



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUATITLÁN**

**Síntesis de complejos de cobre II con diferentes
ligantes tiomorfolínicos.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO

P R E S E N T A:

OMAR BERNABÉ PÉREZ

ASESOR DE TESIS:

Dr. ENRIQUE R. ANGELES ANGUIANO

COASESORA DE TESIS

Dra. ANA MARÍA VELÁZQUEZ SÁNCHEZ

**CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO,
2013**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
 UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
 DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U.N.A.E.
 ASUNTO: VOTO APROBATORIO

DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
 DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
 PRESENTE



ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
 Jefa del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **TESIS:**

“Síntesis de complejos de cobre II con diferentes ligantes tiomorfolínicos”

Que presenta el pasante: **Omar Bernabe Pérez**
 Con número de cuenta: **30418682-2** para obtener el Título de: **Químico**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
“POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”
 Cuautitlán Izcalli, Méx. a 06 de diciembre de 2012.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Q. Ismael Salas Butrón	
VOCAL	Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano	
SECRETARIO	M.C. Ofelia Vega Vázquez	
1er SUPLENTE	M.C. Brigida del Carmen Camacho Enríquez	
2do SUPLENTE	Q. Ofelia Esperanza Arroyo Fal	

NOTA: los sindocales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 120).
 HHA/pm

Agradecimientos.

A mis padres Cecilia y Juan David, por su deseo inagotable por que alcanzara mis metas, la libertad que me dieron para hacer muchas cosas a mi manera y su rigor; porque siempre se deben hacer bien las cosas.

A mis hermanos Diana y Orlando, siempre puedo contar con ustedes.

A mi abuelo; que no pudo ver esto, te dedico esto en vez de flores.

Este trabajo fue realizado gracias a que ustedes propiciaron las condiciones para llevarlo a cabo.

Agradezco al Dr. Enrique Ángeles por la oportunidad de trabajar en su laboratorio, su comprensión y tremenda paciencia.

A la Dra. Ana María Velázquez por todo el apoyo para la realización del trabajo escrito y experimental, sin sus recomendaciones no habría llegado a ningún lado.

A Jazmín: “He desperdiciado mi vida entera,
 no sé a dónde ir,
 no hablo con nadie,
 no tengo nada que decir,
 no tengo la menor idea de lo que busco ni lo que quiero encontrar,
 pero te quiero.”

A Jorge Cuesta: inspiración y angustia.

 “Entre tú y la imagen de ti que a mí llega
 hay un espacio al cabo del cual eres sólo una memoria.”

sometimes you've got to kill 4 or 5
thousand men before you somehow
get to believe that the sparrow
is immortal, money is piss and
that you have been wasting
your time.

Agradecimientos

A los proyectos: PAPIIT/UNAM IN203609, IN207705, IN211108-3, PAPIIT IT202412, PAPIME PE203511 y el programa Ixtli No IX500210 de DGAPA por su apoyo parcial al desarrollo del proyecto, a la DGTIC-UNAM por el uso de la supercomputadora Kan Balam. Parte del trabajo de la cátedra “Diseño de sustancias bioactivas” FESC-UNAM,

Al profesor Marco Leyva, Moisés Hernández, Draucin Jiménez, Rosa María Valdez y Fernando Sotres por su apoyo técnico.

La fascinación por el conocimiento puede llevarnos a la mutilación de la realidad.
La difracción de rayos X, la espectroscopia infrarroja y la RMN, no revelan la realidad, la elucidan.
No hay que dejar de ver o ir para solo entender.

Índice.

Agradecimientos.....	III
Índice de figuras.....	VIII
Índice de tablas.....	X
Abreviaturas.....	XI
1. Introducción.....	1
2. Objetivos.....	3
2.1. Objetivos generales.....	3
2.2. Objetivos particulares:.....	3
3. Generalidades.....	4
3.1. Complejos de cobre como fármacos.....	5
3.2. Complejos de cobre en el tratamiento contra el cáncer.....	10
3.2.1. Complejos con tiosemicarbazonas.....	10
3.2.2. Complejos con bases de Schiff.....	11
3.2.3. Complejos con derivados del benzimidazol, imidazol, pirazol y triazol.....	12
3.2.4. Complejos de cobre con fenantrolina.....	13
4. Parte experimental.....	15
4.1. Métodos de síntesis de los ligantes.....	15
4.2. Métodos de síntesis de los complejos.....	16
4.3. Desarrollo experimental.....	17
4.4. Reactivos y materiales.....	17
4.5. Síntesis de los ligantes.....	18
4.5.1. Síntesis de 2,6 bis(tiomorfolín-il-metil)-4-clorofenol(LQM 337).....	18
4.5.2. Síntesis de 2,6-bis(tiomorfolín-il-metil)-4-nitro-fenol(LQM343).....	18
4.5.3. Síntesis de 2,6-bis(tiomorfolín-il-metil)-4-terbutilfenol(LQM 319).....	19
4.5.4. Síntesis de 2,6-bis(tiomorfolín-il-metil)-4-metoxifenol(LQM363).....	19
4.6. Síntesis de los complejos.....	19
4.6.1. Síntesis del complejo (μ -4-Oxo)tetrakis(μ -acetato)bis(μ -2,6 bis(tiomorfolín-il-metil)-4-clorofenolato) tetracobre(II).(LQM 401).....	19
4.6.2. Síntesis del complejo (μ -4-Oxo)tetrakis(μ -acetato)bis(μ -2,6-bis(tiomorfolín-il-metil)-4-nitro-fenolato) tetracobre(II) (LQM 407).....	20
4.6.3. Síntesis del complejo (μ -4-Oxo)tetrakis(μ -acetato)bis(μ -2,6-bis(tiomorfolín-il-metil)-4-terbutilfenolato) tetracobre(II) (LQM 408).....	20
4.6.4. Síntesis del complejo (μ -4-Oxo)tetrakis(μ -acetato)bis(μ -2,6-bis(tiomorfolín-il-metil)-4-metoxifenolato)tetracobre(II) (LQM 409).....	20
5. Resultados.....	21

5.1	2,6 bis(tiomorfolín-il-metil)-4-clorofenol(LQM 337).....	21
5.2	2,6-bis(tiomorfolín-il-metil)-4-terbutilfenol(LQM 319).....	22
5.3	2,6-bis(tiomorfolín-il-metil)-4-nitrofenol(LQM343).....	24
5.4	2,6-bis(tiomorfolín-il-metil)-4-metoxifenol(LQM363).....	25
5.5	Complejo $[\text{Cu}_4\text{O}(\text{LQM337})_2(\text{CH}_3\text{COO})_4]$.(LQM 401).....	27
5.6	Complejo $[\text{Cu}_4\text{O}(\text{LQM343})_2(\text{CH}_3\text{COO})_4] \cdot (\text{CHCl}_3)_2$ (LQM 407).....	32
5.7	Complejo $[\text{Cu}_4\text{O}(\text{LQM319})_2(\text{CH}_3\text{COO})_4]$ (LQM 408).....	37
5.8	Complejo $[\text{Cu}_4\text{O}(\text{LQM363})_2(\text{CH}_3\text{COO})_4]$ (LQM 409).....	39
6	Análisis de resultados.....	44
6.1	Ligantes.....	44
6.2	Complejos.....	45
7	Prospectivas.....	49
8	Bibliografía.....	51
9	Espectros.....	57
9.1	Espectros infrarrojos de los ligantes.....	57
9.2	Espectros infrarrojos de los complejos.....	59
9.3	Espectros de RMN ^1H y ^{13}C para el ligante LQM 363.....	61
9.4	Espectros de RMN ^1H de los complejos.....	62

Índice de figuras.

FIGURA 1. SITIOS ACTIVOS DE LA GALACTOSA OXIDASA Y AMINA OXIDASA	4
FIGURA 2. COMPLEJOS DE COBRE CON CLIOQUINOL, GLIOXAL-BIS(N(4)-METIL-3-TIOSEMICARBAZONATO) Y LIGANTE PBT2	5
FIGURA 3. COMPLEJOS DE COBRE CON SULFATO Y DIETILDITIOCARBAMATO	6
FIGURA 4. COMPLEJO DE COBRE CON PICOLINATO Y EL LIGANTE ACIDO GAMA POLIGLUTAMICO	6
FIGURA 5. COMPLEJO DE COBRE CON ASPIRINATO	7
FIGURA 6. COMPLEJO Cu (II)-GHK.....	8
FIGURA 7. FORMA GENERAL DE LOS COMPLEJOS DE COBRE CON 2-PIRIDIN-2-CARBOXAMIDRAZONAS	9
FIGURA 8. DE IZQUIERDA A DERECHA: ESTRUCTURA GENERAL DE LAS 2-FORMIL-PIRIDIN-TIOSEMICARBAZONAS, ESTRUCTURA GENERAL DE LOS COMPLEJOS DE COBRE CON ACIL-DIAZINIL-TSC CON LA FRACCIÓN N ⁴ AZABICICLO[3.2.2] NONANO Y TIOSEMICARBAZONA NSC689534.....	11
FIGURA 9. Cu(PYIMPY)Cl ₂ Y UNO DE LOS COMPLEJOS DE COBRE MÁS ACTIVO DERIVADO DE LA NIMESULIDA	12
FIGURA 10. COMPLEJOS DE COBRE CON 2-(4-TIAZOL-IL)BENZIMIDAZOL, 4-AMINO-5-(PIRIDIN-2-IL)-2H-1,2,4-TRIAZOL-3(4H)-TIONA Y EL LIGANTE 2-[(NAFTALEN-1-METIL)1H-PIRAZO-3-IL]PIRIDINA	13
FIGURA 11. COMPLEJO Cu[(PHEN)2] ⁺² Y UN DERIVADO DE LAS CASIOPEINAS®	14
FIGURA 12 FIGURA . ESTRUCTURA OBTENIDA POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X DEL LIGANTE 2,6-BIS(TIOMORFOLÍN-IL-METIL)-4-CLOROFENOL(LQM 337).....	21
FIGURA 13. ESTRUCTURA DEL LIGANTE	23
FIGURA 14. ESTRUCTURA DEL LIGANTE 2,6-BIS(TIOMORFOLÍN-IL-METIL)-4-NITROFENOL(LQM 343) OBTENIDA POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X	24
FIGURA 15. ESTRUCTURA OBTENIDA POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MONOCRISTAL DEL LIGANTE 2,6-BIS(TIOMORFOLÍN-IL-METIL)-4-METOXIFENOL(LQM 363).....	26
FIGURA 16. ENUMERACIÓN DE LOS ÁTOMOS DEL LIGANTE LQM 363	27
FIGURA 17. ESTRUCTURA OBTENIDA POR DIFRACCIÓN DE RAYOS-X DEL COMPLEJO LQM 401	29
FIGURA 18. NÚCLEO DEL COMPLEJO LQM 401	30
FIGURA 19. ENUMERACIÓN DE HIDRÓGENOS EN EL COMPLEJO LQM 401	31
FIGURA 20. SECCIÓN CENTRAL DEL COMPLEJO LQM 407.....	33
FIGURA 21. ESTRUCTURA OBTENIDA DEL COMPLEJO LQM 407 POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X.....	34
FIGURA 22. ENUMERACIÓN ASIGNADA A LOS ÁTOMOS DE H PARA EL COMPLEJO LQM 407	35
FIGURA 23. ENUMERACIÓN DE HIDRÓGENOS EN EL COMPLEJO LQM 408	37
FIGURA 24. SECCIÓN CENTRAL DEL COMPLEJO LQM 409.....	40

FIGURA 25. ESTRUCTURA DEL COMPLEJO LQM 409 DETERMINADA POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X.....	41
FIGURA 26. ENUMERACIÓN ASIGNADA A LOS ÁTOMOS DE H PARA EL COMPLEJO LQM 409.....	42
FIGURA 27. DISTRIBUCIÓN DE LOS ÁTOMOS DE COBRE ALREDEDOR DEL ÁTOMO DE OXÍGENO CENTRAL, DONDE SE OBSERVA LA DISPOSICIÓN TETRAÉDRICA DE LOS ÁTOMOS DE COBRE.....	46
FIGURA 28. DISTRIBUCIÓN DE LOS ÁTOMOS DE OXÍGENO Y NITRÓGENO PERTENECIENTES A LOS LIGANTES SOBRE EL ÁTOMO DE COBRE; DONDE SE OBSERVA LA GEOMETRÍA PIRAMIDAL CUADRADA Y EL NÚMERO DE COORDINACIÓN 5 DEL COBRE.....	47
FIGURA 29. ESPECTRO INFRARROJO DEL COMPUESTO LQM 337	57
FIGURA 30. ESPECTRO INFRARROJO DEL COMPUESTO LQM 319	57
FIGURA 31. ESPECTRO INFRARROJO DEL COMPUESTO LQM 343	58
FIGURA 32. ESPECTRO INFRARROJO DEL COMPUESTO LQM 363	58
FIGURA 33. ESPECTRO INFRARROJO DEL COMPLEJO LQM 401	59
FIGURA 34. ESPECTRO INFRARROJO DEL COMPLEJO LQM 407.....	59
FIGURA 35. ESPECTRO INFRARROJO DEL COMPLEJO LQM 408.....	60
FIGURA 36. ESPECTRO INFRARROJO DEL COMPLEJO LQM 409.....	60
FIGURA 37. RMN ¹ H DEL LIGANTE LQM 363.....	61
FIGURA 38. RMN ¹³ C DEL LIGANTE LQM 363	61
FIGURA 39. RMN ¹ H DEL COMPLEJO LQM 401	62
FIGURA 40. RMN ¹ H DEL COMPLEJO LQM 407	62
FIGURA 41. RMN ¹ H DEL COMPLEJO LQM 408.....	63
FIGURA 42. RMN ¹ H DEL COMPLEJO LQM 409	63

Índice de tablas.

TABLA 1. DATOS CRISTALOGRAFICOS DEL LIGANTE LQM 337	21
TABLA 2. ASIGNACIÓN DE BANDAS EN EL ESPECTRO INFRARROJO	22
TABLA 3. DATOS CRISTALOGRAFICOS DEL LIGANTE LQM 319	22
TABLA 4. ASIGNACIÓN DE BANDAS EN EL ESPECTRO INFRARROJO DEL LIGANTE LQM 319	23
TABLA 5. TABLA DE DATOS CRISTALOGRAFICOS DEL LIGANTE LQM 343.....	24
TABLA 6. ASIGNACIÓN DE BANDAS EN EL ESPECTRO INFRARROJO DEL LIGANTE LQM 343	25
TABLA 7. DATOS CRISTALOGRAFICOS DEL LIGANTE LQM 363	25
TABLA 8. ASIGNACIÓN DE BANDAS DEL ESPECTRO INFRARROJO DEL LIGANTE LQM 363	26
TABLA 9. ASIGNACIÓN DE SEÑALES EN RMN ¹ H PARA EL LIGANTE LQM 363	27
TABLA 10. ASIGNACIÓN DE SEÑALES EN RMN ¹³ C PARA EL LIGANTE LQM 363	27
TABLA 11. DATOS CRISTALOGRAFICOS DEL COMPLEJO LQM 401	28
TABLA 12. DISTANCIAS SELECCIONADAS DE ALGUNOS ÁTOMOS DEL NÚCLEO DE COMPLEJO LQM 401....	28
TABLA 13. ASIGNACIÓN DE SEÑALES OBTENIDAS EN RMN ¹ H PARA EL COMPLEJO LQM 401	31
TABLA 14. ASIGNACIÓN DE BANDAS EN EL ESPECTRO INFRARROJO DEL COMPLEJO LQM 401.....	32
TABLA 15. DATOS CRISTALOGRAFICOS DEL COMPLEJO LQM 407.....	32
TABLA 16. DISTANCIAS ENTRE LOS DIFERENTES ÁTOMOS DEL NÚCLEO DEL COMPLEJO LQM 407.....	35
TABLA 17. ASIGNACIÓN DE SEÑALES DEL ESPECTRO DE RMN ¹ H PARA EL COMPLEJO LQM 407	36
TABLA 18. ASIGNACIÓN DE BANDAS DEL ESPECTRO INFRARROJO DEL COMPLEJO LQM 407	36
TABLA 19. ASIGNACIÓN DE SEÑALES OBTENIDAS EN RMN ¹ H PARA EL COMPLEJO LQM 408	38
TABLA 20. ASIGNACIÓN DE BANDAS EN EL ESPECTRO INFRARROJO PARA EL COMPLEJO LQM 408	38
TABLA 21. DATOS CRISTALOGRAFICOS DEL COMPLEJO LQM 409.....	39
TABLA 22. LONGITUDES DE ENLACE ENTRE LOS ÁTOMOS DEL NÚCLEO DEL COMPLEJO LQM 409.....	40
TABLA 23. ASIGNACIÓN DE SEÑALES DEL ESPECTRO DE RMN ¹ H PARA EL COMPLEJO LQM 409	42
TABLA 24. ASIGNACIÓN DE BANDAS DEL ESPECTRO INFRARROJO PARA EL COMPLEJO LQM 409.....	43

Abreviaturas.

LQM: laboratorio de química medicinal

RMN: resonancia magnética nuclear

IR: infrarrojo

SOD: superóxido dismutasa

ADN: ácido desoxirribonucleico

ROS: especies reactivas de oxígeno

UV: ultra violeta

GHK: tripéptido glicil-L-histidin-L-lisina

TSC: tiosemicarbazonas

ARN: ácido ribonucleico

C.C.F: cromatografía en capa fina

LQM 337: 2,6 bis(tiomorfolín-il-metil)-4-clorofenol

LQM343: 2,6-bis(tiomorfolín-il-metil)-4-nitro-fenol

LQM 319: 2,6-bis(tiomorfolín-il-metil)-4-terbutilfenol

LQM363: 2,6-bis(tiomorfolín-il-metil)-4-metoxifenol

LQM 401: (μ -4-Oxo)tetrakis(μ -acetato)bis(μ -2,6 bis(tiomorfolín-il-metil)-4-clorofenolato) tetracobre(II)

LQM 407: (μ -4-Oxo)tetrakis(μ -acetato)bis(μ -2,6-bis(tiomorfolín-il-metil)-4-nitro-fenolato) tetracobre(II)

LQM 408: (μ -4-Oxo)tetrakis(μ -acetato)bis(μ -2,6-bis(tiomorfolín-il-metil)-4-terbutilfenolato) tetracobre(II)

LQM 409: (μ -4-Oxo)tetrakis(μ -acetato)bis(μ -2,6-bis(tiomorfolín-il-metil)-4-metoxifenolato)tetracobre(II)

Å: ångström

Ppm: partes por millón

pH: potencial hidrogeno

1. Introducción.

El cáncer se caracteriza principalmente por el crecimiento aberrante de células, que puede a menudo perturbar el ciclo celular o el mecanismo de degradación de proteínas dentro de la célula resultando la aparición de tumores. Así que componentes del ciclo celular y del mecanismo de degradación de proteínas son el principal objetivo de los fármacos diseñados contra el cáncer.

El rol de los compuestos basados en iones metálicos para el tratamiento de cáncer ha aumentado en los últimos años; existen muchas investigaciones recientes en busca de nuevos fármacos basados en iones metálicos igual de efectivos que el Cisplatino, que presenten una toxicidad moderada y una mejor eficiencia clínica. Aun cuando el cisplatino tiene un rango de efectividad mayor al 90%, principalmente en el cáncer de testículo, su uso es limitado ya que no es oralmente biodisponible y algunos tipos de cáncer adquieren resistencia, además provoca varios efectos secundarios como nefrotoxicidad, neurotoxicidad y vomito (Zhang & Lippard, 2003).

Después de la aparición del cisplatino, se han realizado un sin fin de esfuerzos en la investigación para el desarrollo de nuevos fármacos anti cáncer buscando ampliar el espectro de actividad y disminuir la toxicidad; ya sea basados en platino o usando diferentes iones metálicos.

Entre los compuestos basados en iones metálicos; han destacado los compuestos de cobre, se han investigado una gran cantidad de compuestos de coordinación basados en este metal. El cobre es considerado como uno de los más prometedores; ya que por su naturaleza endógena podría resultar menos tóxico. La mayoría de los complejos diseñados contra el cáncer tienen en su mayoría un solo átomo de cobre en su estructura; son pocos los complejos de cobre con más de dos núcleos, es por eso que desde los primeros indicios de las propiedades anti cancerígenas de esta nueva serie de complejos tetranucleares de cobre, en el Laboratorio de Química Medicinal han sido desarrollados y probados en diferentes células cancerosas una serie de derivados de estos complejos para poder encontrar alguna relación actividad-estructura (Escutia, 2012), (Vilchis, 2011). Algunos análogos de estos complejos presentan actividad citotóxica contra cáncer de mama hormono-independiente, cáncer cérvico-uterino, cáncer de próstata y cáncer en células gliales. Los ligantes usados en este trabajo han sido probados y presentan actividad antihipertensiva y uno presenta actividad citotóxica (Duarte, 2011), (Velázquez, Martínez, Abrego, Balboa, Torres, & Camacho, 2008). Se ha observado que algunas moléculas al coordinarse con átomos metálicos mejoran su actividad biológica o adquieren propiedades nuevas; esperando así que la formación de los complejos resulte en una mejora de sus actividades biológicas o adquieran otras distintas.

Este trabajo continúa con la serie de síntesis de complejos tetranucleares de cobre con posible actividad antineoplásica, en esta ocasión los ligantes usados para la síntesis de los complejos presentan anillos tiomorfolínicos que remplazan a los anillos morfolínicos de los complejos anteriores, además la posición 4 del fenol ha sido sustituida por diferentes grupos funcionales.

La síntesis de los ligantes se realizó por medio de una condensación vía base de Mannich la cual se lleva a cabo asistida por una lámpara infrarroja, este método minimiza los tiempos de reacción, además de optimizar los rendimientos. La síntesis de los complejos se llevó a cabo bajo agitación a temperatura ambiente con un tiempo de reacción considerable, con ayuda de amoniaco como base para la desprotonación del fenol, prescindiendo así de reflujo, bases fuertes como metóxido de sodio, atmosfera inerte y disolventes anhidros.

La síntesis y caracterización de complejos metálicos de alta nuclearidad con puentes oxo, han sido el objetivo de varias investigaciones en la búsqueda de modelos biológicos adecuados; ya que en la naturaleza hay un gran número de clústers multicobre relacionados con el oxígeno de importancia biológica, como la ascorbato oxidasa y la catecol oxidasa. Además este tipo de compuestos son fundamentales para la nano construcción de bloques funcionales para moléculas supramoleculares y magnetismo molecular.

Los compuestos con cuatro átomos de Cu^{+2} rodeando tetraédricamente a un átomo de oxígeno, con 6 haluros aniónicos haciendo de puentes entre los átomos de cobre y cuatro ligantes monodentados unidos a los átomos de cobre con fórmula general $[\text{Cu}_4\text{OX}_6\text{L}_4]$ ($\text{X} = \text{Br}, \text{Cl}$) han sido estudiados desde su primera aparición en 1966 (Bertrand & Kelley, 1966), (Bertrand, 1966); estos complejos y sus derivados se estudiaron principalmente por su peculiar actividad magnética. Fue hasta 1994 cuando se caracterizaron los primeros complejos de este tipo con ligantes tridentados como el 2,6 bis(morfolín-il-metil)-4-metilfenol, y fue la primera vez que se sustituyeron todos los iones haluros puentes por grupos benzoato (Teipel, Griesar, Haase, & Krebs, 1994). Estas moléculas igual que las anteriores llamaron la atención por su comportamiento magnético, sin embargo el campo biológico permaneció erial.

La importancia del trabajo es la propuesta de síntesis y caracterización de todos los ligantes tiomorfolínicos y los complejos tetranucleares de cobre mediante técnicas de difracción de rayos X, espectrofotometría de infrarrojo y RMN ^1H , los cuales serán empleados posteriormente en pruebas biológicas, en diferentes líneas celulares cancerosas, y por tanto poder coadyuvar en la investigación de esta enfermedad.

2. Objetivos.

2.1. Objetivos generales

- 2.1.1. Sintetizar y caracterizar 4 diferentes ligantes del tipo 2,6-bis(tiomorfolín-il-metil) fenólicos con diferentes sustituyentes en la posición 4.
- 2.1.2. Sintetizar cuatro complejos de cobre con los diferentes ligantes 2,6-bis(tiomorfolín-il-metil) fenólicos.
- 2.1.3. Caracterizar los complejos con diferentes técnicas espectroscópicas.

2.2. Objetivos particulares:

- 2.2.1. Sintetizar y caracterizar por punto de fusión, espectroscopia infrarroja y difracción de rayos X los siguientes ligantes: 2,6-bis(tiomorfolín-il-metil)-4-clorofenol, 2,6-bis(tiomorfolín-il-metil)-4-terbutilfenol y 2,6-bis(tiomorfolín-il-metil)-4-nitrofenol.
- 2.2.2. Sintetizar el ligante 2,6-bis(tiomorfolín-il-metil)-4-metoxifenol y caracterizarlo por RMN ^1H , RMN ^{13}C , difracción de rayos X, espectroscopia infrarroja y punto de fusión.
- 2.2.3. Sintetizar complejos de cobre tetranucleares con los 4 diferentes ligantes
- 2.2.4. Caracterizar los diferentes complejos de cobre por RMN ^1H , espectroscopia infrarroja, punto de fusión y difracción de rayos X.

3. Generalidades.

En el cuerpo humano existe una gran variedad de procesos biológicos en los que son necesarios algunos metales a nivel de trazas. El cobre es uno de estos metales esenciales para el cuerpo humano, este puede presentarse dentro del cuerpo en dos estados de oxidación Cu^{+1} y Cu^{+2} donde sus funciones son como cofactor de enzimas, por ejemplo dentro del citocromo “c” oxidasa, superóxido dismutasa (SOD); la primera involucrada en el metabolismo energético y la segunda con actividad antioxidante (McCord & Fridovic, 1969), la galactosa oxidasa y amino oxidasa son enzimas en la que participa de forma importante el cobre. Los sitios activos de estas dos se muestran en la Figura 1. El cobre es también considerado importante en el crecimiento y desarrollo de muchos seres vivos, además de estar relacionado en la síntesis de ADN (Linder, 1991).

Una de las propiedades más notables del cobre en el cuerpo es su habilidad de reaccionar directamente con el oxígeno molecular para producir radicales libres. Esta propiedad puede ser un tanto benéfica; ya que por un lado es importante en los procesos catalíticos; como lo es en la respiración mitocondrial, y por otro lado perjudicial ya que el cobre produce especies reactivas de oxígeno (ROS), que ocasionan daño a membranas y a distintas biomoléculas.

Es decir, tanto la deficiencia como el exceso de cobre pueden resultar en el incremento de especies reactivas de oxígeno (ROS) que desemboca en daño a biomoléculas, además se ha observado que una deficiencia severa de cobre produce daño al ADN e impide su reparación. (Keen & Uriu-Adams, 2005), (Rouzer, 2010). También puede llegar a producir defectos en los huesos, decoloración del cabello, afectar la producción de hemoglobina, disminuir la actividad de la enzima citocromo oxidasa y el debilitamiento de las paredes arteriales debido al mal entrelazamiento de elastina.

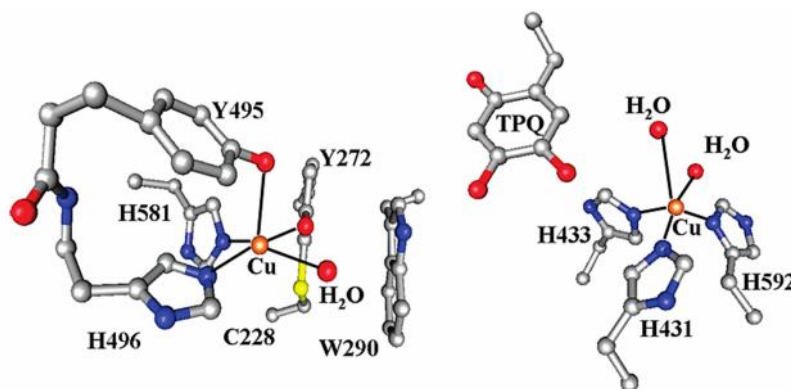


Figura 1. Sitios activos de la galactosa oxidasa y amina oxidasa

3.1. Complejos de cobre como fármacos.

Dada la estrecha relación del cobre y los procesos biológicos, parece ser que su exceso o deficiencia es clave en algunas enfermedades; por ejemplo se han usado una serie de complejos de cobre para el tratamiento de Alzheimer. El Alzheimer, una enfermedad neurológica que tiene entre sus tantos marcadores una deficiencia intracelular de cobre y un exceso de cobre en los sitios de las sinapsis (Schrag, Oyoyo, Smith, & Kirsch, 2011), ha empezado a ser tratada con complejos de cobre con clioquinol y PBT2 como ligantes los cuales han mostrado que mejoran la capacidad cognitiva (Adlard, y otros, 2011) y disminuye la toxicidad en comparación cuando el ligante es suministrado solo (Schaefer, 2007). También ha sido usado el complejo de cobre con el ligante glioxal-bis(N(4)-metil-3-tiosemicarbazonato), el cual incrementa la biodisponibilidad del cobre intracelular.

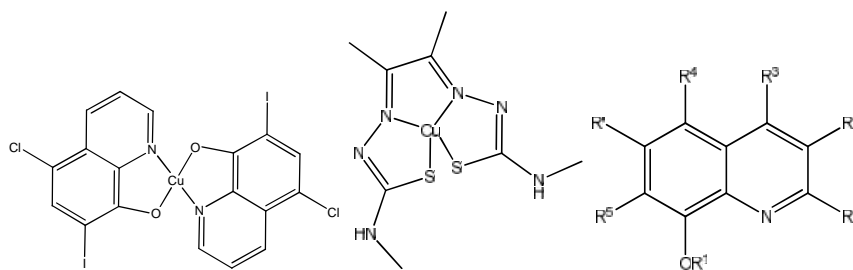


Figura 2. Complejos de cobre con clioquinol, glioxal-bis(N(4)-metil-3-tiosemicarbazonato) y ligante PBT2

Otra de las enfermedades en las que el uso de complejos de cobre ha sido muy prometedor es en el tratamiento del mal de Parkinson, el cual es un desorden neurodegenerativo progresivo que tiene como característica principal el daño de la función motora, la cual está muy relacionada con un área específica en el cerebro la cual se encarga de la planificación motora llamada sustancia nigra; este tejido del cerebro cuando es afectado por el Parkinson presenta un incremento de hierro y disminución de cobre.

El tratamiento con sulfato de cobre y cobre coordinado con dietilditiocarbamato a ratas con el modelo de esta enfermedad reputa un efecto neuroprotector (Miller, Reinhard, Daniels, & Ocallaghan, 1991) (Rojas, Alcaraz-Zubeldia, Boll, & Rios, 2001), el cual puede deberse a la modulación de absorción de Fe, evitando así la sobre absorción de Fe en el tejido sustancia nigra.

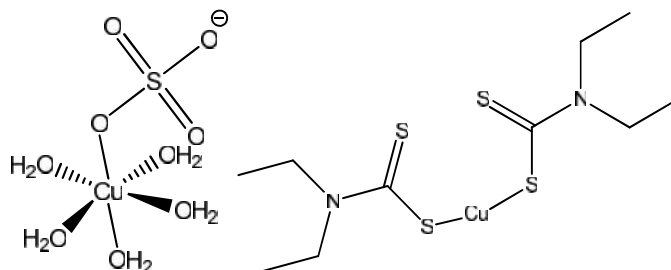


Figura 3. Complejos de cobre con sulfato y dietilditiocarbamato

Los complejos de cobre han sido probados en el tratamiento de la diabetes tipo 1 o diabetes insulino dependiente, cuya principal característica es el deterioro de las células que producen insulina debido al estrés oxidativo. El picolinato de cobre (II) presenta un efecto hipoglucémico en ratas con diabetes tipo 1 (Yasumatsu, Yoshikawa, Adachi, & Sakurai, 2007), el ácido gama poliglutamato-Cu(II) presenta actividad mimético-insulínica (Karmaker, Saha, & Sakurai, 2007), (entendiéndose mimético como una actividad muy semejante a la molécula que se pretende mimetizar en este caso la insulina), y el sulfato de cobre (II) en ratón diabético tipo STZ disminuye la concentración de glucosa en el torrente sanguíneo y mejora la morfología del páncreas (Sitasawad, Deshpande, Katdare, Tirth, & Parab, 2001).

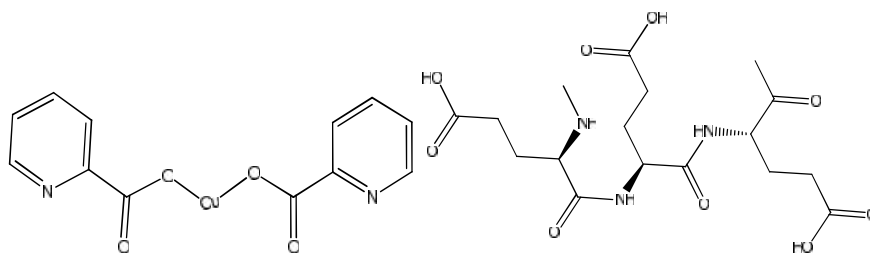


Figura 4. Complejo de cobre con picolinato y el ligante ácido gama poliglutamato

Una de las disfunciones en el metabolismo de personas que padecen enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide es que; aunque la concentración del cobre aumente en el flujo sanguíneo, existe en estas personas una merma en la actividad de la enzima cobre-dependiente superóxido dismutasa

(SOD por sus siglas en inglés). Aunque el cobre exhiba por sí mismo cierta actividad antiinflamatoria, ha sido necesario el uso de complejos de cobre con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, por ejemplo: ibuprofeno, aspirina y naproxeno.

Se ha encontrado que estos complejos mejoran la actividad antiinflamatoria y disminuye su toxicidad en comparación a los antiinflamatorios por si solos (Dillon, y otros, 2003). Esta mejora en la actividad antiinflamatoria es consecuencia de la actividad mimética que tienen los complejos con respecto a la enzima superóxido dismutasa (Berthon, 1993).

De entre los males cardiacos la aterosclerosis es uno de los más delicados ya que éste provoca la disminución del radio de las arterias lo que puede desembocar en ataques cardiacos. El papel del cobre en este proceso presenta evidencias parcas; existe evidencia de que el cobre cataliza la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (Kuzuya, 1992), este proceso es característico de la aterosclerosis; sin embargo, estos estudios se llevaron a cabo con concentraciones de cobre mucho mayores a las presentes en el cuerpo humano, aunque esto no significa que la disminución de cobre en la dieta represente una disminución favorable de colesterol, ya que la ausencia de cobre en la dieta puede llegar a producir hiperlipidemia.

Por otra parte una prueba en la que se alimentó a animales con dieta alta en colesterol y suplementada con cobre, resultó en la disminución de lípidos acumulados en la aorta; así como el aumento en aorta de la enzima superóxido dismutasa (SOD) en comparación a los animales control (Lamb, Tickner, Hourani, & Ferns, 2005), (Lamb, Reeves, Taylor, & Ferns, 1999).

Estos antecedentes propiciaron el diseño de un complejo de cobre con aspirinato, que administrado en ratas con disfunción cardiovascular, mejora la contractilidad ventricular (Radovits, 2008).

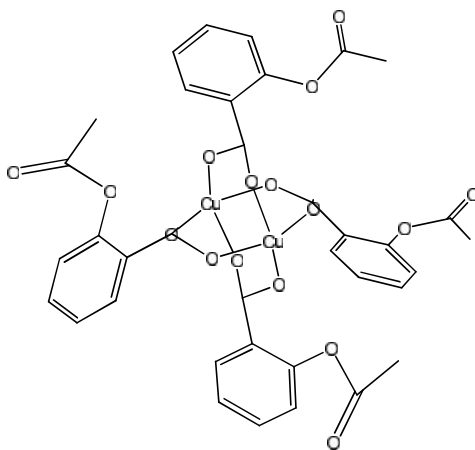


Figura 5. Complejo de cobre con aspirinato

El cobre también está relacionado con la curación de heridas en la piel; se sabe que los rayos UV son dañinos porque son capaces de generar especies reactivas de oxígeno, ya que el cobre está involucrado en el mecanismo que combate estas especies; la administración de complejos como el aspirinato de cobre (II) resulta en la disminución de especies reactivas de oxígeno y en el aumento en la actividad de la enzima superóxido dismutasa. Todo esto observado en ratones expuestos a radiación UV.

Por otro lado se ha demostrado que el cobre estimula la producción de queratinocitos, que son claves en la creación de tejido nuevo en heridas de la piel, por lo que se ha sintetizado un complejo de cobre usando como ligante el tripéptido glicil-L-histidin-L-lisina (GHK). Este complejo administrado a ratas resulta en el aumento de la regulación de metaloproteinasas de matriz (Simeon, 1999), que son las enzimas que degradan la matriz extracelular y remueven el tejido dañado. Este mismo complejo pero administrado a cultivos de fibroblastos estimula la síntesis de colágeno (Maquart, 1988), cuando este complejo es suministrado vía tópica en heridas de conejos se disminuye el tiempo para producir tejido nuevo significativamente (Gul, Topal, Cangul, & Yanik, 2008).

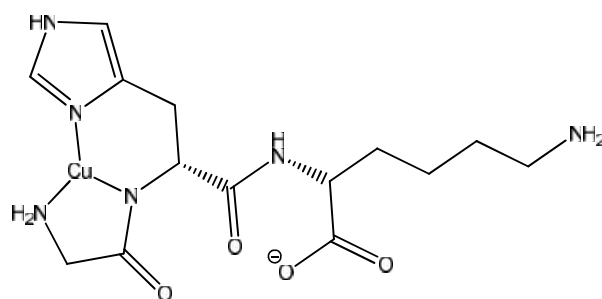


Figura 6. Complejo Cu (II)-GHK

Algunas enfermedades parasitarias como la Leishmaniasis causada por un protozoo que es transmitido por la picadura del mosquito del genero *Phlebotomus*, han encontrado una esperanza de cura en los complejos de cobre con α -hidroxicarboxilatos fluorados (Maffei, Yokoyama-Yasunaka, Miguel, Uliana, & Esposito, 2009). Aunque esta enfermedad afecta a millones de personas en el mundo las curas existentes hasta ahora son bastante caras y en algunos casos muy tóxicas. El mecanismo de acción de estos complejos sobre el parásito se cree puede ser vía especies reactivas de oxígeno (ROS), que se generan por la reacción del peróxido endógeno y el cobre. Estas especies reactivas de oxígeno podrían matar al parásito de la Leishmaniasis.

Otra enfermedad parasitaria en la que se están usando complejos de cobre como un alternativa prometedora es la malaria; una enfermedad causada por el parásito *Plasmodium falciparum* que es transmitido por mosquitos infectados, es un problema de salud grave debido a la resistencia que desarrolla el parásito contra los agentes antimaláricos. Los derivados de la 2-piridin-2-carboxamidrazona son conocidos por su considerable actividad antimalárica, en trabajos recientes se ha mostrado que estas moléculas coordinadas al cobre mejoran la actividad antimalárica (Gokhale, 2003).

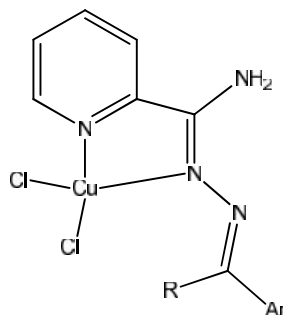


Figura 7. Forma general de los complejos de cobre con 2-piridin-2-carboxamidrazonas

3.2. Complejos de cobre en el tratamiento contra el cáncer.

Desde que en 1960 se descubrió el potencial antitumoral de los complejos de cobre a éstos se les ha sometido a un sin fin de estudios para conocer más ampliamente su química y relacionarla con su actividad biológica, lamentablemente aún no se cuentan con los datos suficientes para decir algo sobre cómo actúan a nivel fisiológico.

Existe una gran variedad de complejos que están siendo probados contra células cancerígenas, estos complejos pueden agruparse según la naturaleza química del ligante en grupos representativos que se muestran a continuación.

3.2.1. Complejos con tiosemicarbazonas.

Las tiosemicarbazonas (TSC) por sí solas cuentan con cierta actividad anticancerígena ya bastante estudiada desde hace varias décadas, entre las principales características que tienen estos compuestos es su acción inhibitoria sobre la enzima ribonucleótido difosfato reductasa y su selectividad hacia diferentes tipos de cáncer hormono-dependientes.

Desde hace varios años se conoce la considerable actividad antitumoral que los complejos de cobre con estos ligantes presentan; fueron los derivados con la 2-formil-piridin-tiosemicarbazona los que dieron los primeros indicios de esta propiedad (Antholine, Knight, & Petering, 1976), aunque muchos de estos complejos son poco solubles en agua y con una toxicidad in vivo relativamente alta, esto no ha evitado el desarrollo de nuevas tiosemicarbazonas como las acil-diazinil-TSC apoyadas en un grupo N^4 azabicyclo[3.2.2] nonano que tienen una mejor solubilidad en agua y presentan actividad antitumoral en concentraciones nanomolares (Easmon, y otros, 2001). Investigaciones recientes con la tiosemicarbazona NSC689534 demuestran que coordinada con cobre presenta actividad anti tumoral, posiblemente consecuencia de la generación de especies reactivas de oxígeno.

Un subgrupo que se deriva de esta familia son las bis(tiosemicarbazonas), las que han mostrado una importante actividad antitumoral como el complejo de cobre con la 3-etoxy-2-oxo-butir-aldehido bis(tiosemicarbazona) (H_2kts) la cual mostró una potente actividad antitumoral contra carcinosarcoma en ratas.

Es preciso mencionar que en todos estos complejos el cobre presenta un estado de oxidación de 2^+ , aunque con estos ligantes existen complejos en los cuales el cobre se presenta con un estado de oxidación de 1^+ ; estos son muy pocos y los estudios con respecto a su actividad biológica aún son fútiles.

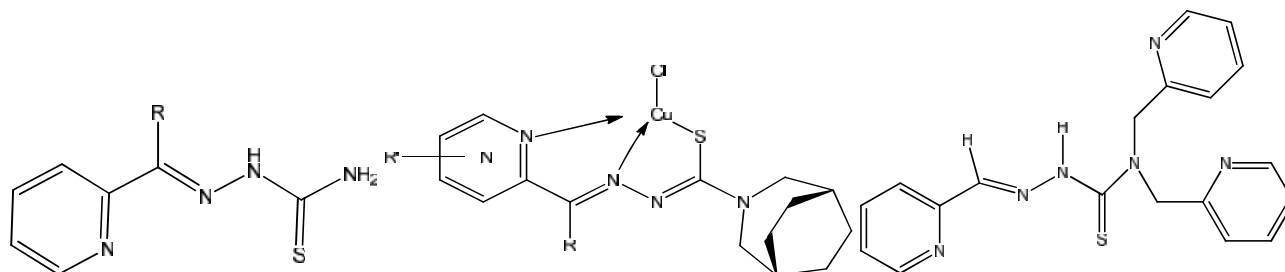


Figura 8. De izquierda a derecha: estructura general de las 2-formil-piridin-tiosemicarbazonas, estructura general de los complejos de cobre con acil-diazinil-TSC con la fracción N^4 azabicyclo[3.2.2]nonano y tiosemicarbazona NSC689534

3.2.2. Complejos con bases de Schiff.

Estos complejos de cobre han sido estudiados poco tiempo antes por su actividad terapéutica. El complejo $[Cu(Pyimpy)Cl_2]$ es una de las más recientes bases de Schiff, que ha mostrado tener una importante actividad antitumoral en cáncer de seno en ratas. Complejos de cobre con la quinolina 2-carboxaldehído promueven la apoptosis en células de próstata con cáncer (Adsule, y otros, 2006).

Algunos derivados de la nimesulida, bien conocida por su acción inhibitoria sobre la ciclooxigenasa-2 (COX-2), han mostrado actividad antitumoral y disminución sobre la regulación de proteínas antiapoptóticas cuando están coordinados con cobre. Estos complejos fueron probados en líneas celulares de cáncer pancreático, los cuales mostraron una fuerte citotoxicidad sin provocar estrés oxidativo a las células. Además la introducción de un grupo tiocarbonilo mejora su actividad antitumoral (Ambike, Adsule, Ahmed, Wang, Afrasiabi, & Sinn, 2007).

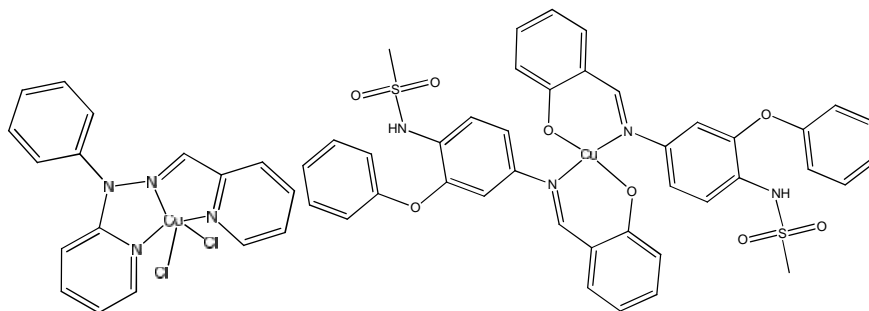


Figura 9. $\text{Cu}(\text{Pyimpy})\text{Cl}_2$ y uno de los complejos de cobre más activo derivado de la nimesulida

3.2.3. Complejos con derivados del benzimidazol, imidazol, pirazol y triazol.

Entre los complejos pertenecientes a esta familia de derivados, destacan los complejos con la 1-metil-4,5-difenilimidazol los cuales retrasan la división celular, presentan actividad citotóxica y regulan los linfocitos en cultivos humanos (Raptopoulou, y otros, 1998).

Algunos derivados del benzimidazol son ya conocidos por presentar una gran variedad de acciones biológicas incluyendo actividad anticancerígena, antifúngica, antibacterial y antiviral.

El 2-(4-tiazol-il)benzimidazol es un fungicida agrícola que al hacerlo reaccionar con cobre se obtiene un complejo pentacoordinado que tiene mejor actividad citotóxica que la molécula orgánica sin coordinar contra líneas celulares de carcinoma y melanoma.

Debido a estas propiedades que presenta este complejo, se han desarrollado derivados con una fracción benzimidazol y otra carboxilato esperando mejorar su actividad ya que estos complejos podrían reaccionar con biomoléculas ácidas y básicas dentro de la célula.

Recientemente una serie de ligantes basados en estructuras de pirazol-piridina y pirazol-bipiridina han sido sintetizados y coordinados con una gran variedad de metales, de entre estos el complejo con cobre de la 2-[(naftalen-1-metil)1H-pirazo-3-il]piridina mostro una alta afinidad hacia el ADN y una actividad citotóxica superior contra una gran variedad de líneas celulares entre las que destacan las de cáncer gástrico, leucemia y cáncer de glándula mamaria (Zhang, Liu, Bu, & Yang, 2005).

Entre los complejos más sobresalientes de esta familia se encuentran: el 4-amino-5-(piridin-2-il)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tionea, cuyo complejo de cobre en células de fibrocarcinoma presentó una actividad

citotóxica comparable a la del cisplatino además de no afectar a los fibroblastos normales, estudios posteriores llevaron a la conclusión que este complejo induce un tipo de muerte celular diferente a la apoptosis (Dallavalle, y otros, 2002).

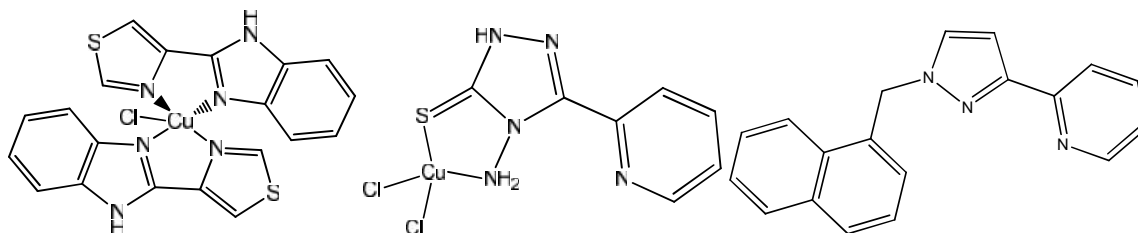


Figura 10. Complejos de cobre con 2-(4-tiazol-il)benzimidazol, 4-amino-5-(piridin-2-il)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tione y el ligante 2-[(naftalen-1-metil)1H-pirazo-3-il]piridina

3.2.4. Complejos de cobre con fenantrolina.

El ligante 1,10-fenantrolina y las sales de cobre forman complejos estables que presentan actividad semejante a las nucleasas en presencia de especies reductoras y oxígeno molecular. La actividad biológica de estos compuestos fue investigada en los años setentas (Sigman, Graham, D'Aurora, & Stern, 1979) y fue revisada en los noventas; de estas investigaciones se logró determinar la degradación oxidativa sobre ADN y ARN por el complejo bis-fenantrolina cobre II, el cual además presenta actividad antitumoral, antimicobacterial, antifúngica y antimicrobial (Ranford, Sadler, & Tocher, 1993), la inserción oxidativa del complejo de cobre con bis fenantrolina hacia el ADN es significativamente más reactiva que el análogo monofenantrolina; esta inserción puede deberse según el siguiente mecanismo: a) el complejo de $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^{+2}$ es reducido al complejo $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$; b) el complejo $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$ se enlaza al ADN; c) el complejo $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$ es oxidado a $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^{+2}$ por H_2O_2 producido in situ; d) durante la oxidación el ion metálico gana un ligante oxo y/o hidroxilo; e) un ataque oxidativo mediante esta especie de cobre se lleva a cabo en el ADN generalmente en el carbono 1', 4' o 5' de las unidades 2-desoxirribosa (Pitie, Burrows, & Meunier, 2000). Es importante mencionar que este compuesto ha mostrado inducir apoptosis en la fase G1 en líneas celulares de carcinoma de hígado. La apoptosis producida por el complejo $\text{Cu}[(\text{phen})_2]^{+2}$, en estas mismas células es posible que sea iniciada por el cobre excesivo en las células, transportado dentro de la célula gracias al ligante lipofílico. Además el complejo exhibe una potente actividad citotóxica contra células leucémicas humanas y células estomacales tipo SGC-7901, con una inhibición de crecimiento hasta del 90%.

Salta a la vista el hecho de que en esta familia de compuestos es la única en la que existe una serie de compuestos que ha sido registrada con el nombre comercial de Casiopeinas® desarrollada en parte por una investigadora mexicana de la UNAM (Ruiz-Azuara, Alemon-Medina, Brena-Valle, Munoz-Sanchez, & Gracia-Mora, 2007), estos compuestos son una mezcla de complejos de cobre, en los cuales existe donadores diimina neutros, ya sea fenantrolina o bipyridina, y donadores uninegativos como N-O y O-O que pueden pertenecer a sales de aminoácidos o de acetyl acetato. Las Casiopeinas® se diseñaron como una alternativa en los tratamientos contra el cáncer, algunos de los experimentos preliminares mostraron actividad antineoplásica *in vivo* e *in vitro*, además de inducir la apoptosis en ciertas líneas celulares. Experimentos en ratas con glioma empleando uno de los derivados más activos mostró una fuerte inhibición contra células neoplásicas. Además se observó que el complejo promueve el incremento de especies reactivas de oxígeno, que a su vez causa un daño mitocondrial seguida de apoptosis (Trejo-Solis, y otros, 2005).

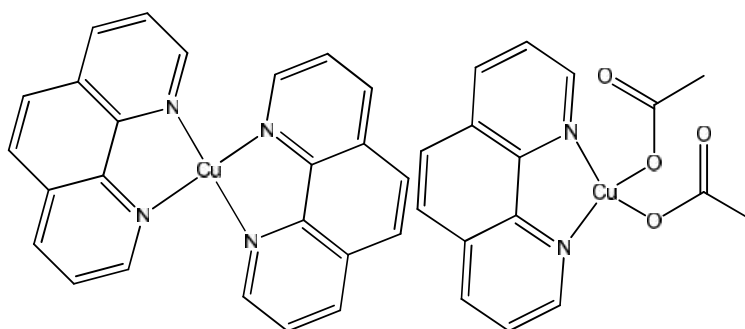


Figura 11. Complejo $Cu(phen)_2^{+2}$ y un derivado de las Casiopeinas®

4. Parte experimental.

4.1. Métodos de síntesis de los ligantes.

Los ligantes usados en la síntesis de los complejos se desarrollaron con base en investigaciones previas, en las cuales se estudiaron la relación estructural de la Changrolina con su actividad antiarrítmica (Stout, Matier, Barcelon-Yang, Reynolds, & Brown, 1958) conociendo estas relaciones estructurales en el Laboratorio de Química Medicinal, se diseñaron una serie de moléculas para probar su efecto antiarrítmico y antihipertensivo, esta serie (la serie 300) mostró que algunas de estas moléculas pueden reducir la presión sistólica en ratas de manera importante así como una disminución importante del ritmo cardiaco (Velázquez, Martínez, Abrego, Balboa, Torres, & Camacho, 2008).

En la literatura sobre la formación de complejos tetranucleares existe un método único usado para la síntesis de este tipo de ligantes; y sobre todo para la síntesis de aminofenoles (Hodgkin, 1984.). Este método presenta inconvenientes: tiempos de reacción de aproximadamente 24 horas y adiciones de reactivo cada 8 horas, además del uso de etanol como disolvente.

En el laboratorio de química medicinal estos compuestos son sintetizados en una reacción multicomponente, vía la formación de una base de Mannich, seguida de un ataque nucleofílico sobre el fenol. Aunque para realizar este tipo de reacción en algunas fuentes se indica el uso de presiones altas, catalizadores con tierras raras, disolventes (Velazquez, y otros, 2006), catalizadores metálicos (Li-Wen, Chun-Gu, & Lyi, 2004) y catalizadores ácidos (Akiyama, Matsuda, & Fuchibe, 2005). El método de síntesis empleado en este trabajo se basa en una reacción multicomponente libre de disolventes y asistida por radiación infrarroja, este método mejora los rendimientos, disminuye los tiempos de reacción. Además el tratamiento posterior de la reacción es bastante sencillo, pudiendo en algunos casos, prescindir de métodos de purificación posteriores.

4.2. Métodos de síntesis de los complejos.

Los complejos polinucleares de cobre han sido objeto de un largo número de estudios, por el hecho de ser un metal esencial que está presente en una gran cantidad de sistemas biológicos y llevar a cabo numerosas reacciones en los seres vivos. La mayoría de estos complejos presentan propiedades magnéticas interesantes. El primer ejemplo de los compuestos con la forma $[\text{Cu}_4\text{OX}_6\text{L}_4]$ fue descrito en 1966, donde $\text{X}=\text{Cl}$ y $\text{L}=\text{trifenilfosfina}$ (Bertrand & Kelley, 1966), tiempo después se encontraron los primeros indicios de este particular comportamiento magnético (Lines, Ginsberg, Martin, & Sherwood, 1972), gran parte de este tipo de complejos fue sintetizada con el fin de conocer sus propiedades magnéticas. En 1994, con el propósito anterior se sintetizaron una nueva serie de complejos tetranucleares de Cu los cuales fueron los primeros en tener ligantes puente entre los átomos de cobre del tipo carboxilato (Teipel, Griesar, Haase, & Krebs, 1994).

En la bibliografía los principales métodos de síntesis que existen para la obtención de complejos tetranucleares son: A) disolver en metanol una mezcla de CuX_2 anhidro y CuO , llevarla a reflujo, filtrar el CuO que no reaccionó y después agregar el ligante (W. E. Hatfield, 1971). B) reflujo de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y el ligante, o poner a reflujo el disolvente conteniendo una mezcla de CuX_2 , el ligante y, ya sea NaOH o NaOCH_3 (Norman, Rose, & Stenkamp, 1989). El disolvente usado depende en gran parte del ligante que se quiera usar en la síntesis, aunque generalmente se usa metanol y etanol como disolventes.

El método de síntesis usado en este trabajo consta de una solución saturada de acetato de cobre hidratado en metanol, la cual se mezcla con una solución del ligante disuelto previamente en metanol; posteriormente se le agrega una cantidad equivalente de hidróxido de amonio y se deja en agitación durante aproximadamente 24 horas. El método usado en el laboratorio de química medicinal difiere de los reportados en la literatura al no usar reflujo y usar una base diferente.

4.3. Desarrollo experimental.

El desarrollo experimental se llevó a cabo en el laboratorio de química medicinal ubicado el edificio de posgrado e investigación de la FES-Cuautitlán.

Todos los reactivos se adquirieron con proveedores comerciales y usados como fueron recibidos.

La difracción de rayos X, la RMN de ^1H y ^{13}C fueron llevadas a cabo en el Departamento de Química del CINVESTAV unidad Zacatenco con el apoyo del profesor Marco Antonio Leyva.

4.4. Reactivos y materiales.

Reactivos

Tiomorfolina 98%

Formaldehído 37%

p-clorofenol 99%

p-Terbutilfenol 98%

p-Metoxifenol 99%

p-Nitrofenol 99%

Metanol GR (grado reactivo)

Acetato de cobre GR.

Acetato de etilo GR.

Hidróxido de amonio GR.

Hexano GR.

Acetona GR.

Diclorometano GR.

Cloroformo GR.

Silica gel

Sulfato de sodio anhidro 100%

Carbón activado 90%

Material

Lámpara infrarroja

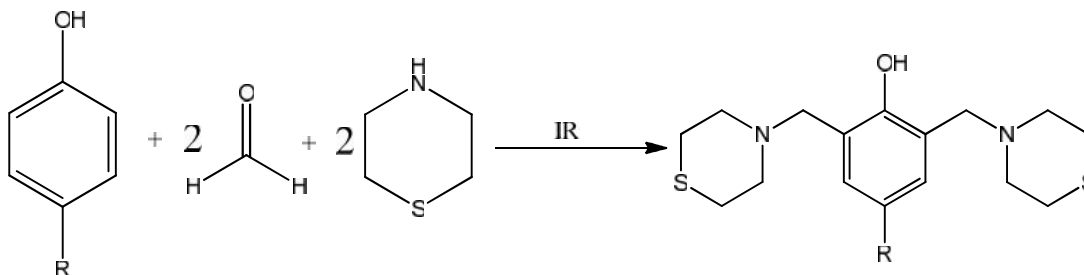
Reóstato

Rotavapor

Agitador magnético

4.5 Síntesis de los ligantes.

Los ligantes fueron sintetizados siguiendo el procedimiento general:



4.5.1 Síntesis de 2,6 bis(tiomorfolín-il-metil)-4-clorofenol(LQM 337).

En una balanza analítica se pesaron 1.80g (0.013 moles) de clorofenol y se agregaron a un matraz redondo de fondo plano de 100 mL. Con ayuda de una pipeta graduada se midieron 2.2 mL (0.027 moles) de una solución acuosa de formaldehído al 37%, los cuales se agregaron al matraz, también con una pipeta graduada se midieron 2.7 mL (0.27 moles) de tiomorfolina y se adicionaron al matraz. Al matraz se le montó un refrigerante y se calentó hasta 180°C con ayuda de una lámpara infrarroja por 2 horas. La reacción se monitoreo por cromatografía en capa fina.

Al final de la reacción se observaron dos fases una acuosa y otra oleosa muy densa, por lo que se disolvió en acetona y se agregó sulfato de sodio anhidro, se filtró sobre sílica para eliminar el agua. La reacción ya seca se reconcentró con ayuda de un rotavapor hasta un volumen mínimo, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se adicionó un poco de hexano como agente precipitante. Los cristales obtenidos se disolvieron en acetona, se agregó carbón activado y se filtró sobre sílica. El filtrado se reconcentró en un volumen mínimo, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó hexano como agente precipitante.

4.5.2 Síntesis de 2,6-bis(tiomorfolín-il-metil)-4-nitro-fenol(LQM343).

Para esta síntesis se pesaron 1.90g (0.0135 moles) de nitrofenol, con una pipeta se adicionaron 2.1 mL (0.027 moles) de formaldehído y 2.6 mL (0.027 moles) de tiomorfolina, los reactivos se mezclaron en un matraz de bola con fondo plano y se calentó a reflujo por 2.5 horas a 160°C. La reacción se

monitoreo por C.C.F. Al final se obtuvo una solución viscosa color rojizo, esta solución se disolvió en acetona y se agregó sulfato de sodio anhidro para eliminar el agua, después se filtró sobre sílica y el filtrado se reconcentró en el rotavapor. Posteriormente se dejó reposar por 3 horas y enfriar a temperatura ambiente.

4.5.3 Síntesis de 2,6-bis(tiomorfolín-il-metil)-4-terbutilfenol(LQM 319).

Se pesaron 1.99g (0.13 moles) de terbutilfenol, en un matraz bola de fondo plano de 100 mL se le agregaron 2.1 mL (0.026 moles) de formaldehído y 2.5 mL (0.026 moles) de tiomorfolina en ese orden, esta mezcla se calentó por 2 horas a 160°C. La reacción se monitorio por C.C.F., al final de la reacción se obtuvo una pasta color ámbar y agua, esta pasta se disolvió con acetato de etilo y se adicionó sulfato de sodio anhidro para secar la reacción. El filtrado se reconcentró en el rotavapor y se dejó enfriar a temperatura ambiente, después de una noche se obtuvieron los cristales.

4.5.4 Síntesis de 2,6-bis(tiomorfolín-il-metil)-4-metoxifenol(LQM363).

La síntesis se comenzó poniendo en un matraz de bola de fondo plano de 100 mL: 1.76g (0.014 moles) de metoxifenol, 2.2 mL (0.028 moles) de formaldehído y 2.7 mL de (0.028 moles) de tiomorfolina. Esta mezcla se calentó a reflujo por 2 horas a 160°C. La reacción se monitoreó por C.C.F. Después de este tiempo se obtuvo una solución rojiza y agua, a esta solución se le agregó acetato de etilo y sulfato de sodio anhidro, después se filtró sobre sílica y el filtrado se reconcentró en el rotavapor luego se dejó reposar aproximadamente 2 horas.

4.6 Síntesis de los complejos.

4.6.1 Síntesis del complejo (μ -4-Oxo)tetrakis(μ -acetato)bis(μ -2,6 bis(tiomorfolín-il-metil)-4-clorofenolato) tetracobre(II).(LQM 401).

Se pesaron 0.6162g (0.00172 moles) del ligante y 0.7491g (0.00344 moles) de acetato de cobre, se disolvieron por separado en 150 mL y 100 mL de metanol respectivamente, se mezclaron y después de mezclados se agregó 0.13 mL (0.00086 moles) de hidróxido de amonio. Se dejó en agitación durante 12 horas, posteriormente se evaporó todo el disolvente, el residuo fue disuelto en cloroformo y se filtró, la solución se dejó evaporar durante una noche. Así se obtuvieron cristales color verde, aptos para difracción de rayos X.

4.6.2 Síntesis del complejo (μ -4-Oxo)tetrakis(μ -acetato)bis(μ -2,6-bis(tiomorfolín-il-metil)-4-nitro-fenolato) tetracobre(II) (LQM 407).

Igual que en el procedimiento anterior se procedió a pesar 0.6245g (0.0016 moles) del ligante LQM 343, estos se disolvieron en 100 mL de metanol, aparte se disolvieron 0.7358g (0.0033 moles) de acetato de cobre en 100 mL de metanol. Las soluciones se mezclaron y se pusieron en agitación, después se agregaron 0.13 mL (0.00084 moles) de hidróxido de amonio, la solución se dejó en agitación durante 12 horas, después de éste tiempo la solución se evaporó hasta sequedad, el residuo se disolvió en cloroformo, se filtró y se dejó reposar durante una noche para obtener cristales verde claro que sirvieron para la difracción de rayos X.

4.6.3 Síntesis del complejo (μ -4-Oxo)tetrakis(μ -acetato)bis(μ -2,6-bis(tiomorfolín-il-metil)-4-terbutilfenolato) tetracobre(II) (LQM 408).

En un matraz de 250 mL se disolvieron 0.6307g (0.001659 moles) del ligante LQM 319 en 150 mL de metanol, en un matraz aparte se pesaron y se disolvieron 0.7222g (0.003318 moles) de acetato de cobre en 100 mL de metanol. Ambas soluciones se mezclaron y se pusieron en agitación. Después se agregaron 0.12 mL (0.00082 moles) de hidróxido de amonio.

Se agitó por 12 horas, después de la agitación se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano, se filtró, y se evaporó.

4.6.4 Síntesis del complejo (μ -4-Oxo)tetrakis(μ -acetato)bis(μ -2,6-bis(tiomorfolín-il-metil)-4-metoxifenolato)tetracobre(II) (LQM 409).

Se disolvieron en 100 mL de metanol 0.6141g (0.00173 moles) del ligante y en un matraz aparte se disolvieron en 100 mL de metanol 0.7549g (0.0034 moles) de acetato de cobre, las soluciones se mezclaron y la solución resultante se dejó en agitación, después se agregaron 0.13 mL (0.00086 moles) de hidróxido de amonio, la reacción se agitó durante 12 horas. Al término de este tiempo, la solución se reconcentro hasta sequedad, el residuo fue disuelto en cloroformo y filtrado. La solución se dejó evaporar durante una noche, se obtuvieron cristales de color verde claro, idóneos para espectroscopia de rayos X.

5 Resultados.

5.1 2,6 bis(tiomorfolín-il-metil)-4-clorofenol(LQM 337).

Se obtuvieron 4.37g de producto en forma de cristales blancos, es decir un rendimiento del 87.52%. Los cristales tienen un punto de fusión de 114-116°C.

La difracción de rayos X muestra que los anillos tiomorfolínicos del ligante presentan una conformación de silla, las distancias de enlace entre el azufre y los átomos de carbono adyacente es en promedio de 1.79Å, el átomo de nitrógeno de uno de los anillos tiomorfolínicos es más cercano al átomo de hidrógeno del fenol. La distancia entre el átomo de cloro y el carbono fenólico es de 1.74Å. La Tabla 1 muestra otros datos cristalográficos del ligando.

Datos cristalográficos	
Fórmula empírica	C ₁₆ H ₂₃ Cl N ₂ O S ₂
Peso formula	358,93
Tamaño de cristal	0.20 x 0.15 x 0.10 mm
Color del cristal	bloque incoloro
Sistema cristalino	ortorrómbico
Grupo espacial	Pbca
Volumen	3581.5(12) Å ³
Dimensiones de la celda unitaria	
a = 10.047(2) Å	α = 90.00°
b = 17.915(4) Å	β = 90.00°
c = 19.899(4) Å	γ = 90.00°

Tabla 1. Datos cristalográficos del ligante LQM 337

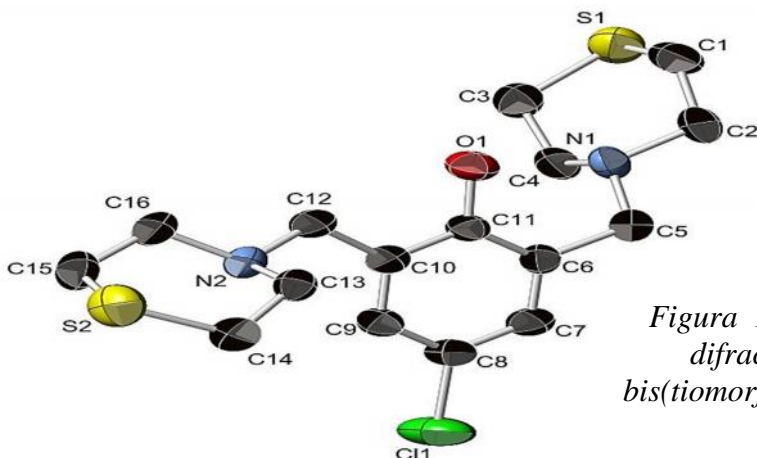


Figura 12 Figura . Estructura obtenida por difracción de rayos X del ligante 2,6 bis(tiomorfolín-il-metil)-4-clorofenol(LQM 337)

Asignación de bandas del espectro infrarrojo	
Banda	Asignación
2908.31 cm ⁻¹	alcano
2868.77 cm ⁻¹	alcano
2817.94 cm ⁻¹	alcano
2801 cm ⁻¹	alcano
2758.64 cm ⁻¹	alcano
2699.34 cm ⁻¹	alcano
1603.71 cm ⁻¹	Carbono aromático

En el espectro infrarrojo se observan bandas en 2908.31cm⁻¹, 2868.77 cm⁻¹, 2817.94 cm⁻¹, 2801cm⁻¹, 2758.64 cm⁻¹, 2699.34 cm⁻¹ y 1603.71 cm⁻¹, como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Asignación de bandas en el espectro infrarrojo

Como el compuesto ya ha sido reportado en trabajos anteriores, los espectros de RMN de ¹³C y de ¹H no se obtuvieron para este compuesto.

5.2 2,6-bis(tiomorfolín-il-metil)-4-terbutilfenol(LQM 319).

Se obtuvieron 4.05g de producto en forma de cristales blancos, rendimiento de 81%, con punto de fusión de 110-112°C. La difracción de rayos X mostró que los anillos tiomorfolínicos tienen una conformación de silla. Tomando como plano el anillo fenólico los anillos tiomorfolínicos se encuentran uno arriba y el otro debajo de este plano, el átomo de nitrógeno de uno de los anillos está considerablemente más cerca del oxígeno del fenol que su equivalente. En la Tabla 3 se muestran otros datos cristalográficos del ligando.

Datos cristalográficos	
Fórmula empírica	C ₂₀ H ₃₂ N ₂ O S ₂
Peso fórmula	380,6
Tamaño del cristal	0.23 x 0.15 x 0.10 mm
Color del cristal	prismas incoloros
Sistema cristalino	triclínico
Grupo espacial	P-1
Volumen	2129.61(15) Å ³
Dimensiones de la celda unitaria	
a = 11.3692(4) Å	α = 97.392(2)°
b = 11.4864(6) Å	β = 109.089(2)°
c = 18.1877(6) Å	γ = 103.331(2)°

Tabla 3. Datos cristalográficos del ligante LQM 319

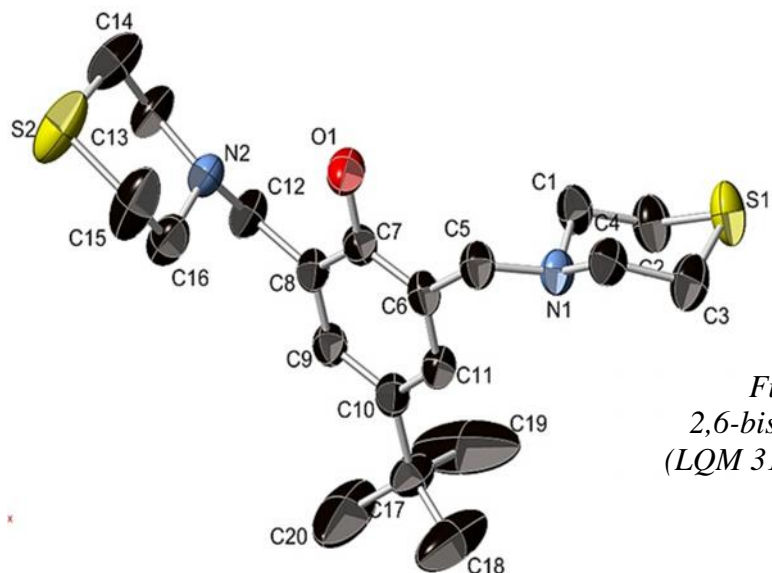


Figura 13. Estructura del ligante 2,6-bis(thiomorfolín-il-metil)-4-terbutilfenol (LQM 319) obtenida por difracción de rayos X

En el espectro de infrarrojo se observan bandas características en 2942.31cm^{-1} , 2905.77cm^{-1} , 2857.98cm^{-1} , 2810.20cm^{-1} , 2768.04cm^{-1} y 1603.82cm^{-1} como se muestra en la Tabla 4.

Asignación de bandas del espectro infrarrojo	
Banda	Asignación
2942.31cm^{-1}	alcano
2905.77cm^{-1}	alcano
2857.98cm^{-1}	alcano
2810.20cm^{-1}	alcano
2768.04cm^{-1}	alcano
1603.82cm^{-1}	Carbono aromático

Tabla 4. Asignación de bandas en el espectro infrarrojo del ligante LQM 319

En trabajos anteriores se obtuvieron los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , por lo que aquí solo se realizaron estudios de espectroscopia infrarroja.

5.3 2,6-bis(tiomorfolín-il-metil)-4-nitrofenol(LQM343).

Al final se obtuvieron 3.65g de cristales color ámbar y polvo color amarillo, rendimiento de 73% y con un punto de fusión de 128-130°C. El espectro infrarrojo de éste compuesto presenta bandas representativas en: 2915.12 cm^{-1} , 2800.42 cm^{-1} , 2766.32 cm^{-1} , 1591.42 cm^{-1} , 1451.92 cm^{-1} y 1318.62 cm^{-1} . Los datos obtenidos por la espectroscopia de rayos X, muestra al igual que en las estructuras anteriores la conformación de silla de los anillos tiomorfolínicos, así como la misma distribución espacial de estos anillos, es decir uno se encuentra por arriba del anillo fenólico y el otro por debajo de este. Más datos cristalográficos se detallan en la Tabla 5.

Datos cristalográficos	
Fórmula empírica	$\text{C}_{16} \text{H}_{23} \text{N}_3 \text{O}_3 \text{S}_2$
Peso formula	369,5
Tamaño del cristal	0.30 x 0.25 x 0.10 mm
Color del cristal	prismas sin color
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	P21/n
Volumen	1843.27(9) Å^3
Dimensiones de la celda unitaria	
a = 10.1018(3) Å	$\alpha = 90.00^\circ$
b = 10.7499(3) Å	$\beta = 98.283(2)^\circ$
c = 17.1530(5) Å	$\gamma = 90.00^\circ$

Tabla 5. Tabla de datos cristalográficos del ligante LQM 343

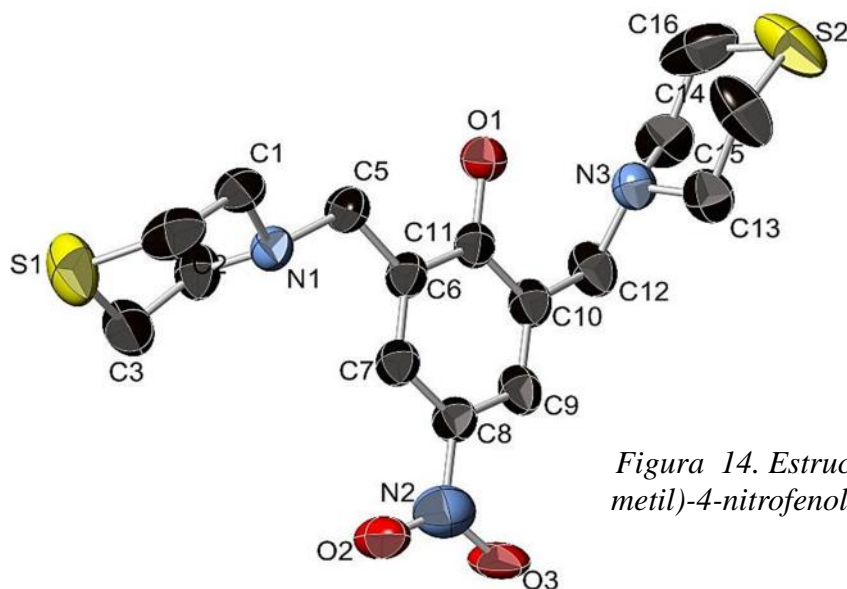


Figura 14. Estructura del ligante 2,6-bis(tiomorfolín-il-metil)-4-nitrofenol(LQM 343) obtenida por difracción de rayos X

La asignación de bandas del espectro infrarrojo se muestra a continuación en la Tabla 6.

Asignación de bandas del espectro infrarrojo	
Banda	Asignación
2915.12 cm ⁻¹	alcano
2800.42 cm ⁻¹	alcano
2766.32cm ⁻¹	alcano
1591.42cm ⁻¹	Carbono aromático
1451.92 cm ⁻¹	nitro
1318.62 cm ⁻¹	nitro

Tabla 6. Asignación de bandas en el espectro infrarrojo del ligante LQM 343

5.4 2,6-bis(tiomorfolín-il-metil)-4-metoxifenol(LQM363).

Por el método de síntesis se obtuvieron 3.5g (70% de rendimiento) de cristales color blanco, el producto tiene un punto de fusión de 102-104°C. La difracción de rayos-X muestra que en esta molécula los anillos tiomorfolínicos adoptan una conformación de silla, en estos anillos las distancias entre los carbonos adyacentes al azufre de los anillos tiomorfolínicos es en promedio de 1.79Å, los anillos tiomorfolínicos están uno arriba del anillo fenólico y el otro por debajo de esta molécula plana. La distancia entre el oxígeno fenólico y el nitrógeno tiomorfolínico es de 1.87Å, mientras que el mismo oxígeno y el nitrógeno del segundo anillo ese de 4.9Å. En la Tabla 7 se enlistan otros datos cristalográficos importantes.

Datos cristalográficos	
Fórmula empírica	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₂ S ₂
Peso formula	354,52
Tamaño de cristal	0.30 x 0.21 x 0.15 mm
Color de cristal	placa incolora
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	P21/n
Volumen	1841.63(9) Å ³
Dimensiones de la celda unitaria	
a = 9.7188(3) Å	α = 90.00°
b = 11.2035(3) Å	β = 101.696(2)°
c = 17.2722(5) Å	γ = 90.00°

Tabla 7. Datos cristalográficos del ligante LQM 363

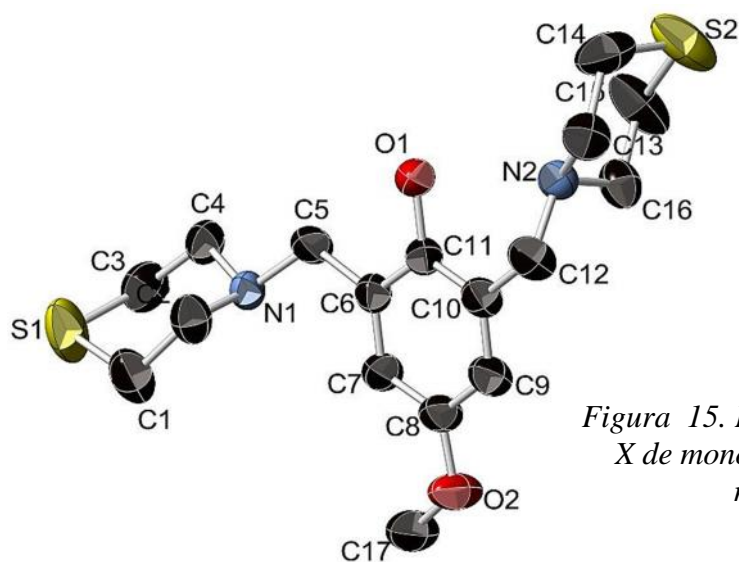


Figura 15. Estructura obtenida por difracción de rayos X de monocristal del ligante 2,6-bis(tiomorfolín-il-metil)-4-metoxifenol(LQM 363).

La identificación de bandas presentes en el espectro infrarrojo se muestra a continuación en la Tabla No 8, las Tablas 10 y 9 muestran las señales y su asignación de los espectros de RMN de ^{13}C y ^1H respectivamente.

Asignación de bandas del espectro infrarrojo	
Banda	Asignación
2981.3 cm^{-1}	alcano
2945.05 cm^{-1}	alcano
2925.53 cm^{-1}	alcano
2906.02 cm^{-1}	alcano
2825.16 cm^{-1}	alcano
2788.92 cm^{-1}	alcano
2761.04 cm^{-1}	alcano
1601.21 cm^{-1}	Carbono aromático

Tabla 8. Asignación de bandas del espectro infrarrojo del ligante LQM 363

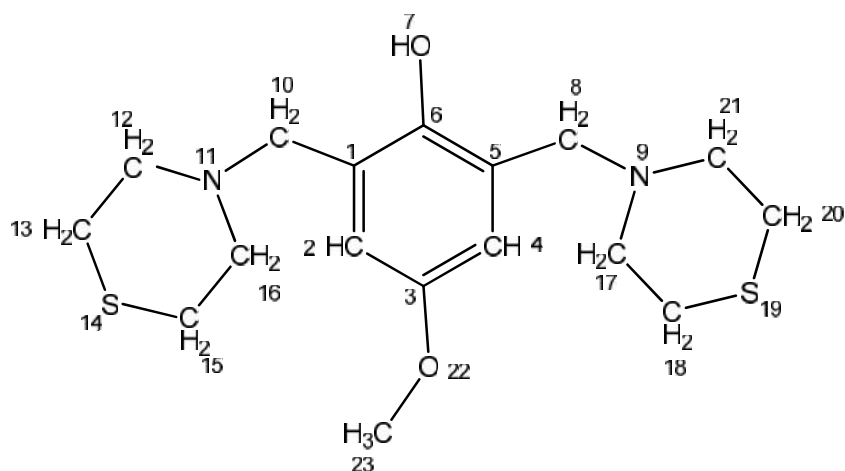


Figura 16. Enumeración de los átomos del ligante LQM 363

Asignación de señales de ^{13}C	
Señal	Átomo
152.1785 ppm	C3
149.9656 ppm	C6
123.2506 ppm	C1Y C5
114.2922 ppm	C2 Y C4
59.7788 ppm	C12,C16,C17 Y C21
55.8261 ppm	C10 Y C8
54.7197 ppm	C23
28.0047 ppm	C13,C15,C18 Y C20

Tabla 10. Asignación de señales en RMN ^{13}C para el ligante LQM 363

Asignación de señales en RMN ^1H	
Señal	Átomo
6.6307 ppm (s)	H2 Y H4
3.353 ppm(s)	H23
3.5993 ppm(s)	H10 Y H8
2.7864 ppm(t)	H12,H16,H17Y H21
2.6942 ppm(t)	H13,H15,H18 Y H20

Tabla 9. Asignación de señales en RMN ^1H para el ligante LQM 363

5.5 Complejo $[\text{Cu}_4\text{O}(\text{LQM337})_2(\text{CH}_3\text{COO})_4].(\text{LQM 401})$.

El producto presentó un punto de fusión de 202-204°C y un rendimiento del 80%. Los estudios de rayos X muestran que el compuesto obtenido se trata de un complejo tetranuclear de cobre con cuatro moléculas de acetato haciendo de puentes entre los átomos de cobre. Todos los átomos de cobre presentan un número de coordinación de cinco y están coordinados con el ligante por medio del oxígeno del fenolato y de los nitrógenos pertenecientes a los anillos tiomorfolínicos. Por la forma en que el ligante está coordinado al metal, el ligante puede denominarse como quelato. En la Tabla 11 se muestran otros datos cristalográficos del complejo.

Datos cristalográficos	
Fórmula empírica	C ₄₀ H ₅₆ Cl ₂ Cu ₄ N ₄ O ₁₁ S ₄
Peso formula	1222,24
Tamaño del cristal	0.19 x 0.15 x 0.10 mm
Color del cristal	bloques verdes
Sistema cristalino	triclínico
Grupo espacial	P-1
Volumen	3364.14(16) Å ³
Dimensiones de la celda unitaria	
a = 14.9190(4) Å	α = 103.061(2)°
b = 14.9161(4) Å	β = 102.980(2)°
c = 18.5840(5) Å	γ = 116.0050(1)°

Tabla 11. Datos cristalográficos del complejo LQM 401

Las distancias del núcleo del complejo se encuentran detalladas en la Tabla 12:

Átomos	Distancia (Å)	Átomos	Distancia (Å)
Cu(134)-O(147)	2,3653	Cu(132)-O(145)	2,3481
Cu(134)-N(136)	2,1067	Cu(132)-N(138)	2,0775
Cu(134)-O(141)	1,975	Cu(132)-O(144)	1,9704
Cu(134)-O(139)	1,9248	Cu(132)-O(141)	1,963
Cu(134)-O(148)	1,9054	Cu(132)-O(139)	1,9164
Cu(133)-O(146)	2,3638	Cu(131)-Cu(133)	2,9643
Cu(133)-N(137)	2,0935	Cu(131)-O(142)	2,3316
Cu(133)-O(140)	1,9869	Cu(131)-N(135)	2,0267
Cu(133)-O(139)	1,9491	Cu(131)-O(143)	1,964
Cu(133)-O(149)	1,896	Cu(131)-O(140)	1,9735
Cu(132)-Cu(134)	2,9715	Cu(131)-O(139)	1,9342

Tabla 12. Distancias seleccionadas de algunos átomos del núcleo de complejo LQM 401

Como se observa en la Figura 16 los anillos tiomorfolínicos conservan su configuración de silla, destaca la disparidad entre las distancias de los enlaces cloro-carbono en la posición 4 del fenolato; siendo una de 1.85 Å y la otra de 1.67Å. Los cuatro átomos de cobre rodean tetraédricamente al átomo central de oxígeno, las distancias de enlace Cu-O están en el rango de 1.93Å.

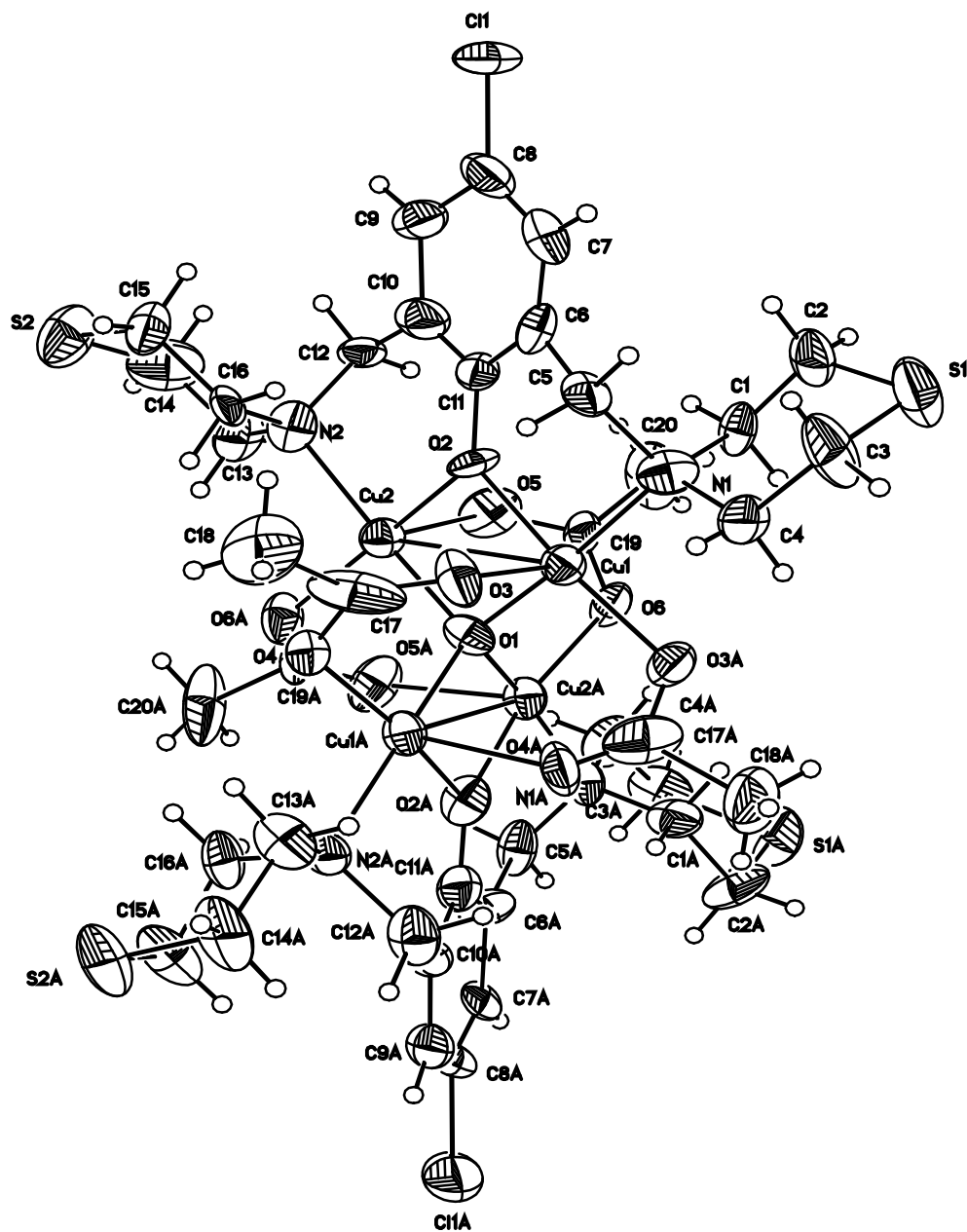


Figura 17. Estructura obtenida por difracción de rayos-X del complejo LQM 401

Los ángulos que presentan los enlaces Cu-O en la parte central del complejo tienen los siguientes ángulos de enlace:

- Los átomos Cu(131)-O(139)-Cu(132) y Cu(133)-O(139)-Cu(134) presentan un ángulo de enlace de 109°
- los átomos Cu(131)-O(139)-Cu(133) y Cu(134)-O(139)-Cu(132) tienen un ángulo de enlace de 100° y por último

- los átomos Cu(133)-O(139)-Cu(132) presentan un ángulo de enlace 119° .

Estos ángulos demuestran que el tetraedro formado por los átomos de cobre está distorsionado. Sobre la disposición espacial de los ligantes, se puede observar una disposición perpendicular. Las moléculas de acetato que hacen de puente entre los átomos de cobre presentan una disposición en la que cada átomo de cobre está unido a un átomo de oxígeno con carga y un átomo de oxígeno perteneciente al doble enlace oxígeno-carbono. En la Figura 18 se muestra con más detalle el núcleo del complejo 401.

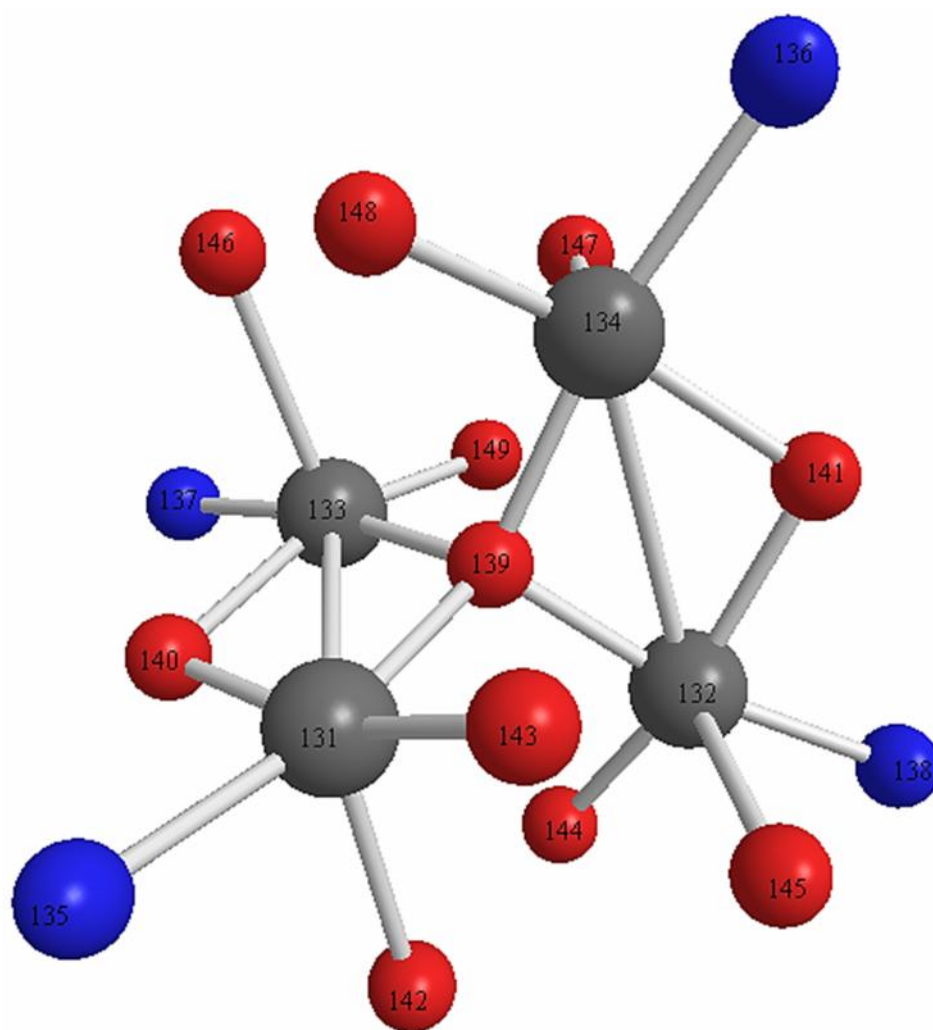


Figura 18. Núcleo del complejo LQM 401

Con objeto de entender mejor la asignación del espectro de RMN ^1H , la Figura 19 muestra la enumeración de la estructura del complejo 401 y la Tabla 13 muestra dichas asignaciones:

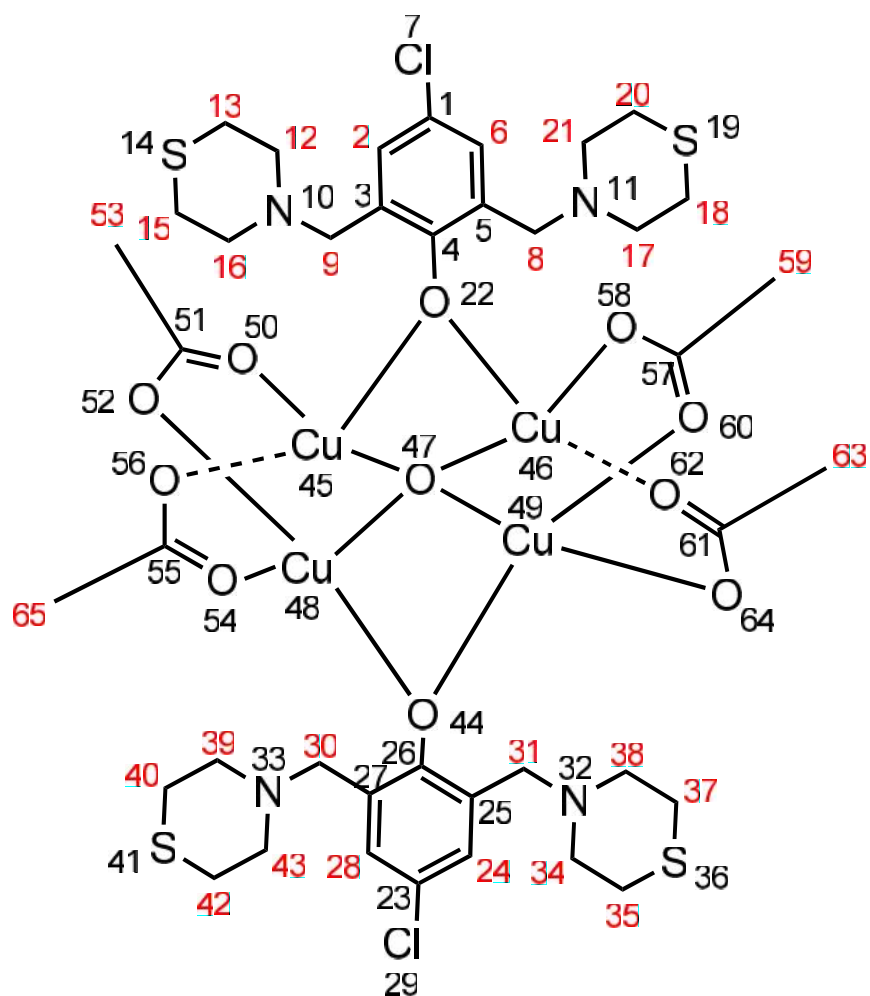


Figura 19. Enumeración de hidrógenos en el complejo LQM 401

Asignación de señales en RMN ^1H	
Señal	Átomo
11.42 ppm (s)	H2,H6,H28 y H24
7.99 ppm(s)	H15,H13,H18,H20,H40,H42,H35 y H37
5 ppm(s)	H12,H16,H17, H21,H39,H43,H34, y H38
2.03ppm(s)	H9,H8,H30 y H31
-1.29 ppm(s)	H53,H65,H59,H63

Tabla 13. Asignación de señales obtenidas en RMN ^1H para el complejo LQM 401

El complejo se sometió a un estudio espectroscópico infrarrojo, los resultados de las bandas más representativas y su asignación se muestran en la Tabla 14.

Asignación de bandas del espectro infrarrojo	
Banda	Asignación
2952.82 cm ⁻¹	alcano
2922.89 cm ⁻¹	alcano
2907.93 cm ⁻¹	alcano
2878 cm ⁻¹	alcano
2836.11 cm ⁻¹	alcano
1606.16 cm ⁻¹	carbonilo

Tabla 14. Asignación de bandas en el espectro infrarrojo del complejo LQM 401

5.6 Complejo [Cu₄O(LQM343)₂(CH₃COO)₄]·(CHCl₃)₂(LQM 407).

Se obtuvo un rendimiento de 69%, el producto tiene un punto de fusión de 166-169°C.

Los estudios de rayos X de este compuesto mostraron que se trata de un complejo de cuatro núcleos de cobre con un oxígeno al centro, y cuatro acetatos haciendo de puentes entre los átomos de cobre. Los átomos de cobre se unen a los ligantes por medio del oxígeno perteneciente al fenolato y de los nitrógenos pertenecientes a los anillos tiomorfolínicos por lo cual estos ligantes se podrían considerar del tipo quelato, los anillos tiomorfolínicos siguen conservando la conformación de silla. Algunos datos cristalográficos del complejo se resumen en la Tabla No 15.

Datos cristalográficos	
Fórmula empírica	C ₄₀ H ₅₆ Cu ₄ N ₆ O ₁₅ S ₄
Peso formula	1243,35
Tamaño del cristal	0.15 x 0.10 x 0.08 mm
Color del cristal	prismas verdes
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	P21/n
Volumen	5917.0(4) Å ³
Dimensiones de la celda unitaria	
a = 12.4295(5) Å	α = 90.00°
b = 20.2515(8) Å	β = 102.011(2)°
c = 24.0329(8) Å	γ = 90.00°

Tabla 15. Datos cristalográficos del complejo LQM 407

Los cuatro átomos de cobre están dispuestos alrededor del átomo central de oxígeno de una forma tetraédrica, es de llamar la atención los ángulos de enlace entre el oxígeno central y dos átomos de cobre, Cu(119)-O(105)-Cu(122) que presenta un ángulo de enlace de 123° , que es el ángulo de enlace más abierto, mientras los átomos Cu(120)-O(105)-Cu(119) y Cu(122)-O(105)-Cu(121) tienen un ángulo de enlace de 104° , mientras los átomos Cu(120)-O(105)-Cu(121) y Cu(120)-O(105)-Cu(122) poseen un ángulo de enlace de 110° y por último los átomos Cu(121)-O(105)-Cu(119) presentan un ángulo de enlace de 107° , por lo que podría decirse que el tetraedro que forman los cobres alrededor del oxígeno central está distorsionado. La disposición de los ligantes es perpendicular entre sí. Las dos moléculas de acetato que hacen de puente entre dos átomos de cobre, están dispuestas de tal manera que cada átomo de cobre está coordinado con un oxígeno carboxílico y con un átomo de oxígeno con carga negativa del acetato. Todos los átomos de cobre tienen un número de coordinación de 5. En la Figura 20 se puede observar la disposición de los átomos en el núcleo del complejo.

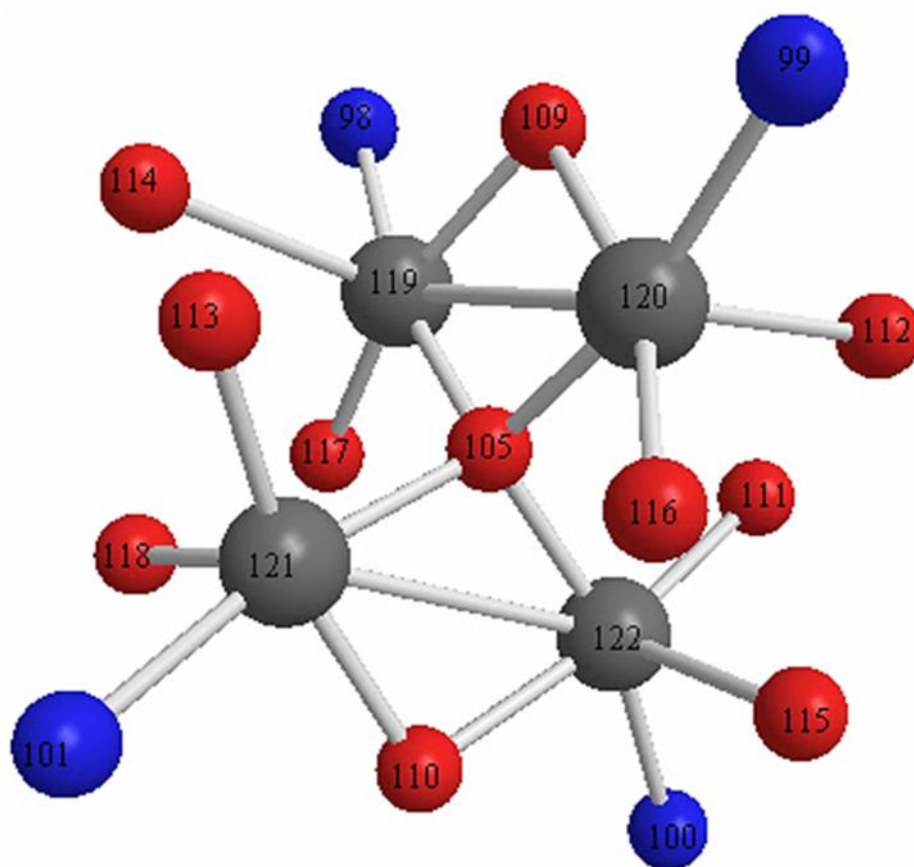


Figura 20. Sección central del complejo LQM 407

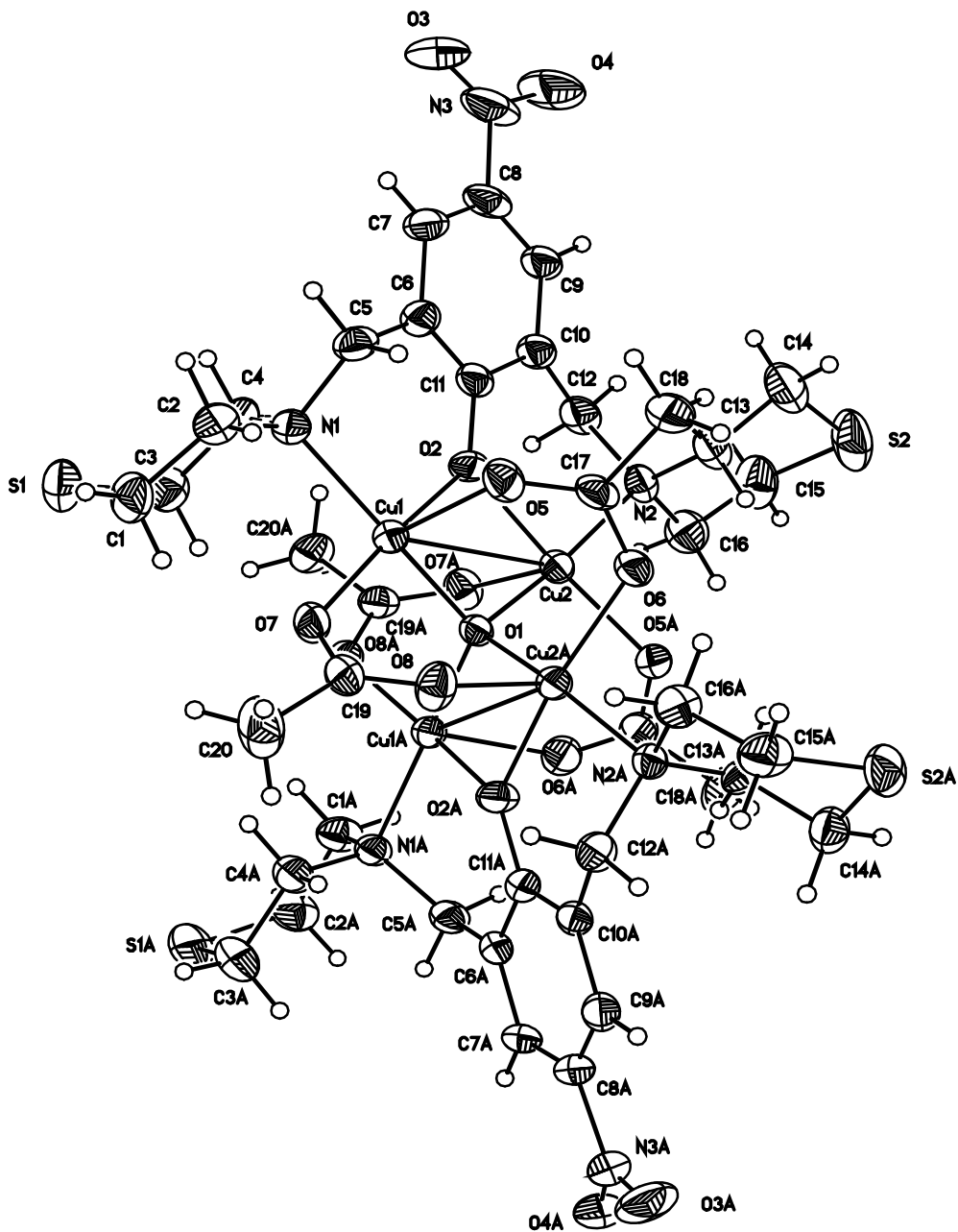


Figura 21. Estructura obtenida del complejo LQM 407 por difracción de rayos X

Las longitudes de enlace del núcleo tetranuclear se presenta en la Tabla 16. En la Figura 21 se observa la enumeración asignada a cada átomo del complejo para llevar a cabo el análisis de señales que aparecen en el espectro de RMN. Además la Tabla 17 resume la asignación de señales de RMN ^1H para el complejo LQM 407.

Átomos	Distancia (Å)	Átomos	Distancia (Å)
Cu(121)-Cu(122)	3,0167	O(110)-Cu(122)	1,9922
Cu(119)-Cu(120)	3,0049	O(109)-Cu(120)	2,0271
O(118)-Cu(121)	2,2652	O(109)-Cu(119)	1,9937
O(117)-Cu(119)	1,9527	O(105)-Cu(122)	1,9201
O(116)-Cu(120)	1,969	O(105)-Cu(121)	1,9164
O(115)-Cu(122)	2,3444	O(105)-Cu(119)	1,9104
O(114)-Cu(119)	2,3534	O(105)-Cu(120)	1,9082
O(113)-Cu(121)	1,9636	N(101)-Cu(121)	2,0402
O(112)-Cu(120)	2,2095	N(100)-Cu(122)	2,0933
O(111)-Cu(122)	1,9319	N(99)-Cu(120)	2,0387
O(110)-Cu(121)	2,0135	N(98)-Cu(119)	2,0492

Tabla 16. Distancias entre los diferentes átomos del núcleo del complejo LQM 407

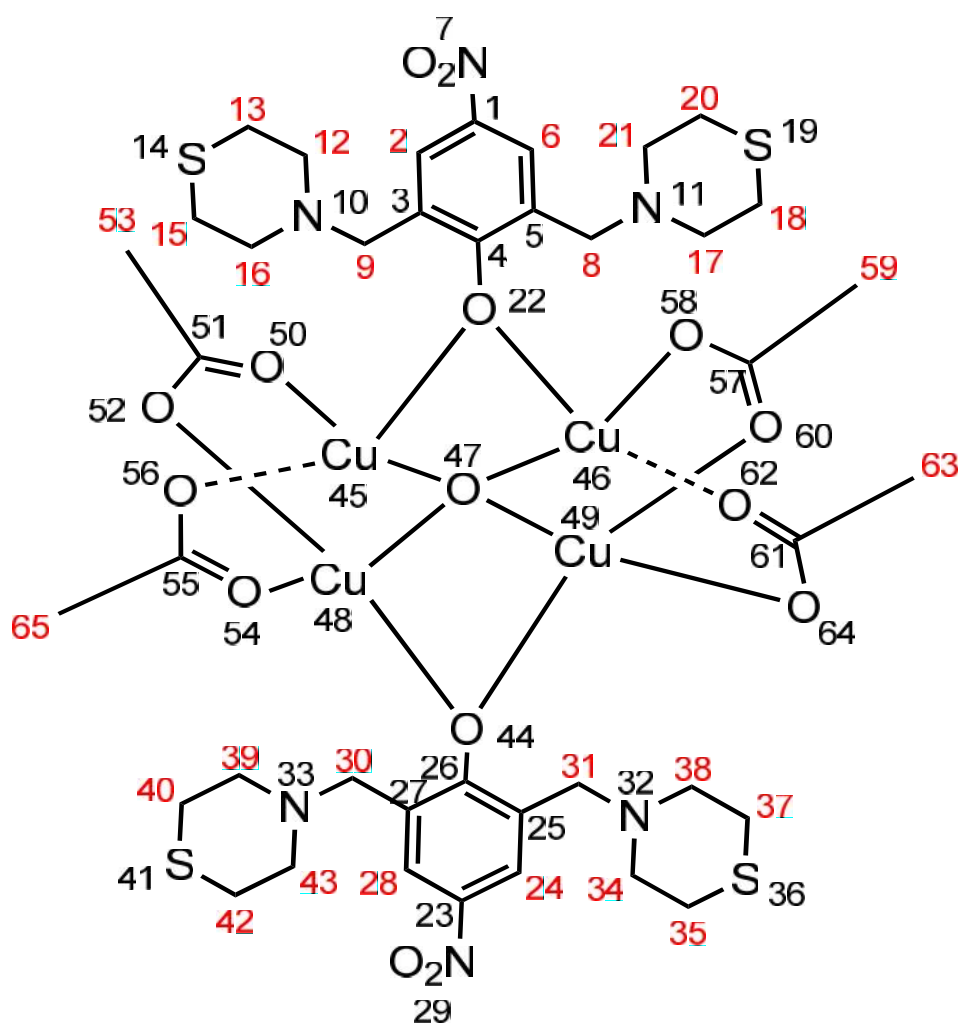


Figura 22. Enumeración asignada a los átomos de H para el complejo LQM 407

Asignación de señales en RMN ¹ H	
Señal	Átomo
12.11ppm (s)	H2,H6,H28 y H24
8.07 ppm(s)	H15,H13,H18,H20,H40,H42,H35 y H37
4.84 ppm(s)	H12,H16,H17, H21,H39,H43,H34, y H38
2.04 ppm(s)	H9,H8,H30 y H31
-1.05 ppm(s)	H53,H65,H59,H63

Tabla 17. Asignación de señales del espectro de RMN ¹H para el complejo LQM 407

El espectro infrarrojo de este complejo las bandas representativas se asignaron como se muestra en la tabla siguiente:

Asignación de bandas del espectro infrarrojo	
Banda	Asignación
2982.55 cm ⁻¹	alcano
2950.83 cm ⁻¹	alcano
2921.98 cm ⁻¹	alcano
1580 cm ⁻¹	carbonilo
1502,82 cm ⁻¹	nitro
1306,67 cm ⁻¹	nitro

Tabla 18. Asignación de bandas del espectro infrarrojo del complejo LQM 407

5.7 Complejo $[\text{Cu}_4\text{O}(\text{LQM319})_2(\text{CH}_3\text{COO})_4](\text{LQM 408})$.

El producto tiene un rendimiento de 70%, punto de fusión de 218-222°C. A causa de la naturaleza química del complejo, no fue posible obtener datos fehacientes en la difracción de rayos X. la caracterización de este complejo se llevó acabo por medio de espectroscopia de RMN ^1H , la Figura 23 muestra la enumeración de lo átomos en el complejo para facilitar la asignación de señales.

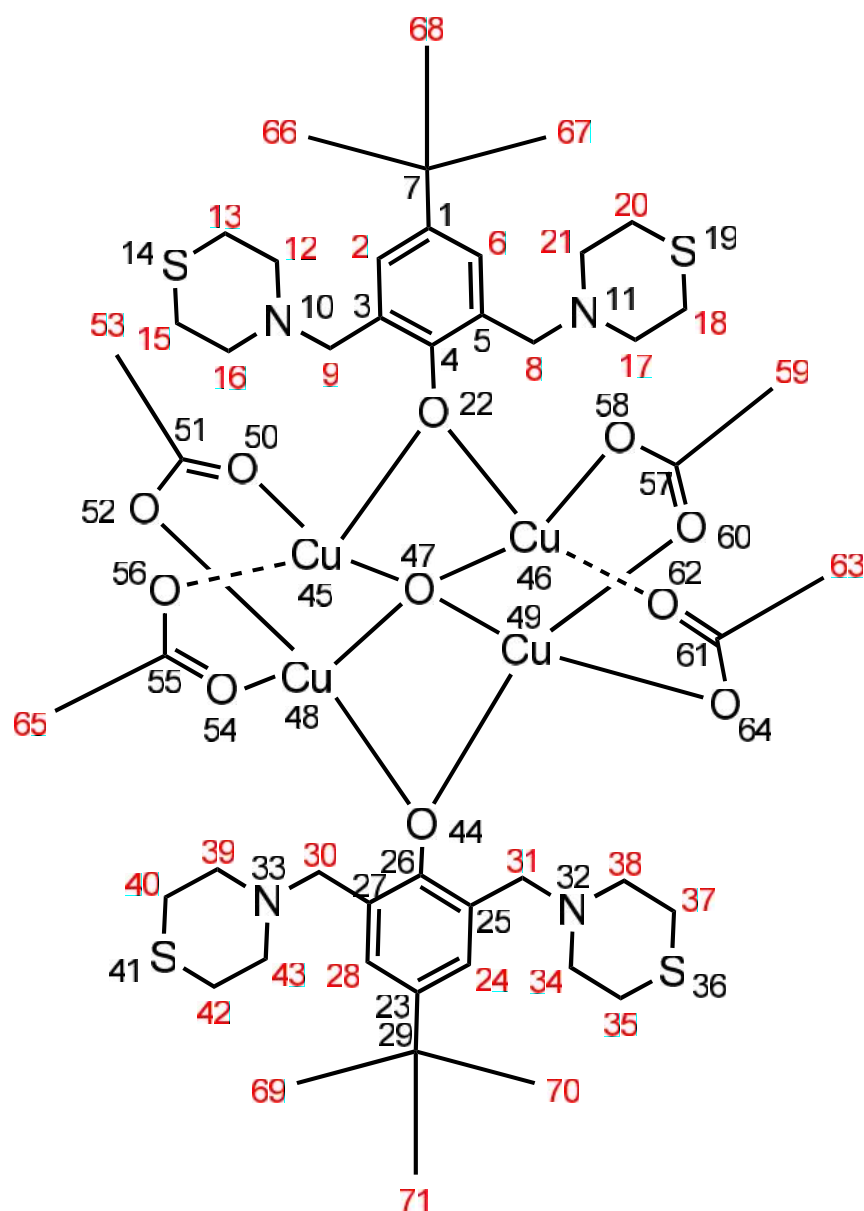


Figura 23. Enumeración de hidrógenos en el complejo LQM 408

En la Tabla 19 se muestran las asignaciones de señales propuestas para el complejo LQM 408.

Asignación de señales en RMN ¹ H	
Señal	Átomo
12.08ppm (s)	H2,H6,H28 y H24
7.94 ppm(s)	H15,H13,H18,H20,H40,H42,H35 y H37
5.05 ppm(s)	H12,H16,H17, H21,H39,H43,H34, y H38
2 ppm(s)	H9,H8,H30 y H31
0.83ppm(s)	H67, H67, H68, H69, H70 y H71
-1.37ppm(s)	H53,H65,H59,H63

Tabla 19. Asignación de señales obtenidas en RMN ¹H para el complejo LQM 408

El espectro infrarrojo de este complejo muestra bandas representativas las cuales se muestran en la siguiente tabla con sus respectivas asignaciones:

Asignación de bandas del espectro infrarrojo	
Banda	Asignación
2956.48 cm ⁻¹	alcano
2924.96 cm ⁻¹	alcano
2873.37 cm ⁻¹	alcano
1592.22 cm ⁻¹	carbonilo

Tabla 20. Asignación de bandas en el espectro infrarrojo para el complejo LQM 408

5.8 Complejo $\text{Cu}_4\text{O}(\text{LQM363})_2(\text{CH}_3\text{COO})_4](\text{LQM 409})$.

Se obtuvo un rendimiento del 70%, el producto tiene un punto de fusión de 182-184°C.

Los estudios cristalográficos realizados a este complejo dieron como resultado la estructura que se muestra en la Figura 25, el complejo obtenido es un complejo tetranuclear de cobre con un oxígeno al centro, cuatro moléculas de acetato hacen de puentes entre los átomos de cobre, el ligante está unido a los átomos de cobre por medio de un átomo de oxígeno, perteneciente al grupo fenolato; y los nitrógenos de los anillos tiomorfolínicos; este ligante es también del tipo quelato tridentado. Los anillos tiomorfolínicos conservan su conformación de silla. La Tabla 21 muestra datos cristalográficos sobre el complejo LQM 409.

Datos cristalográficos	
Fórmula empírica	$\text{C}_{42} \text{H}_{62} \text{Cu}_4 \text{N}_4 \text{O}_{13} \text{S}_4$
Peso fórmula	1213,36
Tamaño del cristal	0.25 x 0.16 x 0.10 mm
Color del cristal	prismas verdes
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	P21/c
Volumen	5123.87(11) Å ³
Dimensiones de la celda unitaria	
a = 10.33080(10) Å	$\alpha = 90.00^\circ$
b = 27.3125(4) Å	$\beta = 101.0520(1(2)^\circ$
c = 18.5026(2) Å	$\gamma = 90.00^\circ$

Tabla 21. Datos cristalográficos del complejo LQM 409

Los átomos de cobre están dispuestos alrededor del átomo de oxígeno en forma tetraédrica, los ligantes están dispuestos entre sí de forma perpendicular. Las distancias moleculares del núcleo del complejo se muestran en la Tabla 22.

Los ángulos de enlace en el núcleo del complejo se encuentran de la siguiente manera:

- Cu(88)-O(95)-Cu(87) y Cu(90)-O(95)-Cu(89) tienen un ángulo de enlace de 102°
- Cu(90)-O(95)-Cu(88) y Cu(89)-O(95)-Cu(87) tienen un ángulo de enlace de 110°
- Cu(90)-O(95)-Cu(87) presenta un ángulo de enlace de 114°
- Cu(89)-O(95)-Cu(88) cuentan con ángulo de enlace de 118°

Esto da cuenta de que los átomos de cobre que rodean al oxígeno no están tan distorsionados como en

el complejo LQM 407. Esto se observa en la Figura 24 y en la Tabla 22 se detallan las distancias interatómicas de los átomos del núcleo del complejo.

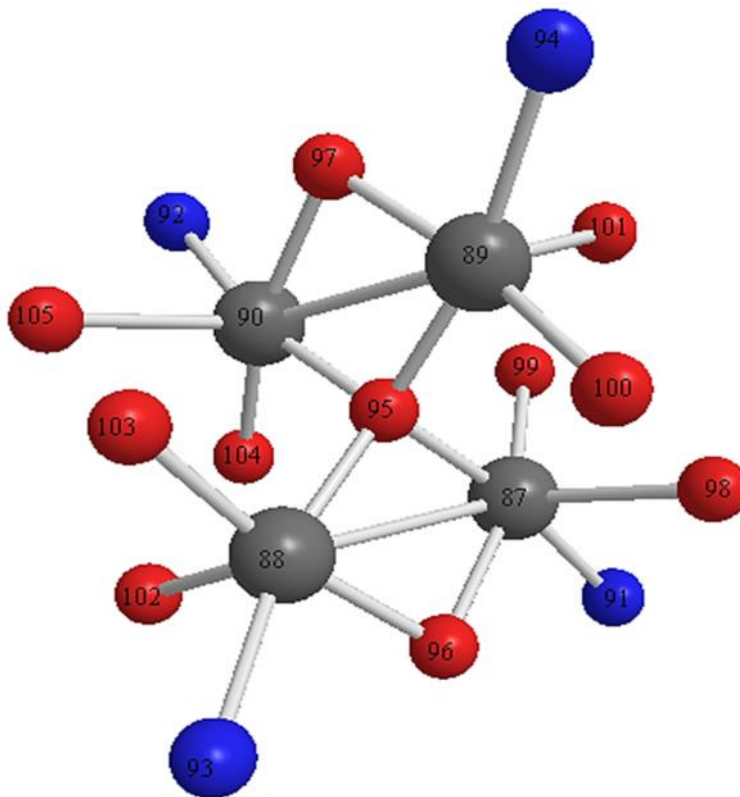


Figura 24. Sección central del complejo LQM 409

Átomos	Distancia (Å)	Átomos	Distancia (Å)
O(101)-Cu(89)	2,4579	Cu(88)-O(102)	2,3578
Cu(90)-O(105)	2,2533	Cu(88)-N(93)	2,0839
Cu(90)-N(92)	2,0621	Cu(88)-O(96)	1,972
Cu(90)-O(97)	2,0269	Cu(88)-O(103)	1,9461
Cu(90)-O(104)	1,9617	Cu(88)-O(95)	1,9221
Cu(90)-O(95)	1,9165	Cu(87)-Cu(88)	2,9873
Cu(89)-Cu(90)	2,9795	Cu(87)-O(98)	2,299
Cu(89)-N(94)	2,0955	Cu(87)-N(91)	2,057
Cu(89)-O(97)	1,9591	Cu(87)-O(99)	2,0059
Cu(89)-O(100)	1,9426	Cu(87)-O(96)	2,0006
Cu(89)-O(95)	1,9149	Cu(87)-O(95)	1,914

Tabla 22. Longitudes de enlace entre los átomos del núcleo del complejo LQM 409

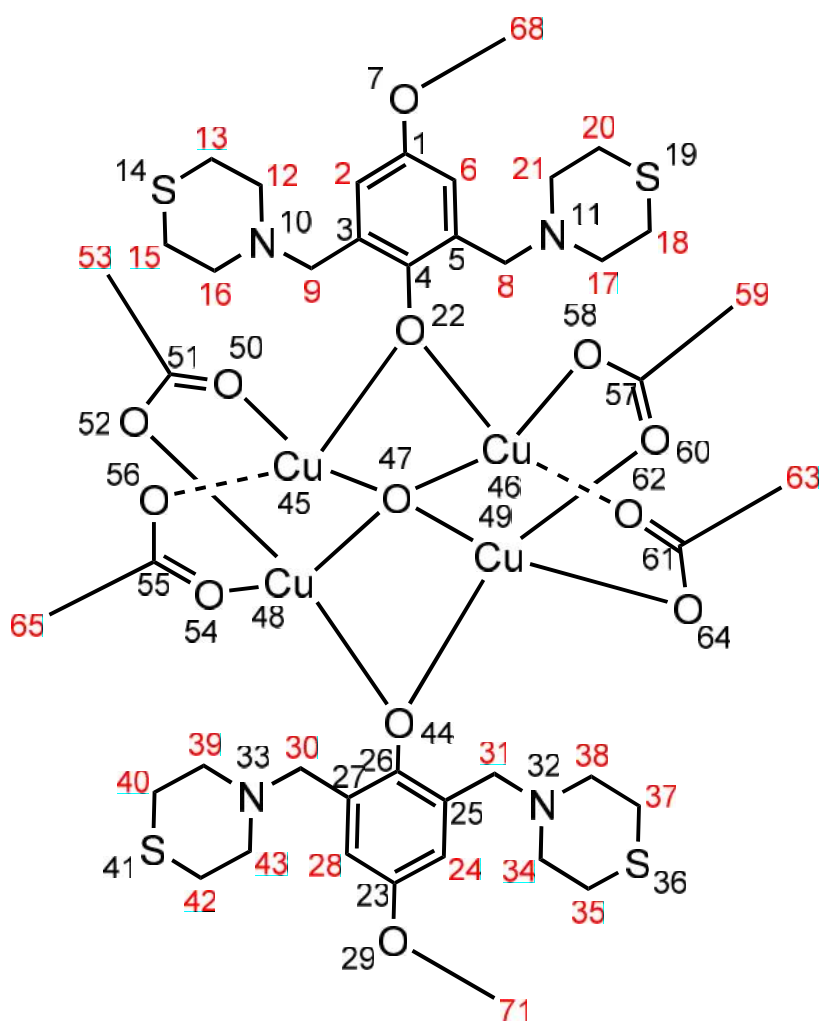


Figura 26. Enumeración asignada a los átomos de H para el complejo LQM 409

Asignación de señales en RMN ^1H	
Señal	Átomo
11.11ppm (s)	H2,H6,H28 y H24
8.01ppm(s)	H15,H13,H18,H20,H40,H42,H35 y H37
5.13ppm(s)	H12,H16,H17, H21,H39,H43,H34, y H38
3.39 ppm(s)	H68 y H71
2.03 ppm	H9,H8,H30 y H31
-1.37ppm	H53,H65,H59,H63

Tabla 23. Asignación de señales del espectro de RMN ^1H para el complejo LQM 409

La asignación de bandas en el espectro infrarrojo para este complejo se muestra en la tabla siguiente.

Asignación de bandas del espectro infrarrojo	
Banda	Asignación
2985.41 cm ⁻¹	alcano
2927.33 cm ⁻¹	alcano
2832.59 cm ⁻¹	alcano
1594.52 cm ⁻¹	carbonilo

Tabla 24. Asignación de bandas del espectro infrarrojo para el complejo LQM 409

6 Análisis de resultados.

6.1 Ligantes.

El método de síntesis empleado para la obtención de los ligantes resultó más eficiente que los métodos reportados en la bibliografía, además de ser un método rápido y con rendimientos altos. La obtención de cristales idóneos para un estudio de difracción de rayos X de los ligantes fue de rápida y de fácil obtención. Los datos cristalográficos de los ligantes revelan que todos los ligantes presentan una distancia promedio de 1.46Å entre los átomos de carbono y el átomo de nitrógeno de los anillos tiomorfolínicos; una distancia semejante a la que presentan análogos morfolínicos (Sundara, Velmurugan, & Subramanian, 1994). La distancia entre los átomos de carbono y de azufre en los anillos tiomorfolínicos es en promedio de 1.78Å, esta distancia es mayor en comparación a la que existe entre análogos de morfolína en la que la distancia de enlace entre los átomos de carbono y el átomo de oxígeno es en promedio de 1.42Å. La distancia entre los átomos de carbono y el oxígeno perteneciente al grupo fenol muestra una distancia promedio 1.38Å, la cual coincide con la distancia promedio que presentan análogos morfolínicos.

En los espectros infrarrojos de los ligantes se pueden distinguir las bandas de los carbonos sp^3 y sp^2 de los carbonos aromáticos, en el caso del ligante con el grupo nitro el par de bandas características de este grupo también son observables; aunque la banda correspondiente a la vibración O-H, no se percibe con claridad, esto puede deberse a que la técnica empleada para la obtención de los espectros infrarrojos es por medio de polvos, ya que en trabajos anteriores los espectros infrarrojos obtenidos en solución si presentan esta banda (Velazquez, y otros, 2006), (Montes, 2005).

En cuanto a los espectros de RMN de ^{13}C y 1H del ligante LQM 363, la asignación de señales para ^{13}C se efectuó sin ningún problema y los desplazamientos químicos calculados concuerdan de manera consistente con los desplazamientos químicos experimentales; no obstante los desplazamientos para el espectro de 1H , el número de señales esperadas no concuerda con las obtenidas experimentalmente, la señal del H del grupo fenol no se aprecia claramente, esto ocurre con los demás ligantes en los cuales esta señal es de una intensidad muy baja y la cual se presenta en promedio a 10.5 ppm; si bien en el ligante LQM 363 presenta una señal de baja intensidad en 4,87 ppm que podría ser asignada a este protón, aunque esto aún no es claro.

6.2 Complejos.

La síntesis de los complejos se llevó a cabo según la metodología desarrollada en el Laboratorio de Química Medicinal, según las observaciones obtenidas la cantidad agregada de hidróxido de amonio proporciona el pH adecuado para la desprotonación del grupo fenol del ligante y mantener el pH en el cual el complejo es estable sin presentar descomposición ya que los complejos son sensibles a medios ácidos y a la temperatura, también se observó que los rendimientos mejoraban cuando el matraz de reacción era sellado para evitar la evaporación del hidróxido de amonio. La solubilidad de casi todos los ligantes en metanol facilitó la reacción, salvo el ligante LQM 319 el cual fue necesario calentar, aunque esto no afectó el rendimiento final.

El tratamiento posterior para la purificación de los complejos, requirió que la solución metanólica de reacción fuera evaporada hasta sequedad, lo cual fue necesario para evitar la formación de una suspensión cuando se agrega cloroformo y filtrar los complejos LQM 401, 407, 409. Y evitar una suspensión al agregar diclorometano para el complejo LQM 408. Esto para la eliminación del acetato de cobre que no reacciona.

Al final de la experimentación con los complejos de cobre se logró obtener cristales idóneos para difracción de rayos X de los complejos LQM 401 y LQM 407 en solo 24 horas, por medio de una solución clorofórmica saturada de los complejos. Los cristales obtenidos para el complejo LQM 409 fueron obtenidos por medio de técnica de difusión de líquidos; entre una solución saturada de cloroformo y acetona.

El complejo LQM 408 posee una limitada solubilidad en diclorometano, por lo que no fue posible obtener cristales adecuados para la difracción de rayos X.

Como puede observarse en las estructuras obtenidas por medio de la espectroscopia de rayos X parece existir un enlace entre los átomos de cobre, sin embargo, dada la suma de sus radios de Van der Waals, la cual tiene un valor de 2.8 \AA , no puede decirse que existe un enlace entre los átomos de cobre, ya que las distancias experimentales promedio entre los cobres es de 2.9 \AA .

Además en trabajos publicados sobre análogos de estos complejos esta distancia entre los átomos de cobre no es considerada como un enlace (Teipel, Griesar, Haase, & Krebs, 1994), (Partha, Koushik, Manassero, & Pradyot, 2008) (Reim, Werner, Haase, & Krebs, 1994).

Con la información obtenida por rayos X se puede apreciar como la parte central de los complejos no presenta diferencias considerables, en todos los complejos en los que se obtuvo difracción de rayos X el oxígeno central está rodeado tetraédricamente por átomos de cobre. Como se muestra en la Figura 27.

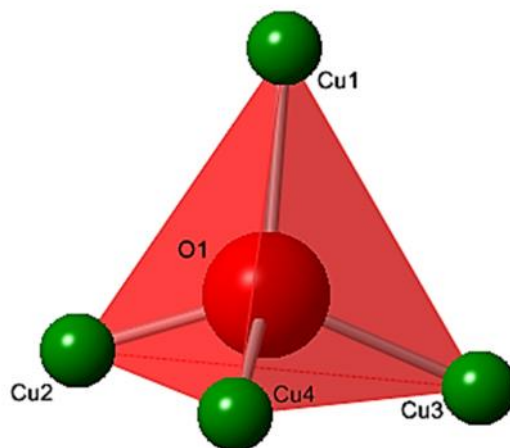


Figura 27. Distribución de los átomos de cobre alrededor del átomo de oxígeno central, donde se observa la disposición tetraédrica de los átomos de cobre

Todos los átomos de cobre presentan el mismo número de coordinación: 5 y todos los átomos de cobre presentan una geometría piramidal cuadrada, como se muestra en la Figura 28, a diferencia de los complejos reportados con anterioridad donde los átomos de cobre presentan diferente número de coordinación y diferente geometría dentro la misma molécula (Teipel, Griesar, Haase, & Krebs, 1994) y donde algunos acetatos puente fueron sustituidos por átomos de cloro (Escutia, 2012). Otros parámetros como las longitudes de enlace entre los cobres y el oxígeno central, cobre oxígeno, cobre - nitrógeno y cobre-oxígeno carboxilato son consistentes a los reportados en trabajos anteriores (Poitras & Beauchamp, 1994) (Partha, Koushik, Manassero, & Pradyot, 2008), (Teipel, Griesar, Haase, & Krebs, 1994), (Klein, Thatcher, Whitwood, & Taylor, 2011), (Yu-Heng, Yan-Feng, & Xiao-Chen, 2010).

Hasta aquí se puede concluir que la naturaleza del disolvente, la temperatura, el pH del medio, la relación ligante/metal y los contraíones del metal influyen de manera importante en el rendimiento de reacción, el número y geometría de coordinación del metal.

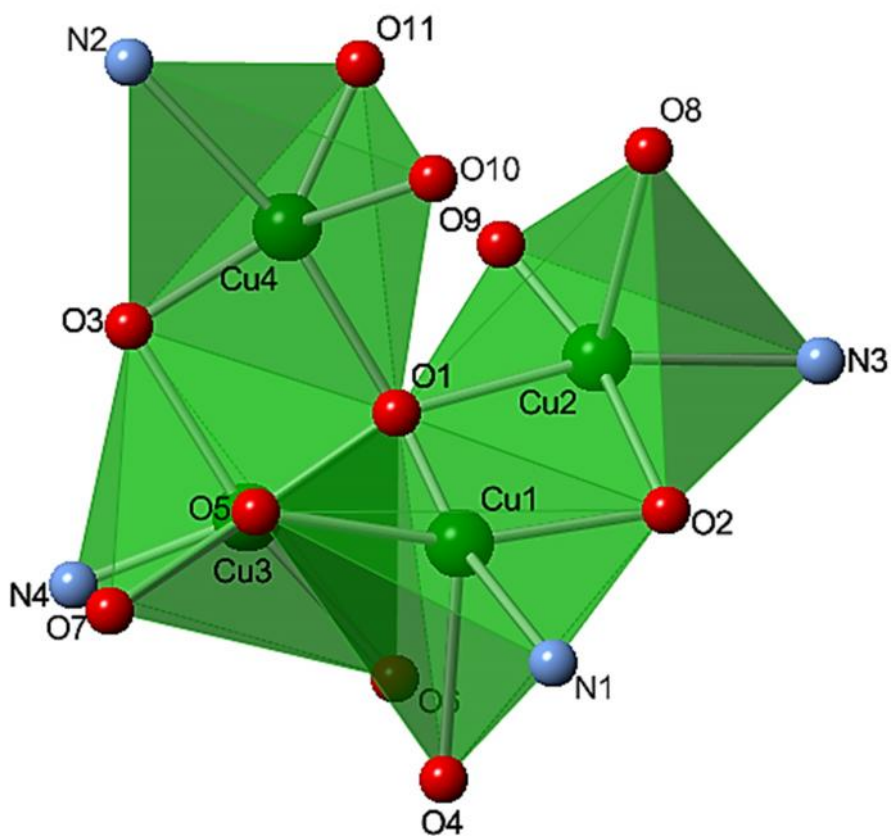


Figura 28. Distribución de los átomos de oxígeno y nitrógeno pertenecientes a los ligantes sobre el átomo de cobre; donde se observa la geometría piramidal cuadrada y el número de coordinación 5 del cobre

En cuanto al estudio de los complejos por medio de RMN, cabe mencionar que el tiempo de obtención para las muestras no fue el suficiente; por lo que la relación señal ruido no permitió asignar señales en ^{13}C , así que solo se reportaron los espectros obtenidos en ^1H .

El hecho de que el complejo sea susceptible a los campos magnéticos, es decir sea paramagnético, ya en si es un hecho interesante. La asignación de señales propuesta para los espectros se basó en el efecto magnético de los enlaces cobre-oxígeno, así como la propia presencia del cobre, además de las integrales para cada señal. Considerando todo esto, se puede observar como las señales se colapsan a singuletes, esto podría deberse al hecho de la alta nuclearidad de los complejos (Ali Attaelmannan, 1998).

Según la asignación hecha en este trabajo, las señales que se presentan en campos bajos son debidas a los hidrógenos cercanos los átomos de cobre, la asignación de los hidrógenos pertenecientes al grupo carboxilato se debe al hecho de su cercanía con los átomos de cobre y el hecho de que los grupos

acetato están directamente enlazados a los átomos de cobre, por lo cual el cobre puede generar un efecto protector sobre estos hidrógenos (Koval, y otros, 2005), (Brink, Rose, & Holz, 1996). (Isele, Franz, Bernardinelli, Decurtins, & Williams, 2005).

Los hidrógenos metilénicos, que hacen de puente entre los anillos tiomorfolínicos y el anillo fenolato, les fueron asignadas las señales pertenecientes al rango de 2-2.04 ppm dada la forma tan ancha de la señal y su posición, es decir las señales anchas y con una disminución de su valor hacia campos altos, coincide con lo observado en estudios anteriores (Koval, y otros, 2005).

La asignación de los hidrógenos pertenecientes a los anillos del grupo fenolato se asignaron, por el valor de sus integrales y la forma de la señal, es decir la señal es muy estrecha, esto podría deberse a que estos hidrógenos se encuentran más alejados del núcleo de cobre. Las asignaciones para los hidrógenos pertenecientes a los anillos tiomorfolínicos se basó en la comparación de los desplazamientos obtenidos de los ligantes solos y los desplazamientos encontrados en los complejos, además de que estas señales presentan integrales consistentes con el número de hidrógenos asignados.

Las señales que se presentan en los espectros y que no tienen asignación, son impurezas, señales de los disolventes y productos de descomposición, ya que, los complejos presentan una cierta reactividad cuando permanecen mucho tiempo disueltos en cloroformo, ya que la preparación de las muestras para resonancia se hizo al menos 4 días antes de su medición. Bajo estas circunstancias las señales se seleccionaron ya que aparecen en todos los espectros solo que con desplazamientos diferentes.

Es preciso mencionar que esta asignación es tentativa y no definitiva, ya que hacen falta más estudios de RMN para que la asignación sea más consistente, ya que en trabajos anteriores complejos análogos presentan señales en 25 ppm (Escutia, 2012), en el presente trabajo la ventana no se abrió hasta campos muy bajos, además trabajos relacionados sugieren que el análisis por medio de RMN de ^1H sea de -100 ppm a 100 ppm (Koval, y otros, 2005).

En cuanto a los espectros infrarrojos de los complejos, se observa la presencia de bandas pertenecientes a vibraciones de carbonos $\text{sp}^3\text{-H}$ en el rango de 2990 cm^{-1} - 2870 cm^{-1} , aparece una banda en el rango de 1580-1600, asignada a la vibración del grupo carbonilo perteneciente a los acetatos.

Lamentablemente las bandas pertenecientes a las vibraciones de los enlaces Cu-N y Cu-O, no fue posible asignarlas, porque si bien existe bibliografía sobre el rango en que estas aparecen, los valores reportados no profieren un valor claro (Teipel, Griesar, Haase, & Krebs, 1994) (Karabocek, Karabocek, & Kormali, 2007) (Nakamoto, 2008), cabe mencionar que en los espectros obtenidos pertenecientes a los complejos presentan bandas en los rangos donde se reportan las vibraciones Cu-N y Cu-O en las referencias, no obstante su asignación por los motivos anteriores no fue posible llevarla a cabo.

7 Prospectivas

Los alcances que puede tener este trabajo las resumo en tres líneas fundamentales:

- Síntesis de Ligandos y complejos

Bajo el esquema de síntesis de los ligantes, se podría seguir sintetizando nuevas moléculas con base en estudios previos, ya sean teóricos o experimentales debido a que el método de síntesis parece ser de los más sencillos, para este tipo de moléculas.

En cuanto a los complejos, las síntesis realizadas hasta ahora parece confirmar la obtención de productos deseados sin ninguna anomalía por lo que podrían seguirse sintetizando complejos con ligantes diferentes por medio de este método de síntesis sin ningún problema.

- Caracterización: RMN ^1H y ^{13}C , y la cristalización para rayos X.

La caracterización de los complejos mediante RMN de ^{13}C y ^1H , requieren de experimentos con mayor tiempo de adquisición y realizados inmediatamente después de disolverlos lo cual podría coadyuvar en el mejor entendimiento químico y magnético de estos complejos, además estos estudios complementarían y corroborarían los espectros hasta ahora obtenidos de los complejos.

En cuanto a la obtención de cristales aptos para la difracción de rayos X, los resultados encontrados hasta ahora, demuestran que la obtención de éstos depende de la naturaleza del disolvente, para obtener cristales del complejo faltante hace falta un estudio con una gama más grande de disolventes y además se podría probar una variación del pH. Quizás con esto se podrían obtener mejores cristales y más rápido.

Magnetometría:

Al tratarse de complejos metálicos de cobre que exhiben un comportamiento paramagnético y, dada la historia de los complejos, la magnetometría sería un estudio complementario de suma

importancia, ya sea para explicar la naturaleza de los espectros de RMN o para conocer su comportamiento magnético.

- Pruebas biológicas en líneas celulares cancerosas

Estos complejos han sido diseñados para su estudio con respecto a su actividad anticancerígena, por lo que en trabajos posteriores se harán estudios biológicos en diferentes líneas celulares para conocer su eficacia.

8 Bibliografía

1. Adlard, P. A., Bica, L., White, A. R., Nurjono, M., Filiz, G., Crouch, P. J., y otros. (2011). Metal Ionophore Treatment Restores Dendritic Spine Density and Synaptic Protein Levels in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Plos One*, 6.
2. Adsule, S., Barve, V., Chen, D., Ahmed, F., Dou, Q., Padhye, S., y otros. (2006). Novel Schiff Base Copper Complexes of Quinoline-2 Carboxaldehyde as Proteasome Inhibitors in Human Prostate Cancer Cells. *J. Med. Chem.*, 49(22), 7242–7246.
3. Akiyama, T., Matsuda, K., & Fuchibe, K. (2005). HCl-Catalyzed Stereoselective Mannich Reaction in H₂O–SDS System. *Synlett*(45), 322.
4. Ali Attaelmannan, M. (1998). ¹H NMR and potentiometric studies of copper(II) speciation in ruminants. tesis doctoral.
5. Ambike, V., Adsule, S., Ahmed, F., Wang, Z., Afrasiabi, Z., & Sinn. (2007). Copper conjugates of nimesulide Schiff bases targeting VEGF, COX and Bcl-2 in pancreatic cancer cells. *J. Inorg. Biochem.*, 10(110), 1517-1524.
6. Antholine, W., Knight, J., & Petering, D. (1976). Inhibition of tumor cell transplantability by iron and copper complexes of 5-substituted 2-formylpyridine thiosemicarbazones. *J. Med. Chem.*, 2(19), 339-341.
7. Berthon, G. (1993). Is copper pro-inflammatory or antiinflammatory—areconciling view and a novel-approach for the use of copper in the control of inflammation. *Agents Actions*, 39, 210–217.
8. Bertrand, J. A. (1966). Five-Coordinate Complexes. III. Structure and Properties of μ -4-Oxo-hexa- μ -chloro-tetrakis { (triphenylphosphine oxide)copper(II) }. *Inorganic Chemistry*, 6(3), 495-498.
9. Bertrand, J. A., & Kelley, J. A. (1966). Five-Coordinate Complexes. II. Trigonal Bipyramidal Copper(II) in a Metal Atom Cluster. *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 4746-4747.
10. Brink, J. M., Rose, R. A., & Holz, R. C. (1996). Characterization of the Structural and Electronic Properties of Spin-Coupled Dinuclear Copper(II) Centers by Proton NMR Spectroscopy. *Inorg. Chem.*, 35(10), 2878–2885.
11. Dallavalle, F., Gaccioli, F., Franchi-Gazzola, R., Lanfranchi, M., Marchio, L., Pellinghelli, M., y otros. (2002). Synthesis, molecular structure, solution equilibrium, and antiproliferative activity of thioxotriazoline and thioxotriazole complexes of copper(II) and palladium(II). *J. Inorg. Biochem.*, 92(2), 95-104.
12. Dillon, C. T., Hambley, T., Kennedy, B., Lay, P., Zhou, Q., Davies, N., y otros. (2003). Gastrointestinal toxicity, antiinflammatory activity, and superoxide dismutase activity of copper and

zinc complexes of the antiinflammatory drug indomethacin. *Chem. Res. Toxicol*, 16, 28-37.

13. Duarte, M. A. (2011). Efecto en la inhibición de la proliferación, de los compuestos derivados del fenol LQM 319 y LQM 402, sintetizados en la FES Cuautitlán, sobre líneas celulares transformadas. tesis de licenciatura, UNAM, Cuautitlán Izcalli, EDO de MÉX.
14. Easmon, J., Puerstinger, G., Heinisch, G., Roth, T., Fiebig, H., Holzer, W., y otros. (2001). Synthesis, cytotoxicity, and antitumor activity of copper(II) and iron(II) complexes of 4N-Azabicyclo[3.2.2]nonane thiosemicarbazones derived from acyldiazines. *J. Med. Chem.*, 13(44), 2164-2171.
15. Escutia, D. (2012). Síntesis de complejos de coordinación de cobre (II) derivados del fenol con posible actividad antineoplásica y caracterización mediante técnicas espectroscópicas. tesis de licenciatura, UNAM, Cuautitlán Izcalli, EDO. de MÉXICO,.
16. Gokhale, N. H. (2003). Synthesis and characterization of copper(II) complexes of pyridine-2-carboxamidrazones as potent antimalarial agents. *Inorg. Chim. Acta*, 349, 23-29.
17. Gul, N. Y., Topal, A., Cangul, T., & Yanik, K. (2008). The effects of topical tripeptide copper complex and helium-neon laser on wound healing in rabbits. *Veterinary Dermatology*, 19, 7-14.
18. Hodgkin, J. H. (1984,). New Mannich Base Ligands. *Aust. J. Chem*, 37, 2371-2378.
19. Isele, K., Franz, P., Bernardinelli, C. A., Decurtins, S., & Williams, A. F. (2005). Self-Assembly and Interconversion of Tetranuclear Copper(II) Complexes. *Inorg. Chem.*, 44(11), 3896-3906.
20. Karabocek, N., Karabocek, S., & Kormali, F. (2007). Mono-, Di- and Trinuclear Copper(II) Complexes of a Schiff Base Ligand, 2-{(E)-[(6-{{(1E)-(2-hydroxyphenyl)methylene}amino}pyridin-2-yl)imino]methyl}phenol. *Turk J Chem*, 31, 271 - 277.
21. Karmaker, S., Saha, T. K., & Sakurai, H. (2007). Investigation of a Cu-II-poly(gamma-glutamic acid) complex in aqueous solution and its insulin-mimetic activity. *Macromol. Biosci*, 7, 456-466.
22. Keen, J. Y., & Uriu-Adams. (2005). Copper, oxidative stress, and human health. *Molecular Aspects of Medicine*, 26(4-5), 268-298.
23. Klein, J. E., Thatcher, R. J., Whitwood, A. C., & Taylor, R. J. (2011). Tetra- μ_2 -acetato-diacetatodi- μ_3 -hidroxido-tetrakis[piperidincobre(II)] dihidrato. *Acta Cryst.*, C67, m108-m110.
24. Koval, I. A., van der Schilden, K., Schuitema, A. M., Gamez, P., Belle, C., Pierre, J.-L., y otros. (2005). Proton NMR spectroscopy and magnetic properties of a solution stable dicopper(II) complex bearing a single μ -hidroxido puente. *J., Inorg. Chem.*, 44, 4372-4382.
25. Kuzuya, M. e. (1992). Role of lipoprotein-copper complex in copper catalyzed-peroxidation of low-density-lipoprotein. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1123, 334-341.
26. Lamb, D. J., Reeves, G. L., Taylor, A., & Ferns, G. A. (1999). dietary copper supplementation

reduces atherosclerosis in the cholesterol-fed rabbit. *Atherosclerosis*, 146, 33-43.

27. Lamb, D. J., Tickner, M. L., Hourani, S. O., & Ferns, G. A. (2005). Dietary copper supplements modulate aortic superoxide dismutase, nitric oxide and atherosclerosis. *Int. J. Exp. Pathol.*, 86, 247–255.
28. Linder, M. (1991). *Biochemistry of Copper*. New York: Plenum Press.
29. Lines, M. E., Ginsberg, A. P., Martin, R. L., & Sherwood, R. C. (1972). Magnetic Exchange in Transition Metal Complexes. VII. Spin Coupling in μ -4-Oxohexa- μ -halotetrakis [(Triphenylphosphine Oxide or Pyridine) Copper(II)]: Evidence for Antisymmetric Exchange. *J. Chem. Phys.*, 57(1), 1-19.
30. Li-Wen, X., Chun-Gu, X., & Lyi, L. (2004). Transition Metal Salt-Catalyzed Direct Three-Component Mannich Reactions of Aldehydes, Ketones, and Carbamates: Efficient Synthesis of N-Protected α -Aryl- β -Amino Ketone Compounds. *J. Org. Chem.*, 69(24), 8482-8484.
31. Maffei, R. D., Yokoyama-Yasunaka, J. K., Miguel, D. C., Uliana, S. R., & Esposito, B. P. (2009). Synthesis, characterization and evaluation of antileishmanial activity of copper(II) with fluorinated α -hydroxycarboxylate ligands. *BioMetals*, 22, 1095–1101.
32. Maquart, F. X. (1988). Stimulation of collagen-synthesis in fibroblast-cultures by the tripeptide-copper complex glycyl-l-histidyl-lysine-cu-2+. *FEBS Lett.*, 238, 343–346.
33. McCord, J. M., & Fridovic, I. (1969). Superoxide dismutase an enzymic function for erythrocyte hemocuprein (hemocuprein). *J. Biol. Chem.*, 244, 6049.
34. Miller, D. B., Reinhard, J. F., Daniels, A. J., & Ocallaghan, J. P. (1991). Diethyldithiocarbamate potentiates the neurotoxicity of in vivo 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine and of in vitro 1-methyl-4-phenylpyridinium. *J. Neurochem.*, 57, 541–549.
35. Montes, G. (2005). Síntesis de derivados tiomorfolínicos lqm 317, 318, 319, 320, 321 y 326 con actividad antihipertensiva. tesis de licenciatura, UNAM, Cuautitlan Izcalli , EDO. DE MÉX.
36. Nakamoto, K. (2008). *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds, Theory and Applications in Inorganic Chemistry* (cuarta edición ed.). John Wiley & Sons.
37. Norman, R. E., Rose, N. J., & Stenkamp, R. E. (1989). Simple, direct synthesis and structure of hexa- μ -chloro-tetrakis(1-methylimidazole)- μ -4-oxo-tetracopper(II). *Acta Cryst.*, 1707-1713.
38. Partha, R., Koushik, D., Manassero, M., & Pradyot, B. (2008). Di-, Tetra-, and Polynuclear Copper(II) Complexes: Active Catalysts for Oxidation of Toluene and Benzene. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 4404–4412.
39. Pitie, M., Burrows, C., & Meunier, B. (2000). Mechanisms of DNA cleavage by copper complexes of 3-clip-phen and of its conjugate with a distamycin analogue. *Nucleic Acids Res.*, 28(24), 4856-4864.

40. Poitras, J., & Beauchamp, A. L. (1994). Preparation and characterization of azaindolylazaindole and structure of its halogen-free dicationic cluster containing the μ_4 -oxotetracopper(II) core. *Can. J. Chem.*, 72, 2339-2347.
41. Radovits, T. e. (2008). Improvement of Aging-Associated Cardiovascular Dysfunction by the Orally Administered Copper(II)-Aspirinate Complex. *Rejuvenation Res.*, 11, 945-956.
42. Ranford, J., Sadler, P., & Tocher, D. (1993). Cytotoxicity and antiviral activity of transition-metal salicylato complexes and crystal structure of bis(diisopropylsalicylato)(1,10-phenanthroline)copper(II). *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 22, 3393-3399.
43. Raptopoulou, C., Paschalidou, S., Pantazaki, A., Terzis, A., Perlepes, S., Lialiaris, T., y otros. (1998). Bis(acetato)bis(1-methyl-4,5-diphenylimidazole)copper (II): preparation, characterization, crystal structure, DNA strand breakage and cytogenetic effect. *J. Inorg. Biochem.*, 71(1,2), 15-27.
44. Reim, J., Werner, R., Haase, W., & Krebs, B. (1994). From Tetranuclear μ_4 -Oxo to μ_4 -Peroxocopper(II) Complexes. *Chem. Eur. J.*, 4(2), 289-298.
45. Rojas, P., Alcaraz-Zubeldia, M., Boll, C., & Rios, C. (2001). Neuroprotective effect of acute and chronic administration of copper (II) sulfate against MPP + neurotoxicity in mice. *Neurochem.*, 26, 59–64.
46. Rouzer, C. A. (2010). Metals and DNA repair. *Chemical Research in Toxicology*, 23(3), 1517–1518.
47. Ruiz-Azuara, L., Alemon-Medina, R., Brena-Valle, M., Munoz-Sanchez, J., & Gracia-Mora, M. (2007). Induction of oxidative damage by copper-based antineoplastic drugs (Casiopinas). *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 60(2), 219-228.
48. Schaefer, S.-G. . (2007). Copper and clioquinol treatment in young APP transgenic and wild-type mice: effects on life expectancy, body weight, and metal-ion levels. *J. Mol. Med.*, 85, 405–413.
49. Schrag, M. M., Oyoyo, U., Smith, M. A., & Kirsch, W. M. (2011). Iron, zinc and copper in the Alzheimer's disease brain: A quantitative meta-analysis. Some insight on the influence of citation bias on scientific opinion. *Prog. Neurobiol.*, 94, 296–306.
50. Sigman, D., Graham, D., D'Aurora, V., & Stern, A. (1979). Oxygen- dependent cleavage of DNA by the 1,10-phenanthroline-cuprous complex. Inhibition of *E. coli* DNA polymerase I. *J. Biol. Chem.*, 24(254), 12269-12272.
51. Simeon, A. e. (1999). Expression and activation of matrix metalloproteinases in wounds: Modulation by the tripeptide-copper complex glycyl-L-histidyl-L-lysine- Cu^{2+} . *J. Invest. Dermatol.*, 112, 957–964.
52. Sitasawad, S., Deshpande, M., Katdare, M., Tirth, S., & Parab, P. (2001). Beneficial effect of

- supplementation with copper sulfate on STZ-diabetic mice (IDDM). *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 52, 77–84.
53. Stout, D., Matier, W., Barcelon-Yang, C., Reynolds, R., & Brown, B. (1958). Synthesis and antiarrhythmic and parasympatholytic properties of substituted phenols. 3. Modifications to the linkage region (region 3). *Journal of medical chemistry*, 28.
54. Sundara, S. S., Velmurugan, D., & Subramanian, E. (1994). 4-Chloro-2,6-bis(morpholinomethyl)phenol. *Acta Cryst.*, C50, 2009-2010.
55. Teipel, S., Griesar, K., Haase, W., & Krebs, B. (1994). Research Article
A New Type of μ_4 -Oxo-Bridged Copper Tetramer: Synthesis, X-ray Molecular Structure, Magnetism and Spectral Properties of $(\mu_4\text{-Oxo})\text{tetrakis}(\mu\text{-bromo})\text{bis}(\mu\text{-}2,6\text{-bis(morpholinomethyl)-4-methylphenolato})\text{tetracopper(II)}$ and $(\mu_4\text{-Oxo})\text{tetrakis}(\mu\text{-benzoato})\text{bis}(\mu\text{-}2,6\text{-bis(morpholinomethyl)-4-methylphenolato})\text{tetracopper(II)}$ *Inorg. Chem.*, 33(3), 456–464.
56. Trejo-Solis, C., Palencia, G., Zuniga, S., Rodriguez-Ropon, A., Osorio-Rico, L., Luvia, S., y otros. (2005). Cas II gly induces apoptosis in glioma C6 cells in vitro and in vivo through caspase-dependent and caspase-independent mechanisms. *Neoplasia*, 6(7), 563-574.
57. Velazquez, A. M., Torres, L. A., Diaz, G., Ramirez, A., Hernandez, R., Santillan, H., y otros. (2006). A novel one pot, solvent-free Mannich synthesis of methylpiperidinyl phenols, methylphenylmorpholinyl phenols, and methylthiophenylmorpholinyl phenols using infrared light irradiation. *ARKIVOC*, 150-161.
58. Velázquez, A., Martínez, L., Abrego, V., Balboa, M., Torres, L., & Camacho, B. (2008). Synthesis and antihypertensive effects of new methylthiomorpholinphenol derivatives. *European Journal of medical chemistry*, 43, 486-500.
59. Vilchis, R. (2011). Evaluación in vitro de la citotoxicidad de dos complejos de coordinación de Cu (II) derivados del fenol, en diversas líneas celulares neoplásicas. tesis de licenciatura, UNAM, Cuautitlán Izcalli, EDO. de MÉXICO.
60. W. E. Hatfield, J. A. (1971). Spin-spin coupling in the tetramethylammonium salt of μ_4 -oxo-hexa- μ -chloro-tetrakis(chlorocuprate(II)), $[(\text{CH}_3)_4\text{N}]_4[\text{Cu}_4\text{OCl}_{10}]$. *Inorg. Chem.*, 10(8), 1725–1727.
61. Yasumatsu, N., Yoshikawa, Y., Adachi, Y., & Sakurai, H. (2007). Antidiabetic copper(II)-picolinate: Impact of the first transition metal in the metallopicolinate complexes. *Bioorg. Med. Chem.*, 15, 4917–4922.
62. Yu-Heng, D., Yan-Feng, D., & Xiao-Chen, L. J. (2010). Synthesis and Structural

Characterization of a Tetranuclear Copper Complex with 2-Amino-1,3-thiazole. *Chinese J. Struct. Chem.*, 29(12), 1818-1823.

63. Zhang, C., & Lippard, S. (2003). New metal complexes as potential therapeutics. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 7(4), 481-489.

64. Zhang, H., Liu, C.-S., Bu, X.-H., & Yang, M. (2005). Synthesis, crystal structure, cytotoxic activity and DNA-binding properties of the copper(II) and zinc(II) complexes with 1-[3-(2-pyridyl)pyrazol-1-ylmethyl]naphthalene. *J. Inorg. Biochem.*, 99(5), 1119-1125.

9 Espectros.

9.1 Espectros infrarrojos de los ligantes.

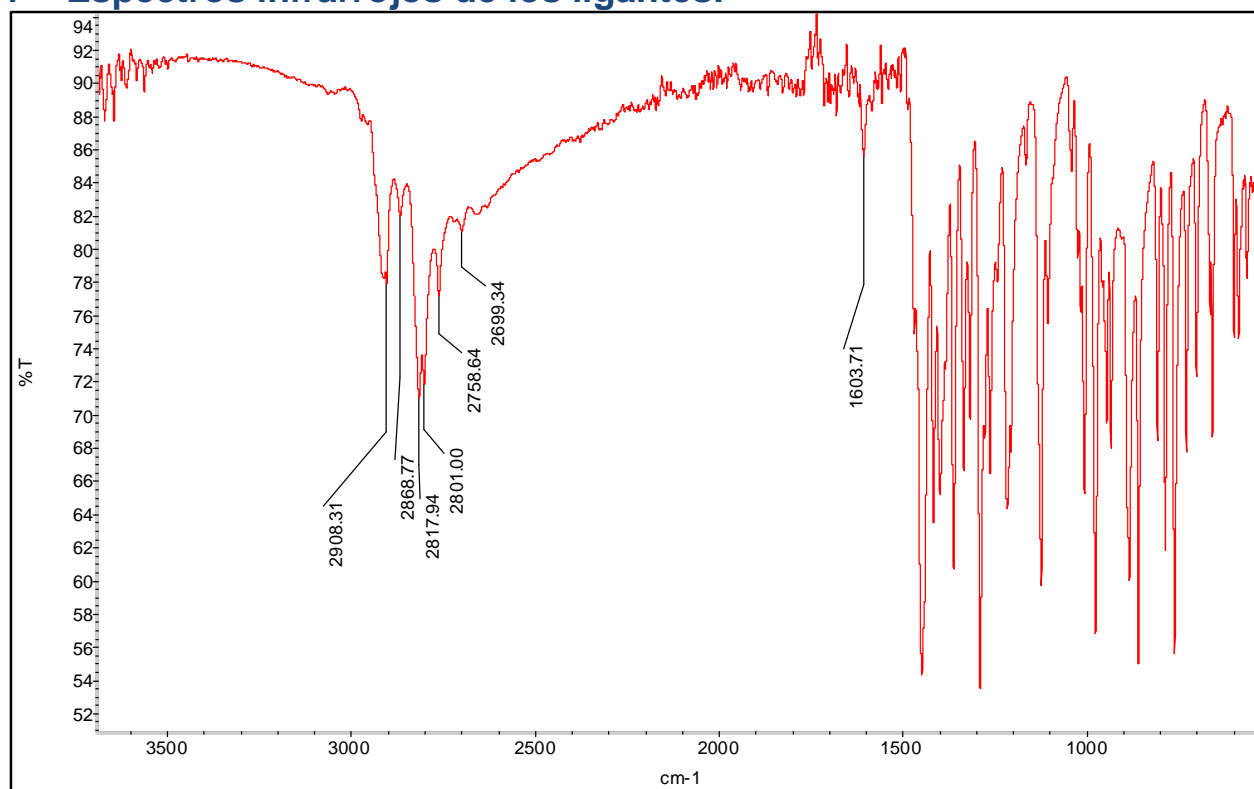


Figura 29. Espectro infrarrojo del compuesto LQM 337

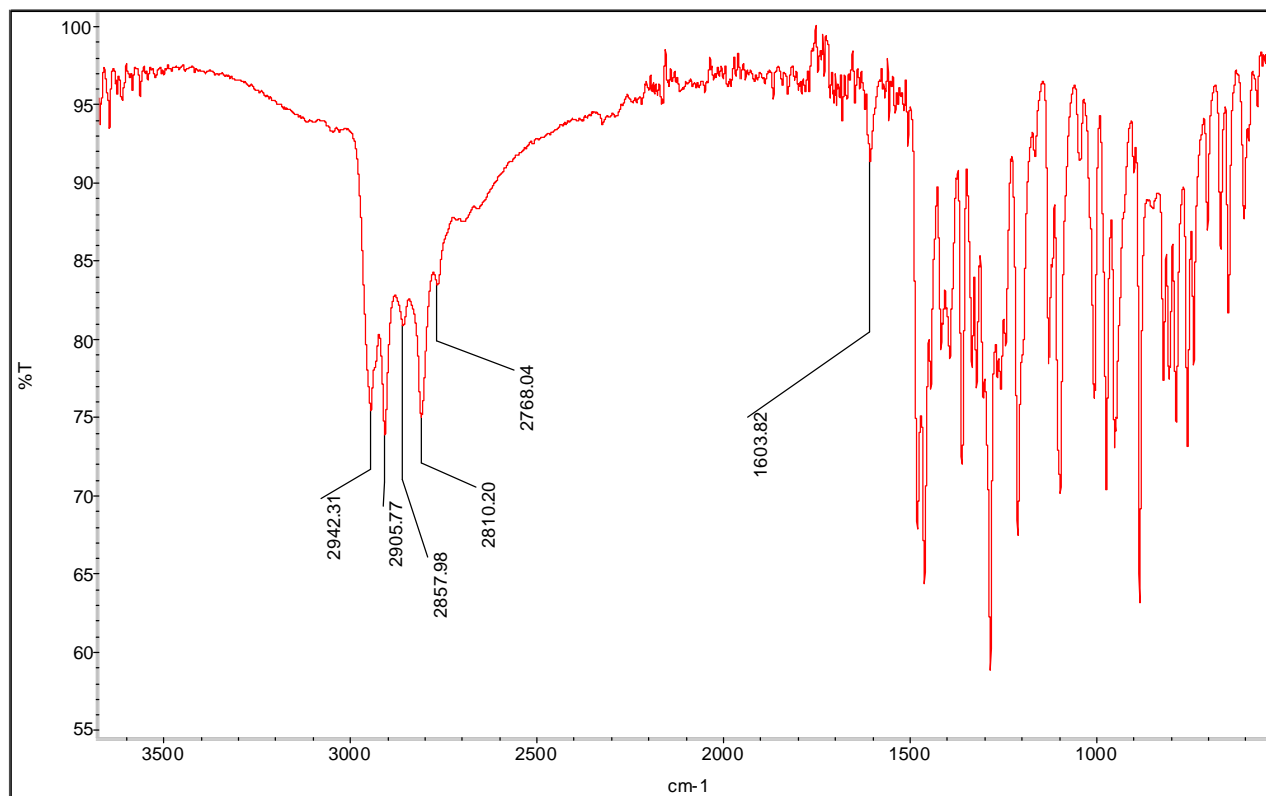


Figura 30. Espectro infrarrojo del compuesto LQM 319

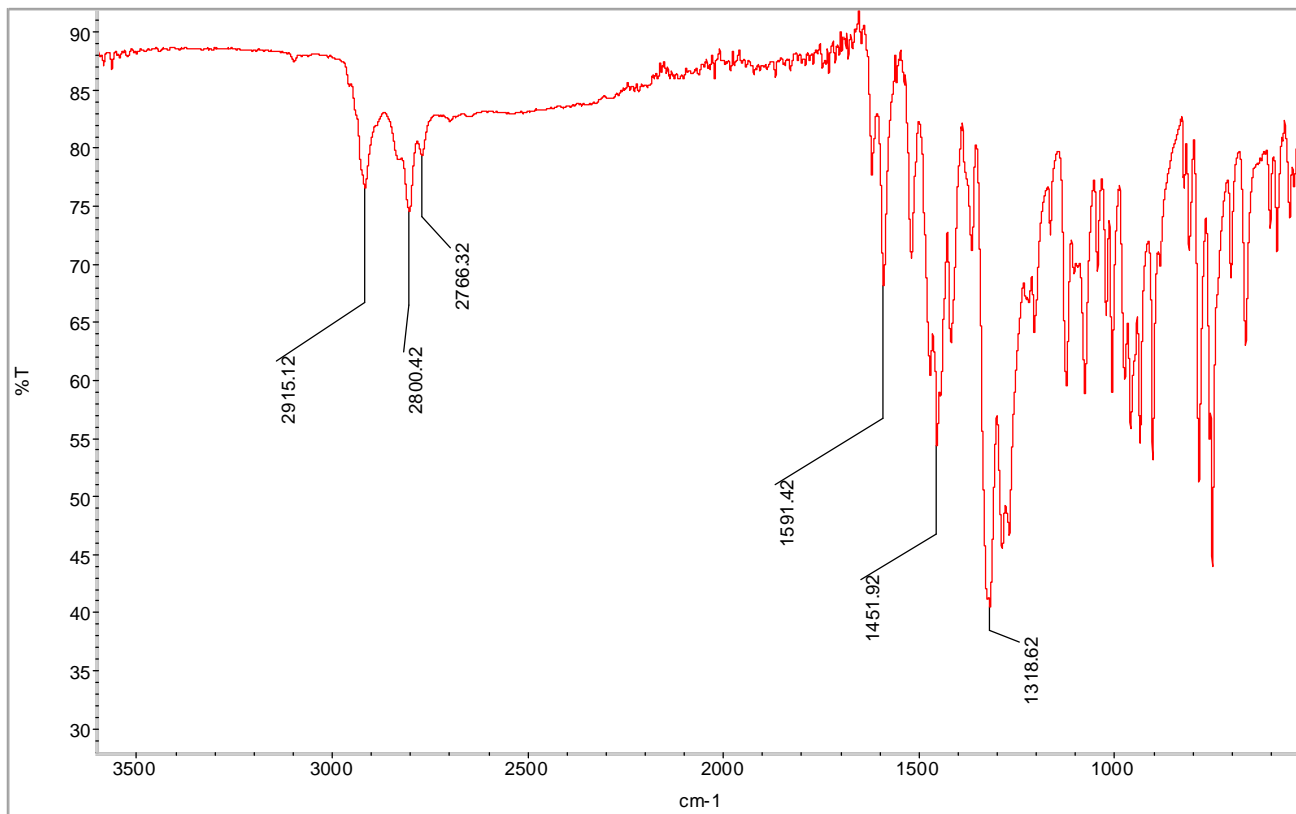


Figura 31. Espectro infrarrojo del compuesto LQM 343

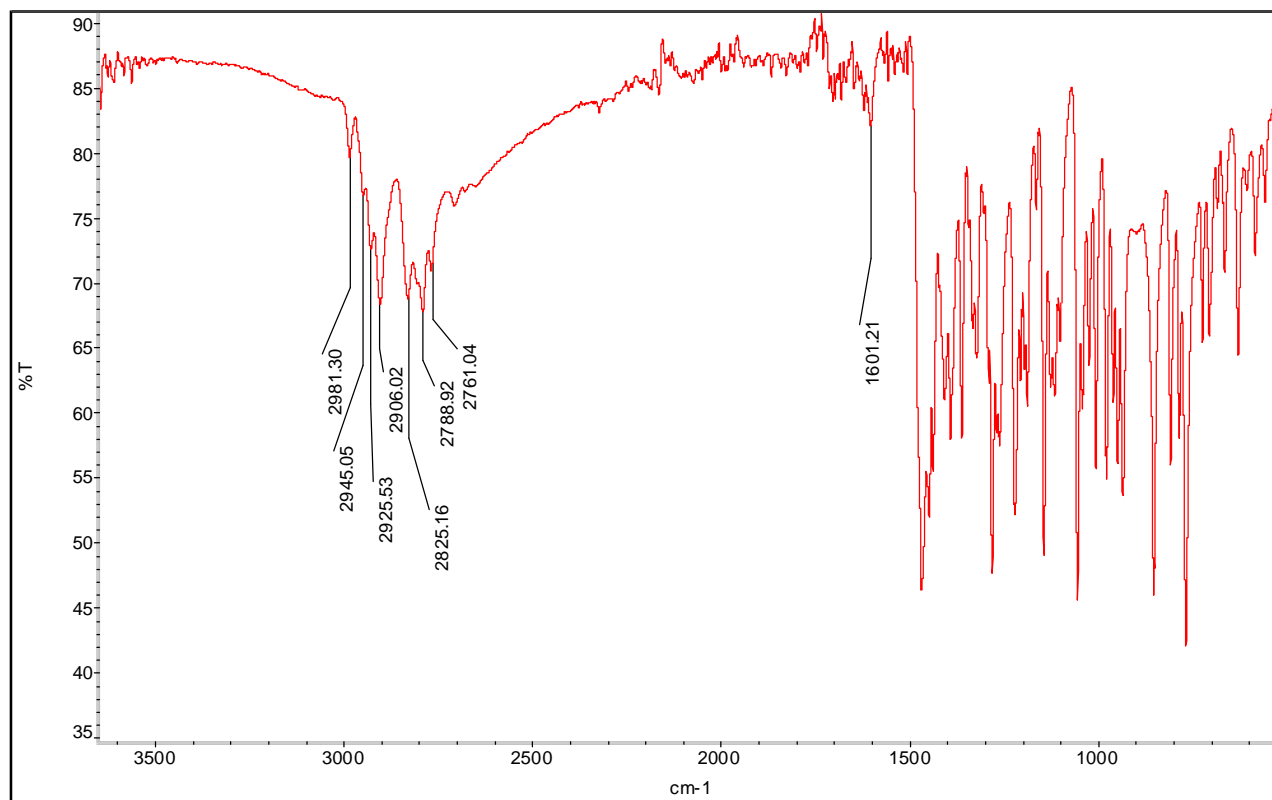


Figura 32. Espectro infrarrojo del compuesto LQM 363

9.2 Espectros infrarrojos de los complejos

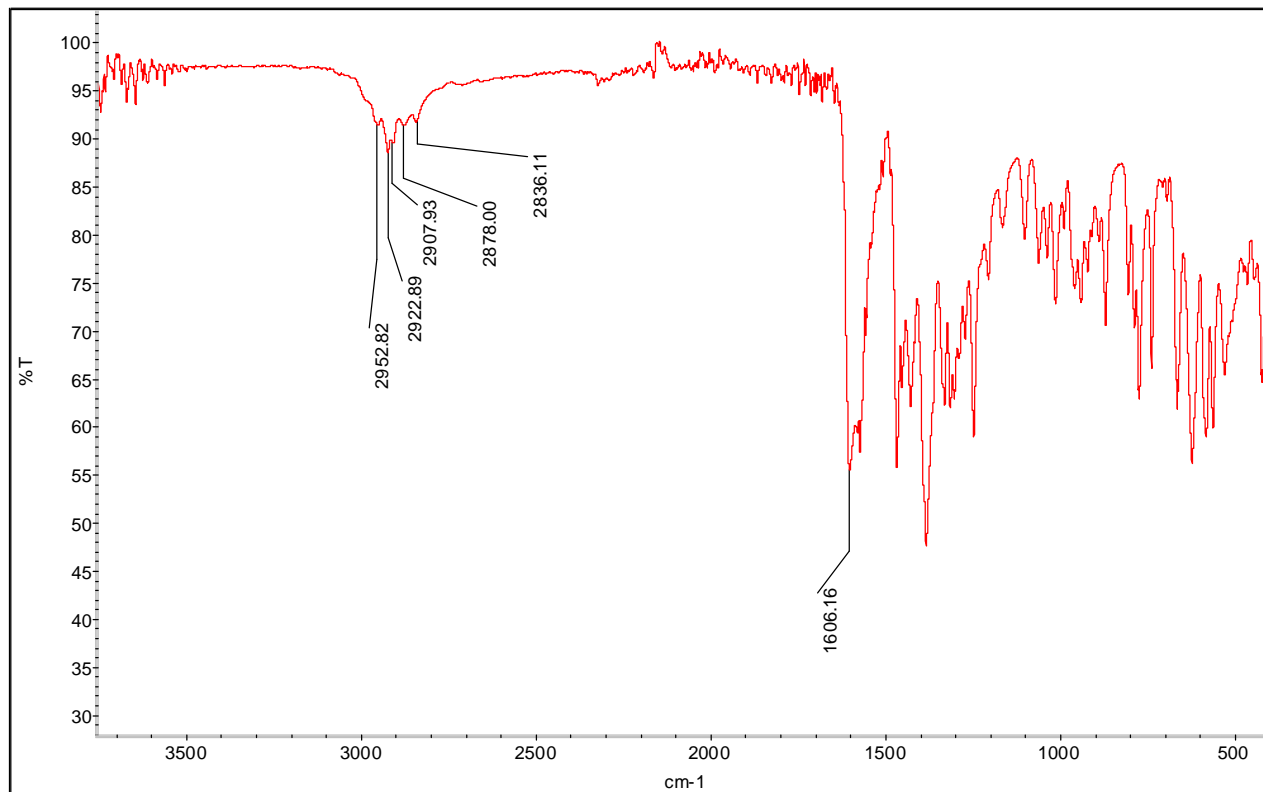


Figura 33. Espectro infrarrojo del complejo LQM 401

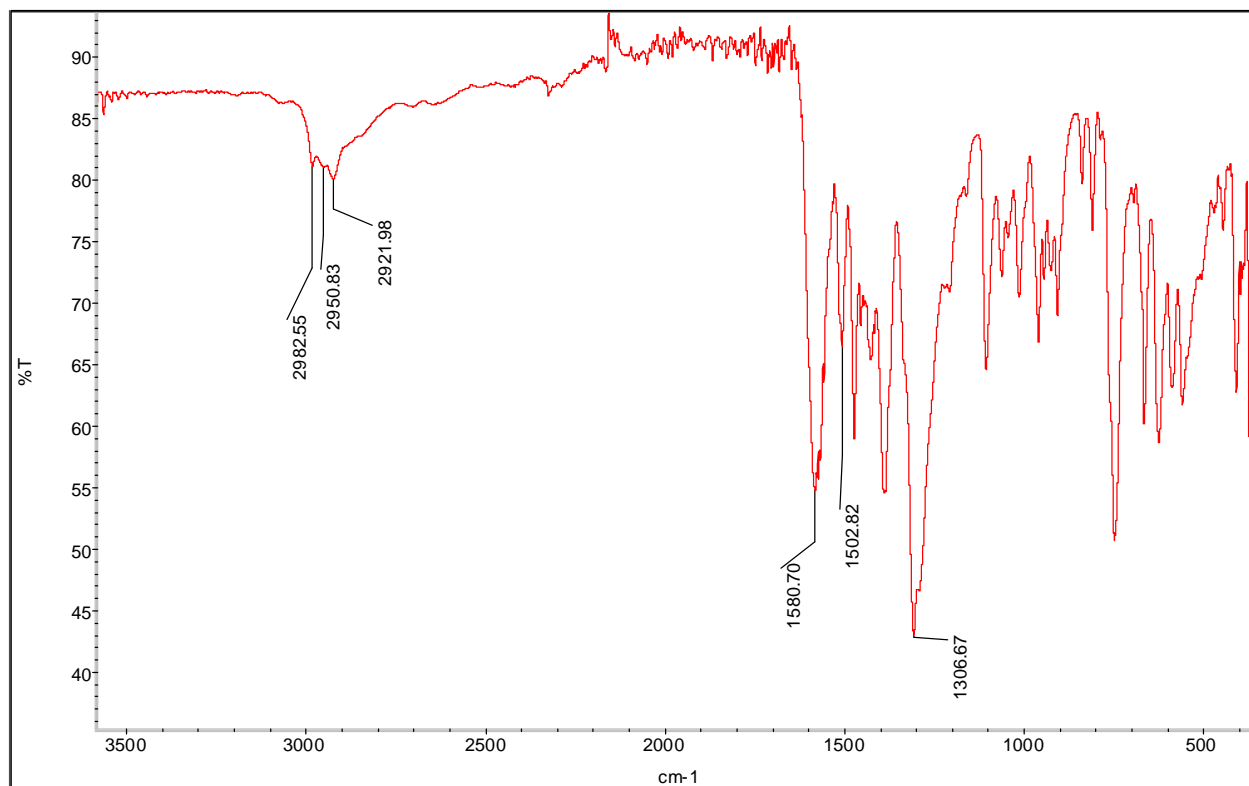


Figura 34. Espectro infrarrojo del complejo LQM 407

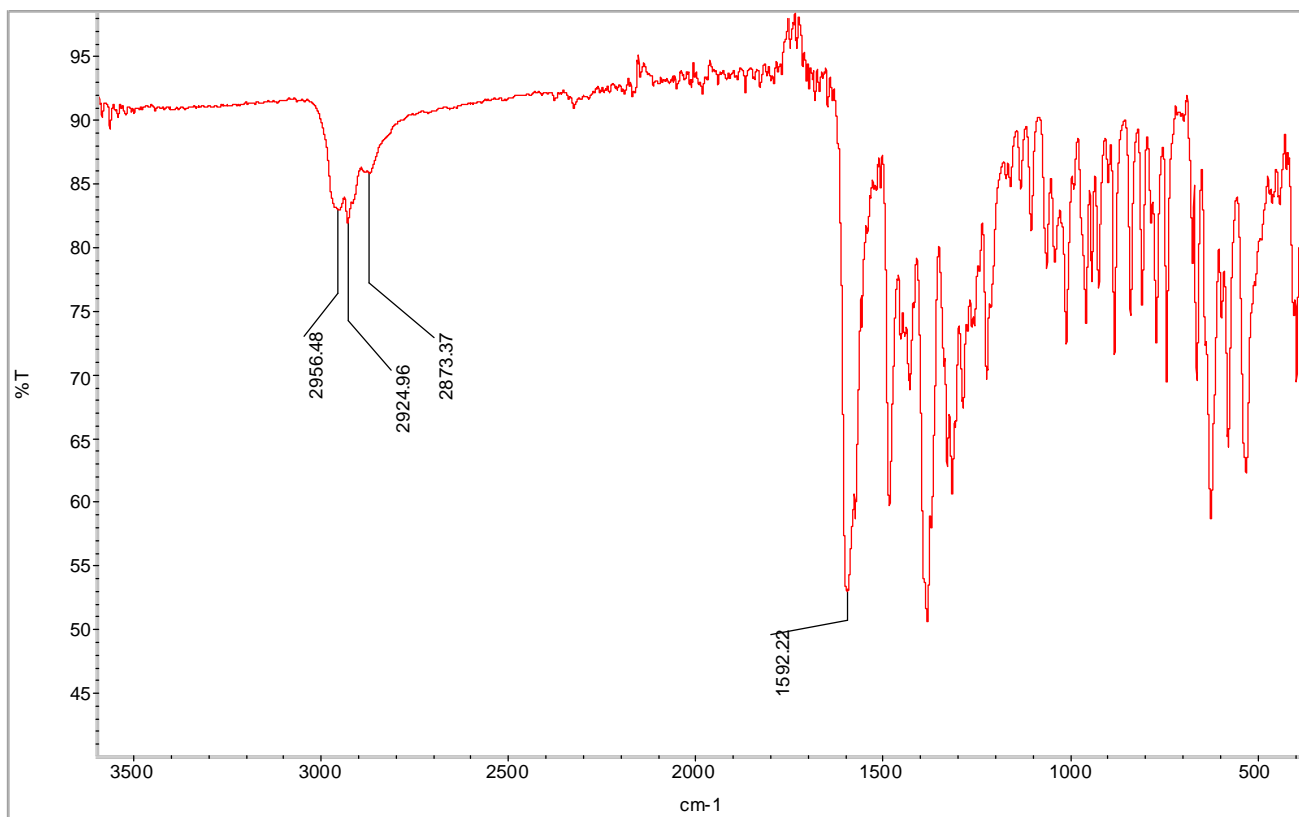


Figura 35. Espectro infrarrojo del complejo LQM 408

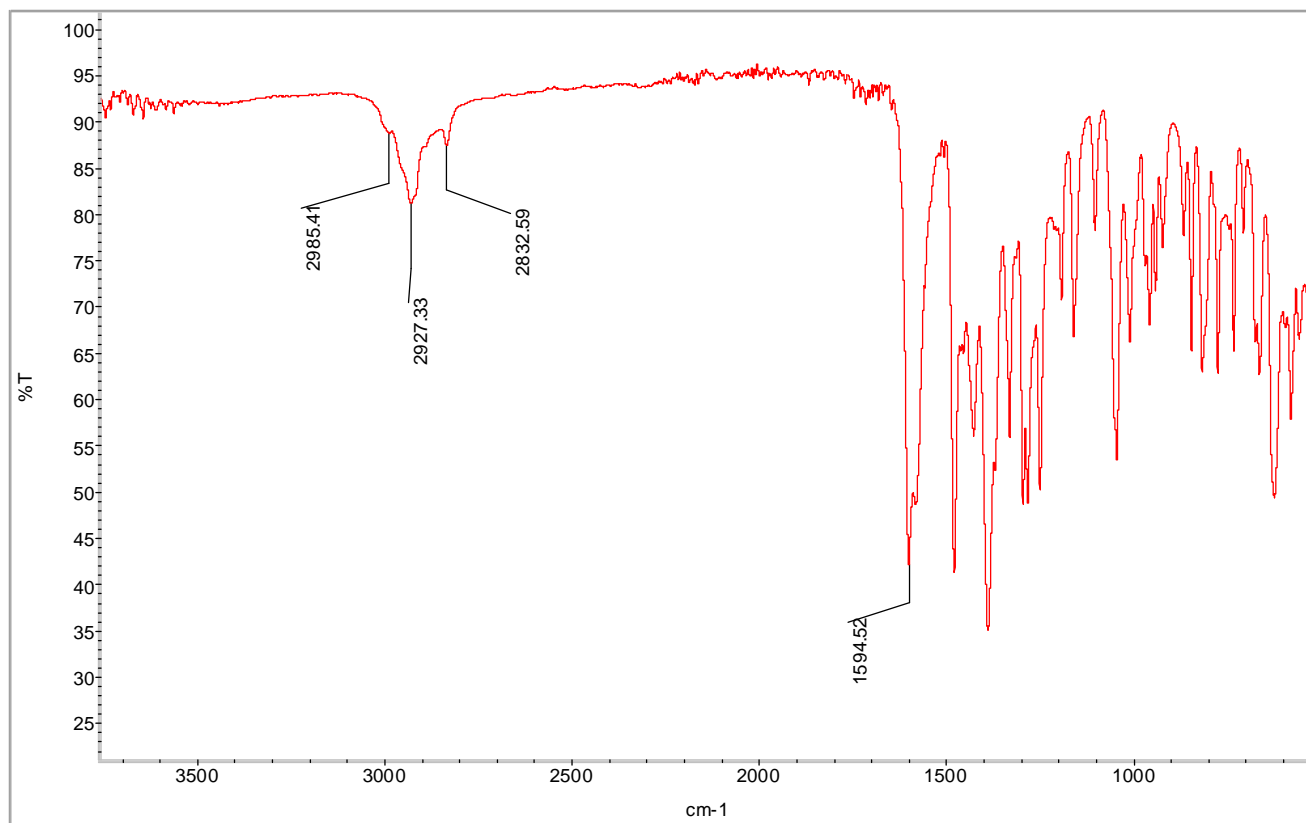


Figura 36. Espectro infrarrojo del complejo LQM 409

9.3 Espectros de RMN ^1H y ^{13}C para el ligante LQM 363

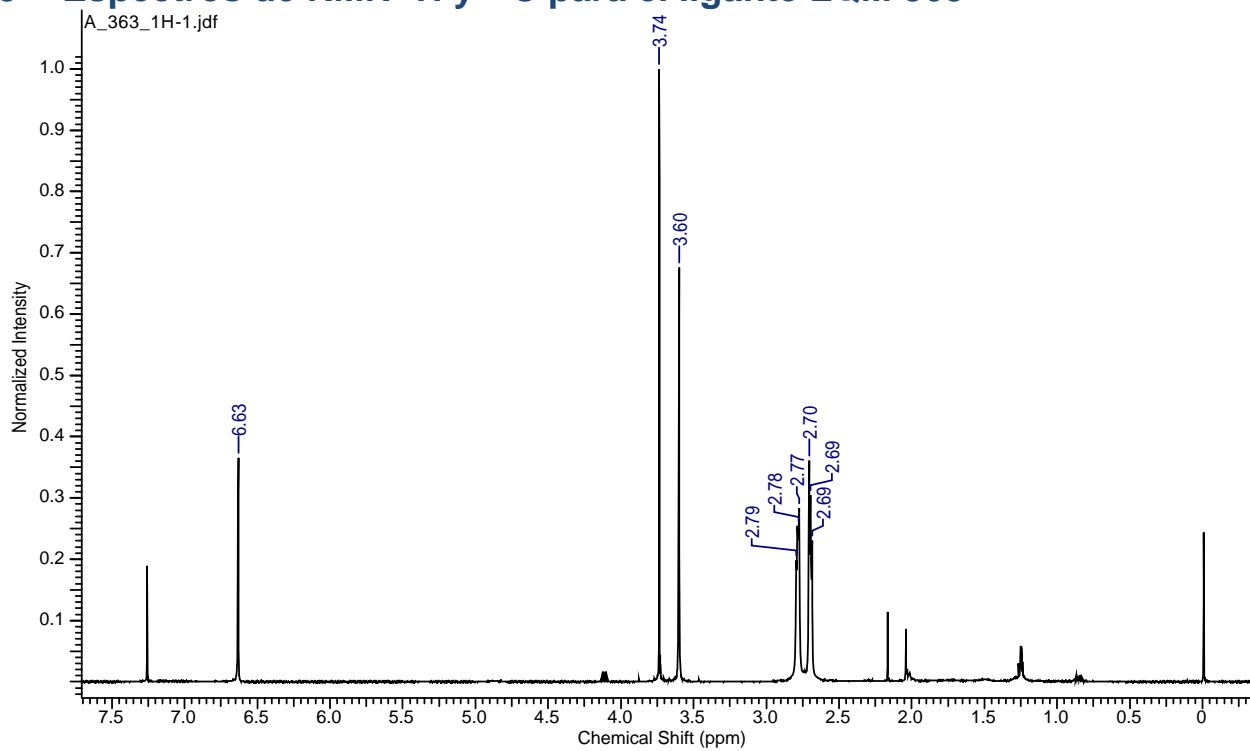


Figura 37. RMN ^1H del ligante LQM 363

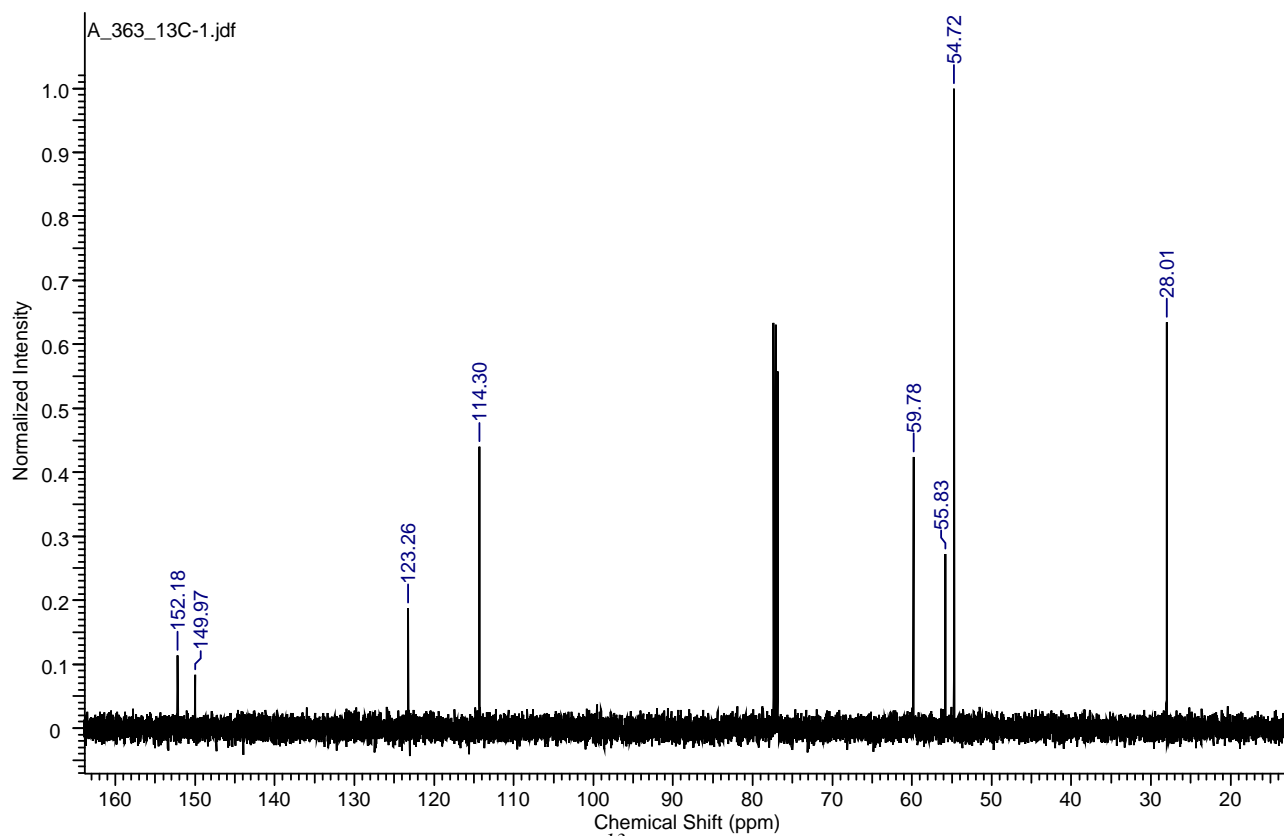


Figura 38. RMN ^{13}C del ligante LQM 363

9.4 Espectros de RMN ^1H de los complejos

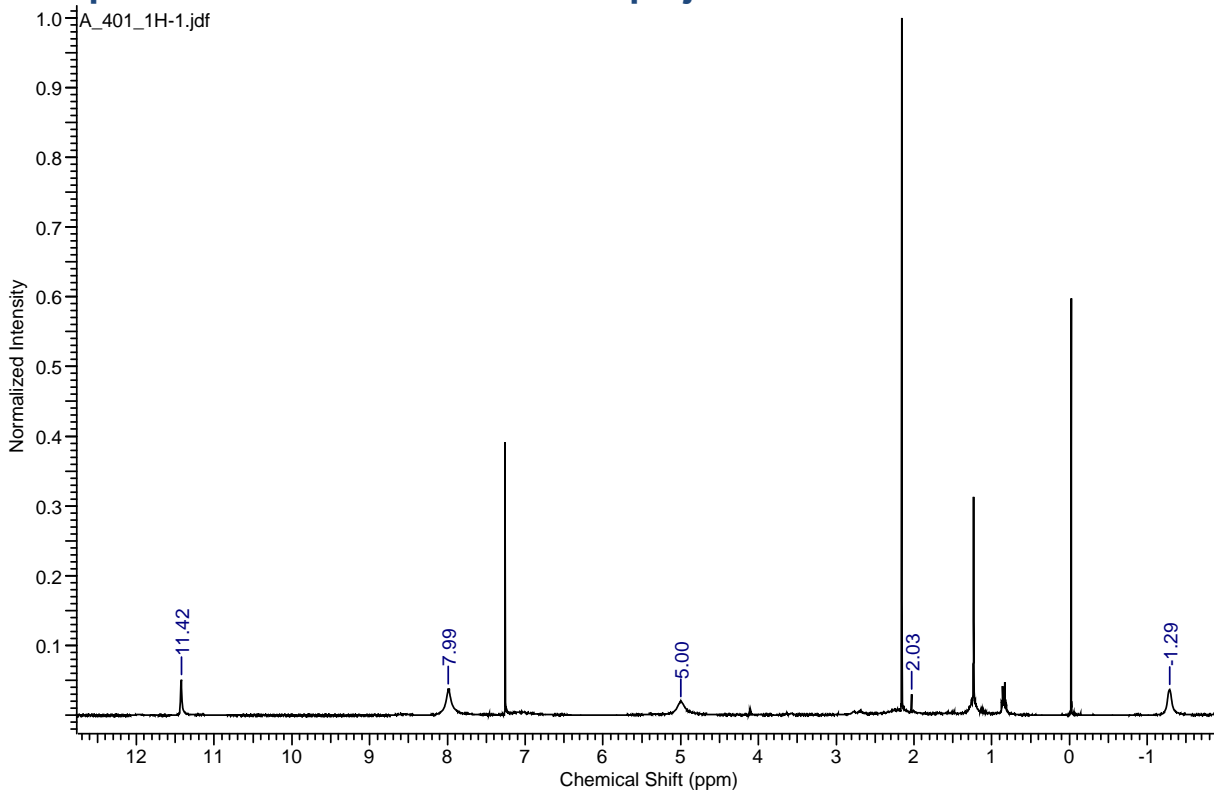


Figura 39. RMN ^1H del complejo LQM 401

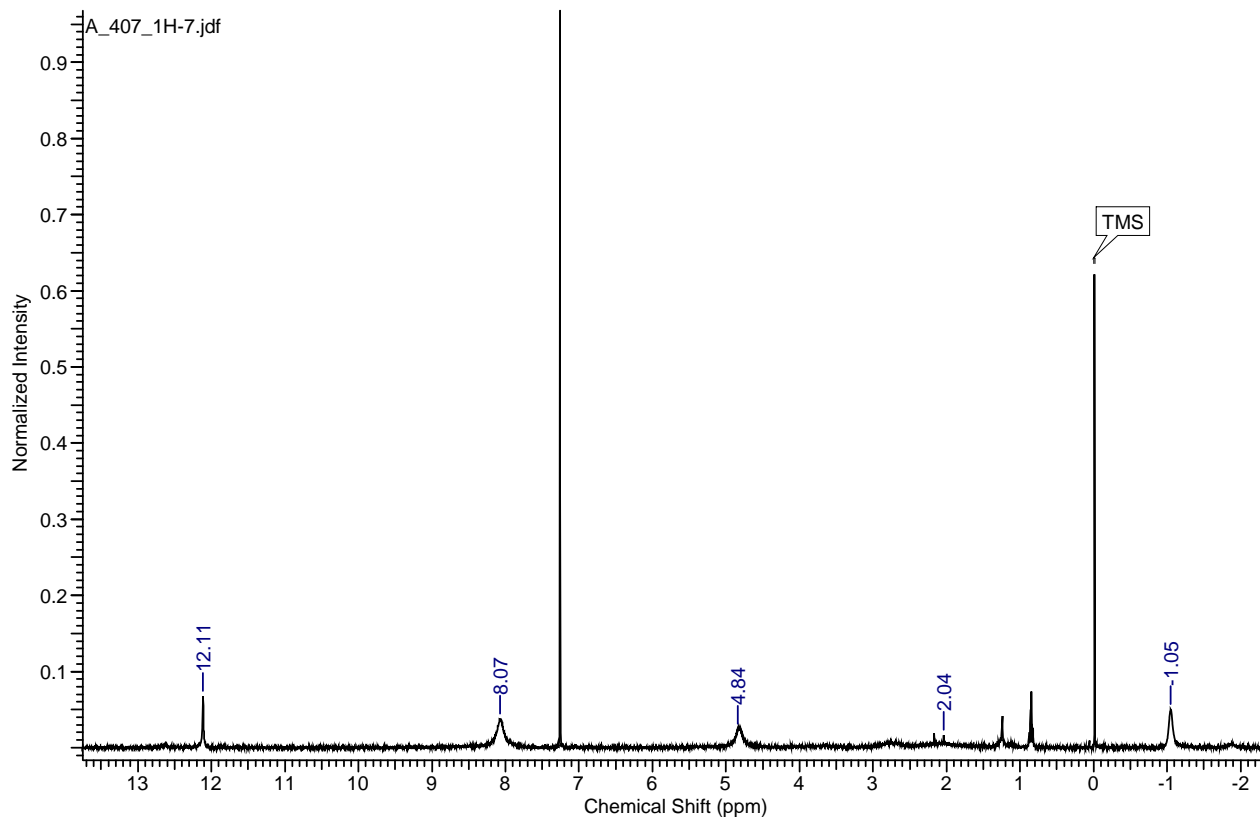


Figura 40. RMN ^1H del complejo LQM 407

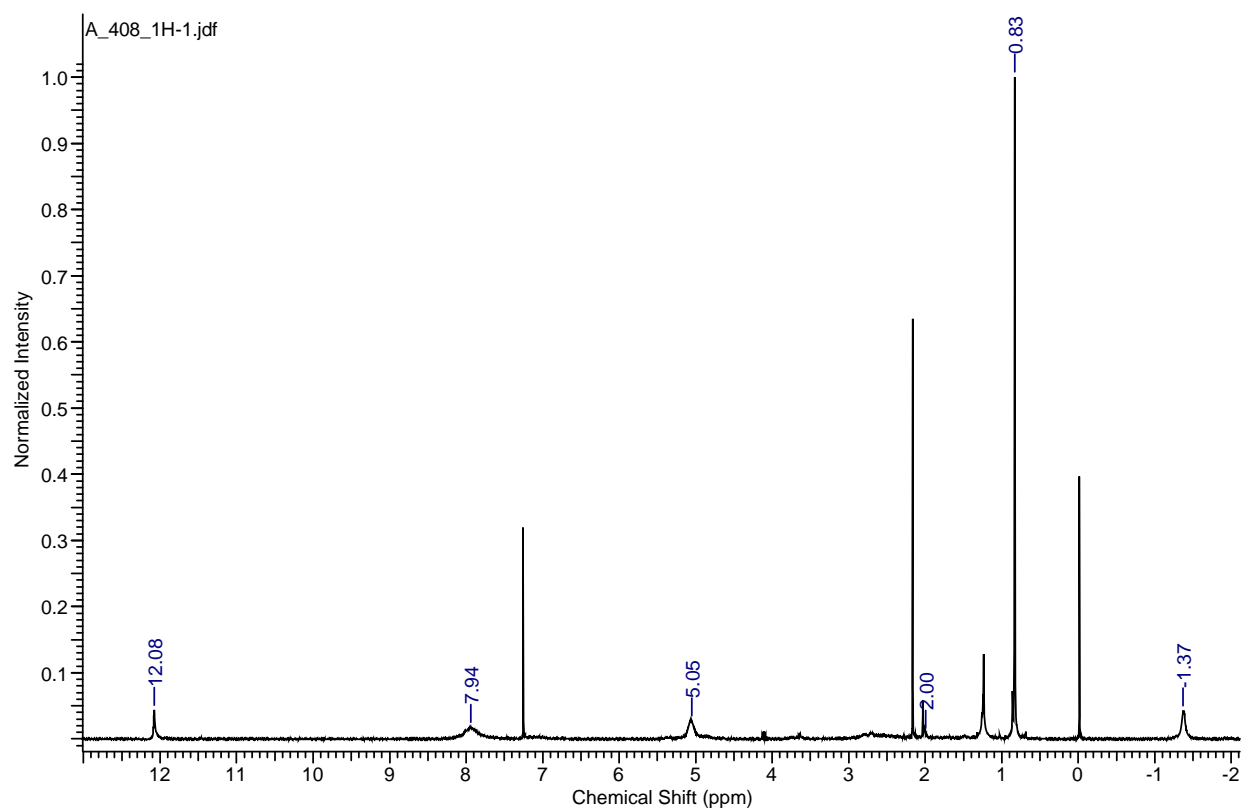


Figura 41. RMN ^1H del complejo LQM 408

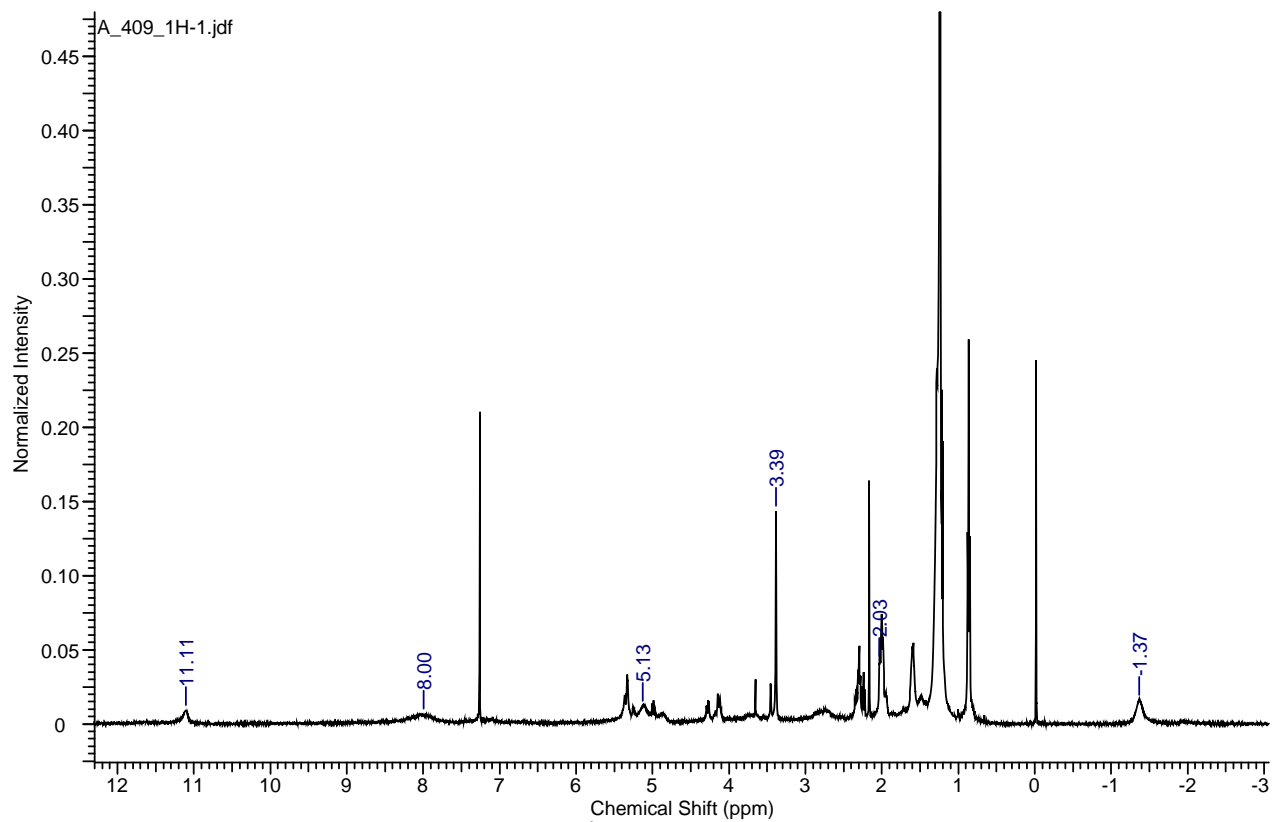


Figura 42. RMN ^1H del complejo LQM 409