



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**Síntesis de complejos de coordinación de Cobre (II) derivados del
fenol con posible actividad antineoplásica y caracterización mediante
técnicas espectroscópicas**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

Q U Í M I C O

**P R E S E N T A:
DANIEL ESCUTIA CALZADA**

**ASESOR DE TESIS:
DR. ENRIQUE RAMÓN ÁNGELES ANGUIANO**

**COASESORA DE TESIS:
DRA. ANA MARÍA VELÁZQUEZ SÁNCHEZ**

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO

2012



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. M.
 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 la Tesis:
Síntesis de complejos de coordinación de Cobre (II) derivados del fenol con posible actividad antineoplásica y caracterización mediante técnicas espectroscópicas.

Que presenta el pasante: Daniel Escutia Calzada
 Con número de cuenta: 302180965 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 Izcallí, Méx. a 09 de agosto de 2011.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Ana María Velázquez Sánchez	
VOCAL	Dr. Enrique Ramón Angeles Anguiano	
SECRETARIO	M.C. Ofelia Vega Vázquez	
1er SUPLENTE	M.C. Brigida del Carmen Camacho Enriquez	
2do SUPLENTE	Dra. María Guillermina Rivera Martínez	

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

Agradecimientos

Agradezco a Dios por todo lo que me ha pasado en mi vida, tanto cosas buenas como las cosas malas, porque de todas ellas siempre aprendí algo.

Agradezco a mi madre, por tener esa magia en sus manos, digo magia porque nunca supe como hacia rendir el dinero que mi padre le daba para todos los gastos, a veces creí que lo multiplicaba. También le agradezco por las veces en que estuve enfermo y siempre me cuidó, por ese amor que me demostró y que hasta la fecha lo demuestra. **TE QUIERO MAMI.**

Agradezco a mi papá, por aquel consejo que me dio, “no importa lo que seas intenta ser siempre el mejor”, aún llevo ese consejo conmigo. Te agradezco porque a tu forma pero siempre estuviste conmigo. **TE QUIERO PAPÁ**

A mis hermanos Adriana, Amanda, Gian Carlo, Fabián, Raquel, Lidia por sus alegrías, por su apoyo, por su cariño y por su esfuerzo para que algunos de nosotros siguiéramos estudiando, porque de cada uno de ustedes he aprendido algo bueno.

A toda mi familia, por apoyarnos cuando estuvimos en problemas, porque nunca dejaron sola a mi mamá cuando más los necesitaba.

Agradezco particularmente a mi tía Marta Angélica, que me mostró la luz cuando más lo necesitaba, porque nunca dejó de confiar en mí cuando nadie daba nada por mí, de ella aprendí que las mejores cosas vienen de quien menos te lo esperas.

A mi tío y Hermano José Antonio Calzada Mata por siempre apoyarme y por regañarme cuando era necesario.

A mi tío Fernando Calzada Mata que siempre ha sido como un ángel para mí, por cuidarnos siempre desde pequeños.

A mi primo Eduardo Chávez que siempre estuvo conmigo, que es para mí como un hermano, por todas esas cosas buenas y divertidas que siempre hicimos.

A mi tía Socorro Calzada y a mi tío Ignacio Barrera que en esta última etapa de mi vida, me apoyaron y me demostraron que siempre estarán para mí cuando los necesite, gracias.

A todos mis primos y primas. En general a toda mi familia porque si le sigo nunca voy a terminar jajaja los quiero a todos.

A todos mis profesores de los que aprendí desde la Primaria hasta la Universidad.

Agradezco al Doctor Enrique Ángeles por ese espacio brindado para realizar mi tesis y por las alas que me dio para seguir volando y mirar más allá, por esa humildad que lo caracteriza.

A todos, mis amigos del Laboratorio de Química Medicinal, Víctor Hugo Valadez, Víctor Hugo Ábrego, Gaby Torres, Edgar Muñoz, Karen, Priscila, Grecia, Jazmín, Mónica, Sergio y Gustavo que se tomó el tiempo para enseñarme; gracias Gus.

Agradezco al Doctor Guillermo Penieres por darme ese gusto por la Química Orgánica y más que un doctor para mí es un maestro ya que un maestro es aquella persona que marca para bien tu vida y siempre te enseña algo con sus ejemplos.

A mis amigos de la universidad Francisco Loyda (Pancho), Carlos Leyva (tangas), Heriberto Ángeles (Beto), Edmar Jiménez (redman), Juan Crisóstomo (amanditita), por todas las ocurrencias que tuvimos en este tiempo de estudiantes y que aun no acaban, por haber estado conmigo siempre en las buenas y en las malas, por esa gran amistad que siempre me demostraron.

A mis amigas Eleni Alejandra y Darinka García, porque siempre me recordaron que nunca hay que dejar de ser niños.

A mi novia Rebeca Vilchis Martínez por siempre estar conmigo y nunca dejarme caer, porque en gran parte, gracias a ella he llegado a donde estoy, por ser el gran motor en mi vida y una de mis mayores inspiraciones. Te amo

A la maestra Ana María Velázquez por sus consejos, por su ayuda, por su apoyo y porque nos demuestra que para ella no somos solo estudiantes, por mostrar su cariño y preocupación por mí.

A la Maestra en Ciencias Ofelia Vega que siempre me ha apoyado y sé que siempre me seguirá apoyando.

A la Universidad Nacional Autónoma de México porque es un orgullo pertenecer a esta gran institución, porque es como nuestro segundo hogar.

Quiero también dedicarle este trabajo a mi abuelo Enrique Escutia Martínez y mi abuelita Dolores Pérez Godínez, que me siguen cuidando y apoyando desde el cielo. Los quiero mucho y aún me siguen haciendo falta.

AGRADECIMIENTOS

A los proyectos de PAPIIT/UNAM IN203609, IN207705, IN211108-3, PAPIIT IT202412 , PAPIIME PE203511y del programa Ixtli No IX500210 de DGAPA por su apoyo parcial del desarrollo del proyecto y a la DGTIC-UNAM por el uso de la supercomputadora Kan Balam. Parte del trabajo de la cátedra “Diseño de Sustancias Bioactivas” FESC-UNAM.

También agradezco a F. Sotres, D. Jiménez, Moisés Hernández Duarte y a R.Ma.Valadez de la FESC-UNAM por su apoyo técnico.

ÍNDICE GENERAL

	Página
AGRADECIMIENTOS	3
ÍNDICE DE TABLAS	8
ÍNDICE DE FIGURAS	9
CLAVES	10
RESUMEN	
1. INTRODUCCIÓN	12
2. JUSTIFICACIÓN	17
3. OBJETIVOS	18
3.1 OBJETIVO GENERAL	18
3.2 OBJETIVOS PARTICULARES	18
4. GENERALIDADES	19
4.1 Cobre	19
4.2 Compuestos de Cobre (II)	19
4.3 Estereoquímica	19
4.4 Propiedades Espectrales y Magnéticas	19
4.5 Complejos polinucleares de Cobre (II)	20
4.6 Bioquímica del Cobre	20
5. ANTECEDENTES	21
6. METODOLOGÍA	25
6.1 Síntesis de los ligantes	25
6.1.1 4-Terbutil-2,6-bis(morfolin-il-metil)fenol (LQM305)	25
6.1.2 4-hidroxi-3,5-bis(morfolín-il-metil)benzoniitrilo (LQM 314)	26
6.2 Síntesis y purificación de los complejos de Cobre (II)	27
6.2.1 Síntesis del complejo μ_4 -Oxo- μ -tetraacetato-bis[4-terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)	27
6.2.2 Síntesis del complejo μ_4 -Oxo - μ -triacetato- μ -cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)	29
7. CARACTERIZACIÓN	31

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	32
8.1 Determinación de las propiedades físicas de los ligantes	32
8.2 Determinación de los espectros de infrarrojo para los ligantes ligantes 4-Hidroxi-3,5-bis(morfolín-il-metil)benzonitrilo y 4-Terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenol.	33
8.3 Determinación de las propiedades físicas de los complejos μ_4-Oxo-μ-tetraacetato-bis[4-terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II) y μ_4-Oxo -μ-triacetato-μ-cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)	34
8.4 Determinación de los espectros de IR de los Complejos μ_4-Oxo-μ-tetraacetato-bis[4-terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II) y μ_4-Oxo -μ-triacetato-μ-cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)	35
8.5 Resultados de RMN ^1H y ^{13}C para el complejo μ_4-Oxo -μ-triacetato-μ-cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)	37
8.6 Difracción de Rayos X	40
9. CONCLUSIONES	45
REFERENCIAS	46
ANEXO	48

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1.	<u>Complejos sintetizados con platino</u> 23
Tabla 2.	<u>Complejos de Cobre sintetizados con los cuales se han realizado algunos ensayos de actividad biológica</u> 24
Tabla 3.	Ligante 4-Terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenol 32
Tabla 4.	Ligante 4-Hidroxi-3,5-bis(morfolín-il-metil)benzoniitrilo 32
Tabla 5.	Bandas importantes del Espectro IR del ligante 4-Terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenol. 33
Tabla 6.	Bandas importantes del Espectro IR del ligante 4-Hidroxi-3,5-bis(morfolín-il-metil)benzoniitrilo 34
Tabla 7.	Complejo μ_4 -Oxo- μ -tetraacetato-bis[4-terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II) 34
Tabla 8.	Complejo μ_4 -Oxo - μ -triacetato- μ -cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II) 35
Tabla 9.	Bandas importantes del espectro IR del complejo μ_4 -Oxo- μ -tetraacetato-bis[4-terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II) 35
Tabla 10.	Bandas importantes del espectro IR del complejo μ_4 -Oxo - μ -triacetato- μ -cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II) 36
Tabla 11.	Asignación de señales del espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13 para el complejo μ_4 -Oxo - μ -triacetato- μ -cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II) 37
Tabla 12.	Asignación de señales del espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno 1 para el complejo μ_4 -Oxo - μ -triacetato- μ -cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II) 38
Tabla 13	Sistemas de cristalización que dieron positivos (+) y negativos (-) para poder llevar a cabo la formación pertinente del cristal del complejo μ_4 -Oxo - μ -triacetato- μ -cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II), al cual se le realizó la Difracción de rayos X 40
Tabla 14.	Sistemas de cristalización que dieron positivos (+) y negativos (-) para poder llevar a cabo la formación del cristal pertinente del complejo μ_4 -Oxo- μ -tetraacetato-bis[4-terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II), al cual se le realizó la Difracción de rayos X 41

ÍNDICE DE FIGURAS

	Páginas
Figura 1. Representación de un complejo polimetálico tipo jaula. Dímero de acetato de Cobre (II) en el que el enlace metal-metal es despreciable	13
Figura 2. Cobre mineral	19
Figura 3. Complejo polinuclear de Cobre de fórmula $Cu_4OCl_6L_4$ (L= OPEt ₃ , pi, NH ₃)	20
Figura 4. Estructura del <i>cis</i> -diaminodichloroplatino (II)	22
Figura 5. Espectro Resonancia Magnética Nuclear ¹³ C del complejo complejo μ_4 -Oxo - μ -triacetato- μ -cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)	39
Figura 6. Espectro Resonancia Magnética Nuclear ¹ H del complejo complejo μ_4 -Oxo - μ -triacetato- μ -cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)	39
Figura 7. Estructura del complejo μ_4 -oxo- μ -tetraacetato-bis[4-terbutil-2,6-bis(morfolín-il- metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II) obtenida por la Difracción de rayos X	42
Figura 8. Estructura del complejo complejo μ_4 -oxo - μ -triacetato- μ -cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II) obtenida por la Difracción de rayos X	43
Figura 9. Espectro IR del ligante 4-Terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenol	48
Figura 10. Espectro IR del ligante 4-Hidroxi-3,5-bis(morfolín-il-metil)benzonitrilo	48
Figura 11. Espectro IR del complejo μ_4 -Oxo - μ -triacetato- μ -cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)	49
Figura 12. Espectro IR del complejo μ_4 -Oxo- μ -tetraacetato-bis[4-terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)	49

CLAVES Y ABREVIATURAS

LQM	Laboratorio de Química Medicinal
LQM 305	4-Terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenol
LQM314	4-Hidroxi-3,5-bis(morfolín-il-metil)benzoniitrilo
LQM403	μ_4-Oxo-μ-tetraacetato-bis[4-terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)
LQM 406	μ_4-Oxo -μ-triacetato-μ-cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
IR	Infrarrojo

R E S U M E N

En este trabajo se llevaron a cabo la síntesis, purificación y caracterización de dos complejos de Cobre (II) con ligantes derivados morfolínicos de fenol, con posible actividad antineoplásica.

El trabajo experimental consistió en sintetizar, purificar y caracterizar los ligandos 4-hidroxi-3,5-bis(morfolín-il-metil)benzoniitrilo y 4-terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenol con claves LQM 305 y 314 respectivamente, dicha caracterización se realizó por cromatografía en capa fina, punto de fusión y espectroscopia IR; también se sintetizaron, purificaron, caracterizaron y cristalizaron los complejos μ -tetraacetato- μ_4 -oxobis[4-terbutil(2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato)]-N,N,O-tetracobre(II) con clave LQM 403 y μ -tetraacetato- μ_4 -oxobis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II) LQM 406. La caracterización de los complejos de coordinación de cobre (II), se llevó a cabo por las técnicas espectroscópicas de IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C y por difracción de rayos X.

1. INTRODUCCIÓN

Los enlaces covalentes, surgen de la existencia de una densidad electrónica alta entre los átomos enlazados, y pueden ser descritos en función del solapamiento de orbitales apropiados, uno de cada átomo, conteniendo electrones aislados. Los enlaces pueden surgir, sin embargo, de la sobreposición de un orbital doblemente ocupado de un átomo con un orbital vacío de un segundo átomo. Tales enlaces se denominan **dativos o coordinados** y pueden ser de tipo σ ó π .

Los enlaces dativos o coordinados tipo σ requieren un donador de electrones con un par de electrones no compartidos en un orbital apropiado, que pueda solapar con un orbital vacante de baja energía de un receptor de electrones. Un donador muy común es el átomo de nitrógeno de una molécula de amoníaco, sola o sustituida.

Un buen ejemplo de enlace coordinados tipo π ocurre en la comparación de las estructuras de la trimetilamina y la trisililamina. La primera es una molécula piramidal, similar al amoníaco no sustituido pero la última es una molécula trigonal plana. Esta diferencia en estereoquímica puede explicarse por la presencia de enlaces coordinados π , formados por la donación de electrones de un orbital de par no compartido, doblemente ocupado del átomo de nitrógeno a orbitales vacantes $3d$ del silicio. Para obtener un solapamiento adecuado es esencial que los electrones del par no compartido ocupen un orbital p puro, y esto requiere a su vez que los enlaces N-Si utilicen orbitales híbridos sp^2 del nitrógeno. Aquí hay tres átomos de silicio equivalentes, cada uno con un orbital $3d$ vacante, que puede aceptar los electrones del par no compartido del átomo central de nitrógeno en consecuencia cada enlace N-Si consta de un enlace σ más un tercio de un enlace coordinado π . Por ello los electrones π están extendidos sobre todo el armazón molecular en orbitales moleculares deslocalizados. (Barward, *et, al.*, **1978**)

Cabe destacar que un compuesto de coordinación (complejo) es una combinación de un ácido de Lewis (átomo metálico central) con un número determinado de bases de Lewis (ligantes). El átomo del ligante básico de Lewis que forma el enlace con el átomo central se denomina **átomo donador** porque dona al menos un par de electrones en la formación del

enlace. El átomo o ion metálico (ácido de Lewis) es el átomo aceptor. (Shriver, *et. al.*, 1997)

Las **esferas de coordinación primaria** de un complejo constan del conjunto de ligantes unidos directamente al ion metálico central. El número de ligantes de la esfera de coordinación es el número de coordinación del complejo. (Shriver *et. al.*, 1997)

Recientemente, se le ha concedido considerable atención a la síntesis de **complejos**

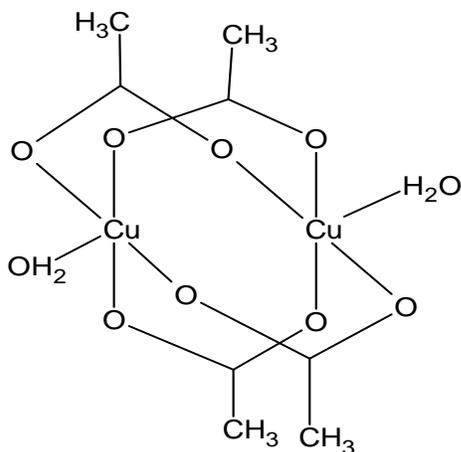


Figura 1. Representación de un complejo polimetálico tipo jaula. Dímero de acetato de Cobre (II) en el que el enlace metal-metal es despreciable.

polimetálicos, que son complejos que contienen más de un átomo metálico. En algunos casos, los átomos del metal están unidos por ligandos puente, en otros hay enlaces metal-metal directo y en otros se encuentran los dos tipos de enlace. El término **cúmulo metálico** suele reservarse para complejos polimetálicos en los que hay enlaces directos metal-metal. Cuando no hay enlaces metal-metal, los complejos polimetálicos suelen denominarse **complejos jaula** (o compuestos jaula). Como se muestra en la Figura 1.

Hoy en día, son pocos los compuestos de coordinación que se emplean en terapias contra el cáncer, un ejemplo es el Cisplatino, el cual ya se emplea como tratamiento a este padecimiento.

El cáncer se caracteriza por la existencia de células que han sufrido un cambio en los mecanismos de control que regulan su capacidad de diferenciación y proliferación. La proliferación excesiva ocasiona la penetración en tejidos adyacentes, la compresión de estructuras vecinas (nervios, vasos, etc.) y la migración a otros territorios donde mantienen su capacidad de crecer y proliferar. [Florez, 1997]

Una célula anormal que no se prolifere más que sus vecinas normales no produce ningún daño significativo, sean cuales sean las propiedades desagradables que pueda tener; pero si su proliferación está fuera de control, producirá un tumor o *neoplasma* –una masa

de células anormales que crece de forma inexorable. Mientras las células neoplásicas permanezcan agrupadas en una masa única, se dice que el tumor es **benigno**. En este estudio generalmente se puede conseguir la curación completa extrayendo la masa quirúrgicamente. Un tumor se considera canceroso si es **maligno**, es decir, si sus células tiene la capacidad de invadir el tejido circundante. La capacidad invasora implica, generalmente, la habilidad de liberarse, entrar en el torrente sanguíneo o en los vasos linfáticos y formar tumores secundarios o **metástasis** en otros lugares del cuerpo.

Los cánceres se clasifican de acuerdo con el tejido y con el tipo celular a partir del cual se originan. Los que se derivan de las células epiteliales se denominan **carcinomas** y los que se derivan de tejido conjuntivo o de fibras musculares **sarcomas**. Otros tipos de cánceres son las diversas formas de **leucemia**, derivadas de células hematopoyéticas, los cánceres derivados del sistema nervioso. (Alberts, **2004**)

Mundialmente, el cáncer es una de las principales causas de mortalidad. Este flagelo es resultado de la interacción de factores genéticos y externos (físicos, químicos y biológicos) que produce la degeneración de las células, con lo que se originan lesiones precancerosas y finalmente tumores malignos. La incidencia del cáncer se relaciona directamente con la edad, ya que las personas están más tiempo expuestas a factores causales relacionados con esta enfermedad.

Estadísticas sobre cáncer. Datos Nacionales

- En 2008, 8.7% de los egresos hospitalarios por tumores malignos a nivel nacional fueron por leucemia.
- En los hombres, el cáncer más frecuente es la leucemia (15.1%), mientras que en las mujeres es el de mama (8.4 por ciento).
- Para el 2008, la incidencia de cáncer de mama fue de 14.63 por cada 100 mil mujeres de 15 años y más.
- La población masculina de 60 años y más presenta una tasa de mortalidad observada por cáncer de próstata de 121.69 por cada 100 mil hombres.

- Entre las mujeres de 60 años y más, el cáncer en el cuello del útero tiene una tasa de mortalidad observada de 41.88 por cada 100 mil mujeres.
- La principal causa de muerte entre la población es el cáncer de tráquea, bronquios y pulmón (tasa observada de 60.33 por cada 100 mil habitantes).

Los tumores malignos representan aproximadamente 13% de las defunciones mundiales, 7.9 millones de muertes por año, de las cuales más del 72% se registran en países de ingresos bajos y medios. La Organización Mundial de la Salud (OMS) prevé que entre 2007 y 2030, aumentará 45% la mortalidad por cáncer a nivel mundial, pues estima que pasara de 7.9 a 11.5 millones de defunciones por año, resultado del crecimiento demográfico y el envejecimiento de la población; además, estima que durante el mismo periodo, el número de casos nuevos de cáncer aumentará de 11.3 a 15.5 millones.

Morbilidad

Algunos factores de riesgo para el desarrollo de cáncer son el consumo de tabaco y alcohol, la obesidad, las infecciones de transmisión sexual como el VPH y la inactividad física, entre muchos otros. De acuerdo con la OMS, el cáncer podría disminuir casi en una tercera parte del total de casos, si la detección y el tratamiento fueran oportunos.

De acuerdo al estudio realizado por la OMS en 2005, es posible prevenir el 30% de los casos de cáncer a través de la disminución de factores de riesgo. Por ello, como resultado de las recomendaciones internacionales, en México se llevan a cabo programas encaminados a prevenir los principales tipos de cáncer, a través de estrategias de prevención y detección oportuna, dos ejes fundamentales para disminuir la morbilidad y mortalidad por dicho padecimiento.

Los compuestos químicos que se utilizan en la actualidad como terapias para contrarrestar los efectos secundarios e inclusive para curar una enfermedad tan grave como es el cáncer, son muy agresivos al paciente (Hamilton, 2005). De ahí el interés de los químicos por sintetizar nuevos compuestos que sirvan o ayuden a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

En la actualidad se han sintetizado compuestos de coordinación utilizando ligantes de origen natural y/o sintético, esto para encontrar alternativas a los tratamientos existentes (quimioterapias) y para disminuir los efectos colaterales de dichos tratamientos.

Por lo anteriormente expresado y para coadyuvar en la propuesta de nuevas alternativas a los tratamientos de quimioterapias existentes en este trabajo se llevaron a cabo la síntesis de compuestos de coordinación, la caracterización por técnicas espectroscópicas y la difracción de rayos x de dos complejos de Cobre (II) a los cuales se les hará la evaluación de su actividad biológica como posibles antineoplásicos, posteriormente.

2. JUSTIFICACIÓN

A nivel mundial algunos científicos han encontrado que algunos complejos de cobre (II) con ligantes de origen natural y sintético, presentan actividad antineoplásica (Zhen-Feng Chen, **2009**). En el Laboratorio de Química Medicinal (LQM) de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán en Campo 1, se están sintetizando, purificando y caracterizando complejos de coordinación de Cobre (II) con ligantes derivados de fenol, a los cuales se les realizaron pruebas de actividad antineoplásica (Vilchis Martínez Rebeca. 2011- Resultados sin publicar). Esto se realiza con el fin de encontrar alternativas al tratamiento contra el cáncer ya existente (quimioterapia, cisplatino), del cual se conoce a la perfección los efectos secundarios en los pacientes que se someten a dichos tratamientos.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Realizar la síntesis, caracterización y purificación de dos compuestos de coordinación de cobre (II) con ligantes derivados de fenol con posible actividad antineoplásica

3.2 OBJETIVOS PARTICULARES

Sintetizar dos compuestos de coordinación de Cobre (II) con ligantes derivados de fenol y caracterizar mediante sus propiedades físicas, por espectroscopia de IR, Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C y Difracción de Rayos X

4. GENERALIDADES

4.1 Cobre

El cobre se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza, donde se le encuentra como tal, al estado libre, en sulfuros, en arseniuros, cloruros y carbonatos. Se le extrae por tostación oxidante y fusión, seguida por deposición electrolítica. El cobre es un metal de color rojo, blando y dúctil, posee conductividades térmicas y eléctricas elevadas, tan solo inferiores a las de la plata. (Huheey *et. al.*, 2005)

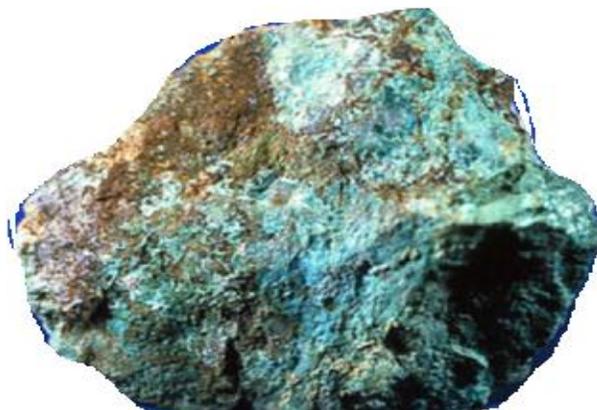


Figura 2. Cobre mineral

4.2 Compuestos de Cu (II)

El estado de oxidación 2^+ es el más importante del cobre. La mayoría de los compuestos de cobre (I) se oxidan con facilidad a compuestos de cobre (II). Existe una química bien definida de las soluciones acuosas del Cu (II), y se conoce un gran número de sales de diversos aniones. Existen además un gran número de complejos de cobre (II).

4.3 Estereoquímica

La configuración d^9 hace que el Cu (II) este sujeto a la distorsión de Jahn-Teller, si se le coloca en un ambiente de simetría cúbica (por ejemplo, octaédrico o tetraédrico regular), y esto tiene un profundo efecto en toda su estereoquímica. Cuando está hexacoordinado, el “octaedro” está severamente distorsionado. La distorsión típica consiste en una elongación o alargamiento a través de los ejes de tetrasimetría, del octaedro.

4.4 Propiedades Espectrales y Magnéticas

Debido a la simetría relativamente baja de los niveles en los que es característico encontrar el ion Cu (II), las interpretaciones detalladas de los espectros y propiedades magnéticas son complicadas, aun cuando se trate del caso del equivalente de un electrón. Virtualmente todos los complejos tienen color azul o verde. Las excepciones se producen

generalmente por fuertes bandas ultravioleta de transferencia de carga que se pasan al extremo azul del espectro visible, con lo que hacen que las sustancias tomen un color rojo o café. Los colores azules o verdes se deben a la presencia de una banda de absorción, sin embargo, es difícil obtener la resolución definitiva en el número apropiado de sub-bandas con sus correctas localizaciones.

4.5 Complejos polinucleares de Cu (II)

La oxidación por el oxígeno del $(\text{CuClPEt}_3)_4$ y de algunos complejos similares conduce a complejos de Cu (II) del tipo $\text{Cu}_4\text{OCl}_6\text{L}_4$ ($\text{L} = \text{OPEt}_3, \text{pi}, \text{NH}_3$) (Figura 3) o en el caso del $[\text{Cu}_4\text{OCl}_{10}]^{4-}$, el ion cloruro. Las estructuras 21-H-XXII poseen un átomo de oxígeno μ_4 en el centro de un tetraedro Cu_4 [cf. $\text{Be}_4\text{O}(\text{CO}_2\text{R})_6$]; cada cobre está enlazado a un ligante L, y tres átomos de Cl que actúan como puente de manera que el Cu(II) es aproximadamente BPT (Figura 3).

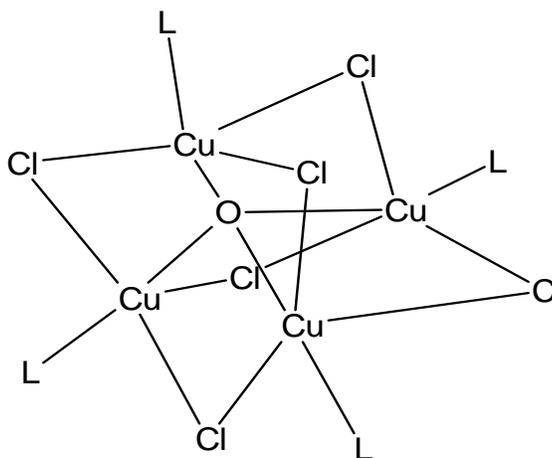


Figura 3. Complejo polinuclear de cobre de fórmula $\text{Cu}_4\text{OCl}_6\text{L}_4$ ($\text{L} = \text{OPEt}_3, \text{pi}, \text{NH}_3$)

4.6 Bioquímica del Cobre

El cobre ocupa el tercer lugar en abundancia entre los elementos metálicos en el cuerpo, después del hierro y el cinc. Todos los otros animales, así como el hombre, poseen mecanismos homeostáticos para la absorción, transporte, utilización y eliminación del cobre; además, por lo que respecta al hombre, se conocen cuando menos dos trastornos hereditarios y mortales del metabolismo del cobre.

Hay un número importante de metaloproteínas que se ha demostrado contienen cobre. Ya se ha mencionado la presencia del cobre en las oxidasas de los citocromos por ejemplo:

De las oxidasas se conocen varias de ellas, pero en ningún caso se ha determinado una estructura tridimensional debida probablemente a que todas ellas son moléculas bastante grandes y que no cristalizan fácilmente. Hay cuatro: *oxidasa del citocromo*, *laccasa*, *oxidasa de ascorbato* y *ceruplasmina*, que tienen en común la característica de promover la conversión del O_2 a H_2O de tal modo que ambos átomos del O_2 se reducen a H_2O . Todas contienen cuatro o más átomos de Cobre debido a que probablemente la reducción del O_2 a $2H_2O$ es un proceso de cuatro electrones. (Cotton *et. al.*, **1988**).

5. ANTECEDENTES

Existe en la actualidad complejos de coordinación que se utilizan muy ampliamente en la quimioterapia, como por ejemplo, el cisplatino (*cis*-diamindicloroplatino (II)).

Durante la década de los 60 se observó por primera vez que algunos compuestos de platino tienen la capacidad de inhibir la división celular incluyendo, la proliferación de las células cancerosas. Esto ha originado una gran cantidad de estudios fundamentales y clínicos de la química del platino. A pesar de que se han tamizado cientos de compuestos para determinar su actividad aplicable a la curación de tumores, el que posee las mejores propiedades químicas generales es el *cis*- $[PtCl_2(NH_3)_2]$ (Figura 4); el isómero *trans* es ineficaz.

Una dificultad grave que se presenta con todos los agentes quimioterapéuticos del platino es su toxicidad en los riñones, pero se puede reducir este problema a un nivel tolerable si se aumenta notablemente el flujo de la orina por la administración simultanea de mucha agua y drogas diuréticas. La quimioterapia del platino constituye hoy en día el tratamiento más conocido para ciertos tipos de cáncer. Una manera de considerarlo es que los compuestos de platino inhiben directamente la división de las células al unirse al DNA y/o RNA. El otro enfoque sería que las células se hacen más susceptibles a la destrucción por el propio sistema de inmunización del cuerpo.

Desgraciadamente este compuesto provoca los siguientes efectos secundarios:

1. Náuseas y vómitos: las náuseas pueden durar hasta una semana después del tratamiento.
2. Toxicidad renal: los efectos sobre la función renal relacionados con la dosis, se observan de 10 a 20 días después del tratamiento.

3. Anomalías en las pruebas sanguíneas (reducción de la concentración de magnesio, calcio y potasio).
4. Disminución de la concentración de leucocitos. (Scoot Hamilton. 2005)

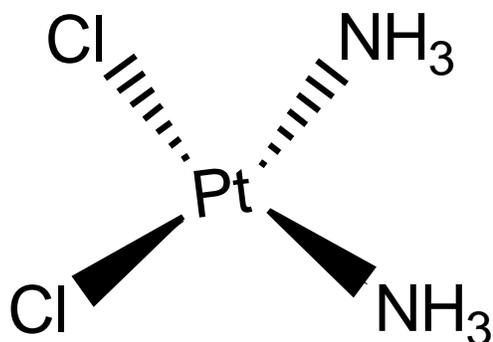


Figura 4. Estructura del *cis*-diaminodichloroplatino (II)

Continúan los esfuerzos para hallar nuevos y mejores complejos de platino para el uso quimioterapéutico. Los principales requerimientos son toxicidad más baja e igual o mejor actividad en comparación con el *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂] así como mantener las propiedades adecuadas de solubilidad.

En la Tabla 1 se muestran algunos trabajos que se han realizado para buscar el sustituto idóneo del *cis*-platino.

<u>Estructura del Complejo</u>	<u>Actividad</u>	<u>Autor</u>
	<p>Estudiaron la reactividad de dos conjugaciones de acridina-platino. El conjugado que contiene un grupo NH amidina cis al grupo cloruro, mostró considerablemente la reducción de la actividad con N-acetilcisteína en comparación con el derivado prototipo que contiene un grupo tiourea-S</p>	<p>Zhidong Ma. 2009</p>

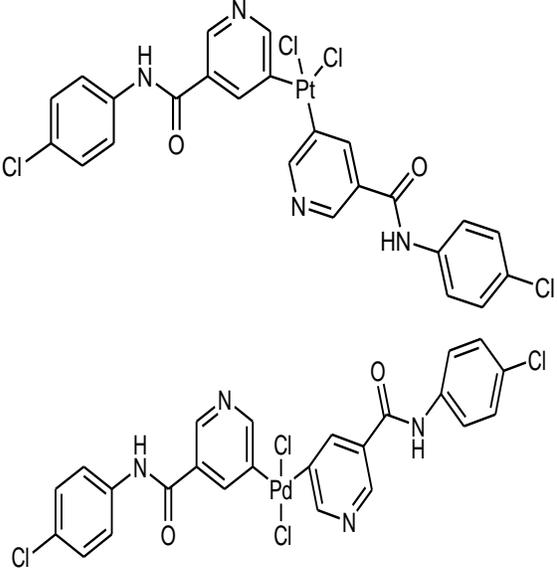
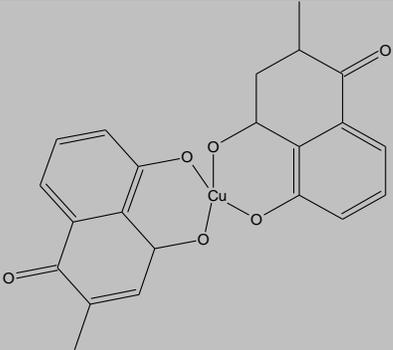
	<p>Establecer las relaciones fundamentales de estructura-actividad antitumoral de compuestos de Pt / Pd. El Análisis de fluorescencia indicó que los dos complejos pueden unirse al ADN de los espermatozoides de peces (FS-ADN). Los dos complejos exhiben en la célula cancerosa especificidad citotóxica</p>	<p>Chun-YueShi. 2010</p>
---	---	-------------------------------------

Tabla 1. Complejos sintetizados con platino

En cuanto a los compuestos de cobre (II) tenemos que en la actualidad no se conoce ningún complejo de cobre (II) que se utilice ya como un tratamiento en quimioterapia, pero se trabaja a nivel mundial para encontrar un complejo que pueda ser utilizado con este fin. Como antecedentes a este trabajo en la Tabla 2 se muestran algunos ejemplos de compuestos de coordinación de cobre (II) estudiados.

<u>Estructura del Complejo</u>	<u>Actividad</u>	<u>Autor</u>
 <p>Di(5-hidroxi-2-meilnaptoquinona) Cobre (II)</p>	<p>El complejo de cobre se utilizó en un estudio <i>in vitro</i> en siete líneas de células tumorales típicas humanas, demostrando que la citotoxicidad fue superior en el cisplatino, que en la plumbagina sola o en otras drogas basadas en el cobre</p>	<p>Chen, Zhen-Feng. 2009.</p>

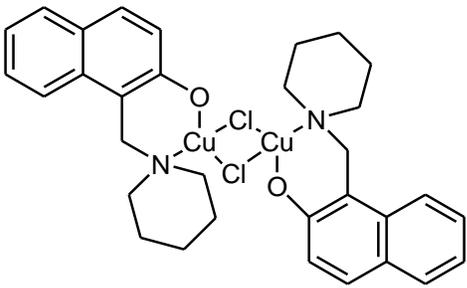
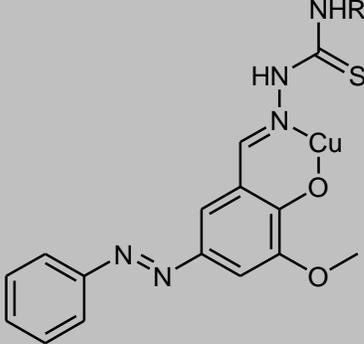
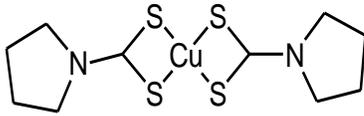
 <p style="text-align: center;">NCI-109268</p>	<p>Varios compuestos de cobre, como NCI-109268 y bis-8-hidroxiquinolina de cobre (II) [Cu(8-CGO)₂], pueden inhibir la actividad de la quimotripsina del proteasoma 20S y activa la apoptosis en células cancerosas</p>	<p style="text-align: right;">Kenyon G. Daniel 2004</p>
 <p style="text-align: center;">R=H, (HL¹) =C₆H₅, (HL²) =C₆H₄. CH₃-m, (HL³) =C₆H₄. CH₃-p, (HL⁴) =C₆H₄. OCH₃-o, (HL⁵)</p>	<p>Un complejo representativo ha sido utilizado <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> controla leucemia en células linfocítica F388 sensibles y resistentes a la adriamicina</p>	<p style="text-align: right;">B. G. Patil. 1989</p>
 <p style="text-align: center;">Bis (1-pirrolidina carbodithioate) Cobre (II)</p>	<p>Se evaluaron las propiedades citotóxicas <i>in vitro</i> por ensayos biológicos preliminares con la técnica de MTT en células tumorales humanas. Los resultados muestran que los niveles de citotoxicidad de todos los complejos de prueba son comparables o incluso mayores que la del fármaco de referencia (cisplatino)</p>	<p style="text-align: right;">Lorena Giovagnini. 2008</p>

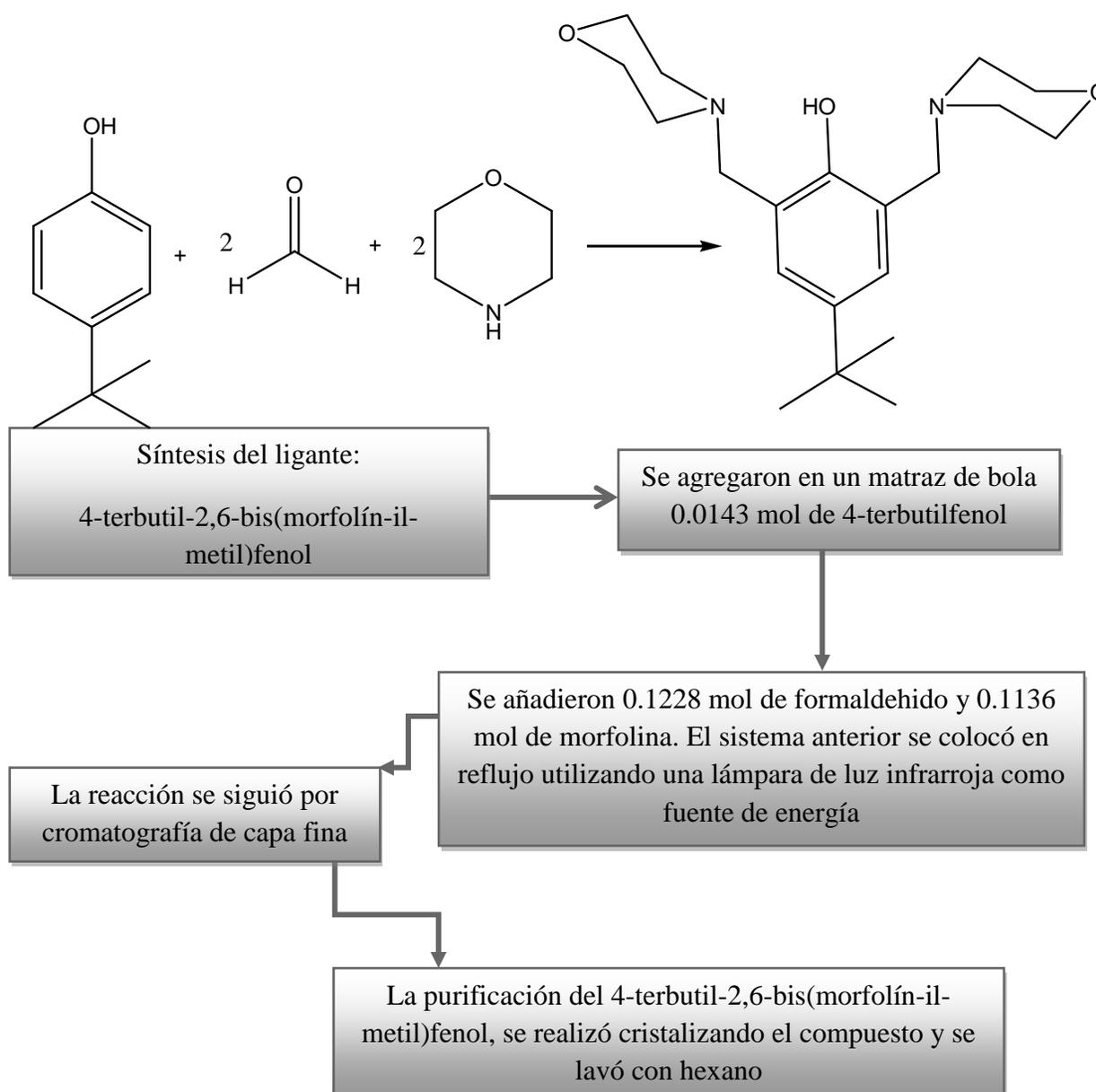
Tabla 2. Complejos de Cobre sintetizados con los cuales se han realizado algunos ensayos de actividad biológica

6. METODOLOGÍA

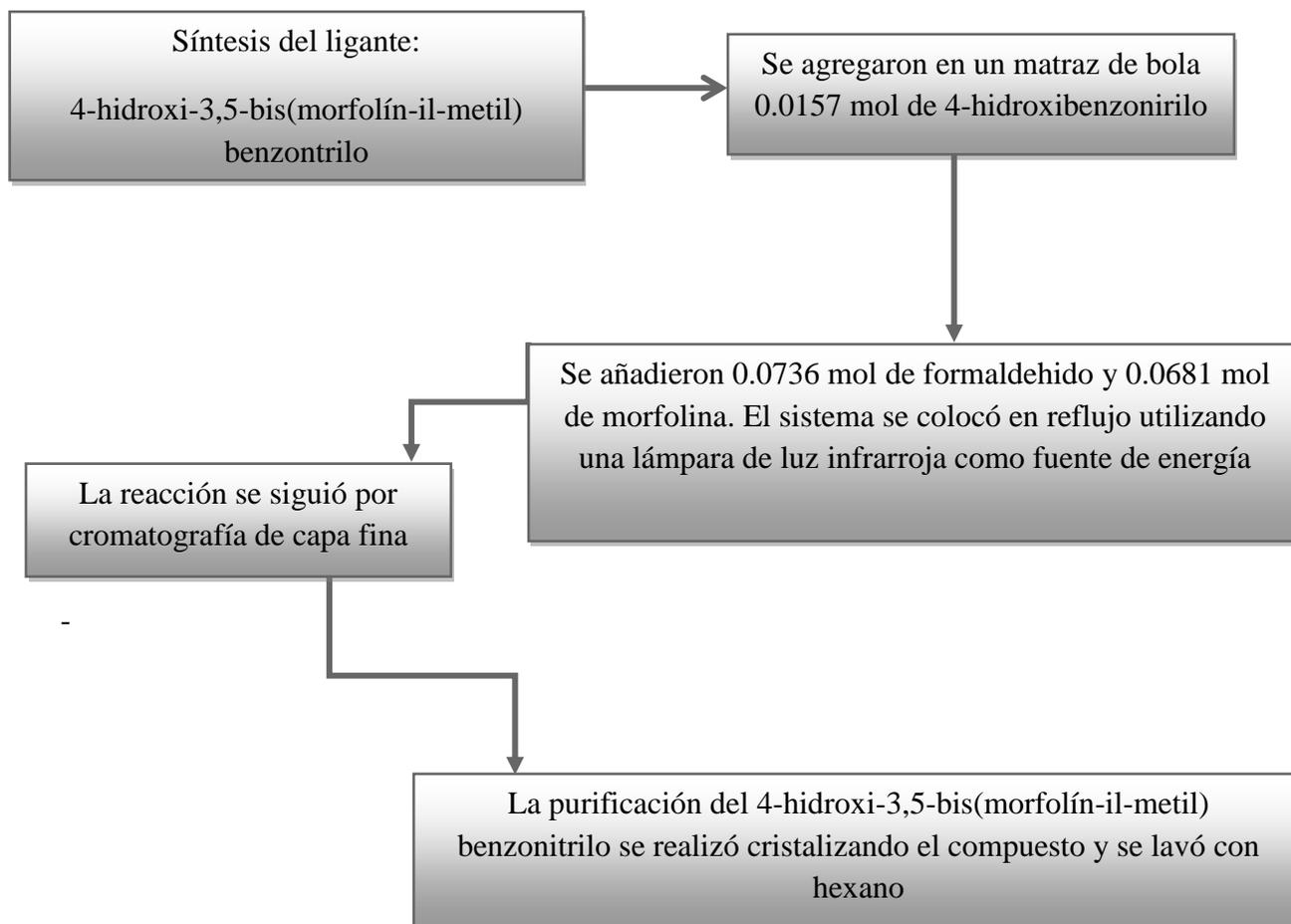
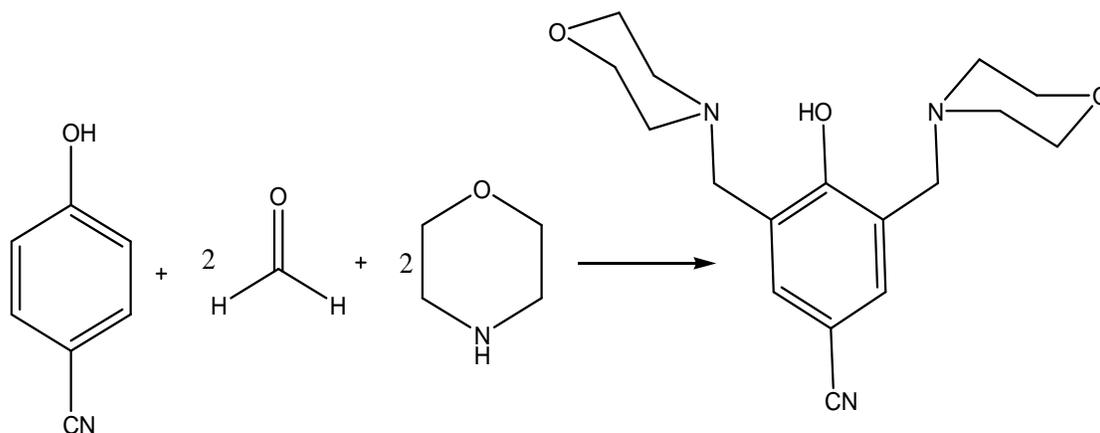
6.1 Síntesis de los ligantes

La síntesis que se propone para este apartado ya fue realizada con anterioridad a este trabajo y dichos compuestos ya se tienen muy bien caracterizados (Velázquez,*et. al.*, 2006]. La metodología llevada a cabo para la síntesis de los ligantes: 4-terbutil-2,6-bis(morfolin-il-metil)fenol y 4-hidroxi-3,5-bis(morfolin-il-metil)benzonitrilo, consta de lo siguiente:

6.1.1. 4-Terbutil-2,6-bis(morfolin-il-metil)fenol



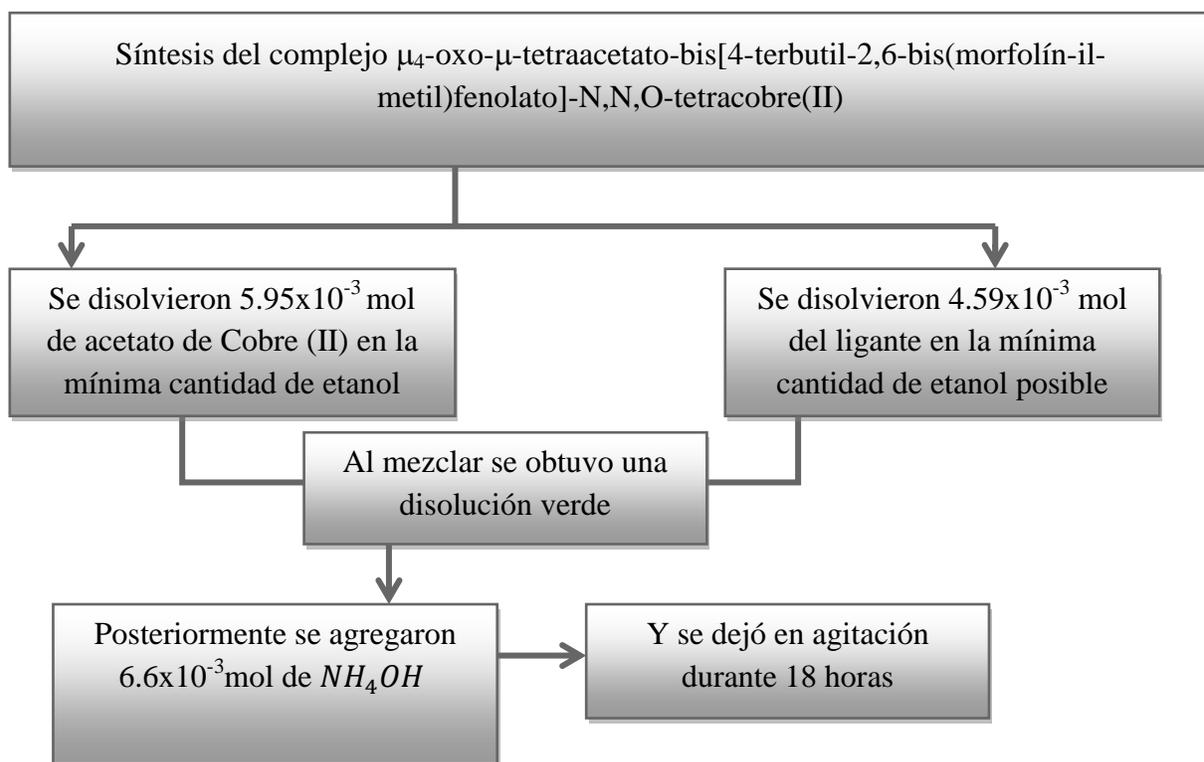
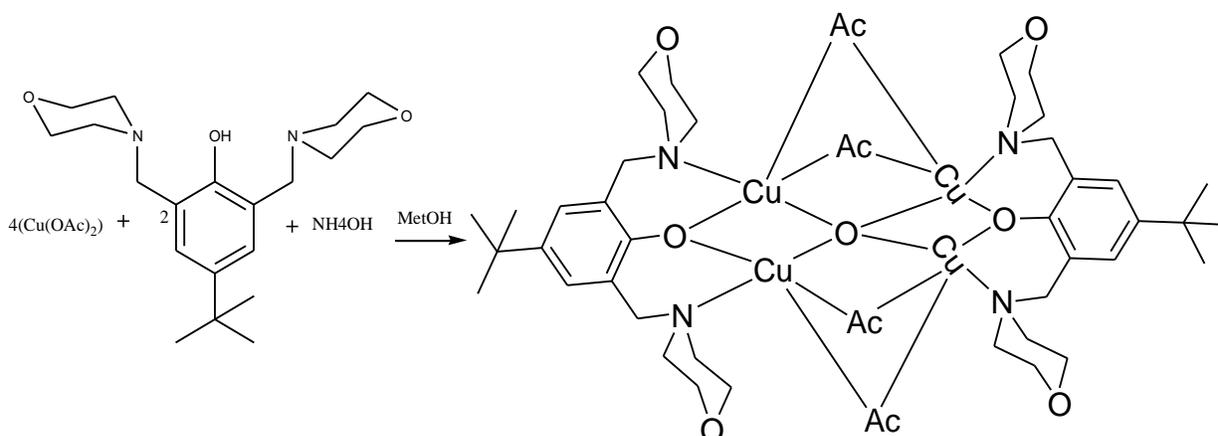
6.1.2 4-hidroxi-3,5-bis(morfolín-il-metil)benzonitrilo



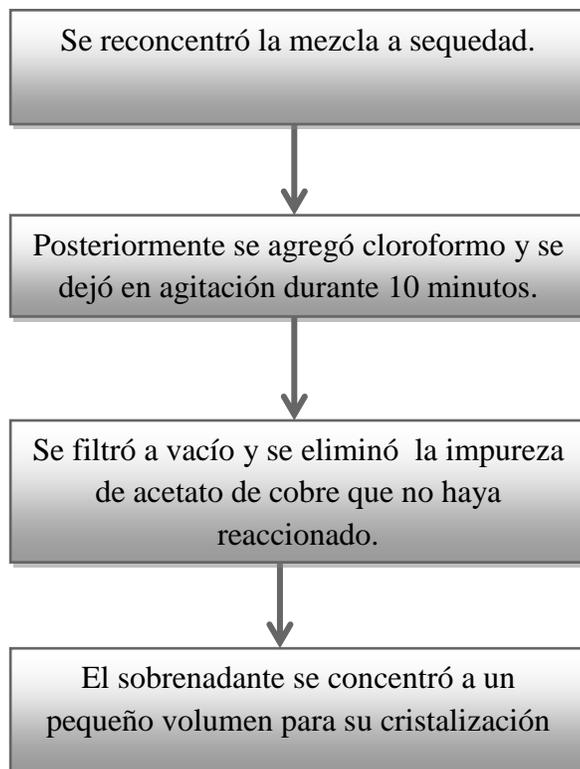
6.2 Síntesis y purificación de los complejos de Cobre (II)

La metodología que se llevó a cabo para la síntesis de los complejos fue la siguiente:

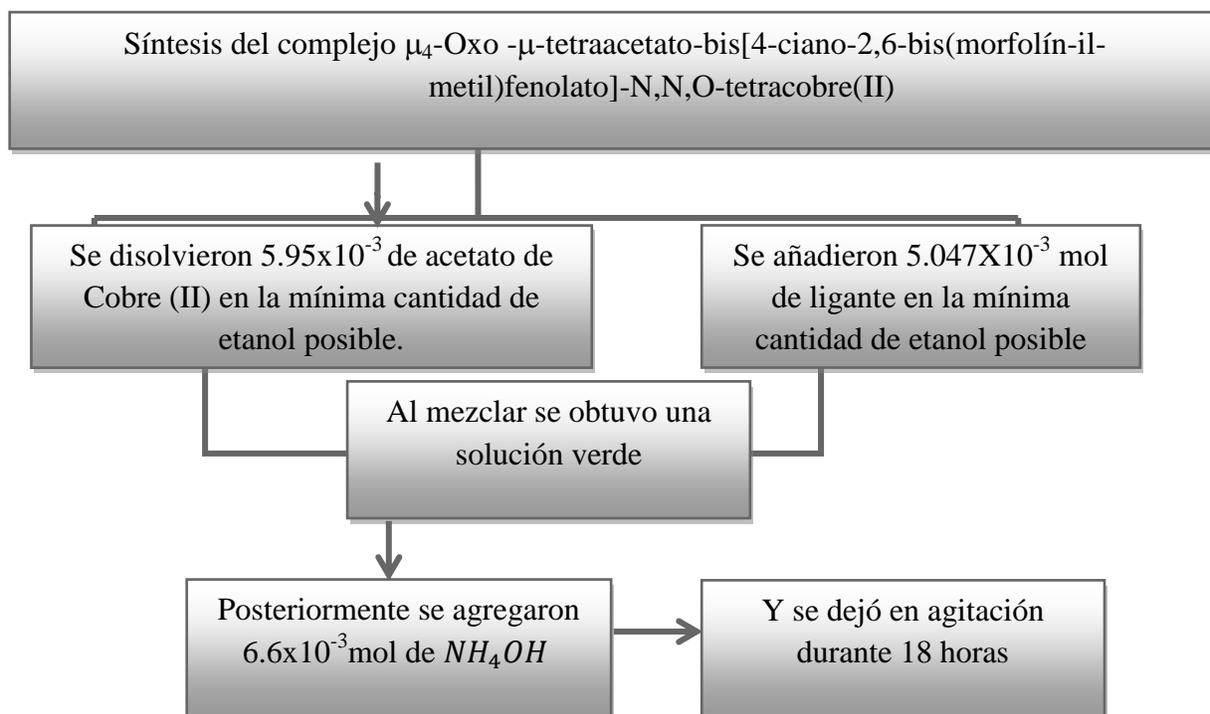
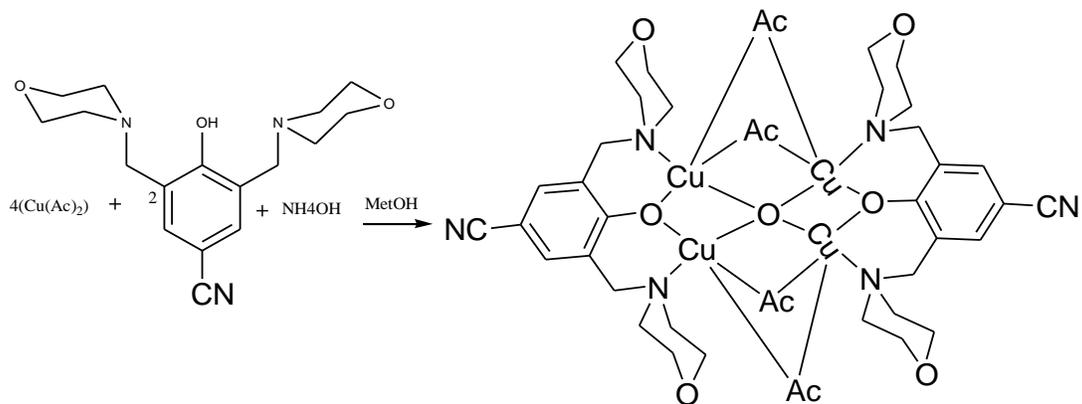
6.2.1 Síntesis del complejo μ_4 -Oxo- μ -tetraacetato-bis[4-terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)



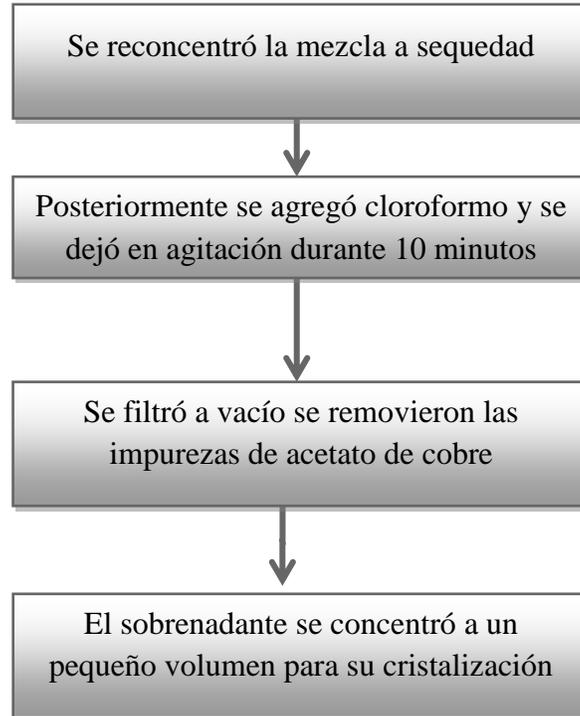
Purificación del complejo



6.2.2 Síntesis del complejo μ_4 -oxo - μ -tetraacetato-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)



Purificación del complejo



7. CARACTERIZACIÓN

Tanto la caracterización de los ligantes como de los complejos de Cu (II) se llevó a cabo mediante la determinación de algunas de sus propiedades físicas (punto de fusión, solubilidad, forma, color, etc.), por técnicas espectroscópicas (IR, RMN ^1H y ^{13}C) y por difracción de rayos X. la RMN solo se realizó para el complejo LQM406. La caracterización de los ligantes 4-Terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenol y 4-Hidroxi-3,5-bis(morfolín-il-metil)benzocitrilo concordó con lo reportado [Velázquez, et. al 2006].

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

8.1 Determinación de las propiedades físicas de los ligantes

En las Tablas 3 y 4 se muestran los resultados obtenidos de la síntesis de los ligantes 4-Terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenol y 4-nitrilo-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenol.

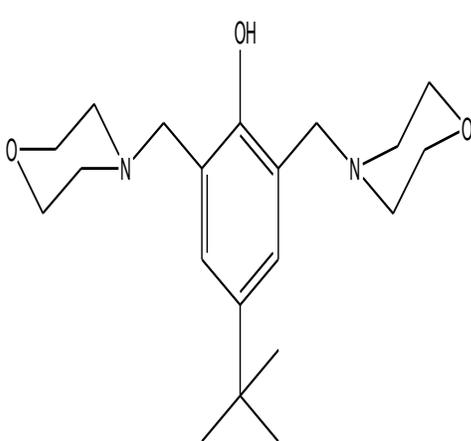
	Nombre:	
	4-Terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenol	
	Propiedades físicas:	
	Obtenidas	Esperadas
	Color: blanco	Color: blanco
	Forma: Cristales	Forma: Cristales
	Solubilidad: agua, acetona, acetato de etilo, cloroformo, poco soluble en metanol y etanol, insoluble en hexano.	Solubilidad: agua, acetona, acetato de etilo, cloroformo, poco soluble en metanol y etanol, insoluble en hexano.
	Punto de fusión. 106-108 °C	Punto de fusión. 106-110 °C
	Fórmula condensada: $C_{20}H_{32}O_3N_2$	
	Masa molar: 348.4844	
Compuesto obtenido: 4.89 g		
Rendimiento: 96%		

Tabla 3. Ligante 4-Terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenol

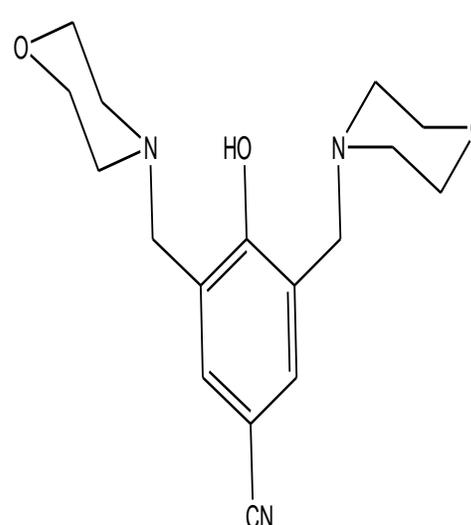
	Nombre:	
	4-nitrilo-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenol	
	Propiedades físicas:	
	Obtenidas	Esperadas
	Forma: Cristales	Forma: Cristales
	Color: blanco	Color: blanco
	Punto de fusión: 98°C	Punto de fusión: 94-96° C
	Solubilidad: agua, acetona, acetato de etilo, cloroformo, poca solubilidad en, metanol, etanol insoluble en hexano.	Solubilidad: agua, acetona, acetato de etilo, cloroformo, poca solubilidad en, metanol, etanol insoluble en hexano
	Fórmula condensada: $C_{17}H_{23}O_3N_3$	
	Masa molar: 317.387 g/mol	
Compuesto obtenido: 4.5797g		
Rendimiento: 91.594%		

Tabla 4. Ligante 4-Hidroxi-3,5-bis(morfolín-il-metil)benzonitrilo

Los resultados anteriores y la técnica de infrarrojo nos ayudaron a caracterizar a los ligantes 4-Hidroxi-3,5-bis(morfolín-il-metil)benzonitrilo y 4-Terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenol (A. M. Velázquez et, .al., 2006]

8.2 Determinación de los espectros de infrarrojo para los ligantes 4-Hidroxi-3,5-bis(morfolín-il-metil)benzonitrilo y 4-Terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenol.

Las Tablas 5 y 6 muestran las bandas más significativas del espectro de IR de los ligantes 4-Hidroxi-3,5-bis(morfolín-il-metil)benzonitrilo y 4-Terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenol.

Espectro IR para el compuesto 4-Terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenol	
Desplazamiento de banda(cm^{-1})	
2950.3	Carbono sp^3 ($\text{R}_3\text{-C-H}$)
2853.15	Carbono sp^3 ($\text{R}_3\text{-C-H}$)
2806.15	Carbono sp^3 ($\text{R}_3\text{-C-H}$)
2500-2200	Carbonos aromáticos

Tabla 5. Bandas importantes del Espectro IR del ligante 4-Terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenol.

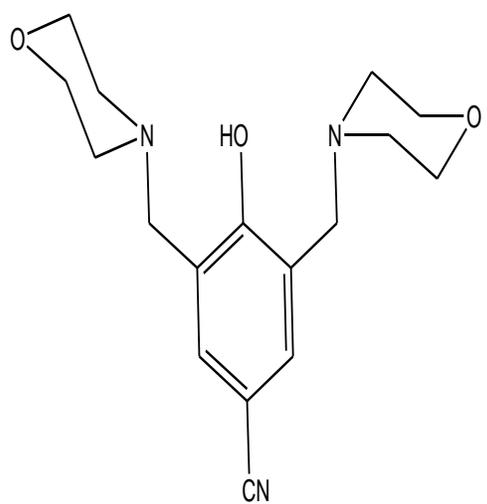
	Espectro IR para el compuesto 4-Terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenol	
	Desplazamiento de banda(cm⁻¹)	
	2970.06	Carbono sp ³ (R ₃ -C-H)
	2937.82	Carbono sp ³ (R ₃ -C-H)
	2806.15	Carbono sp ³ (R ₃ -C-H)
	2200-2500	Carbonos aromáticos
2217.23	Carbono triple enlace nitrógeno (nitrilo)	

Tabla 6. Bandas importantes del Espectro IR del ligante 4-Hidroxi-3,5-bis(morfolín-il-metil)benzocnitrilo

8.3 Determinación de las propiedades físicas de los complejos μ_4 -Oxo- μ -tetraacetato-bis[4-terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II) y μ_4 -Oxo - μ -triacetato- μ -cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)

Las Tablas 7 y 8 muestran las propiedades físicas obtenidas para los complejos de coordinación de cobre (II).

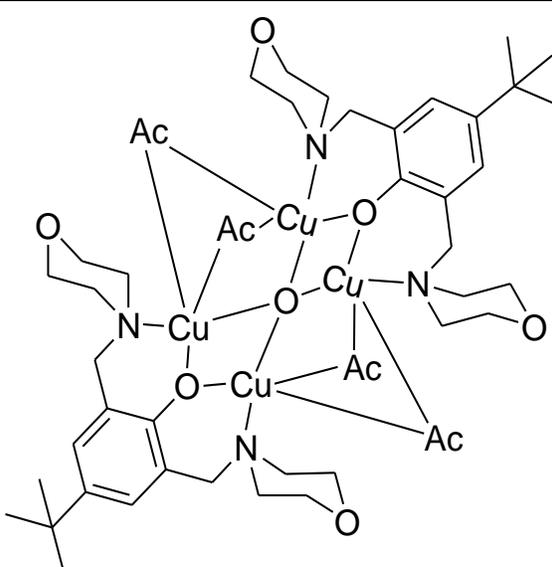
	Nombre: μ_4-oxo-μ-tetraacetato-bis[4-terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)
	Propiedades físicas
	Forma: sólido amorfos
	Color: verde oscuros
	Punto de fusión: 90-94 °C
	Solubilidad: agua, metanol, etanol, acetona, acetato de etilo, cloroformo, insoluble en hexano.
	Fórmula condensada: C ₄₈ H ₇₄ O ₁₅ N ₄ Cu ₄
	Masa molar: 1201.3144 g/mol
Compuesto obtenido: 2.89 g	
Rendimiento: 96.33 %	

Tabla 7. Complejo μ_4 -Oxo- μ -tetraacetato-bis[4-terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)

	Nombre: μ₄-Oxo -μ-triacetato-μ-cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)
	Propiedades físicas
	Forma: sólido amorfos
	Color: verde oscuros
	Punto de fusión: 198-200 °C
	Solubilidad: agua, metanol, etanol, acetona, acetato de etilo, cloroformo, insoluble en hexano.
	Fórmula condensada: C ₄₀ H ₅₃ O ₁₃ N ₆ Cl Cu ₄
	Masa molar: 1115.5281 g/mol
	Compuesto obtenido: 2.579 g
Rendimiento: 85.9 %	

Tabla 8. Complejo μ₄-Oxo -μ-triacetato-μ-cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)

8.4 Determinación de los espectros de IR de los Complejos μ₄-Oxo-μ-tetraacetato-bis[4-terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II) y μ₄-Oxo -μ-triacetato-μ-cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)

En las Tablas 9 y 10 se muestran las bandas más representativas de los espectros de infrarrojo de los complejos LQM 403 y 406.

	Espectro IR del complejo μ ₄ -Oxo-μ-tetraacetato-bis[4-terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)	
	Desplazamiento de banda (cm⁻¹)	
	2958.28	Carbono sp ³ (R ₃ -C-H)
	2864.91	Carbono sp ³ (R ₃ -C-H)
	2300-2200	Carbonos aromáticos
1747.6	 Carbonilo	

Tabla 9. Bandas importantes del espectro IR del complejo μ₄-Oxo-μ-tetraacetato-bis[4-terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)

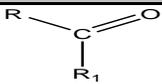
Espectro IR del Complejo μ_4 -Oxo - μ -triacetato- μ -cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)	
Desplazamiento de banda (cm⁻¹)	
2963.02	Carbono sp ³ (R ₃ -C-H)
2873.01	Carbono sp ³ (R ₃ -C-H)
2500-2200	Carbonos aromáticos
2214.73	Carbono triple en lace nitrógeno (nitrilo)
1747.6	 Carbonilo

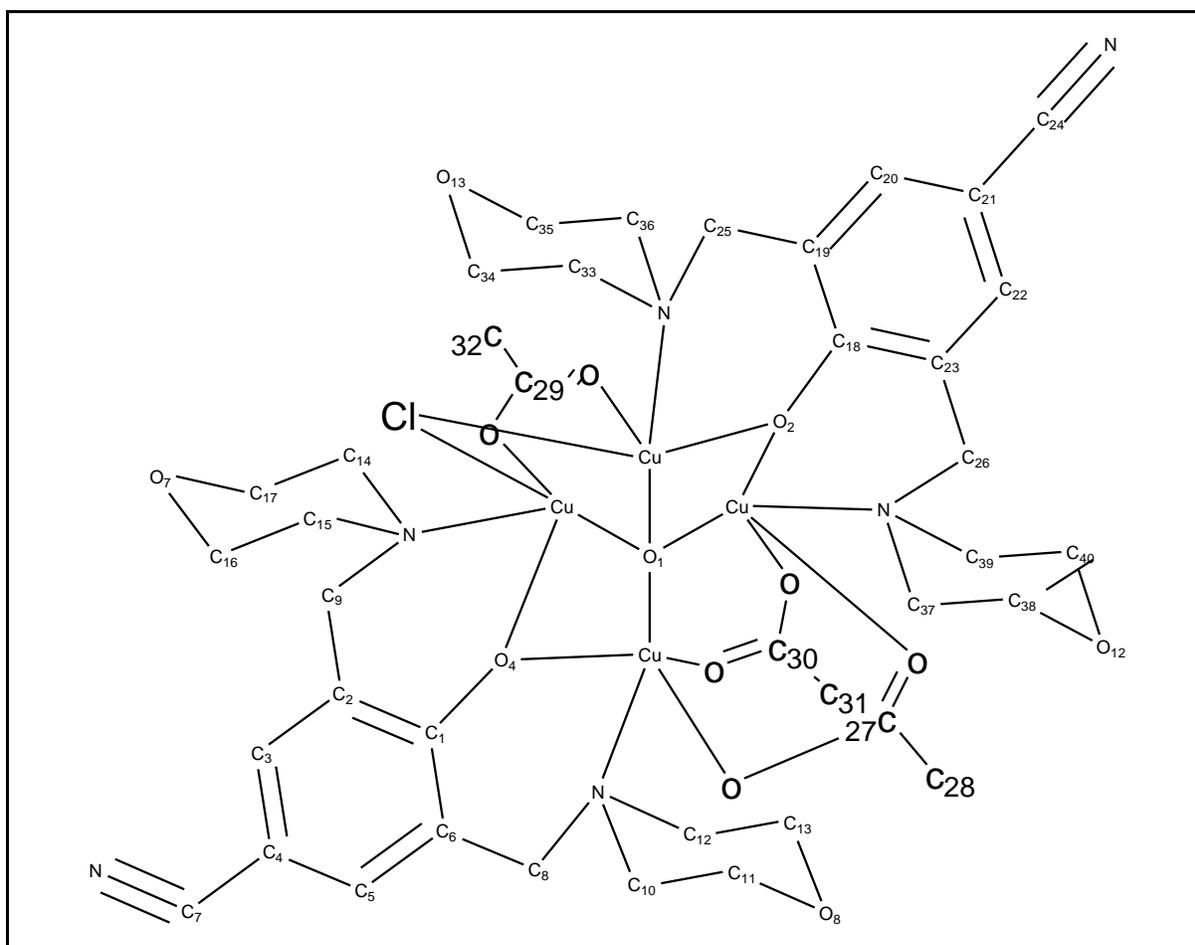
Tabla 10. Bandas importantes del espectro IR del complejo μ_4 -oxo - μ -triacetato- μ -cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)

8.5 Resultados de RMN ^1H y ^{13}C para el complejo μ_4 -oxo - μ -triacetato- μ -cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)

Las siguientes Tablas 11 y 12 muestran la asignación de señales de ^{13}C e ^1H para los complejos μ_4 -oxo - μ -triacetato- μ -cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)

Señal	Desplazamiento (ppm)	Señal	Desplazamiento (ppm)
$\text{C}_{29}=\text{O}$	160.677	C_{24}	106.35
$\text{C}_{27}=\text{O}$	158.446	C_7	103.988
$\text{C}_{30}=\text{O}$	155.559	C_4	103.682
C_1	117.767	C_{21}	102.72
C_{18}	117.286	$\text{C}_{32}, \text{C}_{31}, \text{C}_{28}$	58.235
$\text{C}_{20}, \text{C}_{22}$	116.892	$\text{C}_{11}, \text{C}_{13}, \text{C}_{17}, \text{C}_{16}, \text{C}_{38},$ $\text{C}_{40}, \text{C}_{34}, \text{C}_{35}$	18.343
C_5, C_3	115.536	$\text{C}_{36}, \text{C}_{33}, \text{C}_{39}, \text{C}_{37}, \text{C}_{15},$ $\text{C}_{14}, \text{C}_{10}, \text{C}_{12}$	-14.594
C_2, C_6	114.705	$\text{C}_9, \text{C}_8, \text{C}_{26}, \text{C}_{25}$	-22.861
$\text{C}_{23}, \text{C}_{19}$	109.718		

Tabla 11. Asignación de señales del espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13 para el complejo μ_4 -oxo - μ -triacetato- μ -cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)



<i>Señal</i>	<i>Desplazamiento (ppm)</i>	<i>Señal</i>	<i>Desplazamiento (ppm)</i>
<i>H₃₂</i>	26.64	<i>H₃₄ axial</i>	7.723
<i>H₂₈</i>	22.182	<i>H₃₄ ecuatorial</i>	8.191
<i>H₃₁</i>	20.182	<i>H₈ axial</i>	-0.214
<i>H₃</i>	12.126	<i>H₉ axial</i>	0.00
<i>H₅</i>	11.912	<i>H₈ ecuatorial</i>	0.536
<i>H₂₂</i>	11.79	<i>H₉ ecuatorial</i>	0.952
<i>H₂₀</i>	11.206	<i>H₁₅</i>	-1.336
<i>H₃₈ axial</i>	7.09	<i>H₃₃</i>	-0.743
<i>H₃₈ ecuatorial</i>	7.309		

Tabla 12. Asignación de señales del espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno 1 para el complejo μ_4 -oxo- μ -triacetato- μ -cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)

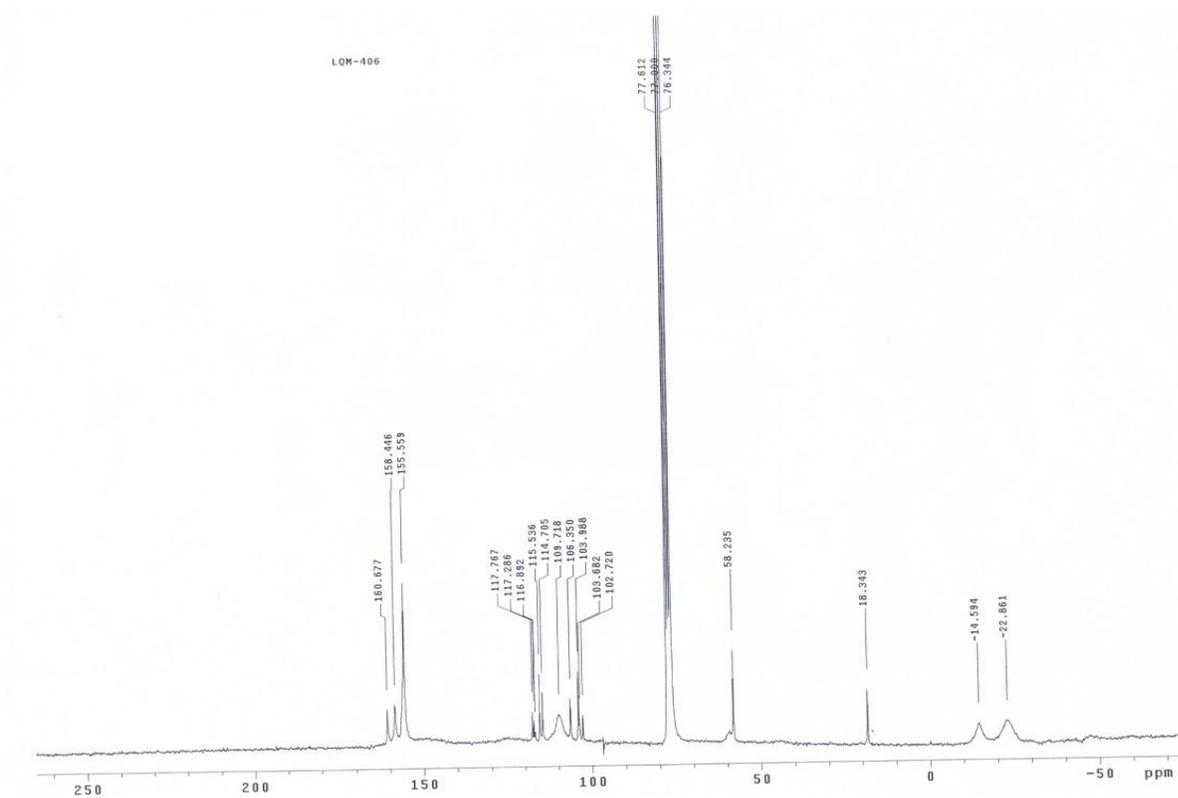


Figura 5. Espectro Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C del complejo μ_4 -oxo μ -triacetato μ -cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)

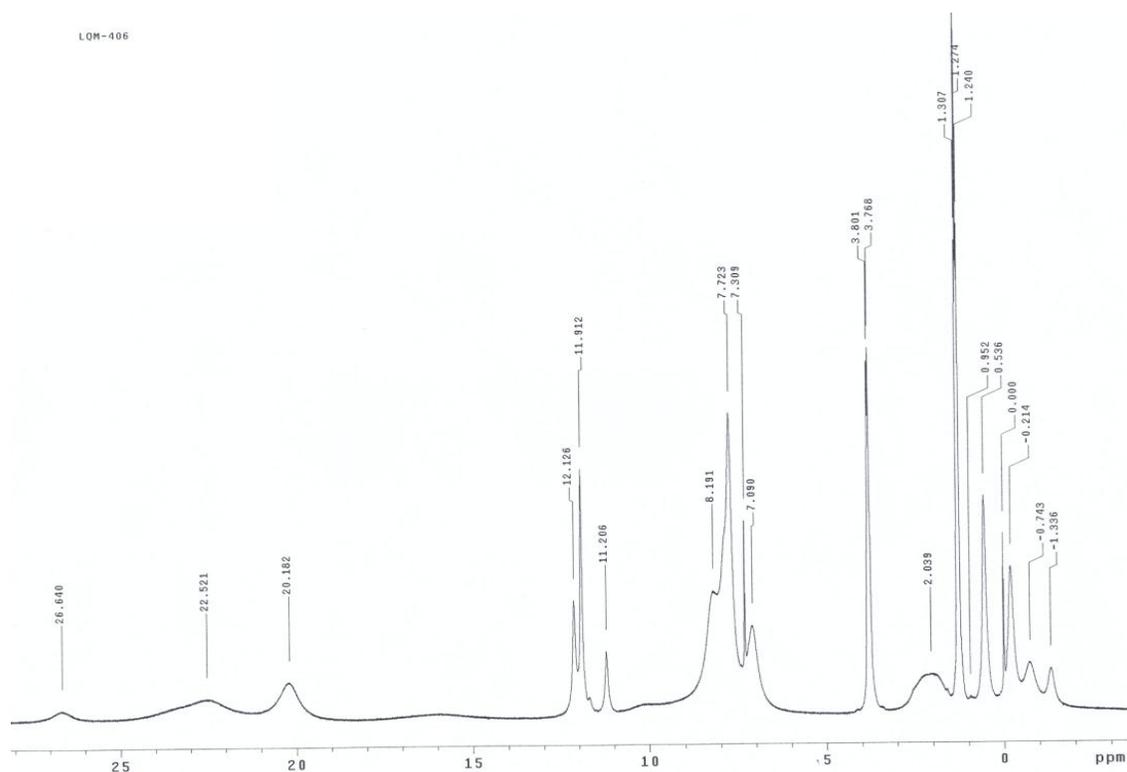


Figura 6. Espectro Resonancia Magnética Nuclear ^1H del complejo μ_4 -oxo μ -triacetato μ -cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)

8.6 Difracción de Rayos X

La Tabla 12 muestra la selección del sistema en el cual se puede obtener el cristal adecuado para la realización de difracción de rayos X del complejo LQM μ_4 -Oxo- μ -triacetato- μ -cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)

Complejo	Sistemas					
LQM406	Acetato de etilo	Cloroformo	Etanol	Metanol	Acetona	Hexano
	-	-	-	+	-	-
	Acetato de Etilo-Metanol (50:50)	Cloroformo-Metanol (50:50)	Etanol-Metanol (50:50)	Acetona-Metanol (50:50)		Hexano-Metanol (50:50)
	+	-	-	-		-
	Acetato de Etilo-Cloroformo (50:50)		Acetato de Etilo-Etanol (50:50)	Acetato de Etilo-Metanol (50:50)	Acetato de Etilo-Acetona (50:50)	Acetato de Etilo-Hexano (50:50)
	-		-	-	-	-
	Cloroformo-Acetona (50:50)		Etanol – Acetona (50:50)		Acetona – Hexano (50:50)	
	+		-		-	

Tabla 13. Sistemas de cristalización que dieron positivos (+) y negativos (-) para poder llevar a cabo la formación pertinente del cristal del complejo μ_4 -oxo- μ -triacetato- μ -cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II), al cual se le realizó la Difracción de rayos x

Complejo	Sistemas					
	Acetato de etilo	Cloroformo	Etanol	Metanol	Acetona	Hexano
LQM 403	-	-	-	-	-	-
	Acetato de Etilo-Metanol (50:50)	Cloroformo-Metanol (50:50)	Etanol-Metanol (50:50)	Acetona-Metanol (50:50)		Hexano-Metanol (50:50)
	-	-	-	-		-
	Acetato de Etilo-Cloroformo (50:50)		Acetato de Etilo-Etanol (50:50)	Acetato de Etilo-Metanol (50:50)	Acetato de Etilo-Acetona (50:50)	Acetato de Etilo-Hexano (50:50)
	-		-	-	-	-
	Cloroformo-Acetona (50:50)		Etanol – Acetona (50:50)		Acetona – Hexano (50:50)	
	+		-		-	

Tabla 14. Sistemas de cristalización que dieron positivos (+) y negativos (-) para poder llevar a cabo la formación del cristal pertinente del complejo μ_4 -0xo- μ -tetraacetato-bis[4-terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II), al cual se le realizó la Difracción de rayos X

Se observó que para el complejo μ_4 -0xo - μ -triacetato- μ -cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II) el sistema metanol puro ayuda a la formación del cristal, pero este cristal no difracta la luz de manera óptima para que pueda emplearse en la determinación de su difracción de rayos X, ya que cuando cristaliza tiende a “conglomerarse” en plaquitas. Con el sistema cloroformo-acetona 50:50 se logró obtener un cristal único, requisito indispensable para obtener una buena difracción.

Para el complejo μ_4 -0xo- μ -tetraacetato-bis[4-terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II), se observó que en el sistema cloroformo-acetona 50:50, se presenta el fenómeno de conglomeración mencionado anteriormente, por lo que se empleó una pequeña porción de metanol para disolver parcialmente los cristales, quitando así las capas gruesas que se conglomeran, obteniendo así el monocrista empleado para determinar la difracción de rayos X.

La Figura 7 y 8 muestran las estructuras obtenidas por difracción de rayos X para los complejos que se presentan a continuación.

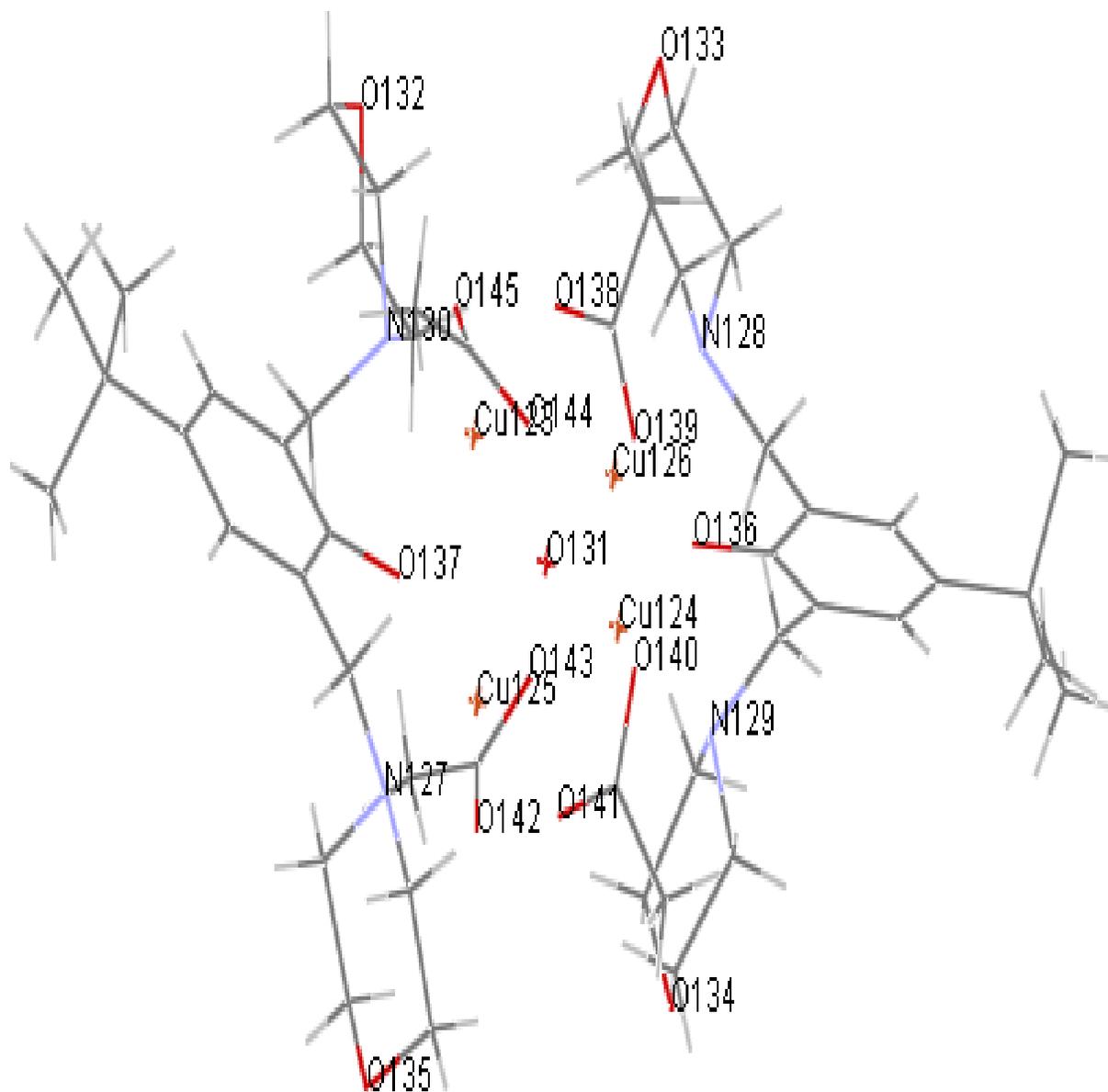


Figura 7. Estructura del complejo μ_4 -oxo- μ -tetraacetato-bis[4-terbutil-2,6-bis(morfolín-il- metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II) obtenida por la Difracción de rayos X

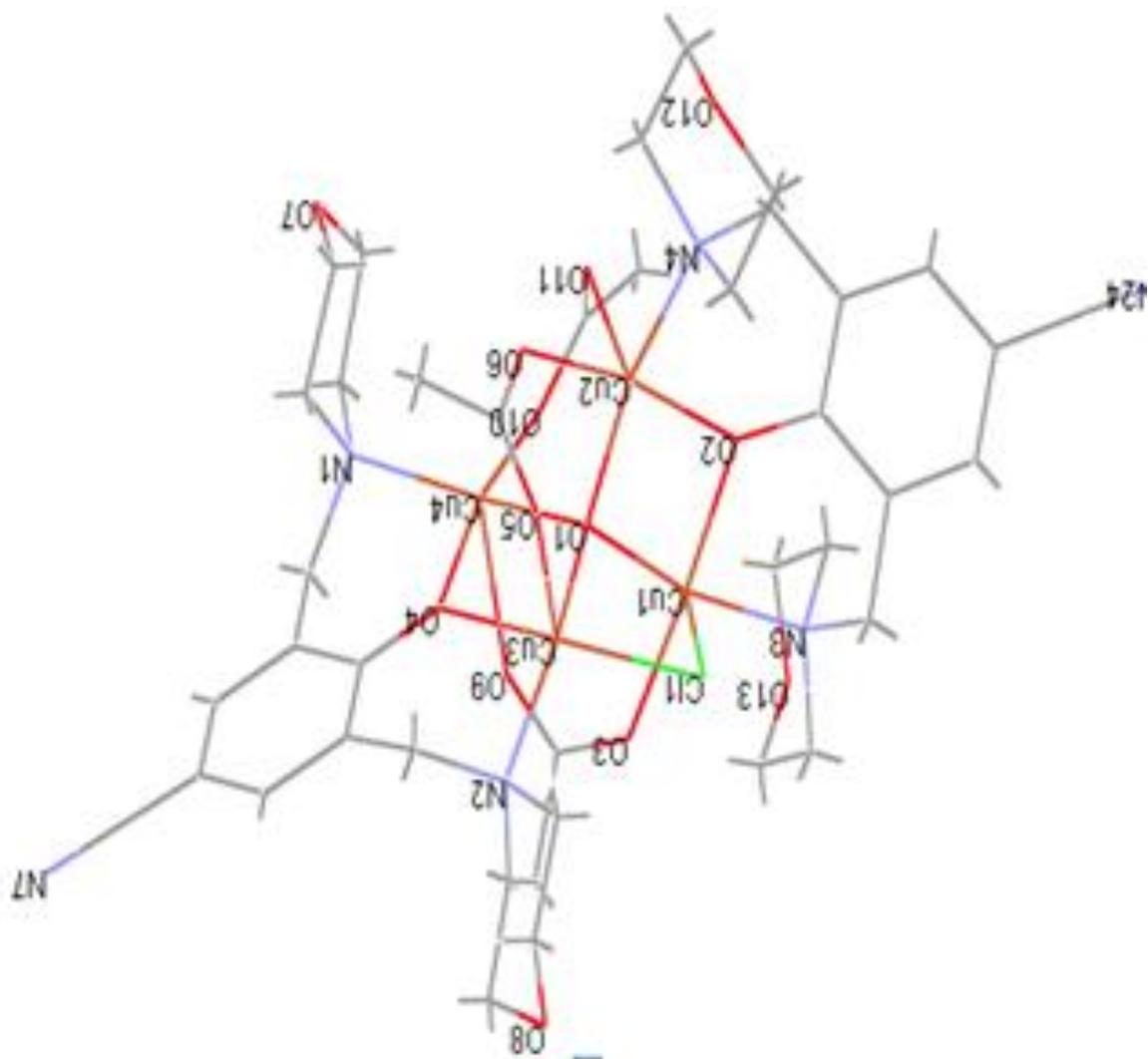


Figura 8. Estructura del complejo complejo μ_4 -oxo - μ -triacetato- μ -cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolinil-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II) obtenida por la Difracción de rayos X

Para el complejo μ_4 -oxo- μ -tetraacetato-bis[4-terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II) (Figura 7) los resultados de difracción de rayos X muestran un compuesto de coordinación tetra nuclear de cobre, los cuales se encuentran unidos a un oxígeno, el ligante que se preparó enlaza a un par de átomos de cobre formando un enlace tipo puente.

Para el complejo complejo μ_4 -oxo - μ -triacetato- μ -cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II), la estructura en comparación con el complejo μ_4 -Oxo- μ -tetraacetato-bis[4-terbutil-2,6-bis(morfolín-il- metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II) sufrió una anomalía, ya que se presenta una sustitución de una molécula de acetato por un átomo de cloro, esto se cree que es por la interacción que tiene este complejo con uno de los disolventes en este caso con cloroformo, debido a que en su momento de purificación y cristalización el complejo estuvo mucho tiempo en contacto con este disolvente. El ligante que se preparó enlaza a un par de átomos de cobre formando anillos (quelatos), el átomo de cloro está coordinado como un átomo puente.

9. CONCLUSIONES

- Se sintetizaron, purificaron y caracterizaron los ligantes cuya estructura corresponde a lo esperado
- Se sintetizó el complejo μ_4 -oxo- μ -tetraacetato-bis[4-terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II).
- La metodología experimental para el complejo μ_4 -Oxo - μ -triacetato- μ -cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II) será evaluada, para su posterior reproducibilidad.
- En la caracterización solo se obtuvieron los espectros de Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C y ^1H para el complejo μ_4 -oxo - μ -triacetato- μ -cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II).
- Se determinó la estructura del complejo μ_4 -Oxo- μ -tetraacetato-bis[4-terbutil-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II) por difracción de rayos X y se obtuvieron satisfactoriamente las propiedades físicas del complejo.

REFERENCIAS

1. A. K. Barward, B. Sc., Ph. D. F.R.I.C. 1978 “Química Inorgánica” ed. Urmo, España pag. (60,61,63)
2. Alberts, Bruce, (2003). “Biología Molecular de la célula” 3ra. Ed. Omega, España. 1313-1315,1328-1332
3. A. Ma. Velázquez, L.A. Torres, G. Díaz, A. Ramírez. R Hernández. H. Santillán, L. Martínez, I Martínez, S. Díaz Barriga, V. Abrego, M.A. Balboa, B. Camacho, R. López Castañares, A Dueñas-Gonzales, G. Cabrera, E. Angeles, *“A novel one pot, solvent-free Mannich synthesis of methylpiperidinyl phenols, methylphenylmorpholinyl phenols and methylthiophenylmorpholinyl phenols using infrared light irradiation”*. ARKIVOC 2, 150-161, 2006.
4. B. G. Patil, B. R. Havinale, J. M. Shalom, and M. P. *“ChitnisSyntheses and Spectroscopic Studies of Potential Antitumor CopperComplexeswith S-Phenylazo-3-Methoxy SalicylideneThiosemicarbazone and N4 Substituted Thiosemicarbazones”*. Journal of Inorganic Biochemistry, (1989), 36, 107-113
5. P.F. Shriver. Pw, Atkins C.H. Langford. 1997 “Química Inorgánica” Ed. Reverte. España pag. 231,232, 241
6. Chen, Zhen-Feng; Tan, Ming-Xiong. “Cytotoxicity of thetraditionalchinese medicine (TCM) plumbagin in its copperchemistry”. Journal Cover: Dalton Trans. (2009), (48), 10824-10833.
7. Chun-YueShi. En-Jun Gao. Shuang Ma. Mei-Lin Wang. Qi-Tao Liu “Synthesis, crystal structure, DNA-binding and cytotoxicity in vitro of novel cis-Pt(II) and trans-Pd(II) pyridinecarboxamide complexes”. Bioorganic& Medicinal Chemistry Letters, (2010), 20 7250–7254
8. F. A. Cotton. Geoffrey Wilkinson. 1988 “Química Inorgánica Avanzada” Ed. Limusa México D.F. pag (963, 978, 979, 981, 982, 983, 985,1153, 1154, 1593, 1594)
9. Florez, Jesús. (1997) “Farmacología Humana” Ed. Masson S. A., España. Pag1019-1021
10. James E. Huheey, 2005 “Química Inorgánica principios de estructura y reactividad” Ed. Alfaomega México pag. 505-506,925, 929-931, 1012-1015)

11. Kenyon G. Daniel, Puja Gupta, R. Hope Harbach, Wayne C. Guida, Q. Ping Dou. “Organic copper complexes as a new class of proteasoma inhibitors and apoptosis inducers in human cancer cells”. *Biochemical Pharmacology* 67 (2004) 1139–115
12. Lorena Giovagnini, Sergio Sitran, Monica Montopoli, Laura Caparrotta, Maddalena Corsini, Claudia Rosani, Piero Zanello, Q. Ping Dou, and Dolores Fregona. “Chemical and Biological Profiles of Novel Copper(II) Complexes Containing S-Donor Ligands for the Treatment of Cancer”. *Inorg. Chem.* 2008, 47, 6336–6343
13. O.O.E. Onawumi . O.O.P. Faboya . O.A. Odunola. T.K. Prasad M.V. Rajasekharan. “Synthesis, structure and spectral studies on mixed ligand copper(II) complexes of diimines and acetylacetonate”. *ScienceDirect Polyhedron.* 27 (2008) 113–117
14. Zhidong Ma, Lu Rao, and Ulrich Bierbach. “Replacement of a Thiourea-S with an Amidine-NH Donor Group in a Platinum-Acridine. Antitumor Compound Reduces the Metal’s Reactivity with Cysteine Sulfur”. *J. Med. Chem.* (2009), (52), 3424–3427
15. INEGI 2011 Información tomada de <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/contenidos/estadisticas/2011/cancer11.asp?s=inegi&c=2781&ep=51> el día 1 de marzo de 2011
16. Scotto Hamilton CARES initiative 2005, sitio web. información tomada de http://www.chemocare.com/es/bio_es/cisplatino_ES.asp. el día 15 de marzo de 2011
17. Organización Mundial de la Salud. Boletín de prensa información tomada de: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr27/es/index.html> el día 1 de marzo de 2011
18. Imagen tomada de: <http://www.google.com/images?um=1&hl=es&biw=1218&bih=744&tbm=isch&sa=1&q=cobre+mineral&btnG=Buscar&aq=f&aqi=g2&aql=&oq=>
19. “Cáncer” Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU. información tomada de <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/que-es> el 11 de enero de 2011

ANEXO

ESPECTROS DE INFRARROJO

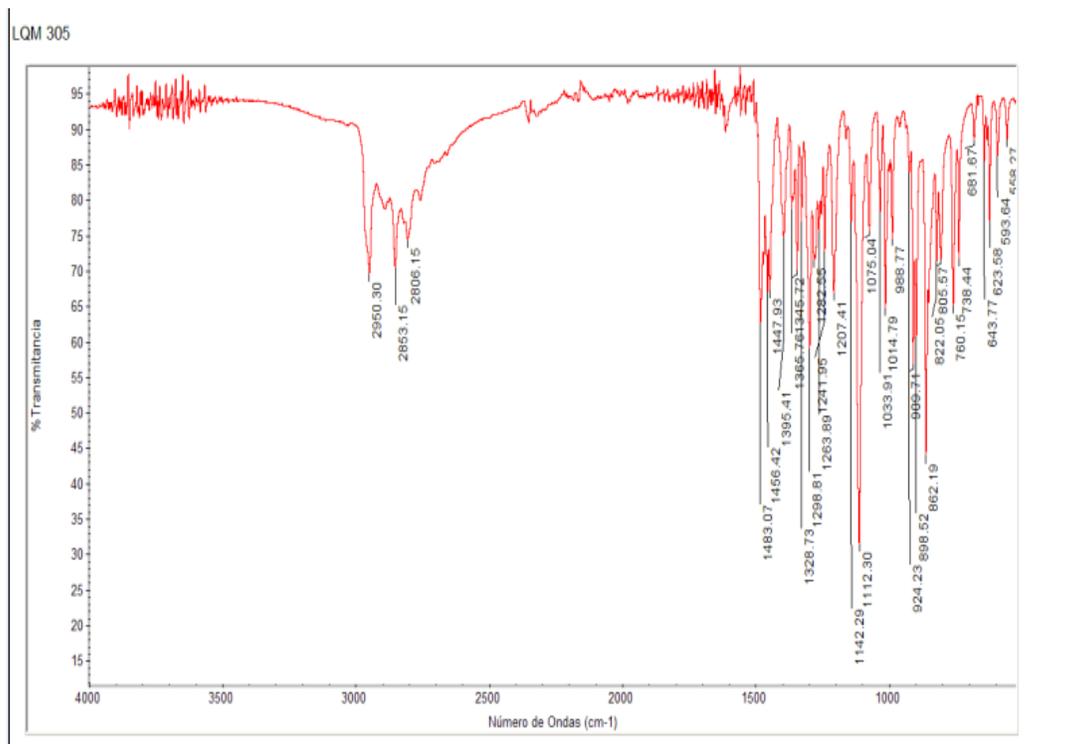


Figura 9. Espectro IR del ligante 4-terbutil-2,6-bis(morfolin-il-metil)fenol

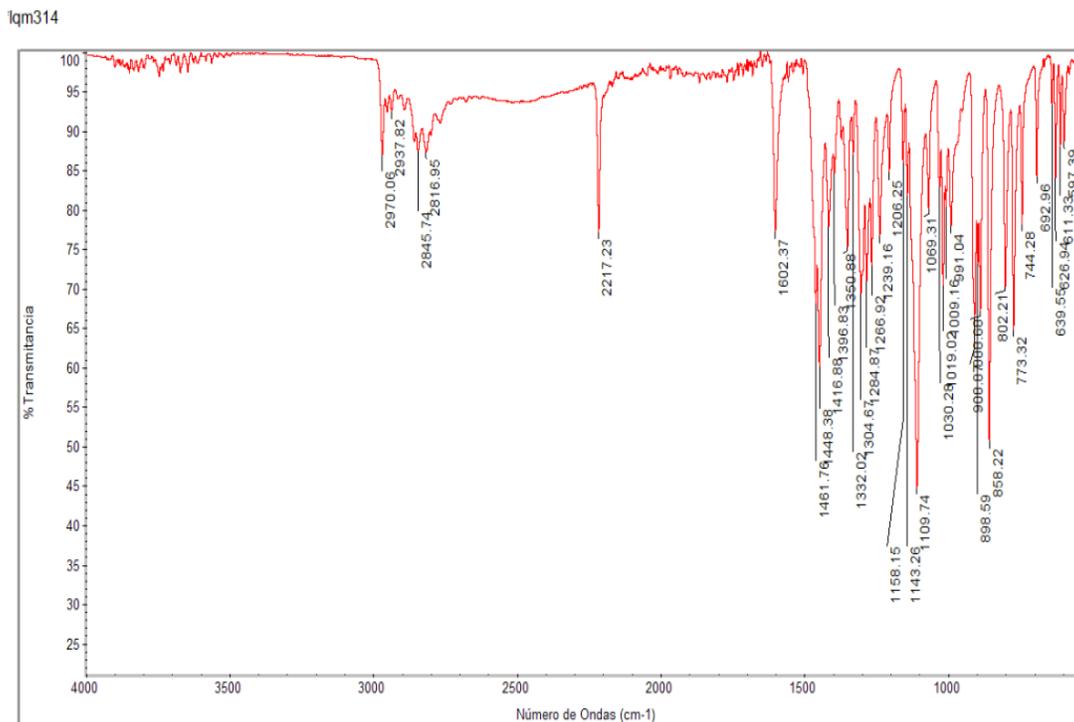


Figura 10. Espectro IR del ligante 4-Hidroxi-3,5-bis(morfolín-il-metil)benzotrilo

*LQM403

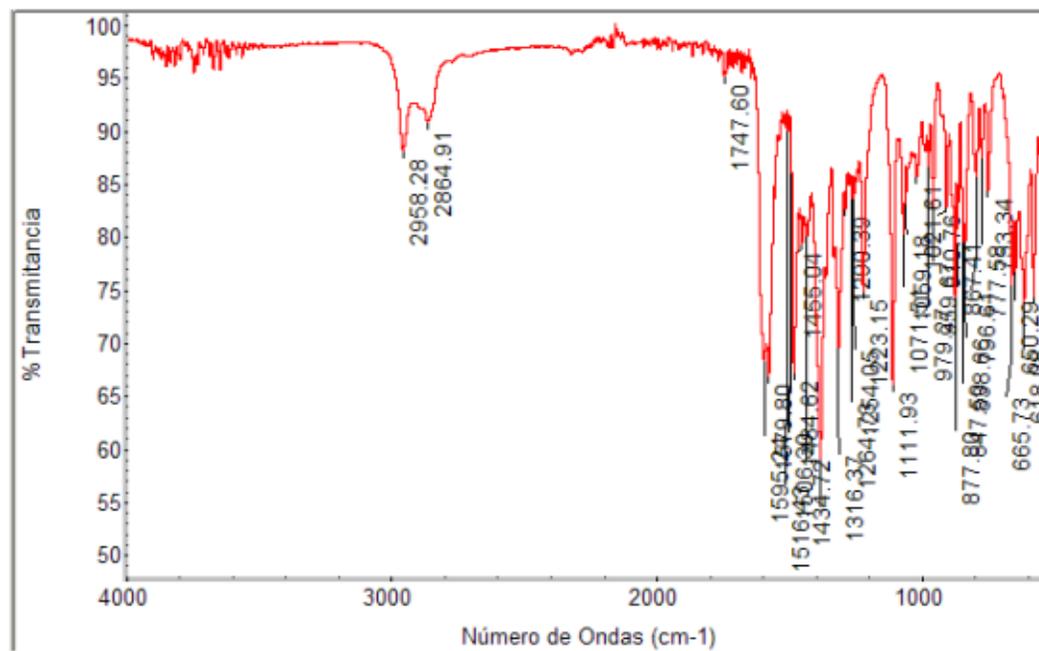


Figura 11. Espectro IR del complejo μ_4 -oxo - μ -tetraacetato-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)

*lqm406

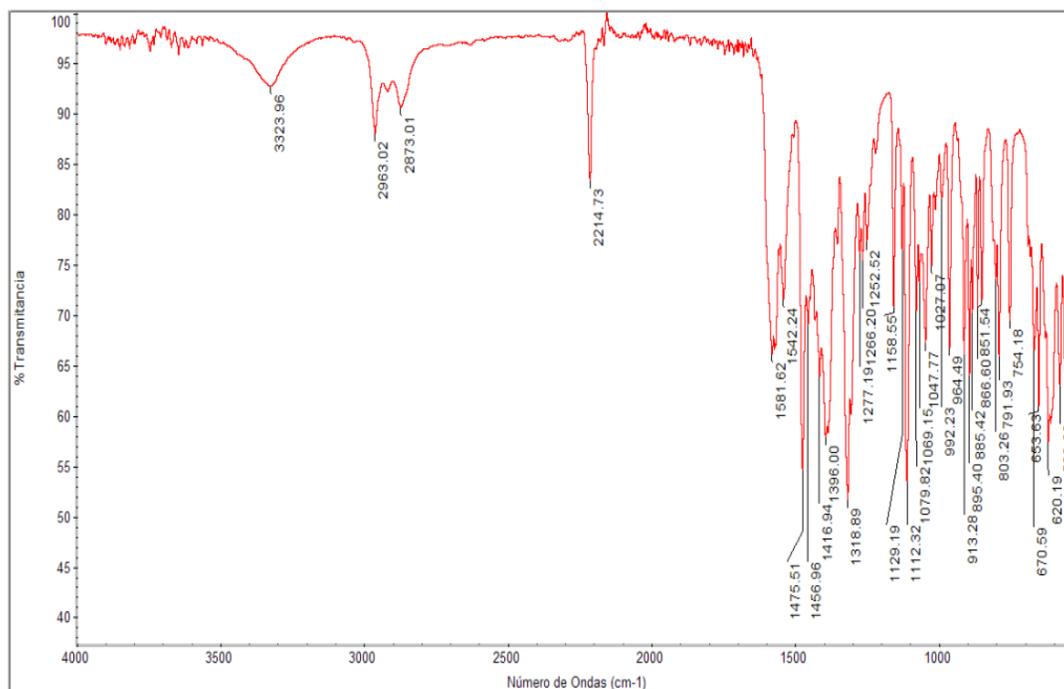


Figura 12. Espectro IR del complejo μ_4 -oxo - μ -triacetato- μ -cloro-bis[4-ciano-2,6-bis(morfolín-il-metil)fenolato]-N,N,O-tetracobre(II)