal Complexes of First Row Transition Metals. University of Florida, Florida, **1975**.
 48. Casanova, D.; Alemany, P.; Bofill, J. M.; Alvarez, S., Shape and symmetry of heptacoordinate transition-metal complexes: Structural trends. *Chemistry-a European Journal* **2003**, *9* (6), 1281-1295.
 49. Nakamoto, K., *Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds*. 5th ed.; Wiley: New York ; Chichester, **1997**.
 50. (a) Ertan, T.; Yildiz, I.; Tekiner-Gulbas, B.; Bolelli, K.; Temiz-Arpaci, O.; Ozkan, S.; Kaynak, F.; Yalcin, I.; Aki, E., Synthesis, biological evaluation and 2D-QSAR analysis of benzoxazoles as antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44* (2), 501-510; (b) Huang, S.-T.; Hsei, I. J.; Chen, C., Synthesis and anticancer evaluation of bis(benzimidazoles), bis(benzoxazoles), and benzothiazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, *14* (17), 6106-6119; (c) Temiz-Arpaci, Ö.; Yildiz, İ.; Özkan, S.; Kaynak, F.; Akı-Şener, E.; Yalçın, İ., Synthesis and biological activity of some new benzoxazoles. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43* (7), 1423-1431.
 51. Li, Y.; Liu, J.; Xie, Y.; Zhang, R.; Jin, K.; Wang, X.; Duan, C., Nickel-catalyzed C-H direct amination of benzoxazoles with secondary amines. *Org. Biomol. Chem* **2012**, *10* (18), 3715-3720.
 52. Medebielle, M.; Ait-Mohand, S.; Burkholder, C.; Dolbier Jr, W. R.; Laumond, G.; Aubertin, A.-M., Syntheses of new difluoromethylene benzoxazole and 1,2,4-oxadiazole derivatives, as potent non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126* (4), 533-540.

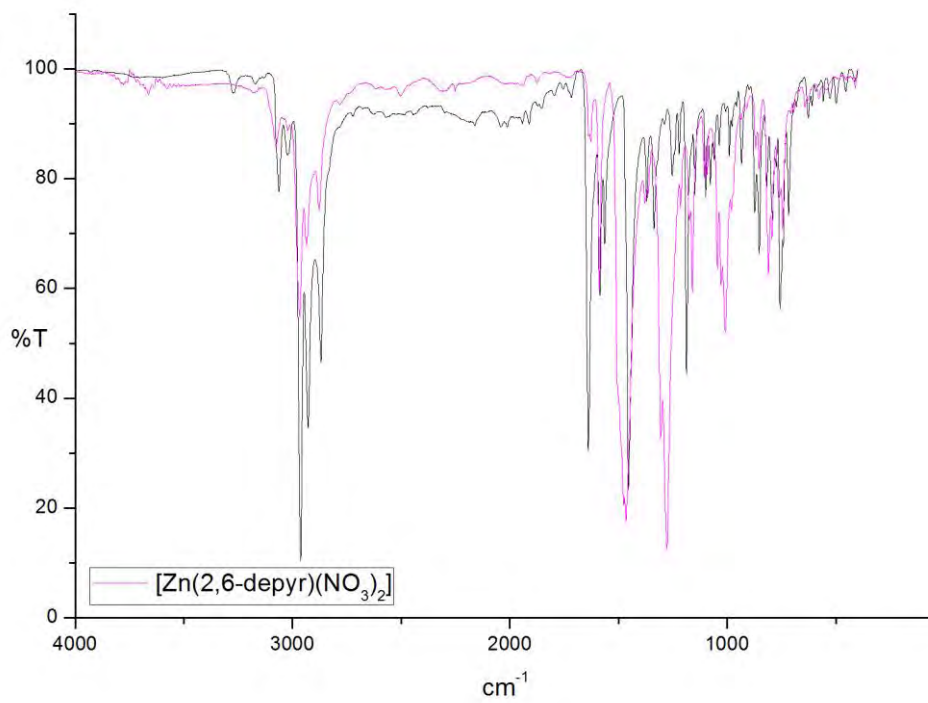
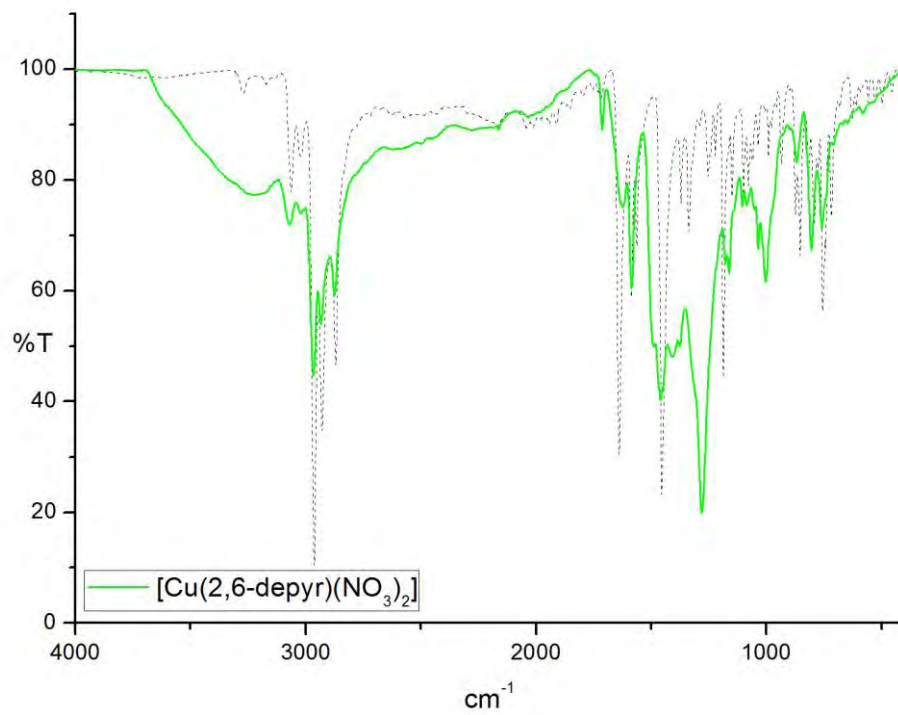
53. (a) Ambujakshan, K. R.; Madhavan, V. S.; Varghese, H. T.; Panicker, C. Y.; Temiz-Arpaci, O.; Tekiner-Gulbas, B.; Yildiz, I., Vibrational spectroscopic studies and ab initio calculations of 5-methyl-2-(p-methylaminophenyl)benzoxazole. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2008**, 69 (3), 782-788; (b) Li, X.-H.; Tang, Z.-X.; Zhang, X.-Z., Molecular structure, IR spectra of 2-mercaptobenzothiazole and 2-mercaptobenzoxazole by density functional theory and ab initio Hartree–Fock calculations. *Spectrochimica Acta Part A* **2009**, 74 (1), 168-173.

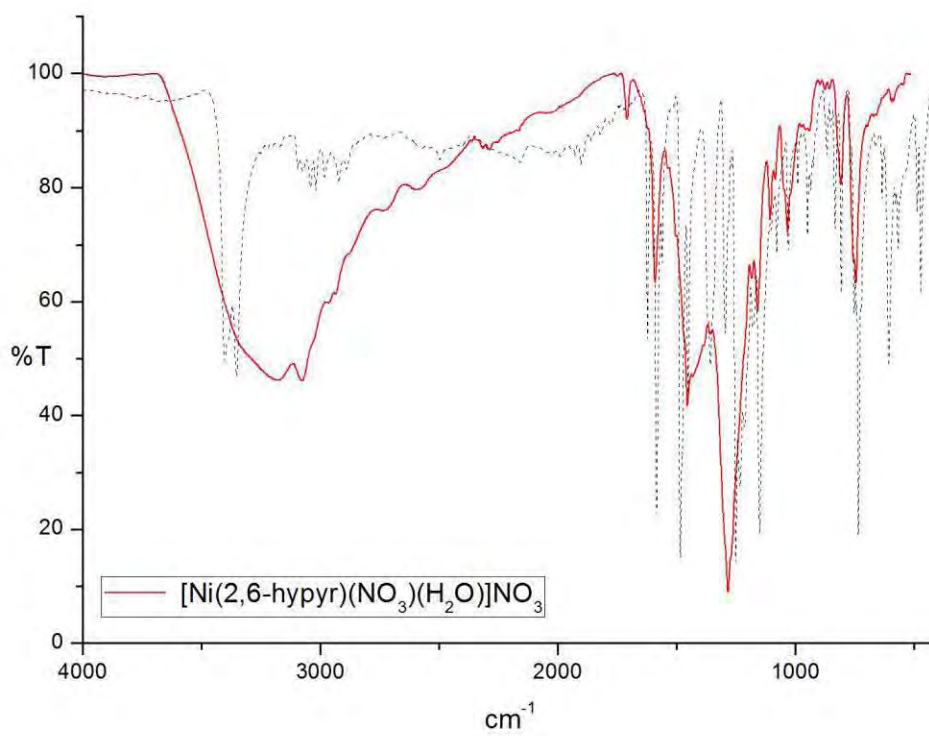
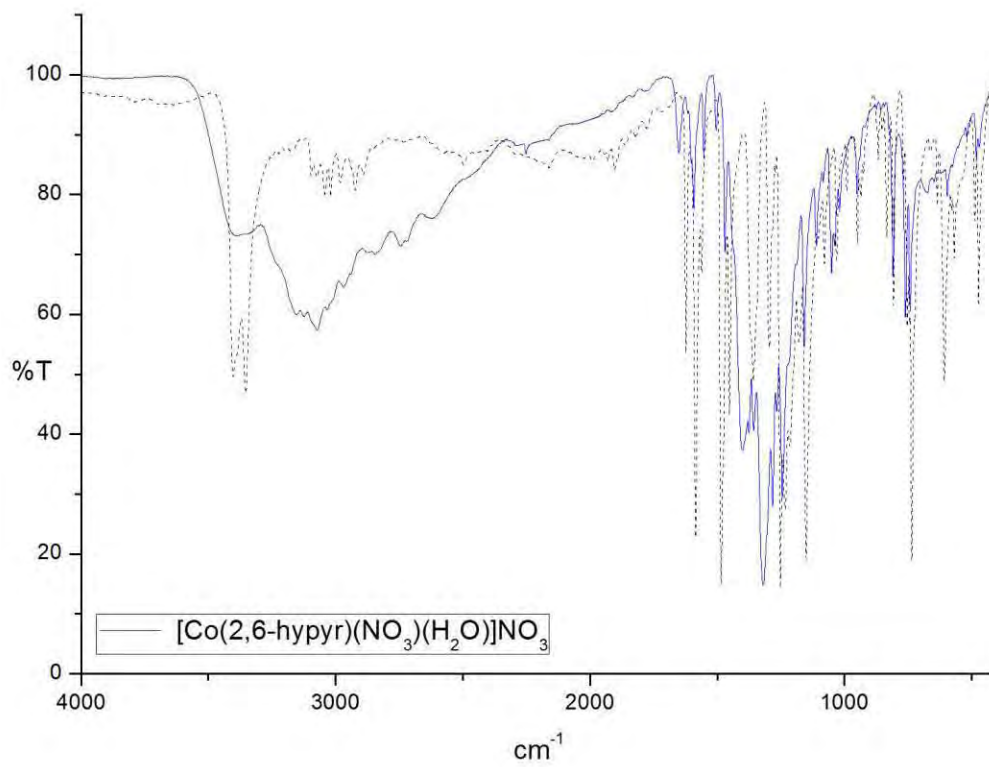
8. ANEXOS

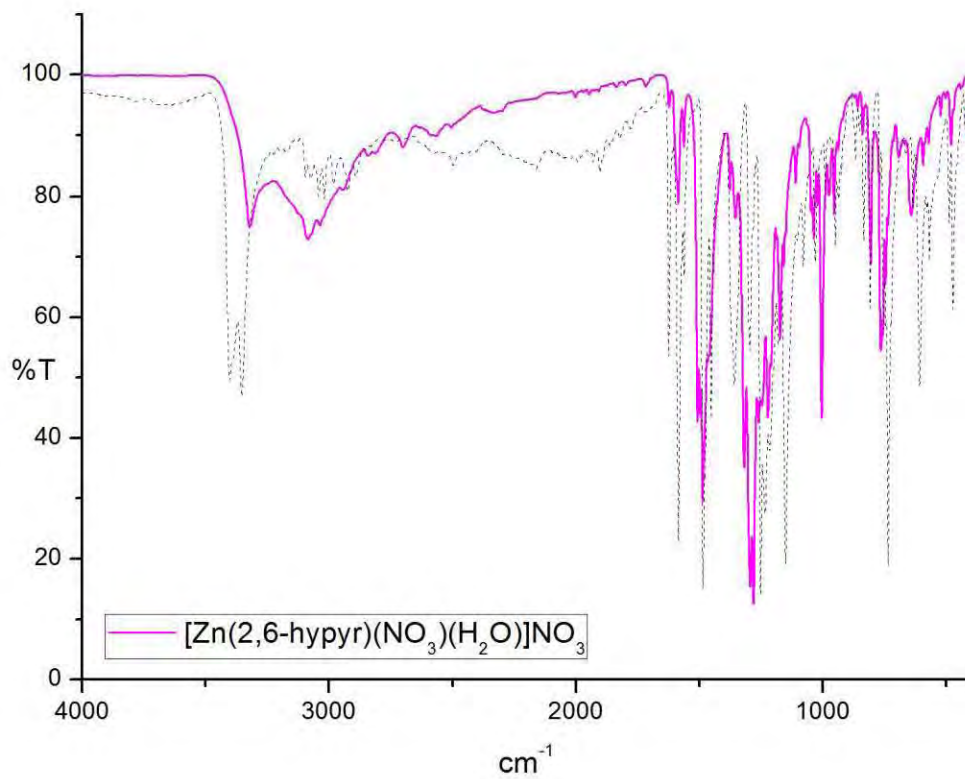
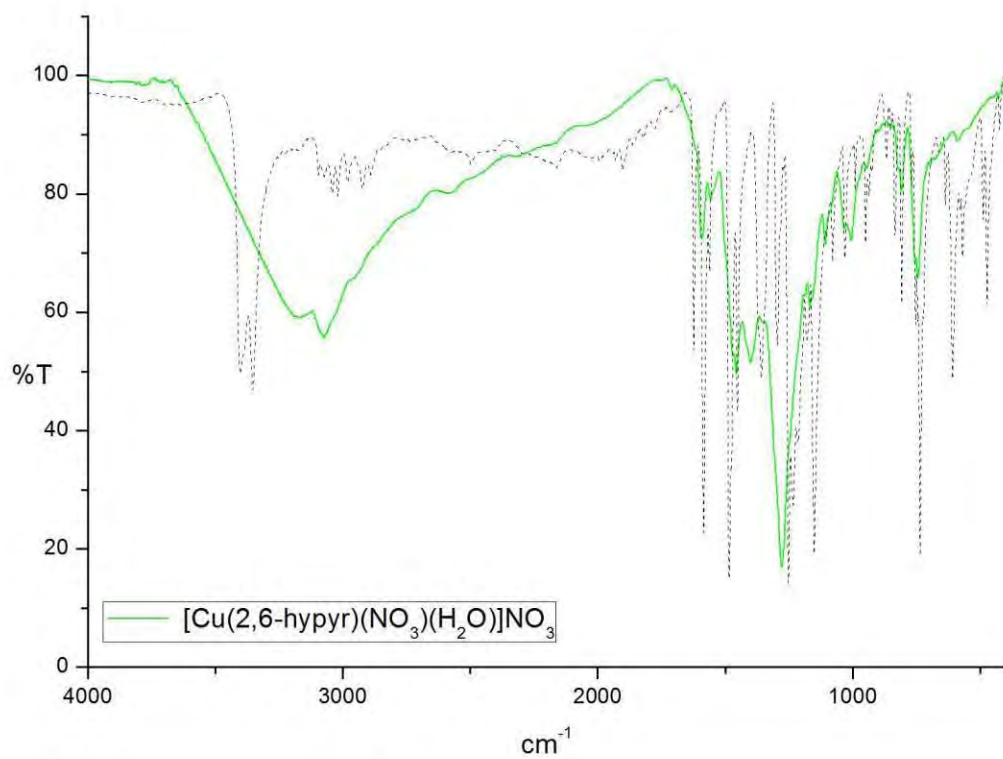
Anexo A

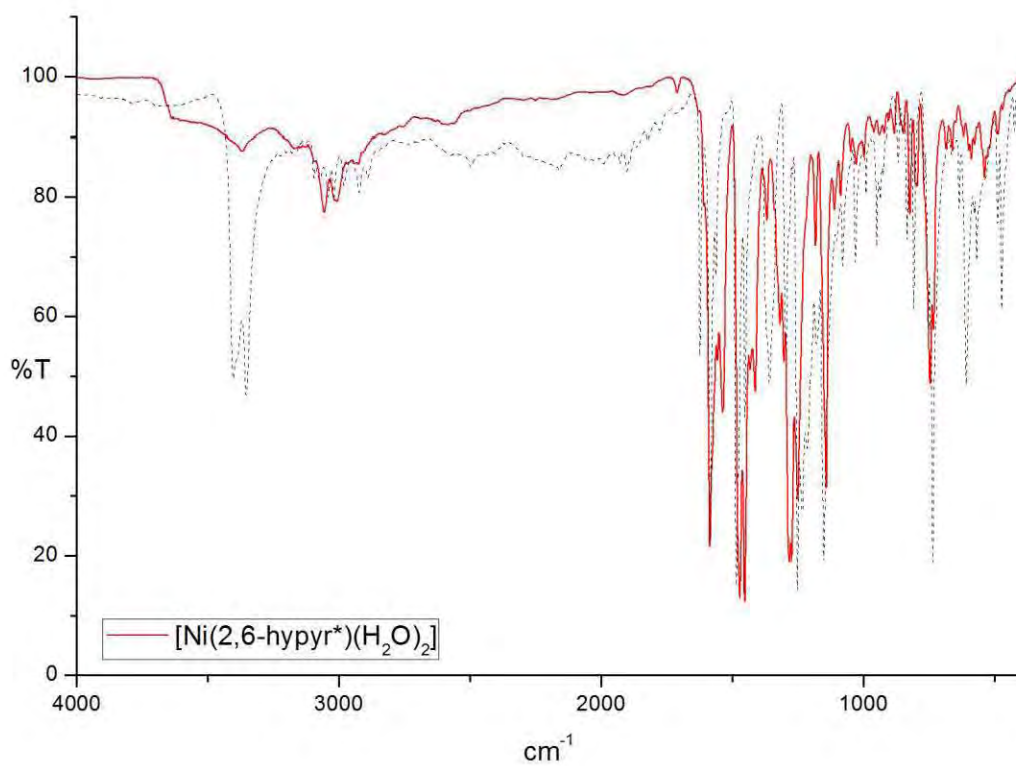
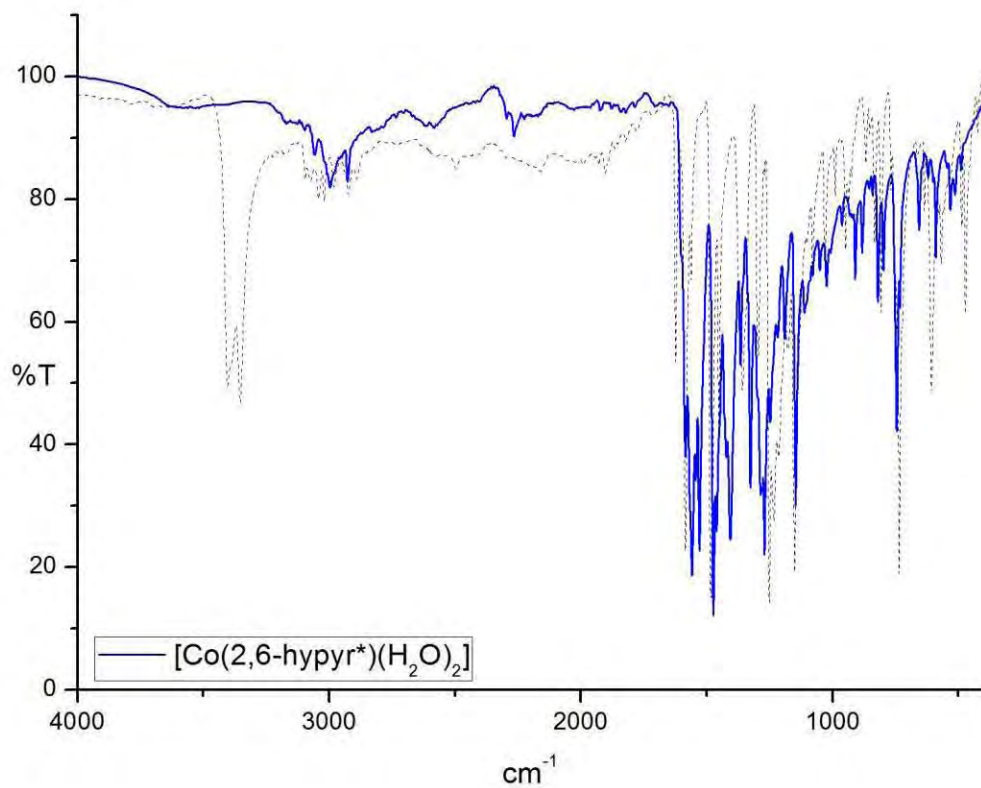
Espectros de infrarrojo de los compuestos sintetizados. La línea punteada corresponde al espectro del ligante utilizado. Se omiten las moléculas de disolvente en las fórmulas para mayor claridad.

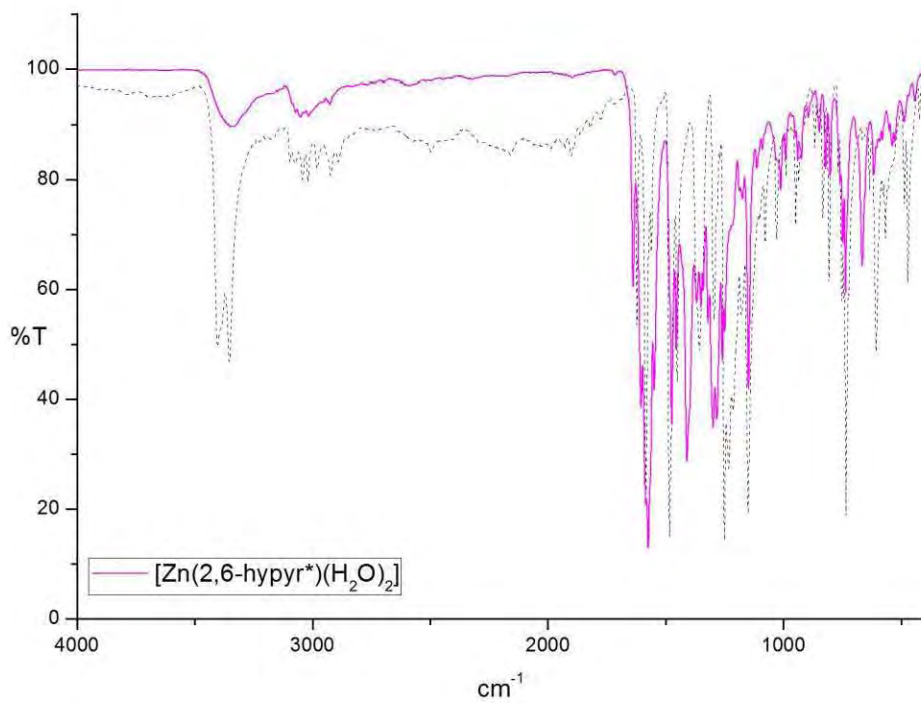
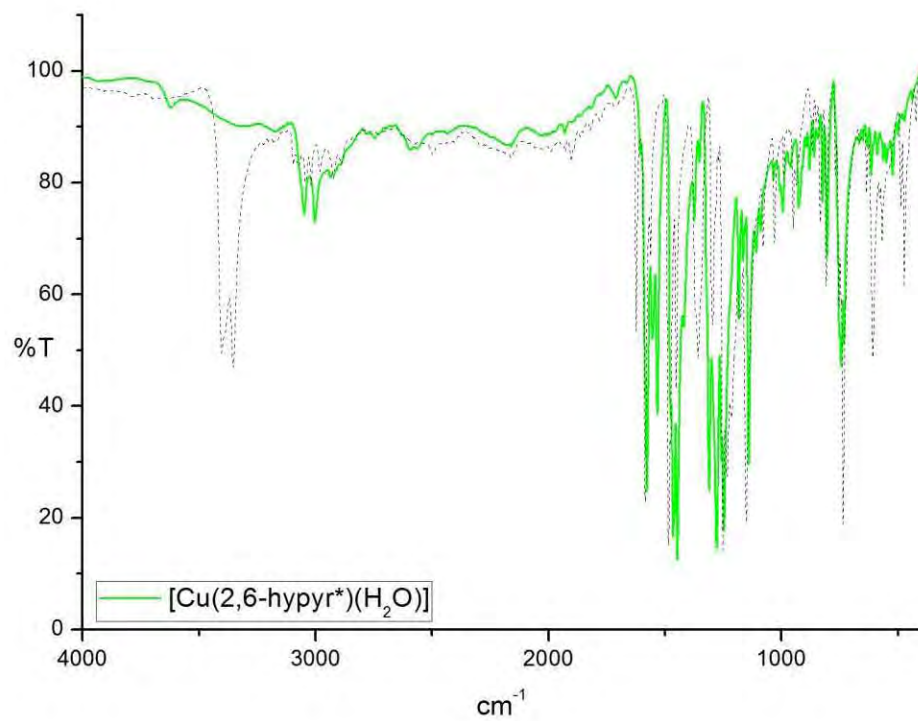


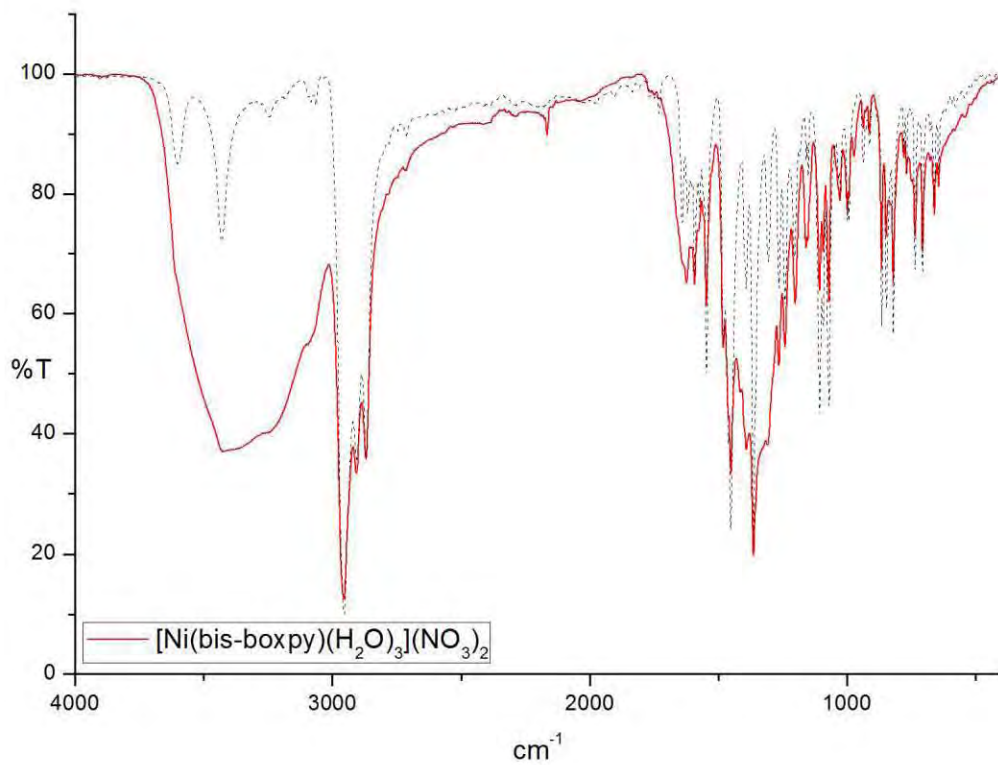
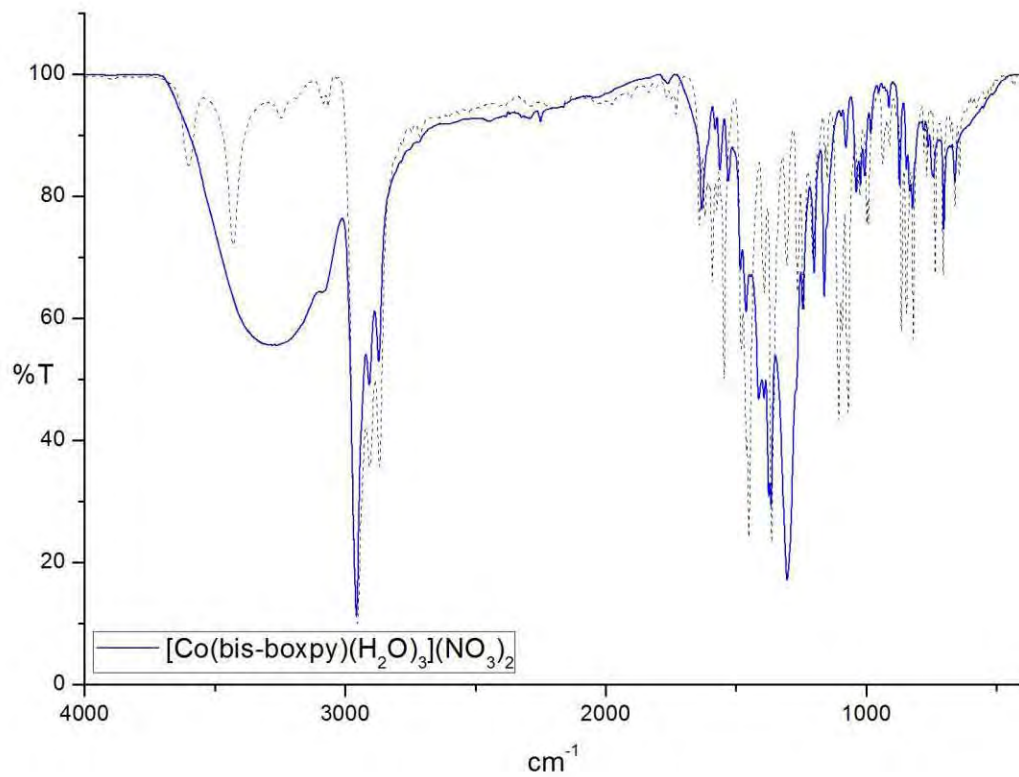


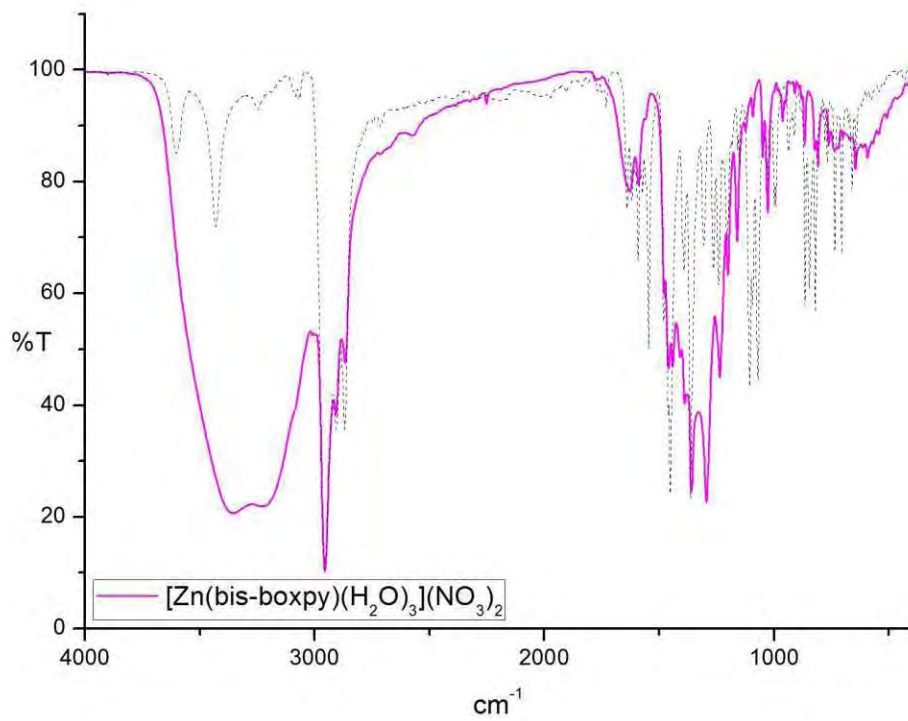


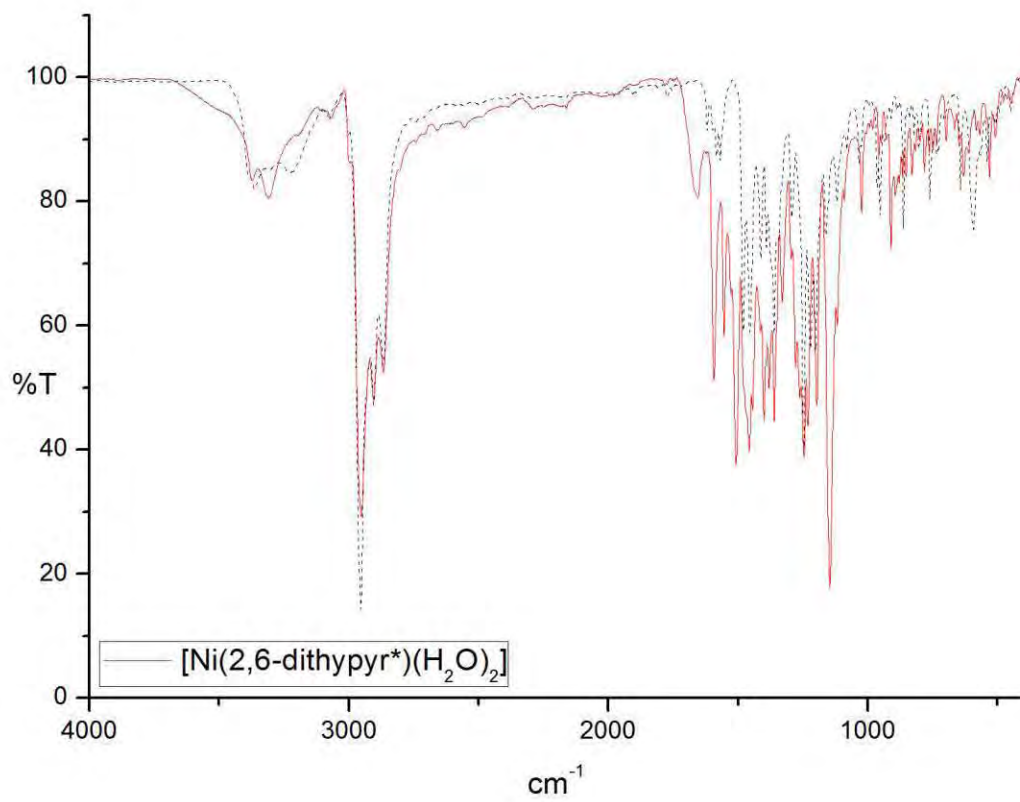
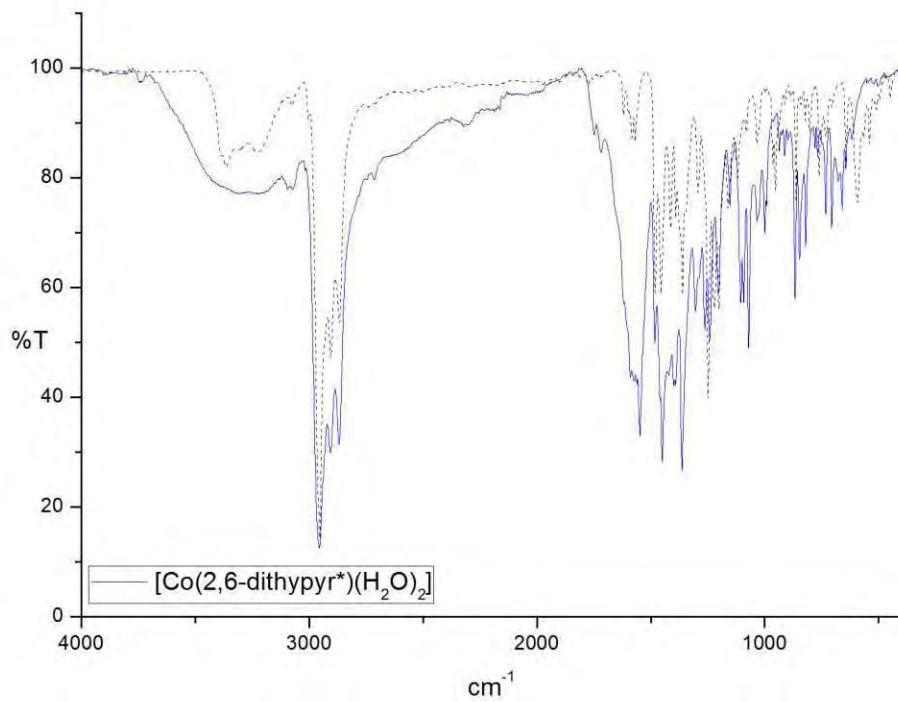


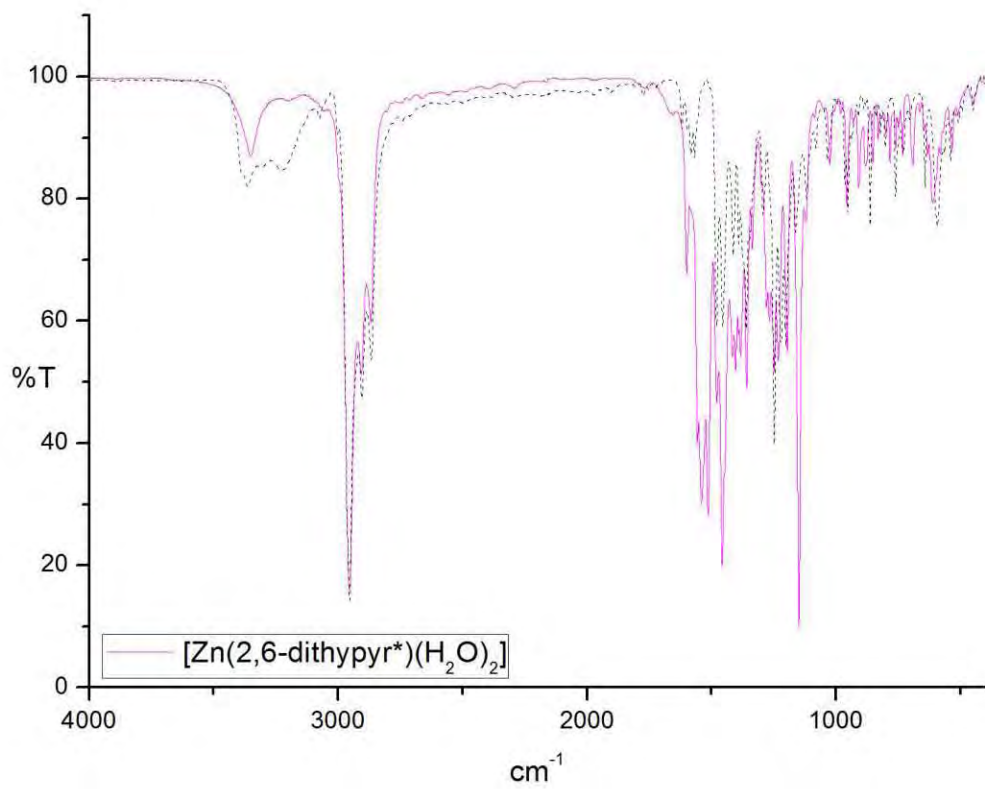












Anexo B

Datos cristalográficos y parámetros de refinamiento de las estructuras cristalinas de los compuestos estudiados mediante difracción de rayos X.

Compuesto	[Co(2,6-depyr)(NO ₃) ₂]-CH ₃ CN	[Zn(2,6-depyr)(NO ₃) ₂]-CH ₃ CN
Fórmula empírica	C ₂₇ H ₃₁ N ₅ O ₆ Co, C ₂ H ₃ N	C ₂₇ H ₃₁ N ₅ O ₆ Zn, C ₂ H ₃ N
Peso molecular (g mol⁻¹)	621.55	628.01
Tamaño del cristal (mm)	0.30x0.15x0.15	ND
Color del cristal	Naranja	Amarillo
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /n	P2 ₁ /c
Dimensiones de la celda		
a (Å)	9.5104(1)	14.5722(2)
b (Å)	12.3747(2)	13.5859(2)
c (Å)	26.2443(4)	16.2075(2)
α (°) = γ (°)	90	90
β (°)	92.145(1)	105.3110(10)
V (Å³)	3086.48	3094.82
Z	4	4
Densidad_{calc} (g/cm³)	1.338	1.348
μ (mm⁻¹)	0.61	0.844
F(000)	1300	1312
Temp (K)	293(2)	173(2)
Intervalo θ (°)	3.1-27.5°	3.1-27.5°
Intervalo de los índices	-12 ≤ h ≤ 12	-18 ≤ h ≤ 18
	-16 ≤ k ≤ 16	-17 ≤ k ≤ 17
	-34 ≤ l ≤ 34	-21 ≤ l ≤ 21
Reflexiones colectadas	30930	ND
Reflexiones independientes	6993	7046
Reflexiones	5378 [I > 3σ(I)]	5633 [I > 3σ(I)]
R_{int}	0.045	ND
Parámetros	441	502
R	0.041	0.037
R_w	0.109	0.1036
S	1.04	1.039
Máximo Δ/σ	0.001	0.001
Δρ Máximo (e/ Å³)	0.55	ND
Δρ Mínimo (e/ Å³)	-0.30	ND

$$R_{\text{int}} = \frac{\sum |F_o^2 - \langle F_o^2 \rangle|}{\sum F_o^2}, R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|},$$

$$wR_2 = \left[\frac{\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum w(F_o^2)^2} \right]^{1/2}$$

Compuesto	[Co(2,6-hypyr)(NO ₃)(H ₂ O)]NO ₃ ·CH ₃ CN
Fórmula empírica	C ₁₉ H ₁₇ N ₄ O ₆ Co, NO ₃ , C ₂ H ₃ N
Peso molecular (g mol⁻¹)	559.35
Tamaño del cristal (mm)	ND
Color del cristal	Naranja
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
Dimensiones de la celda	
a (Å)	7.74650(10)
b (Å)	11.9824(2)
c (Å)	13.3274(3)
α (°)	104.8130(10)
β (°)	97.6440(10)
γ (°)	94.0700(10)
V (Å³)	1178.19(4)
Z	2
Densidad_{calc} (g/cm³)	1.577
μ (mm⁻¹)	0.793
F(000)	574
Temp (K)	293(2)
Intervalo θ (°)	3.1-27.5°
Intervalo de los índices	-10 ≤ h ≤ 10 -15 ≤ k ≤ 15 -17 ≤ l ≤ 17
Reflexiones colectadas	ND
Reflexiones independientes	3818
Reflexiones	4128 [I > 3σ(I)]
R_{int}	ND
Parámetros	334
R	0.0429
R_w	0.1062
S	1.003
Máximo Δ/σ	0.001
Δρ Máximo (e/ Å³)	ND
Δρ Mínimo (e/ Å³)	ND

$$R_{int} = \frac{\sum |F_o^2 - \langle F_o^2 \rangle|}{\sum F_o^2}, R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|},$$

$$wR_2 = \left[\frac{\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum w(F_o^2)^2} \right]^{1/2}$$

Compuesto	[Co(bis-boxpy)(H ₂ O) ₃](NO ₃) ₂ ·H ₂ O·2CH ₃ CN
Fórmula empírica	C ₃₅ H ₄₉ N ₃ O ₅ Co, 2NO ₃ , 2C ₂ H ₃ N, H ₂ O
Peso molecular (g mol⁻¹)	874.84
Tamaño del cristal (mm)	0.2x0.2x0.08
Color del cristal	Café-rojizo
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
Dimensiones de la celda	
a (Å)	7.111
b (Å)	17.741
c (Å)	19.577
α (°)	89.53
β (°)	88.99
γ (°)	81.34
V (Å³)	2441.186
Z	2
Densidad_{calc} (g/cm³)	1.072
μ (mm⁻¹)	0.399
F(000)	830.0
Temp (K)	293(2)
Intervalo θ (°)	1.5-27.5
Intervalo de los índices	-9 ≤ h ≤ 9 -22 ≤ k ≤ 22 -25 ≤ l ≤ 25
Reflexiones colectadas	37976
Reflexiones independientes	10479
Reflexiones	3419
R_{int}	0.227
Parámetros	497
R	0.1787
R_w	0.4834
S	1.211
Máximo Δ/σ	0.001
Δρ Máximo (e/Å³)	1.97
Δρ Mínimo (e/Å³)	-0.73

$$R_{int} = \frac{\sum |F_o^2 - \langle F_o^2 \rangle|}{\sum F_o^2}, R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|},$$

$$wR_2 = \left[\frac{\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum w(F_o^2)^2} \right]^{1/2}$$

Compuesto	Bis-boxpy	[Zn(NO ₃) ₂ (H ₂ O) ₂].[bis-boxpy] ₂
Fórmula empírica	C ₃₅ H ₄₃ N ₃ O ₂ • 0.5 (H ₂ O)	[Zn, 2NO ₃ , 2H ₂ O]•2C ₃₅ H ₄₃ N ₃ O ₂
Peso molecular (g mol⁻¹)	546.73	1300.87
Tamaño del cristal (mm)	0.25 x 0.25 x 0.08	0.37 x 0.20 x 0.20
Color del cristal	Incoloros	Amarillo pálido
Sistema cristalino	Monoclínico	Ortorrómico
Grupo espacial	P2 ₁ /c	P 2 ₁ 2 ₁ 2
Dimensiones de la celda		
a (Å)	12.4448 (3)	18.9806(12)
b (Å)	14.3029 (3)	16.8840(9)
c (Å)	18.0372 (3)	11.1605(6)
α (°) = γ (°)	90.0	90
β (°)	90.585 (1)	90
V (Å³)	3210.4 (1)	3576.6(4)
Z	4	2
Densidad_{calc} (g/cm³)	1.131	1.208
μ (mm⁻¹)	0.07	0.406
F(000)	1180	1384
Temp (K)	173 (2)	298 (2)
Intervalo θ (°)	3.1-27.5	3.44 a 26.05°.
Intervalo de los índices	-16 ≤ h ≤ 16	-20 ≤ h ≤ 23
	-18 ≤ k ≤ 18	-16 ≤ k ≤ 20
	-23 ≤ l ≤ 23	-13 ≤ l ≤ 13
Reflexiones colectadas	42747	17826
Reflexiones independientes	7301	7047
Reflexiones	5358 [I > 3σ(I)]	7047
R_{int}	0.051	0.0551
Parámetros	388	429
R	0.053	0.0645
R_w	0.143	0.1174
S	1.02	1.050
Máximo Δ/σ	0.001	0.001
Δρ Máximo (e/ Å³)	0.25	0.327
Δρ Mínimo (e/ Å³)	-0.29	-0.687

$$R_{\text{int}} = \frac{\sum |F_o^2 - \langle F_o^2 \rangle|}{\sum F_o^2}, R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|},$$

$$wR_2 = \left[\frac{\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum w(F_o^2)^2} \right]^{1/2}$$

9. APÉNDICE

Adicionalmente, se presenta esta sección con resultados preliminares sobre las pruebas de citotoxicidad que se llevaron a cabo con los compuestos. Esta parte del trabajo experimental fue llevada a cabo por Ariadna Garza Ortiz en la Unidad de Experimentación Animal de la Facultad de Química.

Se llevaron a cabo pruebas de citotoxicidad con algunos de los compuestos estudiados. Se probaron contra cuatro diferentes líneas celulares: HCT-15 (cáncer de colon), PC-3 (cáncer de próstata), MCF-7 (cáncer de mama) y HeLa (cáncer cérvico-uterino), y se comparan con la actividad del *cis*-platino. Los resultados son preliminares, y falta determinar aún algunos parámetros.

Tabla 31. Resultados preliminares de citotoxicidad de algunos de los compuestos sintetizados.

Línea celular	HCT-15	PC-3	MCF-7	HeLa
Compuesto	IC₅₀ (μM) 48h incubación			
Cis-platino	86.35	62.67	50.25	74.42
2,6-depyr	79.03	64.82	103.26	90.83
2,6-hypyr	77.29	72.53	92.96	78.05
2,6-dithypyr	>73.8	>73.8	>73.8	>73.8
[Co(2,6-depyr)(NO₃)₂]	48.83	66.21	>80	71.85
[Cu(2,6-depyr)(NO₃)₂]	35.82	46.32	61.00	46.77
[Zn(2,6-depyr)(NO₃)₂]	40.08	53.64	>68.14	38.35
[Co(2,6-hypyr)(NO₃)(H₂O)]	36.86	37.04	46.46	43.09
[Ni(2,6-hypyr)(NO₃)(H₂O)]	55.61	52.59	>80	50.62
[Cu(2,6-hypyr)(NO₃)(H₂O)]	47.10	29.69	41.47	31.69
[Zn(2,6-hypyr)(NO₃)(H₂O)]	58.88	44.07	62.33	54.15
[Co(2,6-hypyr*)(H₂O)₂]	34.43	60.07	73.04	58.92
[Ni(2,6-hypyr*)(H₂O)₂]	76.56	74.52	>97.55	>97.55
[Cu(2,6-hypyr*)(H₂O)₂]	49.59	57.71	63.66	60.24
[Zn(2,6-hypyr*)(H₂O)₂]	54.04	71.85	>88.34	59.23
[Ni(2,6-dithypyr*)(H₂O)₂]	>54.82	>54.82	>54.82	>54.82
[Zn(2,6-dithypyr*)(H₂O)₂]	>62.38	>62.38	>62.38	>62.38

Como se puede observar en la Tabla 31, algunos de los compuestos probados muestran una actividad citotóxica mayor a la que exhibe el *cis*-platino. Es importante remarcar que no sólo se busca una buena actividad biológica, ya que existen otras condiciones necesarias para poder explotar las propiedades farmacológicas de un compuesto de coordinación. Los datos se presentan con el fin de dar un panorama sobre las posibilidades que tienen estos compuestos en el campo clínico, pero aún falta desarrollar con más profundidad esta sección del proyecto.

