

### UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

### PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

SÍNTESIS DE LIGANTES NITROGENADOS DERIVADOS DE LA 2,9-DIMETIL-1,10-FENANTROLINA Y SUS COMPUESTOS DE COORDINACIÓN CON METALES DE LA PRIMERA SERIE DE TRANSICIÓN

### **TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

### **MAESTRO EN CIENCIAS**

**PRESENTA** 

Q. LUIS FELIPE HERNÁNDEZ AYALA

DRA. LANA RUIZ AZUARA
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

Cd. Mx. JUNIO, 2016





UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

### DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



### UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

### PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

"SÍNTESIS DE LIGANTES NITROGENADOS DERIVADOS DE LA 2,9-DIMETIL-1,10-FENANTROLINA Y SUS COMPUESTOS DE COORDINACIÓN CON METALES DE LA PRIMERA SERIE DE TRANSICIÓN"

### T E S I S PARA OPTAR POR EL GRADO DE

### **MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q. LUIS FELIPE HERNÁNDEZ AYALA



México, Cd. Mx. 2016

### Jurado Asignado:

Presidente: Dra. Martha Elena Sosa Torres Facultad de Química, UNAM

Vocal: Dr. Juventino José García Alejandre Facultad de Química, UNAM

Vocal: Dr. Herbert Höpfl Bachner UAEMorelos

Vocal: Dr. Bernardo Antonio Frontana Uribe Facultad de Química, UNAM

Secretario: Dra. María del Rocío Redón de la Fuente CCADET, UNAM

### Lugar donde se desarrolló el trabajo:

Laboratorio 210 "Química Inorgánica Medicinal". Departamento de Química Inorgánica y Nuclear. División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química, UNAM.

### Presentación en Congresos

Semana de la Investigación en la Facultad de Química. Cd. Mx, México. UNAM. Septiembre 2014.

Simposio "Avances y perspectivas en química inorgánica medicinal 2015" Taxco, Gro., México. Noviembre 2015.

50° Congreso Mexicano de Química. SQM. Santiago de Querétaro, Qro., México Septiembre 2015.

Simposio "Química inorgánica desde un enfoque disciplinario" Cd.Mx., México. UNAM, Marzo 2016.

### Asesor

Dra. Lena Ruiz Azuara

#### Sustentante

Q. Luis Felipe Hernández Ayala

### Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y al Posgrado en Ciencias Químicas.

Al CONACYT por la beca 307725 otorgada para los estudios de maestría.

Al proyecto PAPIIT IN-217613 por el financiamiento del proyecto de investigación.

A la USAI de la Facultad de Química por los análisis realizados.

A la Dra. Lena Ruiz Azuara por su empeño en la dirección de esta tesis.

A Blanca García por su apoyo incondicional, su paciencia y el cariño que me brindas.

A mi hermana del alma Karina González Hernández por tu compañía, consejos, risas y buenos momentos.

A la Dra. Yanis Toledano por la realización de las pruebas de proliferación celular.

A los miembros del jurado por sus comentarios y valiosas contribuciones.

Al Dr. Jesús García Valdés por su apoyo en las mediciones de VC.

Al Dr. Juan Carlos García Ramos por sus valiosas contribuciones a este trabajo.

Al Dr. Marcos Flores de la USAI por los experimentos de rayos X de monocristal.

A la Dra. Norah Barba por las facilidades otorgadas para la obtención de los espectros de absorción en el estado sólido y susceptibilidad magnética.

A la Dra. Virginia Gómez por su ayuda con los experimentos de RPE.

A los integrantes del "Lab 210".

## A mis padres

Además de ser mi padre eres mi amigo. Me demostraste lo que es el trabajo duro, me hiciste reír, me apoyaste incondicionalmente y me enseñaste a hacer el bien.

**Gracias Felipe** 

Siempre das sin esperar nada a cambio, eres los brazos que reconfortan hasta las más duras penas.

**Gracias Cristina** 

"La ciencia tiene una gran belleza. Un científico en su laboratorio no sólo es un técnico; es también un niño colocado ante fenómenos naturales que le impresionan como un cuento de hadas"

**Marie Curie** 

### Lista de Abreviaturas

4NA: Nitrofenilacetato

ADN: Ácido desoxirribonucléico

ADP: Adenosín difosfato

AMP: Adenosín monofosfato

ATP: Adenosín trifosfato

bpt: Bipirámide trigonal

C<sub>0</sub>: Concentración inicial

CD: Espectroscopia de dicroísmo circular

CDI: Carbonildiimidazol

**DMF**: Dimetilformamida

**DMSO:** Dimetilsulfóxido

 $E_{\lambda 1}$ ,  $E_{\lambda 2}$ : Potencial de inversión 1 y 2

E<sub>1/2</sub>: Potencial de media onda

Ef: Potencial final

Ei: Potencial inicial

E<sub>0</sub>: Potencial de circuito abierto

Epa: Potencial de pico anódico

E<sub>pc</sub>: Potencial de pico catódico

E<sub>T</sub>: Electrodo de trabajo

E<sub>pRef</sub>: Electrodo de pseudo-referencia

ERO: Especies reactivas de oxígeno

IC<sub>50</sub>: Concentración inhibitoria media

IR: Espectroscopia de infrarrojo

N4: 2,9-di(etilaminometil)-1,10-fenantrolina

NPP: Nitrofenilfosfato

pbc: pirámide de base cuadrada

RMN: Resonancia magnética nuclear

RPE: Resonancia paramagnética electrónica

**TCLM:** Transferencia de carga ligante-metal

TCML: Transferencia de carga metal-ligante

TFB: tetrafenilborato

TBAPF<sub>6</sub>: Hexafluorofosfato de tetrabutilamonio

**UV-vis:** Espectroscopia ultravioleta-visible o electrónica

VC: Voltamperometría cíclica

Δ<sub>o</sub>: Energía de desdoblamiento de campo cristalino octaédrico

Δ<sub>t</sub>: Energía de desdoblamiento de campo cristalino tetraédrico

### **INDICE**

CAPÍTULO	Pág.
INTRODUCCIÓN	1
RESUMEN	3
1. ANTECEDENTES	
ANTECEDENTES	6
1.1. Compuestos de Coordinación con Ligantes Derivados de la 1,10-Fenantrolina	6
1.2. Síntesis Química	6
1.3. Reconocimiento e Hidrólisis de Fosfatos	15
1.4 .Química Bioinorgánica. Interacción con DNA y otras Biomoléculas	19
1.5. Química Bioinorgánica. Miméticos de Enzimas	23
1.6. Química Inorgánica Medicinal	25
1.7. 2,9-di(etilaminometil)-1,10-fenantrolina y sus compuestos de coordinación	28
2. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS	
JUSTIFICACIÓN	36
OBJETIVOS	37
HIPÓTESIS	38
3. PARTE EXPERIMENTAL	
3.1. Reactivos	40
3.2. Técnicas de caracterización, estudios electroquímicos y ensayos de proliferación	41
celular	
3.3. Síntesis de la 2,9-diformil-1,10-fenantrolina	43
3.4. Síntesis de la 2,9-di(etilaminometil)-1,10-fenantrolina "N4"	44
3.5. Síntesis de los compuestos de coordinación	46
3.6. Estudios Electroquímicos	49
3.7. Ensayos de Proliferación Celular en Cultivos de Entamoeba histolytica	52
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
4.1. Síntesis y caracterización de ligante 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina	55
4.2. Síntesis y caracterización de los compuestos de coordinación M-N4	67
4.3. Caracterización estructural de los compuestos de coordinación	79
Susceptibilidad Magnética	79
Conductividad	83
Espectroscopia de absorción electrónica en la región ultravioleta-visible	86

Espectroscopia de reflectancia difusa	94
Resonancia Paramagnética Electrónica (RPE)	99
Difracción de rayos X de monocristal	103
4.4. Características Estructurales de los Compuestos de Coordinación M-N4	115
4.5. Estudio voltamperométrico	116
4.6. Ensayos de la viabilidad celular en <i>Entamoeba histolytica</i>	126
4.7. Relación del potencial redox y la actividad amebicida de N4 y M-N4	130
CONCLUSIONES	134
PERSPECTIVAS	136
REFERENCIAS	137
ANEXO. Espectros de infrarrojo	143

### INTRODUCCIÓN

En el ámbito de la química bioinorgánica, la rama medicinal ha tenido un crecimiento importante en las últimas décadas. El diseño, síntesis, caracterización y evaluación de compuestos inorgánicos contra varios padecimientos como el cáncer, el SIDA y enfermedades relacionadas con parásitos han demostrado la eficacia de éste tipo de compuestos en el tratamiento de los padecimientos antes mencionados.

La estereoquímica tridimensional adoptada por los compuestos de coordinación, la facilidad con que experimentan reacciones redox y de sustitución de ligantes, permiten que éstos compuestos interaccionen de una manera específica con diferentes biomoléculas tales como proteínas o ácidos nucleícos. En particular, la inclusión de sistemas aromáticos extendidos como bipiridina o fenantrolina en la esfera de coordinación de ion metálico permite la interacción directa con ADN mediante interacciones de apilamiento.

Además de procesos de intercalamiento, los compuestos de coordinación pueden provocar daño al ADN debido a la producción de especies reactivas de oxigeno (ERO) tales como OOH, OH o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a través de las reacciones redox que implican a sus centros metálicos. La generación de ERO puede modificar la función de los componentes celulares (lípidos, proteínas y ADN) perturbando el equilibrio redox de la célula y/o interferir con las vías de señalización celular. Además, la sobreproducción de ERO se identifica como un disparador de mecanismos apoptóticos que producen muerte celular.

Por otra parte, siendo responsable de aproximadamente 70 mil muertes al año, la amibiasis es la cuarta causa principal de muerte debido a una infección por protozoos después de la malaria. la enfermedad de Chagas y la Leishmaniasis.

también es la tercera causa de mortalidad en este grupo de microorganismos después de la malaria y la tricomoniasis de acuerdo con información proporcionada por la Organización Mundial de la Salud.

Los nitroimidazoles son fármacos de uso común en el tratamiento de la amibiasis, El Metronidazol, el Tindazol y otros agentes 5-nitroimidazólicos que son agentes que provocan la muerte de los trofozoítos, son ineficaces en el tratamiento cuando las amibas se han enquistado. Además, se sabe que, tratamientos prolongados con Metronidazol pueden causar diferentes efectos secundarios como vómito, diarrea y en algunos casos severos daños en el sistema nervioso central, también existe evidencia de la existencia de cepas resistentes a este tipo de fármacos.

Debido a la naturaleza del problema de salud que causa la amibiasis, es clara la necesidad de llevar a cabo acciones que ayuden a mitigar este padecimiento, y una alternativa es la investigación de compuestos de coordinación, que por las características antes mencionadas, son candidatos para funcionar como agentes amebicidas. Por ello, en este trabajo, se han sintetizado y caracterizado los compuestos de coordinación del ligante 2,9-di(etilaminometil)-1,10-fenantrolina con algunos metales de la primera serie de transición. Aunado a esto se presentan los estudios de voltampeometría cíclica y proliferación celular en cultivos de *Entamoeba histolytica*, con el fin de relacionar la actividad amebicida de los compuestos con su comportamiento redox y poder sentar las bases de un mecanismo de muerte celular basado en procesos de óxido-reducción.

### RESUMEN

En este trabajo se describe la síntesis del compuesto 2,9-di(etilaminometil)-1,10-fenantrolina (N4), dicha molécula es utilizada como ligante en la formación de compuestos de coordinación con manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre y zinc; todos en estado de oxidación (II).

Los procedimientos de síntesis son modificaciones a los reportados en la literatura<sup>(1-3)</sup>. Hasta el momento sólo han sido reportadas las síntesis del **N4** y los compuestos de coordinación con Cu(II), Zn(II) y Pd(II), ninguno de ellos se ha utilizado con los fines del presente estudio.

La caracterización estructural de la materia prima (2,9-diformil-1,10-fenantrolina), del **N4** y de los compuestos de coordinación se efectuó mediante distintas técnicas espectroscópicas y analíticas. La elección de las técnicas de caracterización se realizó con base en la naturaleza química del compuesto a analizar, es decir, si es un compuesto orgánico o de coordinación y además de sus propiedades magnéticas, es decir, si es un compuesto diamagnético o paramagnético.

Se presenta también, un estudio del comportamiento electroquímico del **N4** y de los complejos metálicos. La voltamperometría cíclica, utilizada como técnica de análisis, permitió dilucidar los procesos redox de cada sistema así como la determinación de sus potenciales de reducción.

Con el objeto de proponer posibles aplicaciones a los compuestos sintetizados, se realizaron ensayos de proliferación celular en cultivos de *Entamoeba Histolyitca*. Se reporta el comportamiento de los compuestos en este sistema así como sus concentraciones inhibitorias medias. Los datos de inhibición se comparan con los obtenidos para metronidazol, fármaco comúnmente utilizado para tratar la amibiasis, enfermedad causada por este protozoo.

Como punto final se estudia la relación de la actividad amebicida con el potencial redox de los compuestos con el fin de elucidar el posible mecanismo de acción amebicida de los compuestos.

# Sección 1 Antecedentes

"La ciencia es el arte de crear ilusiones que el loco cree o rebate, pero de cuya belleza o inventiva disfruta el sabio"

Carl Jung

### **ANTECEDENTES**

### 1.1 Compuestos de coordinación con ligantes derivados de la 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina

Los compuestos de coordinación con ligantes nitrogenados derivados 1,10-fenantrolina han sido utilizados en diversas áreas de la química como catálisis, electroquímica, análisis, bioquímica, química bioinorgánica y química supramolecular entre otras.<sup>(4-9)</sup>

Hacer un informe de todas las aplicaciones de estos compuestos sería una tarea que está fuera de los objetivos de esta investigación. Sólo se enlistarán algunos de los trabajos que se han realizado en las últimas décadas. Se dividirán de acuerdo a las áreas de investigación (síntesis, catálisis, reconocimiento molecular, etc.). En primera instancia, se revisarán los reportes sobre moléculas similares al **N4** y al final se citará la literatura que trata específicamente sobre este compuesto.

Antes de comenzar, se hace la aclaración sobre la nomenclatura de los ligantes, ésta no está rigurosamente establecida y cada autor tiene una sistematización diferente para nombrarlos. En la medida de lo posible se utilizará la nomenclatura que los autores presentan en los trabajos citados. Las abreviaturas se nombrarán como Ln, donde n=1,2,3,4... con el fin de hacer una revisión clara.

### 1.2. Síntesis química

Kaye y colaboradores<sup>(10)</sup> sintetizaron una serie de ligantes diimínicos y diamídicos derivados de la 2,9-dimetil1,10-fenantrolina. Estos ligantes se caracterizaron por espectroscopia IR, RMN, espectrometría de masas y punto de fusión. En la figura 1.1 se presenta el esquema de síntesis utilizado en este estudio.

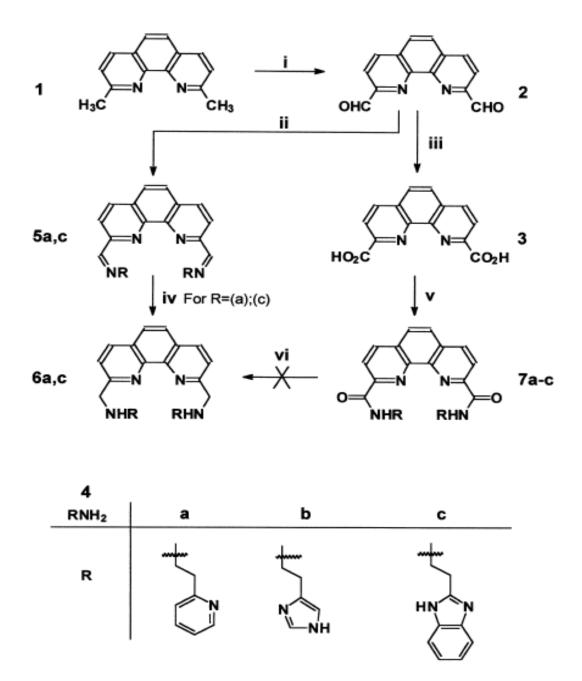
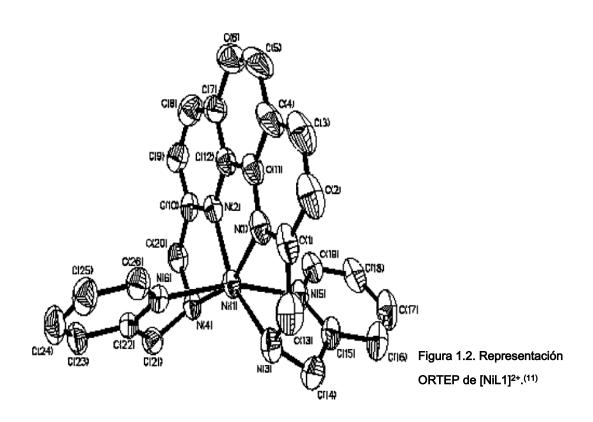


Figura 1.1. Esquema de síntesis de los compuestos 6a-c y 7a-c. Reactivos: i. SeO<sub>2</sub>, dioxano; ii. RNH<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>; iii. HNO<sub>3</sub> 80%, iv. NaBH<sub>4</sub>, MeOH; v. CDI, RNH<sub>2</sub>, DMF; vi. LiAIH<sub>4</sub>, THF.<sup>(10)</sup>

Los compuestos fueron sintetizados para ser utilizados como ligantes, sintetizar compuestos de coordinación dinucleares de Cu(II) y evaluar la actividad de éstos compuestos como miméticos de la enzima tirosinasa.

El grupo de T. F. Liu<sup>(11)</sup> se ha caracterizado por sus investigaciones y trabajos con ligantes derivados de la 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina. En 2001 sintetiza un compuesto de coordinación con fórmula [Ni(L1)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> con L1: bis(2,9-metanamin-((2-piridil)metil))-1,10-fenantrolina. La caracterización de este compuesto se realizó por espectroscopia IR y difracción de rayos X de monocristal. La geometría de este compuesto es octaédrica con el ligante actuando en forma hexadentada.



En 2002, el mismo grupo de Liu<sup>(12)</sup> reporta la síntesis de los compuestos de coordinación de Mn(II) y Zn(II) con L2: 2,9-bis-((isopropilamino)metil)-1,10-fenantrolina. En este trabajo se presenta la caracterización de los compuestos con espectroscopia de infrarrojo y difracción de rayos X.

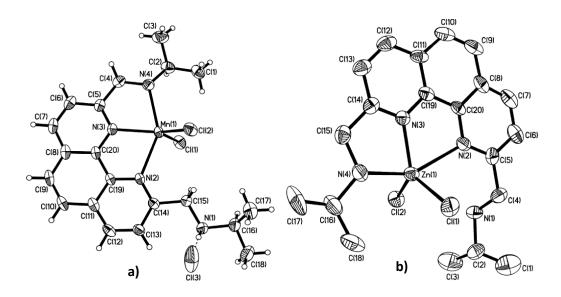
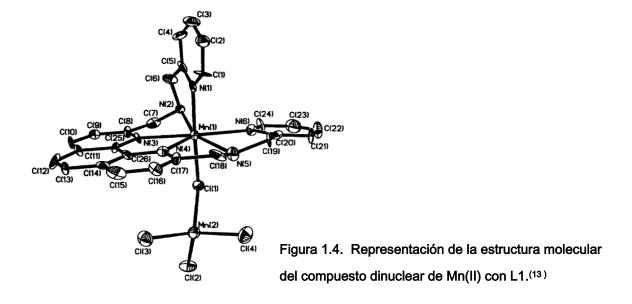


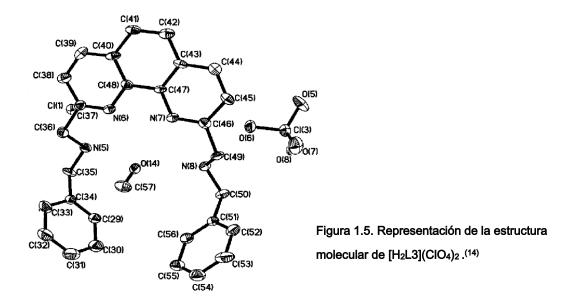
Figura 1.3. Compuestos de coordinación de: a) Mn(II) y b) Zn(II) con L2.(12)

Los compuestos tienen fórmula molecular [Mn(HL2)Cl<sub>2</sub>]Cl y [Zn(HL2)Cl]<sub>2</sub>[ZnCl<sub>4</sub>]Cl<sub>2</sub> respectivamente. La figura 1.3 presenta, a la izquierda el compuesto de Mn(II) y a la derecha el de Zn(II). En ambos compuestos, el ligante, aunque tiene cuatro átomos de nitrógeno, se enlaza sólo por tres, completan el número de coordinación dos átomos de cloro. Ambos compuestos presentan geometría de bipirámide trigonal (bpt) distorsionada.

Ese mismo año, éste grupo presenta la síntesis y caracterización de un compuesto dinuclear de Mn(II) con fórmula [MnL1(μ-CI)MnCl<sub>3</sub>]·H<sub>2</sub>O. (13) La caracterización fue realizada mediante espectroscopia IR, análisis elemental y difracción de rayos X de monocristal. El compuesto tiene una geometría de bipirámide pentagonal en uno de los átomos de Mn y tetraédrica en el otro. El número de coordinación siete está conformado por los nitrógenos del ligante y un cloro puente, el número de coordinación de cuatro lo definen 4 átomos de cloro.



Este mismo grupo de investigación reporta en 2004 la síntesis y caracterización de los compuestos de Cu(II) y Mn(II) con el ligante L3: 2,9-[(N,N'-dibencil)dimetanamina]-1,10-fenatrolina. (14) La caracterización del ligante se realizó con análisis elemental, espectroscopia de IR y RMN, la de los compuestos de coordinación por las mismas técnicas exceptuando la RMN. Adicionalmente, se obtuvo la estructura cristalina de todos los compuestos. En la figura 1.5 se presenta la sal perclórica del ligante con fórmula [H<sub>2</sub>L3][ClO<sub>4</sub>]<sub>2</sub>.



En la figura 1.6 se muestra el compuesto de coordinación de Cu(II). Este compuesto presenta una geometría de bipirámide trigonal distorsionada. El ligante actúa como tridentado, la esfera de coordinación se completa con dos átomos de cloro. La fórmula molecular para el compuesto es [Cu(HL3)Cl<sub>2</sub>]ClO<sub>4</sub>.

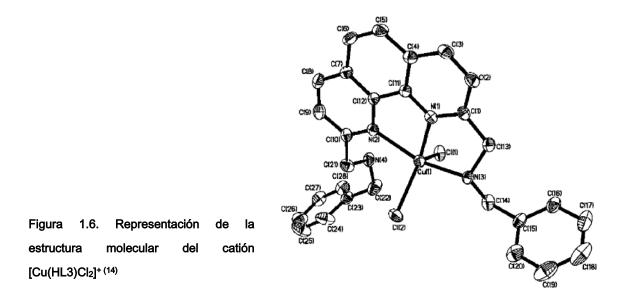


Figura 1.7. Representación ORTEP del dímero [Mn(HL3)Cl<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)]<sub>2</sub>(MnCl<sub>4</sub>). (14)

La figura 1.7 representa al compuesto [Mn(HL3)Cl<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)]<sub>2</sub>(MnCl<sub>4</sub>). Es dimerico y contiene tres átomos de Mn. Dos de los átomos de Mn tienen un número de coordinación seis, en ellos, tres de las posiciones son ocupadas por nitrógenos de L3, las demás, por dos cloruros y un oxígeno de una molécula de agua. El otro átomo de Mn tiene un número de coordinación cuatro en el MnCl<sub>4</sub> tetraédrico.

En el ámbito de donadores de N y O derivados de la 1,10-fenantrolina, Baysal y su equipo<sup>(15)</sup> sintetizan a L4: 2,9-bis(etanolamino)-1,10-fenantrolina y su compuesto de coordinación con Co(II). Ambos compuestos fueron caracterizados por análisis elemental, RMN, espectroscopia IR, espectroscopia de absorción en el UV-visible y espectrometría de masas, para el compuesto de coordinación se obtuvo un cristal que se resolvió por difracción de rayos X.

Como se ve en la figura 1.8, el cobalto tiene número de coordinación de 7, una geometría de bipirámide de base pentagonal y un arreglo cristalino periódico producido por una interacción intermolecular entre un átomo de oxígeno del ligante y un cloruro. Los autores concluyen haber realizado una aproximación al diseño y síntesis de materiales de coordinación funcionalizados.

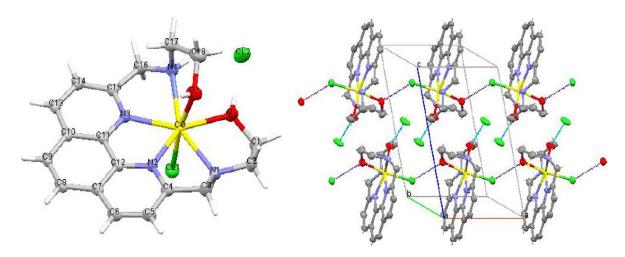


Figura 1.8. Entorno de coordinación y arreglo cristalino de [Co(L3)Cl]Cl.(15)

Por último en esta sección, G. Ambrosi y colaboradores<sup>(16)</sup> reportaron un estudio del ligante 2,9-bis(N,N'-bis(aminoetil)aminometil)-1,10-fenantrolina (L5) y sus compuestos de coordinación con Cu(II) y Zn(II). La basicidad y propiedades enlazantes del ligante fueron determinadas por potenciometría, espectroscopia UV-visible y RMN.

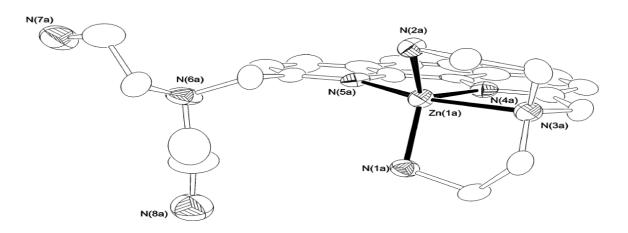


Figura 1.9. Representación de la estructura cristalina del catión [Zn(H<sub>2</sub>L5)]<sup>4+,(16)</sup>

El compuesto tiene una estereoquímica de bipirámide trigonal distorsionada con el ligante actuando de forma pentadentada, tres de los ocho átomos de nitrógeno quedan sin enlazarse.

En el caso de los compuestos de cobre, obtienen dos compuestos. El primero de ellos es un compuesto mononuclear con fórmula {[Cu(H<sub>2</sub>L5)[ClO<sub>4</sub>]}<sup>3+</sup>, L5 actúa como ligante pentadentado y forma una bipirámide trigonal casi perfecta. El otro compuesto obtenido es dinuclear y tiene fórmula {[Cu<sub>2</sub>(L5)Cl<sub>2</sub>][ClO<sub>4</sub>]}<sup>+</sup>, los átomos de cobre tienen número de coordinación 5 y presentan una geometría de bipirámide trigonal, en la esfera de coordinación uno de los átomos de cobre está rodeado de 5 nitrógenos del ligante y el otro por los tres restantes más dos átomos de cloro (figura 1.10b).

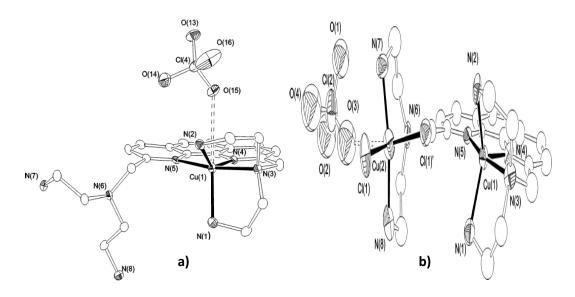


Figura 1.10. Representaciones de los cationes: a)  $\{[Cu(H_2L)][CIO_4]\}^{3+}$  y b)  $\{[Cu_2(L5)Cl_2][CIO_4]\}^{+}$ . (16)

Mediante técnicas potenciométricas y espectrofotométricas fue posible calcular las constantes de equilibrio de las diferentes reacciones y dibujar los diagramas de predominio de especie en función del pH. La información se encuentra condensada en las tablas 1.1 y 1.2. En la figura 1.11 se encuentra el gráfico del experimento espectrofotométrico a diferentes valores de pH.

Tabla 1.1. Constantes de acidez de L5.(16)

Reacción	log K
L5 + H = HL5	10.51
$HL5 + H = H_2L5$	9.77
$H_2L5 + H = H_3L5$	9.24
$H_3L5+H = H_4L5$	8.55
H <sub>4</sub> L5+H = H <sub>5</sub> L5	2.93

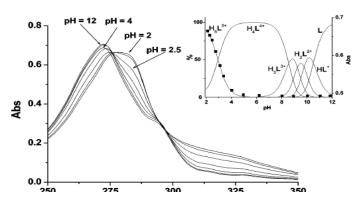


Figura 1.11. Espectros de absorción de L5 a diferentes valores de pH.<sup>(16)</sup>

Tabla 2. Constantes de formación de compuestos de coordinación de Cu(II) y Zn(II) con L5.(16)

Pagasién	log K	
Reacción	M=Cu(II)	M=Zn(II)
$M^{2+} + L5 = ML5^{2+}$	20.15	16.89
ML <sup>2+</sup> + H <sup>+</sup> = MHL5 <sup>3+</sup>	9.06	9.56
$MHL^{3+} + H^{+} = MH_{2}L5^{4+}$	8.32	8.43
$MH_2L^{4+} + H^+ = MH_3L5^{5+}$	3.18	4.14
ML <sup>2+</sup> + OH <sup>-</sup> = ML5OH <sup>+</sup>	1.69	
$ML^{2+} + M^{2+} = M_2L5^{4+}$	9.50	6.10
$M_2L^{4+} + OH^- = M_2L5OH^{3+}$	6.90	5.25
$M_2LOH^{3+} + OH^{-} = M_2L5(OH)_2^{2+}$	4.21	3.61
$M_2L(OH)_2^{2+} + OH^- = M_2L5(OH)_3^+$	3.33	

### 1.3. Reconocimiento e hidrólisis de fosfatos

Un grupo de investigación muy activo en el área del reconocimiento e hidrólisis de fosfatos con derivados de la 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina es el de Y. H. Guo. Muchos de sus trabajos versan sobre compuestos catalizadores de la hidrólisis de ATP. En 2004 reportan el reconocimiento y la hidrólisis catalítica de ATP y ADP por compuestos de Ca(II), Mg(II), Zn(II), y La(III) con 2,9-di(((2'-fenilamino)etilamino)metil)-1,10-fenantrolina (L6).

En el artículo informan las constantes de acidez del ligante, las constantes de formación de los compuestos M-L6, M-ATP(ADP) y M-L6-ATP(ADP), con estos datos se elaboran los respectivos diagramas de predominio de especies.

Se estudia la hidrólisis de ADP y ATP promovida por el ligante, los metales y los compuestos de coordinación. Las condiciones de reacción se fijaron a pH=7.6 y se realizó una cinética mediante RMN de <sup>31</sup>P y <sup>1</sup>H (tabla 1.3).

$$\begin{array}{c} & & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & &$$

Figura 1.12. Síntesis de L6 y estructuras de ATP y ADP.(17)

Tabla 1.3. Velocidades de hidrólisis de ATP y ADP.(17)

L	Metal	Sustrato	k <sub>obs</sub> (10 <sup>-4</sup> min <sup>-1</sup> )
-		ATP	2.0
-		ADP	1.5
-	Ca(II)	ATP	21.2
-	Mg(II)	ATP	4.5
-	Zn(II)	ATP	82.0
-	La(III)	ATP	27.2
+		ATP	2.9
+		ADP	1.7
+	Ca(II)	ATP	57.3
+	Mg(II)	ATP	14.8
+	Zn(II)	ATP	67.6
+	La(III)	ATP	317
+	Mg(II)	ADP	6.5
+	Zn(II)	ADP	15.3

Figura 1.13. Propuesta de mecanismo para la hidrólisis de ATP.(17)

Con los datos obtenidos a través de la RMN se proponen mecanismos para la hidrólisis promovida por el ligante y la promovida por el compuesto de coordinación, en este último se propone la regulación de la reacción de hidrólisis por acción del metal.

Los datos muestran que la presencia del ligante L6 acelera de manera insignificante la velocidad de la hidrólisis, con el metal el aumento en la velocidad de la reacción es mayor pero es con la presencia conjunta del metal y el ligante que la velocidad de hidrólisis es máxima. Un caso particular se da con el Zn(II) donde la velocidad disminuye porque el ligante y el sustrato compiten por el enlace al metal.

Otro trabajo que involucra hidrólisis de fosfatos catalizada por compuestos derivados de la 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina es el realizado por H. Lin y colaboradores<sup>(18)</sup>, trata sobre hidrólisis de p-nitrofenilfosfato (NPP). Los compuestos utilizados son los ligantes L7 y L8 (figura 1.14) con La(III) y Gd(III).

Al igual que en el estudio anterior, se calculan las constantes de formación de ambos metales con ambos ligantes y las constantes de acidez del ligante.

El estudio cinético se realiza por espectroscopia UV-visible en un intervalo de pH de 7.5-9.1 para de estudiar el efecto de la protonación del ligante en la catálisis.

Figura 1.14. L7:R=CH3 y L8:R=CH2CH2Cl

Los autores concluyen que la hidrólisis de NPP se lleva a cabo con la máxima velocidad con el compuesto GdL7 al pH mayor, es decir, a 9.1, lo que indica que la protonación del ligante disminuye la velocidad de la reacción. La constante calculada para este proceso es 7.67x10<sup>3</sup> mol/Ls.

Los resultados se exponen de acuerdo a la estructura y propiedades de los ligantes y de los iones metálicos. Como punto final se deduce el mecanismo de la catálisis.

En 2014, S. Nadella y su equipo<sup>(19)</sup> sintetizan los compuestos K32 y K33, ligantes donadores de N y de O, además de los compuestos de coordinación con Eu(III) y Tb(III). Los compuestos formados tienen la propiedad de ser fluorescentes y fueron utilizados como sensores de diferentes aniones como halogenuros, NO<sub>3</sub>-, NO<sub>2</sub>-, HPO<sub>4</sub>- entre otros.

La fluorescencia fue monitoreada por espectroscopia de emisión, encuentran un cambio significativo en la señales de los compuestos con la presencia del anión fosfato.

Los resultados obtenidos motivan a los autores a probar la interacción con moléculas como ATP, ADP y AMP. Los estudios en disolución acuosa, en diferentes intervalos de pH, muestran que los compuestos de coordinación con K33 son selectivos hacia estos iones a pH=7.4 y por ello, pueden ser utilizados como un sensores universales de fosfatos nucleosídicos.

Por último, realizan pruebas en *Chlorella Vulgaris*, células de cierto tipo de algas, y encuentran que es posible monitorear fosfatos en la membrana celular de esta especie con los compuestos de coordinación de K33 con Eu y Tb.

### 1.4. Química bioinorgánica. Interacción con ADN y otras biomoléculas

En 2005, T. Hirohama y colaboradores<sup>(20)</sup> reportan la síntesis de una serie de compuestos derivados de la 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina (figura 1.16) y sus compuestos de coordinación con Cu(II).

La estructura cristalina del complejo de cobre con la molécula HL10 tiene una geometría piramidal cuadrada (pbc) con una esfera de coordinación que incluye tres nitrógenos del ligante y dos cloruros. Para los demás compuestos, estudios de RPE demuestran que las geometrías son diferentes variando entre la pbc y bpt.

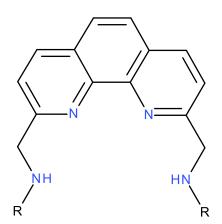


Figura 1.16. Estructura del ligante LN con N=9-13(20)

L9: R=metil L10:R=propil L11: R=isopropil L12: R=sec-butil L13: R=ter-butil

Se presentan estudios de interacción de los compuestos con ADN y de actividad tipo nucleasa. Las interacciones se estudiaron con resonancia paramagnética electrónica de fibra (EPR), espectroscopia de emisión, viscosidad, electroquímica y electroforesis en gel de agarosa.

Todas estas técnicas proveen evidencia de que los complejos se unen a través de intercalación del anillo de fenantrolina con las bases nitrogenadas del ADN.

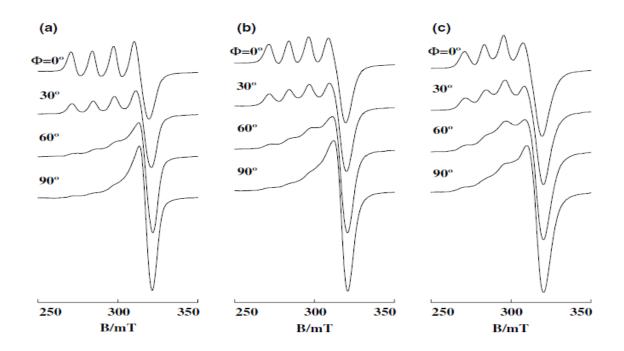
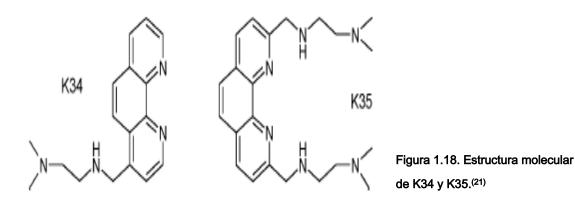


Figura 1.17. Espectros de RPE de los compuestos de Cu(II) con L10 (a), L11(b) y L12(c) con B-ADN.<sup>(20)</sup>

En cuanto a los estudios de daño al ADN, las técnicas que proporcionan mayor información son la electroquímica y la electroforesis, gracias a ellas, los autores proponen daño al ADN por especies reactivas de oxígeno.

En otro reporte C. Musetti y colaboradores<sup>(21)</sup> estudian la interacción de ADN rico en guanina (G-ADN) con los compuestos K34 y K35. Este ADN tiene la característica de formar hélices cuádruples en vez de dobles.



Con titulaciones espectrofotométricas se estudia la interacción de los ligantes con Ni(II) y Cu(II). Para el compuesto K34 se favorece una estequiometria 2:1 para Cu(II) y 1:1 para Ni(II), mientras que para el compuesto K35 se favorece la relación 1:1 en ambos casos.

Se analiza la existencia de la interacción del ligante con una secuencia de G-DNA, proveniente de un oligonucleótido sintético HTS (AGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGGT) marcado con un compuesto fluorescente. Las pruebas se efectúan en ausencia de los iones metálicos y en presencia de cantidades estequiométricas de los mismos.

Como confirmación de la interacción, se realizan estudios de dicroísmo circular. Los resultados obtenidos sugieren que, en presencia de los iones metálicos (especialmente con Ni<sup>2+</sup>) aumenta la interacción ligante/G-ADN.

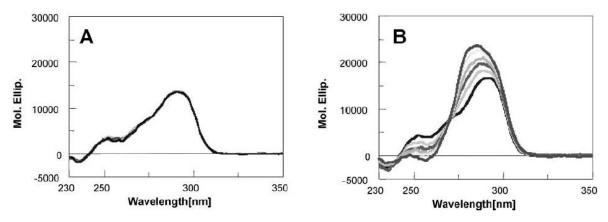


Figura 1.19. Espectro CD del oligonucleótido HTS de G-ADN con A) K34 y B) (K34)<sub>2</sub>Ni.<sup>(21)</sup>

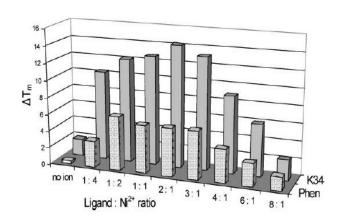


Figura 1.20. Estabilidad térmica de HTS como función del Ni<sup>2+</sup> agregado.<sup>(21)</sup>

Los autores concluyen que este tipo de compuestos de coordinación pueden ser utilizados en el reconocimiento y enlace con G-ADN, por otro lado, los iones metálicos juegan un papel importante en la modulación de la afinidad del ligante por el G-ADN. Con la información anterior, es posible diseñar compuestos que sean selectivos al daño a este tipo de ADN.

### 1.5. Química bioinorgánica. Miméticos de enzimas

En cuanto a investigación de compuestos que mimetizan la actividad de alguna enzima, se tiene como ejemplo relevante el informe de K. W. Wellington<sup>(22)</sup> y colaboradores. En dicho reporte, presentan los compuestos de coordinación con ligantes derivados de la 2,9-dimetil-1,10-fenenatrolina y Ni(II), Mn(II) y Zn(II). En la figura 1.20 se muestra como ejemplo de síntesis, la formación de los compuestos de Mn(II). A estos sistemas se les estudió la actividad tipo catecolasa y fenolasa.

Se utilizaron los compuestos 3,5-di-t-butilfenol y 3,5-di-t-butilcatecol para medir las actividades fenolasa y catecolasa respectivamente. El disolvente utilizado es DMF con un tiempo de reacción de 24hrs, el porcentaje de conversión se sigue por RMN-1H. Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 1.4.

Tabla 1.4. Actividad catalítica de los compuestos de Mn(II).(22)

Compuesto	Actividad Fenolasa Producto	Actividad Catecolasa Producto	% de Conversión	% de Recuperación
2a	No activo	o-quinona	67	
2b	No activo	o-quinona	100	100
2c	No activo	No activo		
3	No activo	o-quinona	100	100

Los datos de porcentaje de conversión muestran que los compuestos no exhiben actividad fenolasa, pero los compuestos 2a, 2b y 3 pueden ser utilizados como miméticos de la enzima catecolasa.

Figura 1.21. Esquema de síntesis de los compuestos de coordinación de Mn(II).(22)

Sin cristales para determinar la estructura molecular de los compuestos sintetizados, los investigadores recurrieron a la química computacional para poder proponer las estructuras más estables de sus complejos metálicos.

### 1.6. Química Inorgánica Medicinal

Uno de los trabajos, tomado como base para este estudio, fue el realizado por García-Ramos y colaboradores<sup>(23)</sup>. La investigación trata la síntesis, caracterización, pruebas citotóxicas y amebicidas del ligante **N6**: (2,9-bis(2',5'-diazahexenil)-1,10-fenantrolina) y sus compuestos de coordinación con Mn, Fe, Co, Ni, Cu y Zn; todos en estado de oxidación (II).

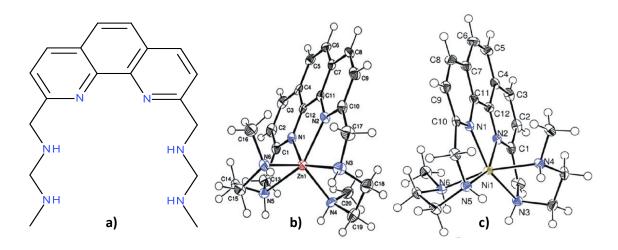


Figura 1.22. Estructura de la molécula a) N6 y representaciones de las estructuras moleculares de b) [ZnN6]<sup>2+</sup> y c) [NiN6]<sup>2+</sup>.(<sup>23)</sup>

La figura 1.22 muestra representaciones de las estructuras moleculares del ligante y algunos complejos sintetizados. Los compuestos de coordinación tienen una geometría octaédrica distorsionada producida por la coordinación de los seis átomos de nitrógeno del ligante.

Los experimentos de voltameperometría cíclica señalan que los complejos metálicos presentan dos procesos de oxidación-reducción, uno se atribuye a una reacción en el que se ve involucrado el metal y el otro proceso que involucra al anillo aromático del **N6**. En la figura 1.23 se muestra el voltamperograma del compuesto [NiN6]<sup>2+</sup>. El proceso a) corresponde a la oxidación del metal ([Ni<sup>II</sup>N6]<sup>2+</sup> → [Ni<sup>III</sup>N6]<sup>3+</sup>) y el proceso b) a la reducción del ligante ([Ni<sup>II</sup>N6]<sup>2+</sup> → [Ni<sup>II</sup>N6-]<sup>+</sup>).

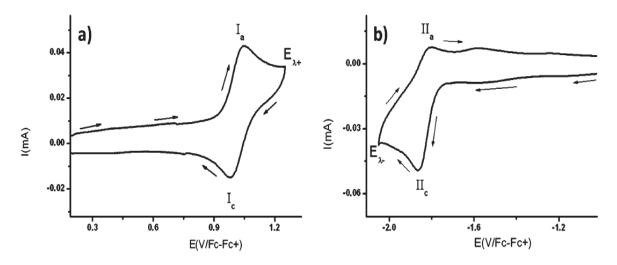


Figura 1.23. Voltamperograma de [Ni(N6)]²+. Se observan dos reacciones: a) Proceso [Ni<sup>II</sup>/N6]²+→[Ni<sup>III</sup>/N6]³+ y
b) Proceso [Ni<sup>II</sup>/N6]²+/[Ni<sup>II</sup>/N6·]+.(23)

Tabla 1.5. Potenciales de media onda de los compuestos [M-N6]<sup>2+</sup>. Los valores se dan en volts referenciados al sistema ferroceno/ferrocinio.<sup>(23)</sup>

Compuesto	E <sub>1/2</sub> [M <sup>  </sup> /N6] <sup>2+</sup> /[M <sup>   </sup> /N6] <sup>3+</sup>	E <sub>1/2</sub> [M <sup>  </sup> /N6] <sup>2+</sup> /[M <sup>  </sup> /N6 <sup>-</sup> ] <sup>+</sup>	E <sub>1/2</sub> ([M <sup>I</sup> /N6] <sup>+</sup> /[M <sup>II</sup> /N6] <sup>2+</sup>
[MnN6] <sup>2+</sup>	0.537	-1.804	n.o.
[FeN6] <sup>2+</sup>	0.283	-1.779	n.o.
[CoN6] <sup>2+</sup>	n.o.	-2.108	n.o.
[NiN6] <sup>2+</sup>	1.013	-1.932	n.o.
[CuN6] <sup>2+</sup>	n.o.		0.323
[ZnN6] <sup>2+</sup>	n.o.	-1.707	n.o.

n.o.=no observado

Por otro lado, las pruebas de citotoxicidad sugieren que los compuestos con actividad redox en el metal tienen actividad antitumoral contra líneas celulares cancerígenas HeLa y CHP-212, ninguno de los compuestos muestra actividad en SK-N-SH. En los casos en los que los compuestos resultaron activos, presentan una concentración inhibitoria media (IC<sub>50</sub>) menor que el cisplatino que es el compuesto utilizado como referencia, esto quiere decir que a una concentración menor su eficiencia antitumoral es mejor.

Compuesto	HeLa	CHP-212	SK-N-SH
[MnN6] <sup>2+</sup>	2.43	135.84	NA
[FeN6] <sup>2+</sup>	2.40	117.32	NA
[CoN6] <sup>2+</sup>	1.87	45.28	NA
[NiN6] <sup>2+</sup>	2.49	88.28	NA
[CuN6] <sup>2+</sup>	1.84	163.80	NA
[ZnN6] <sup>2+</sup>	NA	NA	NA
N6	NA	NA	NA
Cis-platino	5.5	226.70	NA

Tabla 1.6. Valores de IC<sub>50</sub> (μM) de los compuestos estudiados.<sup>(23)</sup> NA=no activo

En cuanto a la actividad amebicida, los compuestos señalados fueron probados en cultivos de *Entoameoba histolytica*. A excepción del compuesto [FeN6]<sup>2+</sup>, los compuestos de coordinación presentan actividad superior a la del Metronidazol que es el fármaco utilizado típicamente como amebicida.

Tabla 1.7.  $IC_{50}(\mu M)$  vs *Entamoeba histolytica* de los compuestos N6 y M-N6. $^{(23)}$ 

Compuesto	IC <sub>50</sub> (μM)
[MnN6] <sup>2+</sup>	0.08
[FeN6] <sup>2+</sup>	NA
[CoN6] <sup>2+</sup>	0.8
[NiN6] <sup>2+</sup>	0.06
[CuN6] <sup>2+</sup>	6.0
[ZnN6] <sup>2+</sup>	1.0
N6	NA
Metronidazol	6.8

NA: no activo

De acuerdo con los autores, los resultados obtenidos sugieren que los mecanismos de acción para producir la citotoxicidad son diferentes y tendrán que hacer más ensayos que arrojen información sobre dichos mecanismos.

En la cuanto a la actividad amebicida, es interesante que los compuestos presenten una actividad importante, por ello, se debe seguir explotando este tipo de sistemas con el fin de obtener compuestos que ayuden en la luchar contra estos parásitos.

### 1.7. 2,9-di(etilaminometil)-1,10-fenantrolina (N4) y sus compuestos de coordinación

Esta sección está dedicada a las investigaciones desarrolladas específicamente con el ligante 2,9-di(etilaminometil)-1,10-fenantrolina que es objeto de estudio en este reporte. Por motivos de claridad y facilidad de escritura, se ha dado la abreviatura de N4 al ligante. Hay que señalar que la mayoría de los reportes contienen otras moléculas con características químicas y estructurales similares. Solo se expondrán las pruebas efectuadas con el N4 y sus compuestos de coordinación. En este punto, vale la pena precisar que solo han sido reportados, al día de hoy, la síntesis del N4 y sus compuestos de coordinación de Cu(II), Zn(II) y Pd(II). La revisión se hará por estricto orden cronológico. En primer lugar, la figura 1.24 se presenta la estructura química del N4.

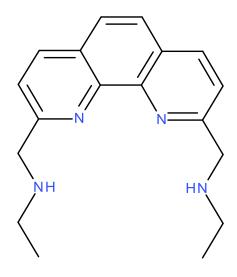


Figura 1.24. Estructura de N4.

El primer artículo descrito de esta revisión lo presentó el grupo de G. Zhao<sup>(24)</sup> y versa sobre la síntesis del **N4** y el compuesto de coordinación [PdN4]Cl<sub>2</sub>. La caracterización de los compuestos fue realizada por análisis elemental, IR y RMN.

Los compuestos sintetizados fueron sometidos a pruebas de citotoxicidad en las líneas celulares L1210 (leucemia de ratón) y Bel7402 (tumor en hígado de ratón). Los resultados que obtienen estos investigadores indican que los

probados resultaron menos activos que el cis-platino ( $IC_{50}$ =23.3 y 15.3µM respectivamente), mientras que el **N4** y el compuesto [PdN4]Cl<sub>2</sub> tienen ambos una  $IC_{50}$  mayor a 32µM en ambos sistemas (L1210 y Bel7402).

En 2001, Z. M. Wang<sup>(25)</sup> presenta la síntesis de distintos ligantes, entre ellos el **N4** y el compuesto de coordinación [CuN4](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>. Con estos sistemas se realizaron estudios cinéticos y termodinámicos de la interacción con ADN. Las pruebas realizadas para este fin fueron espectroscopia de dicroísmo circular, de emisión y desnaturalización térmica de ADN.

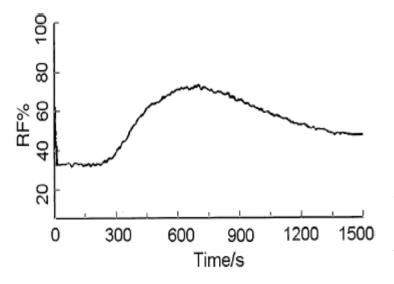


Figura 1.25. Monitoreo de la fluorescencia como función del tiempo de una muestra CuN4-ADN.<sup>(25)</sup>

Los resultados indican la existencia de dos tipos de interacción, una es la interacción intercalante del anillo aromático y otra es una interacción covalente con los grupos fosfato del ADN. En el reporte se muestran las constantes de asociación y las constantes cinéticas del proceso de interacción. Proponen que la interacción se da en dos etapas y reportan las energías de activación de cada una.

En 2001, H. Sun<sup>(26)</sup> y colaboradores reportan la síntesis y caracterización de ligantes tetradentados derivados de la 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina, entre los que figura el **N4**. La caracterización de éstas moléculas fue realizada por análisis elemental, IR y RMN-1H. Realizaron titulaciones potenciométricas para estudiar las reacciones ácido-base del ligante y los intervalos de pH en que se llevan a cabo.

Con fines comparativos se añadieron a la tabla 1.8, las constantes de acidez [X.C. Su et al<sup>(27)</sup>] donde se observa compatibilidad en los resultados.

Tabla 1.8. Intervalos de pH de las reacciones ácido-base<sup>(26)</sup> y valores de pk<sub>a</sub><sup>(27)</sup> del N4.

Proceso	Intervalo de pH	pk <sub>a</sub> (27)
H+ + N4 =HN4+	9.7-10.1	9.84
H+ + HN4+ =H <sub>2</sub> N4 <sup>2+</sup>	8.3-8.8	8.50
H+ + H <sub>2</sub> N4 <sup>2+</sup> =H <sub>3</sub> N4 <sup>3+</sup>	2.0-2.3	2.09

Los autores reportan también, la síntesis los compuestos de coordinación con Mn, Co, Cu y Zn; todos en estado de oxidación (II). Sólo reportan las constantes de formación de los compuestos sin ninguna caracterización adicional. Las constantes de formación son reportadas por intervalos, cada intervalo contiene las constantes de formación del metal con los seis ligantes utilizadas en el informe descrito, por ejemplo, las constantes de formación, logβ, para Mn²+ presentan valores entre 3.54 y 5.71.

En 2001 X. C. Su<sup>(27)</sup> presenta al **N4** y su compuesto con Zn(II). En el trabajo se estudia el comportamiento de éstos compuestos como catalizadores de la reacción de hidrólisis de carboxiésteres. Se presentan además, los estudios de potenciometría que arrojan como resultado las constantes de disociación ácida de **N4** y las constantes de formación de los complejos de Zn(II) con **N4** y HN4<sup>+</sup>.

La cinética se siguió por espectroscopia UV-visible a pH=8.6. Mediante un análisis de los resultados obtienen la ley de velocidad y el mecanismo de hidrólisis del 4-nitrofenilacetato (4NA).

$$v = (k_{plus}[ZnN4] + k_{OH}[OH^-] + k_0)[4NA]$$
 
$$v = k_{complex}[4NA]$$

Donde  $k_{plus}$  y  $k_{OH}$ - son las constantes catalíticas del compuesto de Zn(II) y del ión OH- respectivamente. Las constantes de segundo orden ( $k_{complex}$ ) obtenidas son  $k_{ZnNA}$ =0.00655 M-1s-1 y  $k_{H-1ZnNA}$ =0.420 M-1s-1 que representan a la especie con enlaces a dos moléculas de agua (ZnN4) y a la especie enlazada a una molécula de agua y a un ion hidroxilo (H-1ZnN4) respectivamente (figura 1.26). Los valores de las constantes sugieren que la especie catalíticamente activa es la que contiene al ion OH-. La eficiencia catalítica de este compuesto es mayor a la del N-metilcilen-Zn(II)-OH, que es un compuesto que cataliza la misma reacción(28) ( $k_{complex}$ =0.0470 M-1s-1). El mecanismo de reacción propuesto para la hidrólisis del 4NA es el siguiente:

Figura 1.26. Mecanismo de la hidrólisis del 4NA.<sup>(27)</sup> Los productos de la reacción son el ácido acético y el pnitrofenol

Los dos últimos artículos citados en esta revisión son de Y. Guo y colaboradores. En el primero de ellos, (29) se estudia el reconocimiento molecular de fosfatos y la catálisis de la reacción de hidrólisis de ATP y ADP con N4. Se estudia el efecto de la adición de Zn(II) en la hidrolísis. En el segundo de estos trabajos (30) se expande el estudio a otros metales, Ca(II) y Mg(II). Se encuentra que el ion metálico actúa como mediador de la hidrólisis. A continuación se resumen estos dos ensayos.

Las cinéticas se estudiaron por medio de RMN-<sup>31</sup>P y RMN-<sup>1</sup>H a distintos valores de pH, en distintas condicione, hidrólisis sin catalizadores, con diferentes metales (Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> y Zn<sup>2+</sup>), con ligante, etc. Los resultados se resumen en la tabla 1.8.

Tabla 1.8. k<sub>obs</sub> (10<sup>4</sup> min<sup>-1</sup>) determinadas para la hidrólisis de ATP y ADP. (30)

	•			•			
Compuesto	Sustrato	pН	kobs	Compuesto	Sustrato	pН	kobs
	ATP	2.5	17.2	Ca <sup>2+</sup>	ATP	7.6	21.2
	ATP	5.0	4.8	N4	ATP	2.5	23.0
	ATP	7.6	2.0	N4	ATP	7.6	3.5
	ATP	10.0	0	N4	ADP	7.6	2.0
	ADP	2.5	6.0	N4/Zn <sup>2+</sup>	ATP	7.6	24.4
	ADP	7.6	1.8	N4/Mg <sup>2+</sup>	ATP	7.6	12.5
Zn <sup>2+</sup>	ATP	7.6	82.0	N4/Ca <sup>2+</sup>	ATP	7.6	27.5
Mg <sup>2+</sup>	ATP	7.6	4.5	N4/Ca <sup>2+</sup>	ADP	7.6	8.3

Los datos sugieren que los iones metálicos promueven el reconocimiento del sustrato y regulan la velocidad de hidrólisis. Dependiendo de las propiedades de estos iones, los mecanismos serán diferentes (figura 1.26 y 1.27). El mecanismo de hidrólisis catalizada por la molécula L1: bis(2,9-metanamin-((2-piridil)metil))-1,10-fenantrolina, similar al **N4** es presentado, los resultados se pueden extrapolar a ésta.

Figura 1.27. Mecanismos propuestos para la reacción de hidrólisis de fosfatos con (Mg,L1)-ATP [a,b] y (L1-Zn)-ATP [c,d] la reacción de hidrólisis de fosfatos.<sup>(30)</sup>

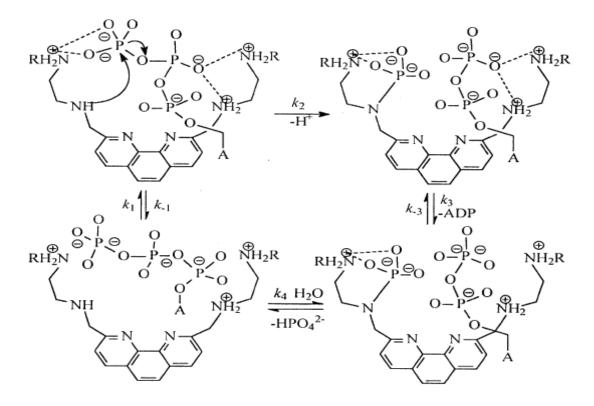


Figura 1.28. Mecanismo propuesto de la reacción de hidrólisis de fosfatos con L1.(30)

Los autores plantean que los datos obtenidos hacen posible el diseño de compuestos que promuevan la catálisis y regulen la hidrólisis de ATP y ADP.

La información descrita a lo largo de esta sección tiene la intención de demostrar la versatilidad de aplicaciones que el N4 puede presentar. Hay que resaltar también, la importancia de sintetizar los compuestos de coordinación aún no reportados con el fin de investigar algunas de sus propiedades estructurales. En este trabajo se buscarán las condiciones necesarias para sintetizar los compuestos de coordinación con algunos de metales de la primera serie de transición.

# Sección 2 Justificación Objetivos e Hipótesis

"Conserva celosamente tu derecho a reflexionar, porque incluso el hecho de pensar erróneamente es mejor que no pensar en lo absoluto"

Hipatia de Alejandría

### **JUSTIFICACIÓN**

A lo largo de la sección anterior se ha demostrado la versatilidad, en distintas áreas, de las aplicaciones de los ligantes polidentados derivados de la 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina. Por ello, resulta interesante sintetizarlos e investigar sus propiedades con el fin de atribuirles alguna aplicación práctica, en el caso de este estudio, una aplicación en química bioinorgánica, en específico en química medicinal como agentes amebicidas.

Sólo se han investigado las propiedades y algunas aplicaciones de los compuestos de coordinación de **N4** con Zn(II) y Pd(II), por esto, se vuelve atractivo investigar las propiedades y aplicaciones de otros compuestos de coordinación.

Se ha demostrado también, mediante los reportes revisados, que la versatilidad de ligantes como el **N4** puede ser potenciada por la adición de metales al formar los compuestos de coordinación. Es adecuado comenzar la investigación con los metales de la primera serie de transición pues son considerados los más reactivos además de presentar diversos números de oxidación, logrando obtener compuestos con características y propiedades diferentes.

En este trabajo se sintetizarán los compuestos de coordinación del ligante **N4** con algunos de los metales de la primera serie de transición (del Mn al Zn) en estado de oxidación II. Se investigarán también, las propiedades estructurales, de óxidoreducción así como la potencial actividad amebicida de todos los compuestos sintetizados. Y, como punto final, se buscará una relación entre las propiedades redox de los compuestos con su actividad amebicida.

Con el análisis de las propiedades de estos compuestos se pretende escoger aquellos con determinadas características estructurales que los hagan candidatos idóneos para sintetizar y estudiar, en trabajos posteriores, compuestos quelatos mixtos con algunos ligantes bidentados como la 1,10-fenantrolina, 2,2'-bipiridina, etilendiamina, acetilacetonato, glicina, entre otros. Dichas características son números de coordinación 4 o superior y lugares susceptibles a reacciones de intercambio de ligantes. La experiencia ha demostrado que los compuestos mixtos tienen un mayor potencial de cumplir el objetivo de funcionar como metalofármacos, además con la adición de determinados ligantes, dicha actividad puede ser modulada.

### **OBJETIVOS**

### Objetivo principal

Determinar la relación entre el comportamiento redox de los compuestos **N4** y M-**N4**, su comportamiento como agente amebicida y la relación existente entre estas dos propiedades.

### Objetivos particulares

Sintetizar el ligante 2,9-di(etilaminometil)-1,10-fenantrolina **N4** y sus compuestos de coordinación con los metales de la primera serie de transición del Mn al Zn en estado de oxidación II.

Caracterizar estructuralmente, por medio de técnicas espectroscópicas (IR, UV-Vis, RMN, RX y RPE) y analíticas (análisis elemental, susceptibilidad magnética, conductividad), al ligante **N4** y los compuestos de coordinación sintetizados.

Realizar un estudio voltamperomético de los compuestos sintetizados para conocer su comportamiento redox.

Evaluar la actividad amebicida de todos los compuestos de coordinación y el ligante **N4** mediante ensayos de proliferación celular.

Determinar la relación entre las propiedades redox y la actividad amebicida de los compuestos.

### **HIPÓTESIS**

Por estar conformados con el mismo ligante y diferentes metales, los compuestos de coordinación sintetizados presentarán distintas características estructurales y electrónicas (números de coordinación, geometrías, potenciales redox, etc.).

Esta diferencia en la propiedades de los compuestos de coordinación y la dependencia de la actividad amebicida con otros factores, harán que la relación entre las propiedades redox de los compuestos y su actividad sea compleja.

### Sección 3 Parte Experimental

"Cuando se examinan inteligentemente incluso los más inútiles experimentos, éstos pueden abrir el camino hacia los más sensacionales hallazgos"

Max Planck

### 3.1. Reactivos

En la tabla 3.1 se muestran los reactivos y disolventes utilizados en la síntesis y pruebas de caracterización de los compuestos empleados en este trabajo. Las sustancias fueron utilizadas en su forma comercial, es decir, sin purificación adicional, sólo el bromuro de potasio y el hexafluorofosfato de tetrabutilamonio fueron sometidos a un procedimiento de secado en la estufa para evitar interferencias por agua.

Tabla 3.1. Disolventes y reactivos.

Disolventes	Marca y	Reactivos	Marca y tipo	Otros Reactivos	Marca y
	tipo				tipo
Diclorometano	Alvi®	Neocuproína	Aldrich ®	Hexafluorofosfato	Fluka®
	Q.R.		98%	de Amonio	98%
Dioxano	J.T. Baker	Dióxido de Selenio	Aldrich	Hexafluorofosfato	Aldrich
	®		98%	de	98%
	Reactivo			Tetrabutilamonio	
	ACS				
Metanol	Alvi	Etilamina	Aldrich	Bromuro de	J.T. Baker
	Q.R.		70% en	Potasio. Para	
			agua	espectroscopia	
				IR	
DMSO	J. T. Baker	Nitrato de Cobre	Aldrich	Cloruro de	J.T. Baker
	Reactivo	Hemipentahidratado	98%	Potasio	Ractivo
	ACS				ACS
Etanol	Analytica	Cloruro de Hierro	J.T. Baker	Ferroceno	Aldrich
Absoluto	®	(II)	Reactivo		98%
	Reactivo	Tetrahidratado	ACS		
D <sub>2</sub> O	Aldrich	Cloruro de	Laboratory	Nitrato de Plata	Aldrich
	99.99%	Manganeso (II)	98%		98%
		Tetrahidratado			
Éter etílico	Analytica	Nitrato de Níquel (II)	J.T. Baker	Borohidruro de	Sigma-
	Q.P.	Hexahidratado	Ractivo ACS	Sodio	Aldrich
					98%

Acetona	Alvi	Cloruro de Zinc (II)	Sigma®	Ácido Clorhídrico	J.t. Baker
	Q.R		Anhidro		ACS 35%
			99%		
		Nitrato de	Mallinkrodt®	Hidróxido de	Macron ®
		Cobalto(II)	R.A.	Sodio	Reactivo
		Hexahidratado			ACS
				Tetrafenilborato	Aldrich
				de amonio	99%

### 3.2. Técnicas de caracterización, estudios electroquímicos y ensayos de proliferación celular

El análisis elemental se realizó con un equipo Fisons Instruments Analizer Model EA1108 usando un estándar de sulfanilamida.

La espectroscopia IR se efectuó con un espectrofotómetro Nicolet Avatar 320-FTIR en el intervalo de 400 a 4000 cm<sup>-1</sup>, las muestras fueron preparadas en pastillas de KBr de grado espectroscópico y tratados con el programa EZ OMNIC para Windows.

Los espectros de UV-visible en disolución se obtuvieron con un espectrofotómetro GENESYS UV-Vis 8453 de arreglo de diodos, en el intervalo de 190-1100 nm, las muestras se prepararon en concentración 1x10-3 M en dimetilsulfóxido, partiendo de éstas se realizan diluciones con el fin de calcular coeficientes de absortividad molar. Para el cálculo de los coeficientes su utilizaron las concentraciones cuyas absorbancias cumplen con la ley de Lambert-Beer.

Los espectros UV-visible en estado sólido se determinaron con la ayuda del espectrofotómetro marca Agilent modelo Cary 5000 UV-Vis NIR en la región de 175 a 35000 cm<sup>-1</sup>.

Los espectros de RMN se obtuvieron con el espectrómetro de RMN de 7.2T, marca Varian modelo Unity Inova. Con los accesorios: sonda broad band switchable de dos canales de radiofrecuencia (<sup>1</sup>H/<sup>19</sup>F) (<sup>31</sup>P/<sup>15</sup>N) y sonda autoswitchable de dos canales de radiofrecuencia (<sup>1</sup>H/<sup>19</sup>F) (<sup>13</sup>C/<sup>31</sup>P/<sup>15</sup>N).

Los datos cristalográficos fueron obtenidos con un difractómetro Bruker 6000 CCD con detector de área, con fuente de radiación  $K_{\alpha}$  ( $\lambda$ =0.71073Å). Las estructuras fueron resueltas y refinadas con el programa SHELXS 97-2. Los gráficos de la estructuras fueron generados utilizando los programas ORTEP 3v y Mercury 3.1 para Windows.

Las mediciones de conductividad y pH fueron realizadas con un Conductímero-pHmetro Jenway 4330 en disoluciones 1x10-3 M de los compuestos en dimetilsulfóxido a 25°C.

La susceptibilidad magnética se midió con ayuda de la balanza marca Sherwood Scientific.

Para los experimentos de Resonancia Paramagnética Electrónica se utilizó el Espectrometro Jeol JES-TE300 que está equipado con Sistema Criogénico ITC<sup>503</sup>, Oxford. Sistema de Temperatura variable DVT unit, Jeol. Los experimentos se realizaron en estado sólido y en disoluciones de DMSO.

Los experimentos de voltamperometría cíclica se llevaron a cabo con la ayuda de un potenciostato Princeton Applied Research modelo 263 y el software Power Suite para Windows. Más adelante en el capítulo se muestran detalles sobre la técnica.

### 3.3. Síntesis de la 2,9-diformil,1-10-fenantrolina

La obtención de la 2,9-diformil-1,10-fenantrolina se esquematiza en la figura 3.1.

+ 
$$2SeO_2$$
  $C_4H_8O_2$  +  $2Se^0$  +  $2Se^0$  +  $2H_2O$ 

Figura 3.1. Síntesis de la 2,9-diformil-1,10-fenantrolina. Adaptado<sup>(1)</sup> [Abushamed et al].

En un matraz de 2 bocas, se prepara una mezcla de dióxido de selenio, SeO<sub>2</sub> (2.25 g, 20 mmol), en 50 mL de dioxano y 1.5 mL de agua. La mezcla se pone a reflujo hasta disolver el SeO<sub>2</sub>. A continuación se prepara una disolución de 2,9dimetil-1,10-fenantrolina (2.10 g, 10 mmol) en 50 mL de dioxano. Esta última disolución se agrega a la primera, gota a gota (por 30 min), con agitación y reflujo constantes. Al término de la adición se deja reaccionar por 30 min más. Con la mezcla caliente, se decanta en otro matraz dejando el selenio elemental formado en el matraz de reacción. Al ir enfriando, comienza a aparecer un sólido amarillo que se filtra y se lava con éter etílico (3x30 mL). El compuesto encontrado es soluble en metanol, dimetilsulfóxido y ligeramente soluble en diclorometano y dioxano.

Rendimiento de la reacción: 92%

Análisis Elemental: fórmula molecular C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (272.25g/mol). Calculado (C:61.76, H:4.44 y N:10.28%). Encontrado (C:62.22, H:4.90 y N:10.05%).

### 3.4. Síntesis de la 2,9-di(etilaminometil)-1,10-fenantrolina "N4"

La síntesis de N4·HCl se da en varios pasos, las figuras 3.2 a 3.4 describen las reacciones efectuadas

Figura 3.2. Condensación de 2,9-biformil-1,10-fenantrolina con etilamina.

En un matraz bola se agrega una suspensión de 2,9-diformil-1,10-fenantrolina•2H<sub>2</sub>O (0.55 g, 2 mmol) en 50 mL de etanol anhidro. A esta suspensión se agrega etilamina (0.25 mL, 4.5 mmol). Se observa la disolución del aldehído. La disolución presenta un color naranja. La mezcla de reacción se pone a reflujo por 4 h.

Figura 3.3. Reducción de la imina del N4.

Al término de reflujo se deja enfriar la mezcla, presenta una coloración verdeamarillo, se agrega NaBH<sub>4</sub> en fracciones pequeñas (0.33 g, 8.8 mmol) por una hora, se deja en agitación constante por 17 h. Se evapora completamente el disolvente y se obtiene un residuo blanco-amarillo que se suspende en 50 mL de agua. Se realizan extracciones con diclorometano (3x50 mL). Las fases orgánicas se juntan y se evapora el disolvente con ayuda del rotavapor.

Figura 3.4. Obtención del clorhidrato del ligante N4.3HCl.

Una vez evaporado el disolvente se obtiene un aceite color café, se disuelve en la mínima cantidad de etanol anhidro posible (12 mL). A esta disolución se le agrega 1 mL de HCl concentrado y se agita. Comienza a precipitar un sólido que se filtra y se lava con porciones de etanol anhidro frío (3x5 mL). La purificación del compuesto se realiza mediante la técnica de recristalización con metanol y carbón activado. El compuesto sintetizado es soluble en agua, metanol y dimetilsulfóxido.

Existen distintas razones para llegar hasta la forma salina del ligante, las principales son que al formar el clorhidrato se obtiene un producto de alta pureza y que los reactivos líquidos son más difíciles de manejar y caracterizar que los sólidos.

Rendimiento de la reacción 75%

Análisis elemental. Formula molecular:  $C_{18}H_{22}N_4 \cdot 3HCl \cdot 2H_2O$  (439.8 g/mol) Calculado: (C:49.38, H:6.21 y N:12.79%). Encontrado: (C:49.42, H:6.45 y N:12.70%).

### 3.5. Síntesis de los compuestos de coordinación.

Los compuestos de coordinación fueron preparados por tres rutas sintéticas diferentes.

### I. Compuestos de Mn(II), Zn(II) y Fe(II) con N4.

El procedimiento inicia disolviendo 1mmol de MCl<sub>2</sub> en agua (10 mL), M= Mn, Fe o Zn, a continuación se prepara otra disolución de N4.3HCl (1 mmol en 10 mL en el mismo disolvente). Se mezclan las dos disoluciones y a continuación se comienza a agregar hidróxido de sodio (0.2 M) hasta conseguir un valor de pH=6. Se deja evaporar el disolvente. La purificación de los compuestos se efectúa con lavados de metanol (3x3 mL). Se obtienen dos compuestos uno de color blanco (Zn), amarillo (Fe) y naranja (Mn). Los compuestos obtenidos se recristalizan de metanol. Estos compuestos son solubles en agua, dimetilsulfóxido y ligeramente solubles en metanol y acetonitrilo.

En la siguiente ecuación se representa la reacción general de formación de los compuestos de coordinación:

La reacción con Zn también se probó en metanol obteniendo el mismo producto, en esta variante, se necesita agregar dos equivalentes de NaOH por cada equivalente de N4.3HCl antes de adicionar el ligante al metal.

En el caso del compuesto de hierro(II) una vez logrado el pH=6 se procede a agregar tetrafenilborato de amonio NH<sub>4</sub>BPh<sub>4</sub>, ya que, al parecer los aniones cloruro no logran estabilizar la red cristalina y los productos obtenidos no solidificaban por completo.

Mediante la técnica de análisis elemental se pueden proponer fórmulas moleculares. Aún no se sabe nada de la forma de cómo están enlazados los componentes del complejo metálico.

Compuesto Rer	Dandinianta	%(C, H, N) <sub>teo</sub>	0/ (C 11 N)	Fórmula	РМ
	Rendimiento		%(C, H, N) <sub>exp</sub>	Propuesta	(g/mol)
MaNIACI	040/	42 O E E 44 4	440 57 400	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>4</sub> MnCl <sub>3</sub> •2H <sub>2</sub> O	402.72
MnN4Cl 81%	01%	43.9, 5.5, 11.4	44.0, 5.7, 10.9	[MnN4Cl <sub>2</sub> ]•2H <sub>2</sub> O•HCl	492.72
FANATED	740/	60 7 6 4 7 7	60.0.6.4.7.0	C <sub>42</sub> H <sub>43</sub> N <sub>4</sub> BCl <sub>2</sub> Fe•H <sub>2</sub> O	700.00
FeN4TFB	71%	69.7, 6.1, 7.7	69.8, 6.4, 7.8	[Fe(HN4)Cl <sub>2</sub> ]BΦ <sub>4</sub> •H <sub>2</sub> O	722.93
7-140	0.00/	44 5 60 40 7	44.0.62.40.0	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>4</sub> ZnCl <sub>3</sub> •5H <sub>2</sub> O	F20 70
ZnN4CI	82%	41.5, 6.2, 10.7	41.8, 6.3, 10.8	[ZnN4Cl <sub>2</sub> ].5H <sub>2</sub> O•HCl	520.78

PM: Peso molecular. \*Los códigos de los compuestos se asignaron por el metal que contiene, el ligante y el anión que los conforma \*\*TFB: tetrafenilborato, \*\*\* $\Phi$ : C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

### II. Compuestos de Ni(II) y Cu(II) con N4.

Para sintetizar estos compuestos se realizó un procedimiento diferente. Lo primero es disolver N4.3HCl (1 mmol en 10 mL) en agua y neutralizarlos con 3 mmol de NaOH. A esta disolución se le realizan extracciones con diclorometano (3x15 mL). A la fase orgánica se le evapora el disolvente y el aceite café obtenido se disuelve en 20mL de acetonitrilo. A continuación se prepara otra disolución de 1 mmol de la sal metálica en 20 mL de acetonitrilo. Al agregar la disolución del

ligante a la del metal comienzan a precipitar sólidos verdes de diferente tonalidad tanto para Ni como para Cu. Estos productos se filtran, se lavan con acetonitrilo frío (3X5 mL) y se secan al vacío. Estos productos son solubles en metanol, etanol agua, dimetilsulfóxido y ligeramente solubles en acetona y acetonitrilo.

Se observa que para este procedimiento los rendimientos son inferiores que para Fe, Zn y Mn. La razón por la que se realizó la modificación de la síntesis fue que en las condiciones de trabajo estos metales son muy vulnerables al cambio de pH formándose los hidróxidos correspondientes evitando la formación de los compuestos deseados.

Compuesto Rendimiento	Dondimiento	0/ (C N II)	0/ (C N II)	Fórmula	РМ
	%(C, N, H) <sub>teo</sub>	%(C, N, H) <sub>exp</sub>	Propuesta	(g/mol)	
NiN4NO <sub>3</sub> 64%	40.4 5.4 40.4	40.4.4.6.46.4	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> Ni•2H <sub>2</sub> O	E40.40	
	04 %	42.1, 5.1, 16.4	42.4, 4.6, 16.1	[NiN4(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ](NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	513.12
CUNANO	F00/	42.2.4.0.46.4	42.7.4.5.46.0	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> Cu•H <sub>2</sub> O	400.06
CuN4NO₃ 50%	50%	43.2, 4.8, 16.4	43.7, 4.5, 16.8	[CuN4(H <sub>2</sub> O)](NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	499.96

PM: Peso Molecular

### III. Compuestos de Co(II) con N4.

Con el compuesto de CoN4NO<sub>3</sub> fue con el que se comenzó a trabajar la síntesis de los compuestos metálicos. De ésta síntesis se obtuvieron dos compuestos diferentes.

Para este metal se realizaron los dos tipos de síntesis. Con un procedimiento análogo al utilizado con Zn, con la única diferencia que se utilizó nitrato de

cobalto(II) en lugar de cloruro de cobalto(II), se obtuvo un producto naranja. La desventaja de esta síntesis fue el bajo rendimiento obtenido, sin embargo se obtuvieron cristales útiles para difracción de rayos X. A este compuesto no se le realizó caracterización adicional.

A la forma de síntesis análoga a la de NiN4NO<sub>3</sub> se le agregó un paso más que fue la adición de NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> ya que los nitratos no permitieron obtener productos estables. De esta síntesis se obtiene un producto azul. Por el cambio de color se sugiere que tiene una estructura de coordinación diferente al compuesto CoN4NO<sub>3</sub>.

Este compuesto es soluble en agua y dimetilsulfóxido, ligeramente soluble en metanol y acetonitrilo.

Compuesto	Rendimiento	%(C, N, H) <sub>teo</sub>	%(C, N, H) <sub>exp</sub>	Fórmula	Peso
				Propuesta	Molecular
					(g/mol)
CoN4PF <sub>6</sub>	86%	32.6, 3.14, 8.7	32.5, 2.9,	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> CoP <sub>2</sub> F <sub>12</sub> •H <sub>2</sub> O	661.27
			9.04	[CoN4](PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub> •H <sub>2</sub> O	
CoN4NO <sub>3</sub>	>10%	44.37, 4.75,	44.37, 4.75,	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> CoCl <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	487.24
		14.37	14.37	[CoHN4Cl2]NO <sub>3</sub>	

### 3.6 Estudios electroquímicos.

### Preparación de la muestra.

Lo primero es preparar una disolución 0.1 M de electrolito soporte en dimetilsulfóxido anhidro; en este caso el electrolito es el hexafluorofosfato de

tetrabutilamonio (TBAPF<sub>6</sub>), con esta misma disolución se crea otra 1x10-3 M del analíto.

En el esquema de la figura 3.5 presenta un diagrama de la celda electroquímica con la que se realizaron las voltamperometrías de los compuestos sintetizados.

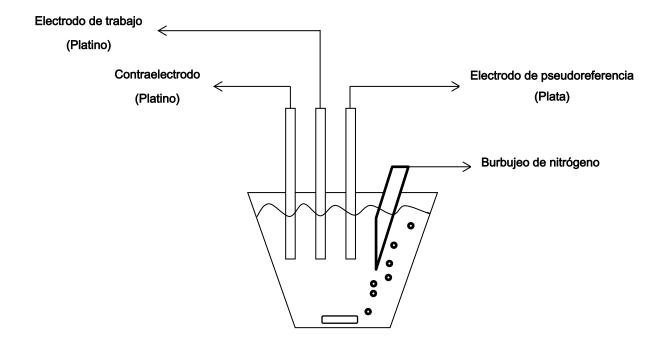


Figura 3.5. Esquema de la celda electroquímica.

### Voltamperometría cíclica.

La disolución del compuesto se coloca en la celda y se burbujea  $N_2$  por primera vez por 10 minutos, más  $N_2$  es burbujeado entre cada medición por el tiempo en que se prepara el equipo para una nueva medida. Una vez terminado el burbujeo se realizan las pruebas para determinar la ventana de potencial en donde se

llevan a cabo los procesos redox. Después se mide la resistencia de la disolución para compensar la caída óhmica. En el intervalo de potencial fijado se realiza el barrido catódico o anódico (para los compuestos revisados en este trabajo los experimentos se ven de la misma forma en los dos tipos de barrido) a una velocidad de 100 mV/s. Terminado el experimento se añade el ferroceno necesario para formar una solución 0.001 M de esta sustancia, se realiza una voltamperometría con el fin de determinar el potencial de media onda del ferroceno y referenciar los potenciales obtenidos con el sistema ferrocinio-ferroceno Fc+/Fc.

En cuanto al uso del software, en el programa Power Suite se utiliza la herramienta Power CV, ahí se escoge la opción "CV Two Vertex", se asigna un nombre al experimento, se asignan algunos parámetros como los valores de potencial inicial  $E_i$ , potencial final  $E_f$  y los potenciales de inversión  $E_{\lambda 1}$  y  $E_{\lambda 2}$ , la velocidad de barrido v medida en mV/s y los valores que tienen relación con la compensación de la caída óhmica; el intervalo de corriente  $I_{max}$  y la resistividad del sistema R.

Los otros parámetros del programa permanecen inalterados. Para comenzar con el experimento, las opciones "equilibration" y "purge" no son necesarias por lo que permanecen inactivas.

Dependiendo del compuesto y del experimento en curso, se escogen diferentes valores de  $E_{\lambda 1}$ ,  $E_{\lambda 2}$ ,  $E_f$  y  $E_i$ , los dos últimos siendo iguales a  $E_0$  (potencial de circuito abierto).

### 3.7. Ensayos de proliferación celular en cultivos de Entamoeba histolytica.

### Mantenimiento del cultivo.

Se mantiene un cultivo axénico de trofozoitos de *Entamoeba histolytica* de la cepa HM1:IMSS en medio TYIS-33 suplementado con 10% de suero bovino fetal, 3% de vitaminas Diamond y 0.1% de antibiótico. Se siembran 1X10<sup>5</sup> trofozoitos en tubos de 3 mL con medio TYIS-33 suplementado y se agraga suficiente compuesto para obtener concentraciones finales de 1000, 100, 10, 1 y 0.1 μΜ.

### Ensayos de proliferación.

La proliferación amibiana se analiza empleando el método de exclusión vital con el marcador azul tripano. Se toman 100  $\mu$ L, cada 24 horas durante 72 horas, de cada uno de los tubos y se añade 1  $\mu$ L de marcador. Se incuban las muestras a temperatura ambiente durante 5 min y se realiza el conteo de células viables en un hematocitómetro.

## Sección 4 Resultados y Discusión

"Apoyando y practicando buenos principios nunca llegaremos a resultados incorrectos"

Andrew Johnson

### **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

En esta sección se presentan los resultados de síntesis, caracterización estructural, estudio voltamperométrico y ensayos de proliferación celular.

La síntesis del ligante y los compuestos de coordinación se analiza con ayuda de la espectroscopia de infrarrojo y, los que son adecuados para ello, por resonancia magnética nuclear (**N4** y ZnN4Cl).

Los resultados de la caracterización estructural, realizada con diferentes técnicas de análisis (espectroscopia electrónica, conductividad, resonancia paramagnética electrónica, entre otras), son presentados y discutidos con el fin de describir la estereoquímica y algunas otras propiedades estructurales de los compuestos de coordinación. En los casos que es posible, se comparan los datos, que arrojan las distintas técnicas, para el ligante con los obtenidos para los compuestos de coordinación con el objeto de saber cómo cambian las propiedades del **N4** al formar los compuestos de coordinación.

Después, con la ayuda de la voltamperometría cíclica, se describe el comportamiento electroquímico de los compuestos, es decir, se asignan las reacciones a los procesos redox observados y se calculan los potenciales de media onda de dichas reacciones.

Mediante los ensayos de proliferación celular, se evalúa la actividad amebicida de los compuestos contra el parásito *Entamoeba histolytica*. Los resultados obtenidos se presentan en forma de concentraciones inhibitorias medias que son comparadas con los metronidazol, sustancia cuya actividad ya ha sido probada y es el fármaco utilizado en el tratamiento de la amibiasis, enfermedad causada por este parásito.

Como punto final se busca una relación del potencial de media onda de los compuestos con sus concentraciones inhibitorias medias, esto, con el fin de establecer las bases de un posible mecanismo de acción fundamentado en procesos celulares que involucran reacciones de óxido-reducción.

### 4.1. Síntesis y caracterización de ligante 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina

La síntesis del ligante **N4** inicia con la oxidación de la neocuproína mediante dióxido de selenio, los productos de la reacción son la 2,9-biformil-1,10-fenantrolina y selenio elemental.

$$+ 2SeO_2 \xrightarrow{C_4H_8O_2} + 2Se^0 + 2H_2O$$

Figura 4.1. Oxidación de la neocuproína.

Los espectros de infrarrojo ayudan a establecer la presencia de grupos funcionales orgánicos y establecer sus vibraciones características. (31) Con la ayuda de éstas señales se puede seguir el curso de la reacción de obtención del ligante.

En la figura 4.2 se presenta el espectro de la neocuproína. Las señales representativas de este compuesto son las que aparecen entre 1590 y 1670 cm<sup>-1</sup>, asignadas a la vibración de los enlaces C=C y C=N. Otras señales características son 1494, 2919 y 2954 cm<sup>-1</sup> que están asociadas con la vibración de un enlace C-H alifático.

El espectro de la figura 4.3 es el obtenido para la 2,9-diformil-1,10-fenantrolina. Se observa la desaparición de las señales de la vibración de C-H alifático y la aparición de dos señales características de la vibración C=O de un aldehído, una muy intensa en 1702 cm<sup>-1</sup> y una pequeña en 2854 cm<sup>-1</sup>.

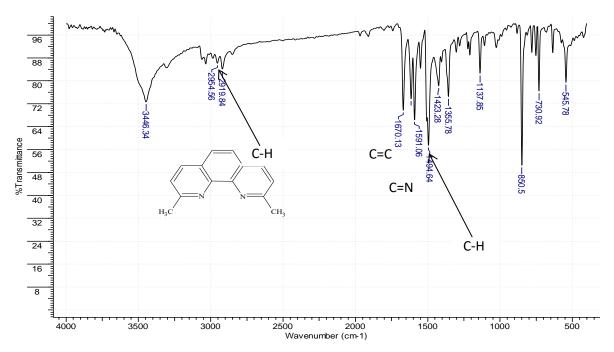


Figura 4.2. Espectro IR de la Neocuproína.

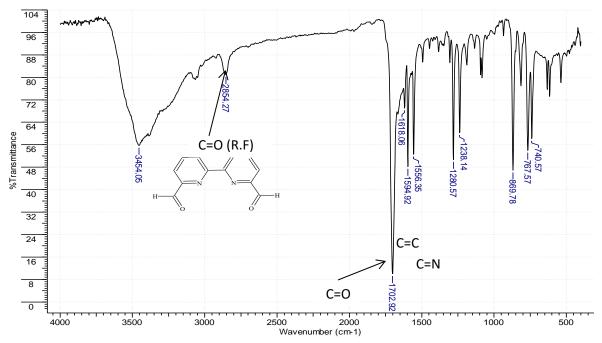


Figura 4.3. Espectro IR de la 2,9-biformil-1,10-fenantolina.

El análisis elemental para la 2,9-biformil-1,10-fenantrolina se presentó en la sección 2.5. No se realizó caracterización adicional debido a que sólo es un intermediario. Su caracterización está ampliamente reportada en la literatura. (1-3)7

Las dos siguientes reacciones son una condensación del dialdehído con etilamina (figura 4.4a) y una reducción con borohidruro de sodio (figura 4.4b).

Figura 4.4. Esquema de obtención del ligante N4 y el clorhidrato de N4 (N4.3HCl).

Los intermediarios de éstas reacciones no se caracterizaron debido a que en la primera reacción no se aisló la imina y en la segunda el **N4** es un aceite. Se optó por formar el clorhidrato N4.3HCl (figura 4.4c), que es un sólido más fácil de caracterizar.

Se propone una estructura como la descrita en la figura 4.4c para el producto final (N4.3HCl) porque el análisis elemental (sección 2.6) sugiere que el compuesto está conformado por la molécula **N4**, tres moléculas de HCl y dos moléculas de agua.

En la siguiente figura se muestra el espectro IR del compuesto N4.3HCl.

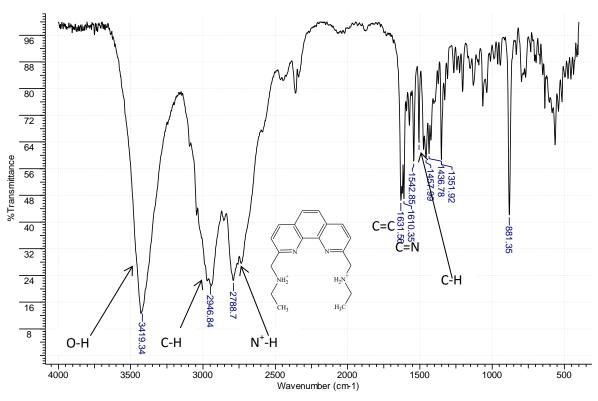


Figura 4.5. Espectro IR de trihidrocloruro de 2,9-di(etilamino(metil))-1,10-fenantrolina (N4.3HCl)

La desaparición de la señal correspondiente a la vibración del enlace C=O y la aparición de diversas señales, entre ellas, las correspondientes a la vibración C-H alifáticas (1475 y 2946 cm<sup>-1</sup>) y la vibración N+-H<sup>(32)</sup> (2788 cm<sup>-1</sup>) confirman la

formación del clorhidrato del **N4**. La señal de la vibración N-H de aminas primarias aparece entre 3300-3500 cm<sup>-1(31)</sup>, en esa región también aparecen las señales de la vibraciones del enlace O-H por lo que la señal en 3419 cm<sup>-1</sup> es una combinación de ambas vibraciones. El enlace O-H procede de la hidratación del N4.3HCl o del KBr utilizado en la preparación de la muestra.

Como parte de su caracterización, el compuesto N4.3HCl fue sometido a RMN de carbono 13 (RMN-¹³C) y de protón (RMN-¹H).

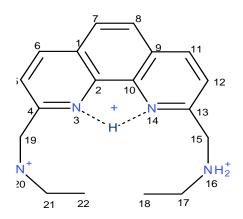


Figura 4.6. Estructura del compuesto H<sub>3</sub>N4<sup>3+</sup>

La estructura de la figura 4.6 corresponde al **N4** protonado, es una molécula simétrica, por esto, sólo se observarán la mitad de las señales. La molécula está formada por 18 átomos de carbono, 24 de hidrógeno y 4 de nitrógeno. Para un mejor análisis se numeraron los átomos de carbono y nitrógeno

En la figura 4.7 se muestra el espectro de carbono 13 (RMN-13C). Este espectro consta de 9 señales, tres de ellas en la zona de los carbonos alifáticos y las restantes en la zona de los carbonos aromáticos.

Señales en la zona de los carbonos alifáticos.

Con este experimento podemos asignar algunas señales y hacer algunas hipótesis sobre las demás.

C18 y C22: La señal a más bajo campo, ubicada en 10.63 ppm está asociada con los únicos CH<sub>3</sub> presentes en la molécula.

Las otras dos señales en la zona alifática tienen que ser de los cuatro átomos de carbono de los CH<sub>2</sub>, estas señales se pueden asignar debido a que están ambientes químicos diferentes.

C17 y C21: la señal en 43.05 ppm se asigna al metileno unido al metilo y al N alifático

C15 y 19: la señal en 59.09 ppm pertenece al metileno que se encuentra entre el N alifático y el anillo de fenantrolina, siendo este carbono el más desprotegido de los alifáticos.

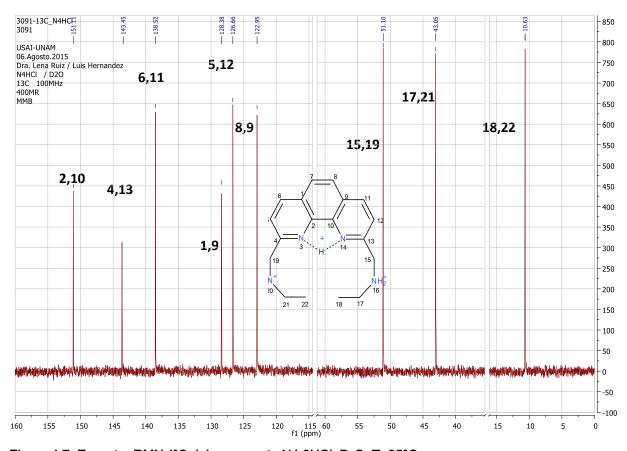


Figura 4.7. Espectro RMN-13C del compuesto N4.3HCl. D<sub>2</sub>O, T=25°C

Señales en las parte de los carbonos aromáticos.

De las seis señales en la parte aromática, hay tres con una intensidad menor, por ello, se asignan a carbonos cuaternarios y las tres señales restantes se asocian a los CH aromáticos.

C4 y C13: de los tres carbonos cuaternarios, la señal a campo más alto, en 151.10 ppm, se asigna a los carbonos unidos al N aromático y a la cadena alifática.

C2 y C10: la señal en 143.63 ppm será asociada al carbono que ésta al otro lado del N aromático.

C1 y C9: el último carbono cuaternario es el que está unido a dos carbonos aromáticos y se encuentra en 128.38 ppm.

C6 y C11: en cuanto a los CH aromáticos se puede hacer la hipótesis de que el que se encuentra más desprotegido, a 138.52 ppm, se asigna al que está en posición *para* al N aromático.

Las dos señales estantes son más complicadas de asignar y para ello se utilizarán los experimentos RMN-1H, COSY y HSQC.

La figura 4.8 corresponde al espectro de protón (RMN-1H) y la figura 4.9 corresponde al espectro ampliado, se han hecho algunos cortes en el eje del desplazamiento químico con el objeto de observar mejor las señales.

Hay 6 señales, 3 en la parte aromática y 3 en la alifática. En este experimento tenemos más elementos para hacer la asignación, aunado al desplazamiento químico están la multiplicidad y la integración de las señales.

Debido a que los espectros fueron obtenidos en disolución de D<sub>2</sub>O las señales de los protones unidos a los átomos de nitrógeno no se observan porque son intercambiados por átomos de deuterio.

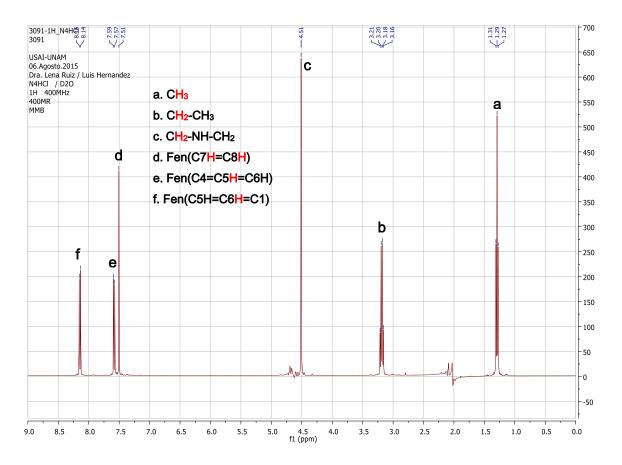


Figura 4.8. Espectro completo RMN-H de la molécula N4.3HCl. D<sub>2</sub>O, T=25°C

Señales en la parte de los protones alifáticos

**a.** La señal que se encuentra en la zona de los protones unidos a un carbono alifático, alrededor de 1.29 ppm, es un triplete por lo que tiene dos protones vecinos e integra para 3H, por lo anterior se asigna a los protones de un CH<sub>3</sub> (C18 y C22).

**b.** La señal alrededor de 3.19 ppm también se encuentra en la zona alifática y es un cuadruplete (tiene 3H vecinos) e integra para 2H, entonces esta señal se asigna a los protones unidos a los metilenos C17 y C21.

c. La última señal en la parte alifática está en 4.51 ppm, al ser un singulete e integrar para 2H se asigna al metileno entre la cadena alifática y el anillo aromático.

## Señales en la parte de los protones aromáticos

**d.** En 7.50 ppm hay una señal singulete que integra para 1H, es debida al protón que está unido a C8; y como C7 es idéntico, el acoplamiento no se aprecia.

Las otras señales son dobletes que integran para 1H. La que se encuentra a un desplazamiento químico mayor, es la debida a los protones que están en posición *para* al N fenantrolínico.

- e. La señal en 8.14 ppm es asignada a los protones unidos a C6 y C11.
- f. La señal en 7.58 ppm a los protones de C5 y C12.

Las asignaciones e y f se tratarán de confirmar con los experimentos en dos dimensiones (COSY y HSQC).

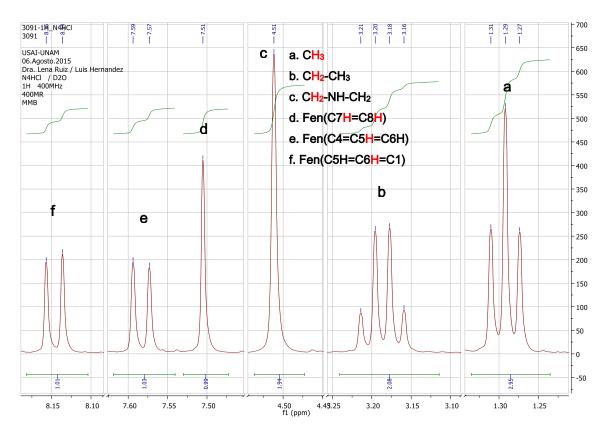


Figura 4.9. Espectro RMN-1H amplificado del compuesto N4.3HCl. D<sub>2</sub>O, T=25°C

Con los experimentos de dos dimensiones podemos confirmar las asignaciones analizadas anteriormente, además realizar las asignaciones faltantes, también se observará, si es que existen, interacciones de segundo orden.

El experimento COSY, figura 4.10, muestra las interacciones entre los protones de carbonos vecinos.

Se observa que existen dos interacciones, la primera se da entre protones de carbonos alifáticos, estás señales encontradas en 1.29 y 3.19 ppm respectivamente muestran el acoplamiento entre los protones de los metilos (C18 y C22) con los metilenos (C17 y C20), es decir presentan el acoplamiento entre la parte final de las cadenas alifáticas (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). El segundo acoplamiento apreciable se da entre carbonos aromáticos vecinos, siendo las señales correspondientes las que están en 7.58 y 8.14 ppm, esto confirma la asignación de

que estas señales corresponden a los CH aromáticos C6, C11 y C5 y C12, en el espectro de la figura 3.9 las dos señales descritas presentan un ligero inclinamiento, lo que da indicio de un acoplamiento entre estos protones.

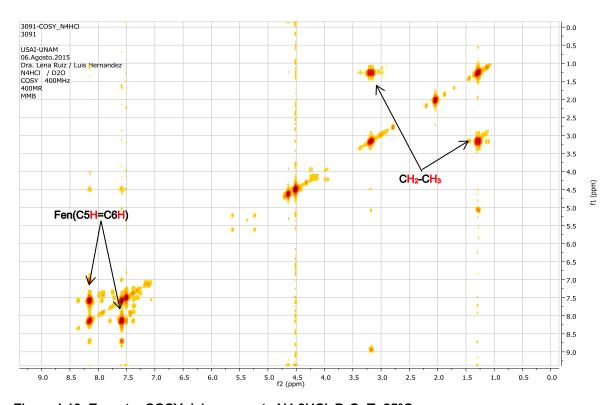


Figura 4.10. Espectro COSY del compuesto N4.3HCl. D₂O, T=25°C

Para asignar las señales restantes del espectro de carbono se puede utilizar el espectro HSQC, figura 4.11. En el espectro de carbono hay dos señales que están en 122.95 y 126.66 ppm, según el espectro HSQC estos carbonos tienen un acoplamiento con los protones que están en 7.50 y 7.58 ppm respectivamente. En el espectro RMN-1H se observa que estás dos señales tienen una multiplicidad singulete y doblete respectivamente. Con esta información podemos asociar la señal de 122.95 ppm a C7 y C8 ya que, aunque el protón unido directamente a él tiene un H vecino, este es exactamente idéntico y en el espectro RMN-1H presentará una multiplicidad singulete. En el caso de la señal en 126.66 ppm, al tener un acoplamiento a un protón que presenta una multiplicidad doblete en su

señal tiene que pertenecer a los carbonos C5 y C12. Una vez descritos los espectros de RMN del N4.3HCl, la información obtenida se reporta resumida en las tablas 4.1 y 4.2.

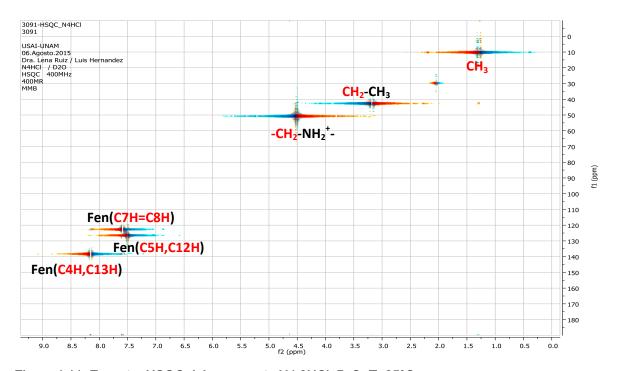


Figura 4.11. Espectro HSQC del compuesto N4.3HCl. D<sub>2</sub>O, T=25°C

Tabla 4.1. Asignación de las señales del espectro RMN-13C.

δ(ppm)	Asignación	δ(ppm)	Asignación	δ(ppm)	Asignación
10.63	C18 y C22	122.95	C7 y C8	138.52	C6 y C11
43.05	C17 y C21	126.66	C5 y C12	143.45	C4 y C13
51.10	C15 y C19	128.38	C1 y C9	151.11	C2 y C10

Tabla 4.2. Asignación de las señales del espectro RMN-1H

Señal	δ(ppm)	Integración	Multiplicidad	Asignación
а	1.29	3H	Triplete	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Phen
b	3.19	2H	Cuadruplete	CH <sub>3</sub> -C <b>H</b> <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Phen
С	4.51	2H	Singulete	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> -C <b>H</b> <sub>2</sub> -Phen
d	7.50	1H	Singulete	Phen (C8H=C9H)
е	7.58	1H	Doblete	Phen (-C4=C5 <b>H</b> =C6H-)
f	8.14	1H	Doblete	Phen (-C5H=C6 <b>H</b> =C1-)

En secciones posteriores se describirán las pruebas de conductividad y espectroscopia de absorción electrónica en la región UV-visible del **N4** que culminan su caracterización estructural.

## 4.2. Síntesis y caracterización de los compuestos de coordinación M-N4.

Como se mencionó en la parte experimental, se utilizaron distintos procedimientos de síntesis para obtener los compuestos metálicos. En esta sección se describirán los utilizados para la formación de los compuestos CoNPF<sub>6</sub> y ZnN4Cl así como su caracterización por espectroscopia IR y, para el compuesto de ZnN4Cl por RMN.

En la siguiente ecuación se describe el procedimiento de síntesis del compuesto [CoN4][PF<sub>6</sub>]<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O abreviado como CoN4PF<sub>6</sub>:

$$Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O + N4 + 2NH_4 \xrightarrow{\text{TMeCN}} [CoN4][PF_6]_2 \cdot H_2O + 2NH_4NO_3 + 5H_2O$$

Esta ecuación no da información del enlace Co-N4. Se espera que los espectros IR de los compuestos de coordinación estén formados por las señales del N4 y algunas señales más (por ejemplo si los enlaces del contraion son activos en IR). Sin embargo las señales del ligante deberán aparecer desplazadas por la presencia del centro metálico. En la figura 4.12 está el espectro del compuesto CoN4PF<sub>6</sub>.

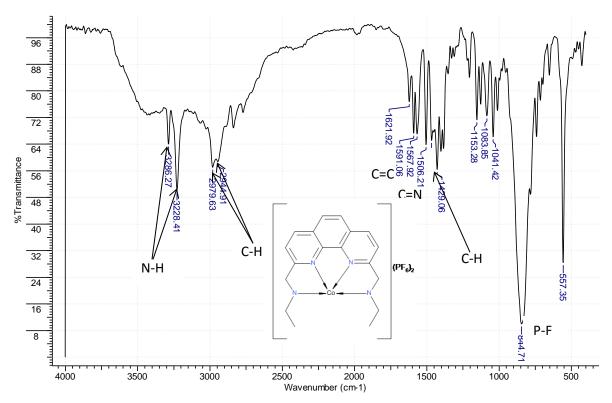


Figura 4.12. Espectro IR del compuesto CoN4PF<sub>6</sub>.

Las señales asociadas con la vibración el enlace N+-H no están presentes pues al formar el enlace de coordinación, el nitrógeno ha de tener el par libre disponible, este par libre estaba formando el enlace N+-H. Son visibles las señales de la vibración N-H en 3228 y 3286 cm-¹ pero dichas señales no se pueden comparar con las del ligante pues no son visibles en su espectro IR (figura 3.5). Las señales que son comparables son las de tensión del enlace C-H alifático; para el ligante aparecen en 2946cm-¹ y, en el compuesto CoN4PF6 hay dos una en 2944 cm-¹ y otra en 2979 cm-¹, eso indica que esta tensión no se ve afectada por el enlace de coordinación, sin embargo es sólo una hipótesis pues la esta señal en el ligante es muy intensa y dificulta el análisis. Las señales directamente involucradas en el proceso de coordinación son las correspondientes a la vibración del enlace C=N, estas señales son difíciles de ubicar porque están en la misma región que las señales de la vibración C=C (1500-1650cm-¹)(31). Por ello, se analizan todas las señales que aparecen en esta región. Para el compuesto de coordinación hay

señales en 1506, 1567, 1591 y 1621 cm<sup>-1</sup>, en el caso de ligante estas señales aparecen en 1506, 1571, 1610 y 1621 cm<sup>-1</sup>. Dos de las señales no presentan cambio, una de ellas presenta un cambio de 4cm<sup>-1</sup> y otra que presenta un desplazamiento considerable de 19cm<sup>-1</sup>.

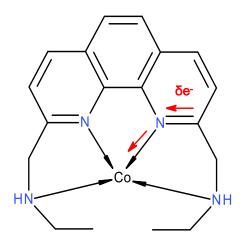


Figura 3.13. Movimiento de densidad electrónica en CoN4PF<sub>6</sub>.

Se puede asumir que esta señal pertenece al estiramiento del enlace C=N y que se necesita mayor fuerza para hacer vibrar este enlace en el ligante libre que en el compuesto de coordinación. Esta disminución en el orden de enlace se explica porque el enlace Co-N extrae densidad electrónica (δe-) del enlace C=N disminuyendo la fuerza del enlace. Esta situación se describe en la figura 3.13.

Por último, la señal en 1844 cm<sup>-1</sup> pertenece a la tensión P-F<sup>(33)</sup> de anión del compuesto de coordinación.

En la siguiente ecuación se muestra el proceso de síntesis del compuesto [ZnHN4Cl<sub>2</sub>]Cl·5H<sub>2</sub>O (ZnN4Cl):

$$ZnCl_2 \cdot 6H_2O + H_3N4Cl_3 + 2NaOH \rightarrow [ZnHN4Cl_2]Cl \cdot 5H_2O + 2NaCl + 3H_2O$$

$$disolvente: H_2O, T = 20^{\circ}C$$

En esta síntesis se utilizó N4.3HCl y se adicionó una base (NaOH) para liberar la amina *in situ* y el disolvente utilizado fue agua.

El comienzo de la caracterización del compuesto ZnN4Cl fue realizado con el espectro IR que se muestra en la figura 4.14.

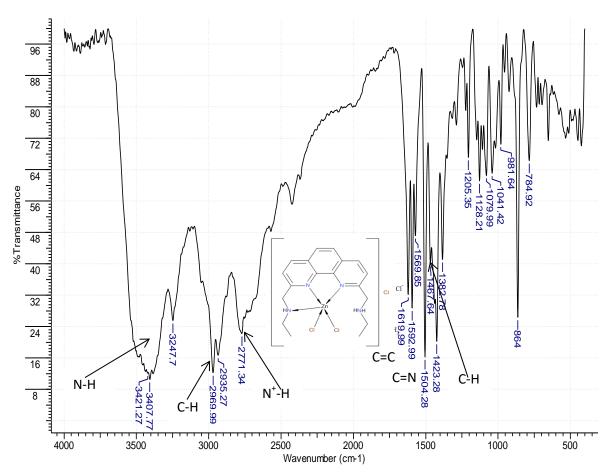


Figura 4.14. Espectro IR del compuesto ZnN4Cl.

Las señales de N+-H están presentes. Sólo es visible una señal asignada a la vibración N-H en 3247 cm<sup>-1</sup>, esta señal no se puede comparar con la respectiva en el ligante, pues en N4.3HCl no son visibles pero es comparable con las señales del compuesto CoN4PF<sub>6</sub>. La señal N-H en ZnN4Cl se encuentra en la región media de las dos señales atribuidas a la vibración N-H en CoN4PF<sub>6</sub>. Por ahora solo se puede indicar que la energía de la vibración N-H es diferente en los compuestos de Co y Zn.

Las señales de tensión del enlace C-H alifático, aparecen en 2946 cm-1 para el ligante y en el compuesto ZnN4Cl hay dos una en 2935 cm-1 y otra en 2969 cm-1, por tanto esta tensión se ve modificada por la formación del enlace de coordinación. Las señales del enlace C=N, aparecen en 1504, 1569, 1592 y 1619 cm-1 para el compuesto de coordinación y para el ligante en 1506, 1571, 1610 y 1621 cm-1. Otra señal que presenta un cambio considerable es la de 1592c m-1. Las similitudes son grandes en cuanto a los desplazamientos de las señales para los dos compuestos de coordinación analizados. Sin embargo, la presencia de la señal N+-H hace suponer que la coordinación se realizó de una forma diferente en ZnN4Cl.

En la tabla 4.3 se presentan los valores de las absorciones de los compuestos de coordinación y del ligante, éstas pueden ayudar a verificar que se llevó a cabo la formación del enlace de coordinación del centro metálico al ligante. Los espectros de los compuestos metálicos no presentados en esta sección, se encuentran en el anexo 1.

Tabla 4.3. Señales en el espectro IR del ligante N4 y sus compuestos de coordinación.

Compuesto →	NA SHOL	Manuaci	FONATED	CONADE	NENIANO	CUNIANO	7=N4Cl
Vibración ↓	N4.3HCI	MnN4CI	FeN4TFB	CoN4PF <sub>6</sub>	NiN4NO₃	CuN4NO₃	ZnN4Cl
	1621	1621	1620	1621	1623	1623	1619
C-C C-N	1610	1591		1591	1596	1592	1592
C=C, C=N	1571	1565	1579	1567	1573	1581	1569
	1506	1506	1504	1506	1504	1506	1504
	2788	2792					2771
-NH₂⁺ N-H		3253		3228	3270	3207	3247
			3218	3286	3299		
		2977	2980	2979	2971	2973	2969
C-Halifático	2946	2939		2944		2937	2935
	1475	1454	1475	1467	1467	1467	1467
Otras			736, 765	844	1384-1390	1384	
Ollas			(BPh <sub>4</sub> )	(PF <sub>6</sub> )	(NO <sub>3</sub> )	(NO <sub>3</sub> )	

<sup>\*</sup>Los valores de frecuencia de vibración están reportados en cm-1

De la posición de las señales, podemos inferir que el enlace de coordinación se formó. Las señales en los espectros de los compuestos de coordinación están desplazadas a menores números de onda, respecto a las del ligante libre.

Como se mostró en la figura 4.13, la presencia del metal afecta el modo de vibración de los enlaces, en el caso de la vibración atribuida al enlace C=N, disminuyendo la energía involucrada. Las vibraciones C-H son poco afectadas, las señales con mayor cambio son las que corresponden a las vibraciones N-H y C=N. Desafortunadamente, como ya se había mencionado, las señales procedentes de la vibración N-H no son visibles en el espectro del N4, lo que dificulta el análisis de la modificación de dicho enlace por la presencia del metal, pero se puede observar es que si se ven cambios por las variaciones en esta señal para los distintos compuestos de coordinación.

Otro aspecto a resaltar es que en los compuestos de Zn, Mn aparecen señales pertenecientes a las aminas protonadas, esto sugiere la posibilidad de que los compuestos no se enlazaron por todos los átomos de nitrógeno.

En el compuesto NiN4NO<sub>3</sub> hay una señal doble en 1384 y 1390cm<sup>-1</sup>, asignada a la vibración N-O de los nitratos aniónicos<sup>(33)</sup>.

Los resultados de la espectroscopia IR indican que los metales se enlazan de diferente forma al **N4**, esto debe a muchos factores, uno muy importante es la ruta sintética empleada en la formación de los compuestos de coordinación, que en este trabajo fue de tres formas diferentes (sección 2.5).

Siguiendo con la caracterización del compuesto ZnN4Cl, se realizaron estudios de RMN en una y dos dimensiones.

Debido a que el Zn(II) es un metal con configuración electrónica d¹o, forma compuestos diamagnéticos que pueden ser analizados con RMN. Comparando los resultados con los obtenidos para el ligante libre y el compuesto de coordinación es posible observar cambios en la estructura química del ligante por la adición del metal.

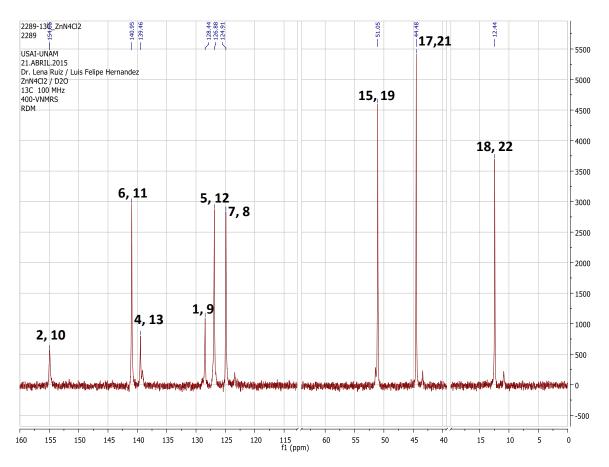


Figura 4.15. Espectro RMN-13C del compuesto ZnN4Cl. D<sub>2</sub>O, T=25°C

Debido a que ya fue realizada la asignación de las señales para el ligante libre, solo se analizarán los cambios en los espectros, éstos deberían contener modificaciones en los desplazamientos químicos, cambios en la multiplicidad de las señales y aparición de nuevas señales (por pérdida de la simetría con la formación del enlace de coordinación). Si existen, dichas modificaciones darán

información sobre los cambios estructurales en el ligante que son inducidos por el enlace del centro metálico.

Primero se discuten los cambios en los desplazamientos químicos de las señales en el espectro RMN-13C de la figura 4.15.

En la tabla 4.4 se resumen los desplazamientos químicos de NH4.HCl y el ZnN4Cl.

La mayoría de las señales presentan desplazamientos de entre 1 y 4 ppm. La mayor diferencia se da en los carbonos  $\alpha$  al N aromático; C2,C10 ( $\Delta\delta$  = 3.8 ppm) y C4,C13 ( $\Delta\delta$  = 2.5 ppm).

Con el fin de poder examinar detalladamente las señales del espectro RMN- $^{1}$ H se ampliaron las zonas de interés en la figura 4.16. En la tabla 4.5 se presentan los desplazamientos químicos tanto del N4.3HCl como para el ZnN4Cl. Los desplazamientos de las señales ( $\Delta\delta$ ) tienen valores entre 0.02 y 0.2 ppm.

Tabla 4.4. Desplazamientos químicos (δ) de N4.3HCl y ZnN4Cl.

No. de C	N4.3HCl δ(ppm)	ZnN4Cl δ(ppm)
18,22	10.63	12.44
17,21	43.05	44.48
15,19	51.10	51.05
7,8	122.95	124.91
5,12	126.66	126.88
1,9	128.38	128.44
6,11	138.52	140.95
4,13	143.45	139.46
2,10	151.11	154.93

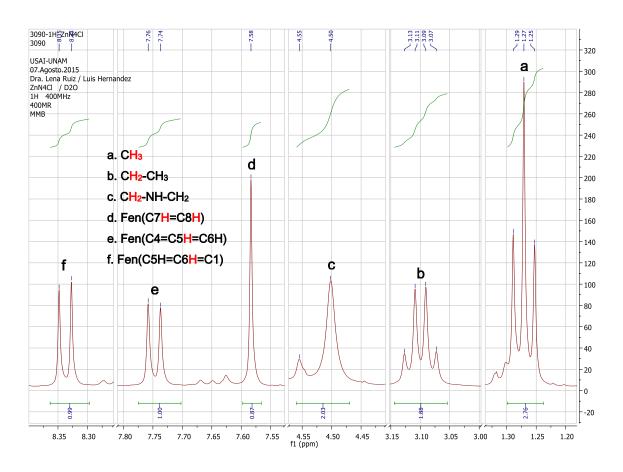


Figura 4.16. Espectro RMN-1H ampliado del compuesto ZnN4Cl. D<sub>2</sub>O, T=25°C

Tabla 4.5. Desplazamientos químicos δ en RMN-1H, de N4.3HCl y ZnN4Cl.

Asignación	N4.3HCl δ(ppm)	ZnN4Clδ(ppm)
CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Phen	1.29	1.27
CH <sub>3</sub> -C <b>H</b> <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Phen	3.19	3.10
CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> -C <b>H</b> <sub>2</sub> -Phen	4.51	4.50
Phen (C7H=C8H)	7.50	7.58
Phen (-C4=C5 <b>H</b> =C6H-)	7.58	7.75
Phen (-C5H=C6 <b>H</b> =C1-)	8.14	8.34

Los cambios mayores en los desplazamientos químicos se producen en la parte aromática de la molécula; C5H,C12H ( $\Delta\delta$  = 0.17 ppm) y C6H,C11( $\Delta\delta$  = 0.2 ppm).

Las observaciones realizadas por RMN-¹³C y RMN-¹H sugieren que, en solución de DMSO deuterado, el Zn(II) se mantiene enlazado sólo por los nitrógenos aromáticos.

Otra diferencia importante se da en la señal alrededor de 4.5ppm que pertenece al protón unido al carbono α a la fenantrolina y al N alifático. La intensidad de dicha señal disminuye y también se ensancha. Estos cambios son atribuidos a una interacción dinámica. El fenómeno descrito anteriormente es coherente con la forma de la señal observada y se representa en la figura 4.17.

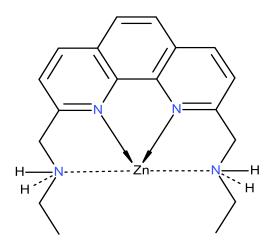


Figura 4.17. En disolución de DMSO-d, la parte aromática del N4 permanece enlazada mientras que la parte alifática se mantiene en un proceso dinámico. Hay que recordar que los H unidos al N en realidad son átomos de deuterio.

Al tener libre giro, la parte alifática produce una interacción N-Zn que está formándose y rompiéndose, este movimiento provoca que, por instantes, se produzcan protones diasterotópicos y en el instante siguiente se vuelvan idénticos.

Para el compuesto ZnN4Cl, también se realizaron los experimentos en dos dimensiones, los espectros COSY y HSQC se muestran en las figuras 3.18 y 3.19.

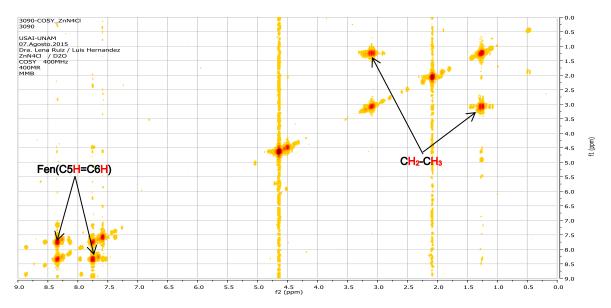


Figura 4.18. Espectro COSY del compuesto ZnN4Cl. D<sub>2</sub>O, T=25°C

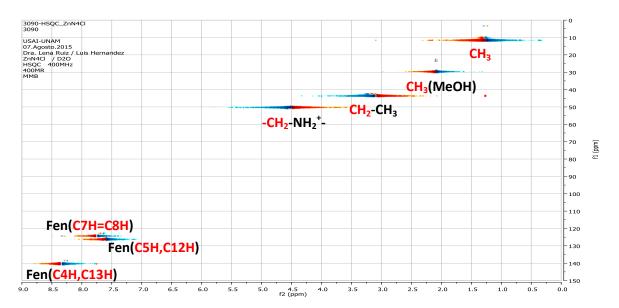


Figura 4.19. Espectro HSQC del compuesto ZnN4Cl. D<sub>2</sub>O, T=25°C

En la señal en 4.50ppm, los experimentos COSY muestran diferencias. En el ligante libre se nota una sola señal centrada mientras que en el del compuesto de coordinación se nota un ligero desdoblamiento producto del proceso dinámico descrito anteriormente.

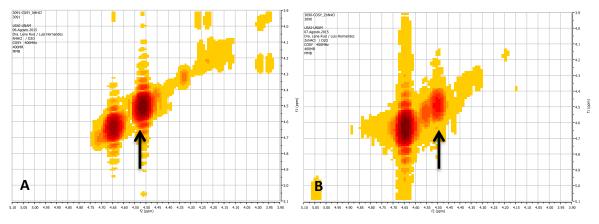


Figura 4.20. Ampliaciones de los espectros COSY del N4.3HCl (A) y de ZnN4Cl (B).

Otra diferencia entre los espectros COSY está en la parte aromática, al parecer también se ven afectados los carbonos 8 y 9. Existe una mayor separación en los contornos, la figura 3.21 muestra a detalle esta descripción (los dos espectros están en una misma escala). La coordinación del metal, produce entornos químicos ligeramente diferentes en éstos dos enlaces C-H, en principio deberían ser idénticos pero ahora se sabe que la molécula no es 100% simétrica.

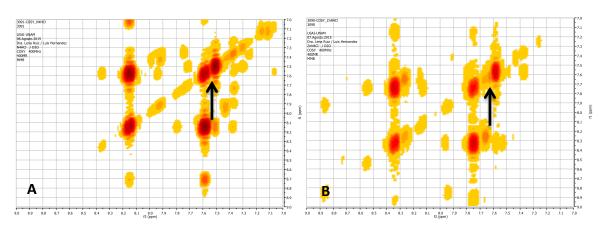


Figura 4.21. Ampliaciones de la parte aromática de los espectros COSY de N4 (A) y ZnN4Cl (A).

Debido a las diferencias encontradas en los espectros de ligante y del metal se ha mostrado evidencia para inferir que, en solución, la coordinación del metal se da sólo en la parte aromática, esto afecta en poca medida la estructura del ligante.

Hasta este punto, se han analizado las modificaciones en la estructura del ligante por la formación del enlace de coordinación mediante la información que proporcionan las técnicas de IR y RMN. En secciones posteriores se describirán los datos de caracterización aportados por otras técnicas. Las pruebas nos permitirán dilucidar distintas propiedades (estereoquímica, comportamiento electrolítico, magnetismo, etc.) del **N4** y de los compuestos de coordinación.

# 4.3. Caracterización estructural de los compuestos de coordinación.

# Susceptibilidad magnética.

Los datos de susceptibilidad magnética ofrecen información del número de electrones desapareados presentes en un compuesto, sabiendo este dato es posible proponer geometrías acordes con el valor de momento magnético medido.

En la tabla 4.6 están los datos de susceptibilidad y los valores de momento magnético para los compuestos de coordinación. El ligante y el compuesto ZnN4Cl son compuestos diamagnéticos y presentan una susceptibilidad con un valor negativo, por ello no son incluidos en el análisis con esta técnica. Los valores de susceptibilidad se presentan en unidades c.g.s para poder comparar con valores reportados en la literatura.

Tabla 4.6. Datos de susceptibilidad magnética de los compuestos M-N4.

Muestra	PM	Хg	Хм	X <sub>dia</sub>	Хсогг	μ <sub>ef</sub> (MB)
Muestra	(g/mol)	(cm³/g)	(cm <sup>3</sup> /mol)	(cm³/mol)	(cm³/mol)	per (IVID)
MnN4Cl	492.72	2.6x10 <sup>-5</sup>	1.3x10 <sup>-2</sup>	-3.0x10 <sup>-4</sup>	1.3x10 <sup>-2</sup>	5.62
FeN4TFB	758.38	6.9x10 <sup>-7</sup>	5.2x10 <sup>-4</sup>	-4.8x10 <sup>-4</sup>	1.0x10 <sup>-3</sup>	1.55
CoN4PF <sub>6</sub>	661.27	1.2x10 <sup>-5</sup>	7.9x10 <sup>-3</sup>	-3.7x10 <sup>-4</sup>	8.27x10 <sup>-3</sup>	4.46
NiN4NO <sub>3</sub>	513.12	6.1x10 <sup>-6</sup>	3.1x10 <sup>-3</sup>	-2.6x10 <sup>-4</sup>	3.39x10 <sup>-3</sup>	2.86
CuN4NO₃	499.96	2.8x10 <sup>-6</sup>	1.4x10 <sup>-3</sup>	-2.4x10 <sup>-4</sup>	1.64x10 <sup>-3</sup>	1.98

<sup>\*</sup>Los compuestos ZnN4Cl y N4.3HCl no presentaron paramagnetismo

La  $\chi_M$  es la susceptibilidad magnética medida por mol y la  $\chi_{dia}$  es la susceptibilidad "negativa" presentada por los átomos diamagnéticos presentes en la molécula, la diferencia entre estos dos valores produce la susceptibilidad corregida  $\chi_{corr}$ , con este valor realizan los cálculos para obtener el momento magnético efectivo  $\mu_{ef}$ .

En la siguiente tabla se presentan los valores de momento magnético obtenidos en este trabajo y se contrastan con valores reportados para metales de transición en geometrías octaédricas y tetraédricas. Los números que se presentan entre paréntesis representan el momento magnético en situación de bajo espín, que se presenta raramente en metales de la primera serie de transición. Se presentan también, los valores de momento magnético obtenidos para los compuestos M-N4.

Tabla 4.7. Metales de transición, estados de oxidación y momentos magnéticos de compuestos de coordinación con metales de la primera serie de transición y de los compuesto M-N4.

Metal y estado de oxidación	Configuración	No de e- desapareados	μ <sub>ef</sub> (MB) <sup>(34)</sup>	μ <sub>ef</sub> (experimental) (MB)
Mn(II)	d5	5(1)	5.7-6.0(2.0)	5.62
Fe(II)	d6	4(0)	5.0-5.6	3.67
Co(II)	d7	3(1)	4.3-5.2(2.0-2.7)	4.46
Ni(II)	d8	2(0)	2.8-3.5	2.86
Cu(II)	d9	1	1.8-2.1	1.98

La mayoría de los metales de transición están en sus estados de espín más comunes, el único caso atípico es el del Fe(II) que presenta un valor de momento magnético menor al atribuible a la configuración de campo débil y no debería presentar paramagnetismo en la situación poco común de campo fuerte. El valor de momento magnético medido se puede explicar porque el hierro está en una geometría diferente a la octaédrica, el valor de momento magnético corresponde a un compuesto de Fe(II) en un entorno pentacoordinado. (34,35,38) En el diagrama de

la figura 4.22 se muestra el desdoblamiento de los orbitales d, según la teoría del campo cristalino, para un compuesto de Fe(II) en un geometrías bipirámide trigonal (bpt) y pirámide de base cuadrada (pbc).

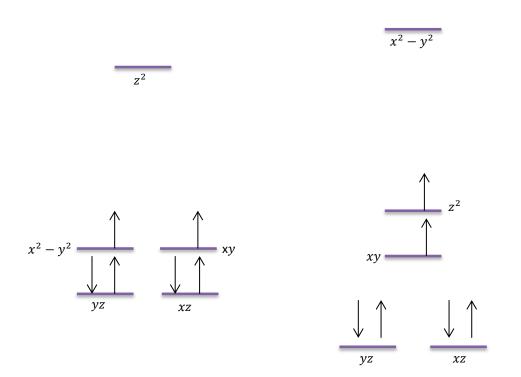


Figura 4.22. Desdoblamiento de orbitales de para Fe(II) en geometrías pentacoordinadas

Un compuesto de Fe(II) con estas geometrías presentaría dos electrones desapareados y un valor de momento magnético alrededor de 2.83 MB, calculado con la fórmula de momento magnético "solo espín", los compuestos de Fe(II) presentan una contribución orbital al momento magnético<sup>(34)</sup>, es por ello que el momento magnético resulta en un valor más alto de 3.67 MB.

Con la ayuda del conocimiento empírico, ha sido posible generar intervalos de momento magnético con los casos más comunes de los metales en configuraciones dadas. Con esta información, es posible proponer geometrías para los compuestos de coordinación, dichas propuestas deberán ser sustentadas

con otros experimentos, como los de espectroscopia electrónica o de resonancia paramagnética electrónica.

El intervalo de momento magnético para una gran cantidad de compuestos de coordinación de Cu(II) es 1.90-2.20MB<sup>(34)</sup> (tabla 3.7 y 3.8). Los compuestos con geometrías parecidas a la octaédrica tienen momentos magnéticos cercanos al valor mínimo del intervalo (1.90MB), en el caso de los compuestos con geometrías similares a la tetraédrica tienen valores cercanos al límite superior (2.20MB).<sup>(35)</sup> adicionalmente es conocido que la mayoría de los compuestos de Cu(II) no son octaedros perfectos sino que suelen experimentar distorsiones de Jahn Teller<sup>(34)</sup>. Debido los hechos descritos y a las mediciones de momento magnético, se propone que el compuesto CuN4NO<sub>3</sub> tiene una geometría octaédrica con distorsionada por el efecto Janh Teller (O<sub>h</sub> J.T.)

En la literatura existe información, como la descrita anteriormente sobre las propiedades magnéticas de compuestos de Co(II), Fe(II), Ni(II), Cu(II) y Mn(II)<sup>(34,35)</sup>, con ayuda de éste conocimiento y de las mediciones experimentales, es posible proponer geometrías para estos complejos.

Tabla 4.8. Geometrías propuestas para los compuestos de coordinación de Mn(II) a Cu(II) con N4.

Compuesto	μ <sub>ef</sub> (MB)	n	Configuración	Geometría	µм2+(MB)*
MnN4Cl	5.62	4.7	d5	Td	5.65-6.10
FeN4TFB	3.67	2.9	d6	Pbc,bpt	5.10-5.70
CoN4PF <sub>6</sub>	4.46	3.6	d7	Td	4.30-5.20
NiN4NO <sub>3</sub>	2.86	2.0	d8	Oh(bs, as)	2.80-3.50
CuN4NO <sub>3</sub>	1.98	1.2	d9	Oh(J.T)	1.90-2.20

Una vez propuesta la geometría se podrá confirmar con los experimentos de espectroscopia electrónica y de resonancia paramagnética electrónica analizados más adelante en esta sección.

#### Conductividad

La conductividad nos permite dilucidar el comportamiento en disolución electrolítica de una sal, es decir su relación catión-anión (C+:A-). La conductividad de las disoluciones se midió en dos diferentes disolventes; DMSO y MeOH para el compuesto FeN4TFB y para los demás compuestos en H<sub>2</sub>O y DMSO. La concentración del compuesto fue de 0.001mol/L, a esta concentración se considera que el soluto está suficientemente diluido como para presentar otro tipo de interacciones (par iónico, etc.) que afecten la obtención de la relación C+:A-anión. Los datos de conductividad se muestran en las tablas 4.9 y 4.10. Para decidir la relación electrolítica que tiene el compuesto, se comparan las mediciones con los datos reportados en la literatura<sup>(34,36-39)</sup> (tabla 4.11).

Tabla 4.9. Datos de conductividad en Agua y Metanol<sup>®</sup> (FEN4TFB).

Compuesto	Conductividad	Electrolito
Compuesto	(μS)	(C+:A-)
N4.3HCI	183.5	1:1
MnN4Cl	297.4	1:2
FeN4TFB&	125.8	1:1
CoN4PF <sub>6</sub>	398.1	1:2
NiN4NO₃	173.8	1:1
CuN4NO₃	170.4	1:1
ZnN4Cl	279.22	1:2

\*N4:C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>

Tabla 4.10. Datos de conductividad en DMSO.

Compuesto	Conductividad (µS)	Electrolito (C+:A-)
N4.3HCI	53.8	1:2
MnN4Cl	52.9	1:2
FeN4TFB	35.4	1:1
CoN4PF <sub>6</sub>	81.6	1:2
NiN4NO₃	74.6	1:2
CuN4NO₃	88.0	1:2
ZnN4Cl	37.5	1:1

\*N4:C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>

Tabla 4.11. Tipo de electrolito y conductividad reportada. (34, 36-39)

Tipo de electrolito	Intervalo (µS)	Intervalo (µS)
(C+:A-)	H₂O	DMSO
1:1	95-165	20-40
1:2	230-290	55-80
1:3	380-440	105-135

Como se puede apreciar, en general, los resultados son similares para los dos disolventes. En algunos no se tiene el tipo de electrolito 1:2 lo que indica que algunos aniones pueden estar dentro de la esfera de coordinación del metal. Estos datos avalan la diferencia en los tipos de esferas de coordinación en los compuestos estudiados.

Con la información que proporcionan las mediciones de conductividad, la geometría propuesta por el momento magnético y complementadas con el análisis elemental (secciones 2.4 y 2.5) se pueden proponer fórmulas moleculares para los distintos compuestos.

Tabla 3.12. Fórmulas moleculares mínimas propuestas.

Compuesto	Fórmula Condensada	Fórmula Abreviada
N4·HCI	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> N <sub>4</sub> Cl <sub>3</sub> •2H <sub>2</sub> O	(H <sub>3</sub> N <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> )Cl
MnN4Cl	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>4</sub> MnCl <sub>3</sub> •2H <sub>2</sub> O	[MnHN4Cl]Cl2
FeN4TFB	C <sub>42</sub> H <sub>42</sub> N <sub>4</sub> BCl <sub>2</sub> Fe•H <sub>2</sub> O	[Fe(HN4)Cl <sub>2</sub> ](Βφ <sub>4</sub> )•H <sub>2</sub> O
CoN4PF <sub>6</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> CoP <sub>2</sub> F <sub>12</sub> •H <sub>2</sub> O	[CoN4](PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub> •H <sub>2</sub> O
NiN4NO₃	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> Ni•2H <sub>2</sub> O	[NiN4NO <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O)]NO <sub>3</sub> •H <sub>2</sub> O
CuN4NO₃	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> Cu•H <sub>2</sub> O	[CuN4(H <sub>2</sub> O)](NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
ZnN4Cl	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>4</sub> ZnCl <sub>3</sub> •5H <sub>2</sub> O	[ZnHN4Cl]Cl <sub>2</sub> •5H <sub>2</sub> O

<sup>\*</sup>N4:C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub> y BPh<sub>4</sub><sup>-</sup>:[B(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>4</sub>]<sup>-</sup>

Estos datos nos confirman la existencia de un nitrato coordinado en el compuesto NiN4NO<sub>3</sub> predicho por la espectroscopia IR de este compuesto, este nitrato se mantiene en estado sólido y en disolución acuosa (pero no en DMSO). Es conocida la afinidad del Ni por mantener nitratos en su esfera de coordinación, incluso enlazándolos de formas deferentes, tanto que algunos compuestos de coordinación Ni(II) son propuestos como sensores de este anión<sup>(40)</sup>

Otro hecho interesante es un intercambio en estado sólido y en disolución acuosa de una molécula de agua y un nitrato en el compuesto CuN4NO<sub>3</sub>. En estado sólido no muestra señales de tener nitratos enlazados pero en disolución sí. Este comportamiento también ha sido descrito en compuestos de coordinación de Cu(II) que contienen nitratos.<sup>(41)</sup>

Hay que destacar que los experimentos de conductividad (sobre todo en DMSO), arrojan datos que parecieran contradecirse no es así, ya que hay que considerar que la espectroscopia IR está realizada en estado sólido y la conductividad en disolución, los efectos del disolvente pueden en algunos casos producir resultados inesperados, pero al final deben tener una explicación coherente con las observaciones.

# Espectroscopia de absorción electrónica en la región ultravioleta-visible.

Es una técnica en la que se mide, por absorción-excitación, las frecuencias que producen transiciones electrónicas entre niveles cuánticos. Únicamente se observarán transiciones en aquellos compuestos que tengan orbitales llenos y vacíos suficientemente próximos en energía entre los cuales se puedan producir transiciones permitidas por la reglas se selección<sup>(34)</sup>. De los casos habituales y de interés en este trabajo están:

- Sistemas con enlaces π. Las transiciones entre los orbitales π enlazantes llenos y π antienlazantes son las mejores candidatas a ser observadas en este tipo de espectroscopia. Aquí se pueden observar las transiciones permitidas de compuestos orgánicos como lo es el ligante N4.
- Compuestos de Coordinación con Metales de Transición. En estos compuestos los orbitales de valencia son orbitales d del metal que están habitualmente semicompletos y se pueden observar transiciones entre ellos.

Para el análisis de los compuestos de transición se espera observar tres tipos de señales asociadas con las transiciones, metal-metal (d-d), ligante-ligante ( $\pi$ -  $\pi$ \*) y transferencias de carga metal-ligante (TCML y TCLM).

En cuanto a las transiciones d-d, las señales tienden a presentarse en la zona del espectro visible (420-800nm). Las señales suelen ser poco intensas debido a que están prohibidas por las reglas selección; por esta razón suelen presentar coeficientes de extinción molar pequeños ( $\varepsilon$ =10-3 - 103L/mol cm).

Las transiciones  $\pi$ -  $\pi$ \* aparecen en la región ultravioleta del espectro y presentan señales con intensidades y coeficientes de extinción molar altos (10<sup>3</sup> -10<sup>6</sup>L/mol cm) ya que son transiciones permitidas. Como son señales que proceden de las

transiciones del ligante generalmente no se ven afectadas por la coordinación al metal. Estas señales, en el compuesto de coordinación, aparecen en zonas muy similares a las del ligante libre, sirviendo sólo para su identificación.

Otras señales que aparecen en los espectros UV-Vis son las que pertenecen a transiciones denominadas transferencias de carga y pueden ser de dos tipos, transferencias de carga metal-ligante u oxidativas y ligante-metal o reductivas. Éstas dependen de la naturaleza del centro metálico y de la molécula que actúa como ligante, tienen intensidades y coeficientes altos (10²-106L/mol cm) y aparecen en la zona media del espectro.

En este trabajo se realizaron dos tipos de espectros electrónicos, en la primera parte se describen los espectros de absorción electrónica en la zona del ultravioleta-visible realizados en disolución de DMSO, en esta parte se analizan los espectros del ligante y los compuestos de coordinación.

En la segunda parte se describen los espectros de reflectancia difusa, realizados en estado sólido, de los compuestos de coordinación; MnN4Cl, FeN4TFB, CoN4PF<sub>6</sub>, NiN4NO<sub>3</sub> y CuN4NO<sub>3</sub>, es decir, no se realizaron los espectros de N4.3HCl y Zn.

Espectros electrónicos de absorción electrónica en la región ultravioleta-visible N4.3HCI.

En la figura 4.23 se muestran los espectros del clorhidrato del ligante (N4.3HCl) obtenidos a diferentes concentraciones. Por ello, algunos de los máximos en los espectros están saturados para poder observar las transiciones con coeficientes de extinción (ε) menores. Se observan dos señales, la primera es una señal con

un máximo en 276 nm ( $\epsilon$ =22559 L/mol cm) y la segunda tiene un máximo en 326 nm ( $\epsilon$ =869 L/mol cm). Las señales se asignan a las transiciones  $\pi$ -  $\pi$ \* del ligante.

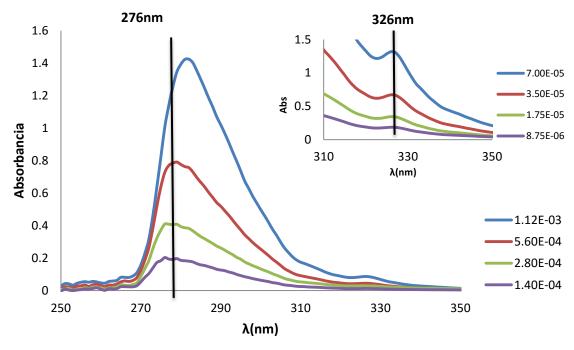


Figura 4.23. Espectro de absorción de N4.3HCI. Disolvente: DMSO. C:[mol/L].

# Espectros electrónicos de absorción electrónica en la región ultravioleta-visible de los compuestos de coordinación

Los espectros de los compuestos M-N4 se obtuvieron en DMSO. Desafortunadamente no en todos los casos se pudieron observar los tres tipos de transiciones esperados. En todos casos se obtuvieron sólo las transiciones del N4, lo que indica que el ligante está presente en los compuestos. En el caso de los compuestos MnN4Cl, CoN4PF<sub>6</sub> y FeN4TFB se pudieron observar las señales asociadas a las transiciones d-d del metal y en el caso de CuN4NO<sub>3</sub> y NiN4NO<sub>3</sub> se observa una señal que al parecer se asocia con una transferencia de carga metalligante (TCML). A continuación se presentan los espectros electrónicos.

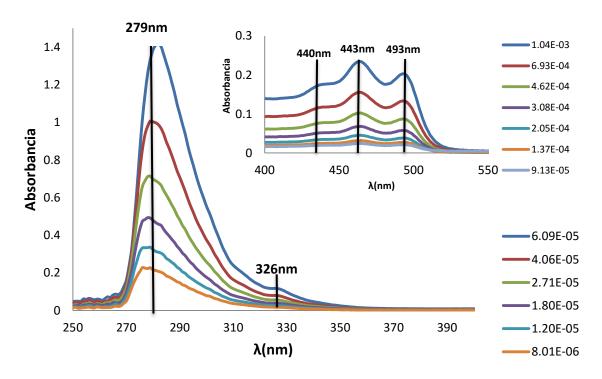


Figura 4.24. Espectro electrónico del compuesto MnN4Cl en DMSO. Las concentraciones están reportadas en (mol/L).

El espectro de la figura 4.24 corresponde al compuesto MnN4Cl. Se observan dos señales, una en 279 nm (22390 L/mol cm) y otra en 326 nm (1790 L/mol cm) que son las características del ligante N4. En la zona del espectro visible se observan tres señales, un hombro alrededor de 440 nm, otra en (226 L/mol cm) y una más en 493 nm (197 L/mol cm), estas tres últimas señales son atribuidas a las transiciones d-d del metal. En este caso no se observan señales atribuidas a transferencias de carga.

Para un metal con configuración d<sup>5</sup>, en entornos con geometría octaédrica, no se esperan transiciones en la región visible. En los compuestos con geometría tetraédrica las reglas de selección se relajan promoviendo las transiciones electrónicas prohibidas por espín y se presentan transiciones con coeficientes de extinción más altos. Es por ello que se propone una geometría tetraédrica para

este compuesto y las señales encontradas se asocian con las transiciones  ${}^{6}A_{1g} \rightarrow {}^{4}T_{1g}$  (493 nm),  ${}^{6}A_{1g} \rightarrow {}^{4}T_{2g}$  (464 nm) y  ${}^{6}A_{1g} \rightarrow {}^{4}E_{g}$  (440 nm).

El espectro de la figura 4.25 corresponde al del compuesto FeN4TFB, se observa una señal asignada a las transiciones d-d en la parte visible del espectro (550nm), su coeficiente de extinción es muy pequeño y no se puede calcular con las concentraciones utilizadas en el experimento. También se observan las transiciones características del ligante localizadas en 281 nm (20855 L/mol cm) y un hombro alrededor de 320nm. La señal en la región visible es característica para compuestos de Fe(II) y corresponde a la transición  ${}^5T_{2g} \rightarrow {}^5E_{2g}$ .

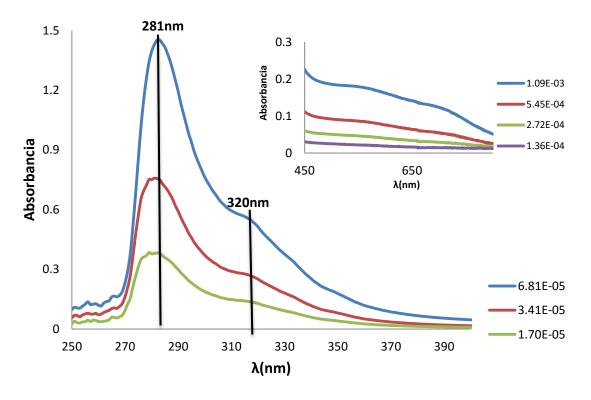


Figura 4.25. Espectro electrónico del compuesto FeN4TFB en DMSO. Las concentraciones están reportadas en mol/L.

La figura 4.26 representa el espectro del compuesto CoN4PF<sub>6</sub> y una ampliación de la zona del visible con el objeto de visualizar mejor las señales. En la imagen se pueden observar las transiciones pertenecientes al ligante, un máximo en 278nm y

un hombro apenas perceptible cerca de 300 nm. De las transiciones asociadas con el metal se pueden observar tres señales, una en 605 nm (78 L/mol cm) que se asocia con la transición  ${}^4A_{2g} \rightarrow {}^4T_{2g}$ , un hombro alrededor de 580nm, atribuido a  ${}^4A_{2g} \rightarrow {}^4T_{1g}(F)$  y una más en 548 nm (57 L/mol cm) atribuida a la transición  ${}^4A_{2g} \rightarrow {}^4T_{1g}(P)$ . Otro factor que permite discernir entre las geometrías de los compuestos de Co(II) es color violeta que poseen los compuestos con geometrías octaédricas y azul si tienen geometría tetraédrica $^{(34)}$ 

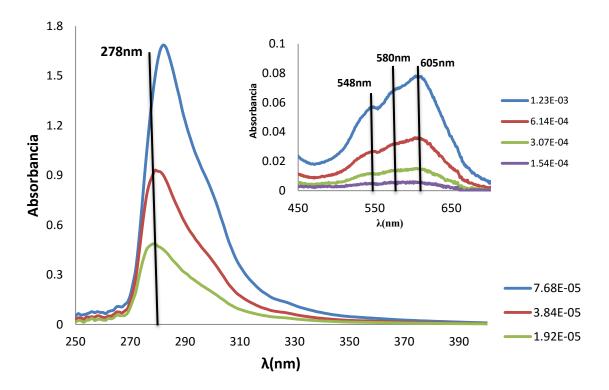


Figura 4.26 Espectro electrónico del compuesto CoN4PF6 en DMSO. Las concentraciones están reportadas en mol/L.

Para el compuesto NiN4NO<sub>3</sub>, se presenta su espectro electrónico en la figura 4.27. En este gráfico no se aprecian las señales pertenecientes a las transiciones d-d del metal. Las señales del ligante se observan en 279 nm (23104 L/mol cm), 305 y 330 nm. Se aprecia una señal en 350 nm (368 L/mol cm) atribuible a una transferencia de carga, como el metal es rico en electrones (d<sup>8</sup>) dicha

transferencia, se propone del tipo metal-ligante (TCML). En la sección de espectroscopia electrónica en estado sólido se tratará de dilucidar las transiciones d-d de éste compuesto y confirmar la geometría propuesta por las mediciones de susceptibilidad magnética.

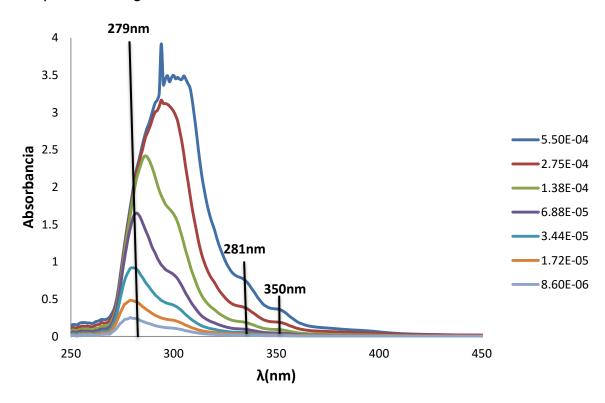


Figura 4.27. Espectro electrónico del compuesto NiN4NO<sub>3</sub> en DMSO. Las concentraciones están reportadas en mol/L.

El Cu(II) tiene una configuración electrónica d<sup>9</sup>, sus compuestos de coordinación generalmente presentan geometrías piramidales en estado sólido y pseudooctaédricas en disolución, esto por estar sometidos al efecto Jahn-Teller<sup>(34)</sup>, sus espectros presentan una sola transición, generalmente entre 650 y 800 nm<sup>(35)</sup>.

En la figura 4.28 se puede apreciar el espectro de CuN4NO<sub>3</sub>. No se aprecian las transiciones d-d. Se observa una señal atribuida al ligante en 281 nm (22727 L/mol cm). En la parte visible del espectro se observa una transición alrededor de 455 nm (326 L/mol cm), esta señal se atribuye a una transferencia TCML. La

espectroscopia en estado sólido proporcionará más datos para confirmar la geometría del compuesto.

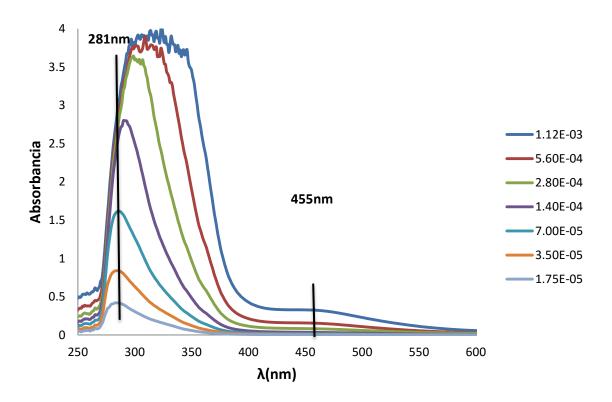


Figura 4.28. Espectro electrónico del compuesto CuN4NO<sub>3</sub> en DMSO. Las concentraciones están en mol/L

Por último, para el espectro en disolución del compuesto ZnN4Cl, en la figura 4.29, se espera que no tenga transiciones d-d pues el Zn(II) tiene sus orbitales llenos.

No se aprecian transiciones d-d. Se observa una señal en 278nm (21719L/mol cm) y hombros en 300 y 327nm, todas estas señales son provocadas por las transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$ . Para analizar la geometría de ZnN4Cl, ésta técnica no es de gran utilidad, para describir su conformación se emplearán los datos obtenidos de la difracción de rayos X de monocristal y de RMN.

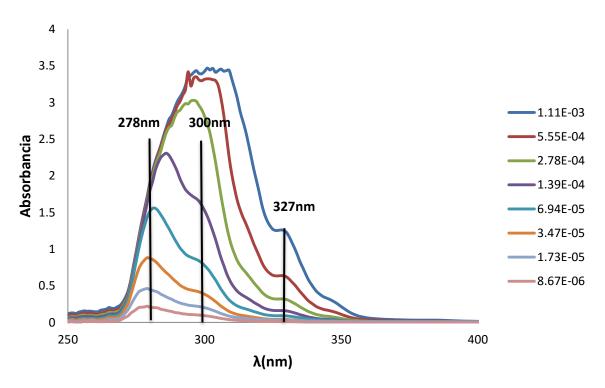


Figura 4.29. Espectro electrónico del compuesto ZnN4Cl en DMSO. Las concentraciones están reportadas en mol/L.

### Espectroscopia de reflectancia difusa.

Los espectros de reflectancia difusa (espectros electrónicos en estado sólido) se presentan en gráficos en los que el eje de las abscisas tiene unidades de número de onda (cm<sup>-1</sup>). La interpretación es la misma que en los espectros de absorción de la sección anterior. En este caso se omiten los coeficientes de extinción porque las señales están saturadas, por esto, no es de utilidad presentar el eje ordenado que corresponde a la absorbancia.

El análisis va de acuerdo al número de señales en el espectro que se asocian con transiciones electrónicas típicas de la geometría propuesta. Las señales con valores menores a 20000cm<sup>-1</sup> corresponden a transiciones d-d y transferencias de

carga, las que tienen valores mayores corresponden a transiciones  $\pi {\to} \pi^*$  del ligante.

No se obtuvieron los espectros del ligante y del compuesto de coordinación de Zn, pues la información que se podía extraer de ellos ya fue presentada en la sección anterior. Se presentan los espectros electrónicos y las geometrías de algunos de los compuestos de coordinación en las figuras 4.30 y 4.31. Estas geometrías fueron propuestas por las mediciones de momento magnético. Algunas se ratificaron con las señales de los espectros de absorción (MnN4Cl, CoN4PF<sub>6</sub> y FeN4TFB).

El espectro del compuesto CuN4NO $_3$  presenta dos señales (13600 y 7300cm $^{-1}$ ). Para un compuesto con configuración d $^9$ , en geometrías axiales (pseudo-octaédricas), se espera que posean, sólo una transición. La banda en 13600cm $^{-1}$  asociada a las transiciones d-d, esta energía corresponde a la diferencia entre los orbitales  $d_{z^2}$  y  $d_{x^2-y^2}$  en una geometría pbc. La banda en 7300cm $^{-1}$  a la TCML observada en el espectro en disolución. Apoyados en los datos de los espectros, se propone que en disolución este compuesto presente una geometría pseudooctaédrica y en estado sólido una piramidal, se profundizará más en esta cuestión con los datos de la espectroscopia paramagnética electrónica de la siguiente sección.

En el espectro del compuesto FeN4TFB la señal de la transición  ${}^5T_{2g} \rightarrow {}^5E_{2g}$  se ve opacada por la señal del ligante, se sugiere su presencia por la forma ensanchada de la señal, estas son características de los compuestos de FeN4TFB en geometrías pentacoordinadas $({}^{34,35})$ . Las observaciones anteriores confirman las propuestas realizadas con la susceptibilidad magnética.

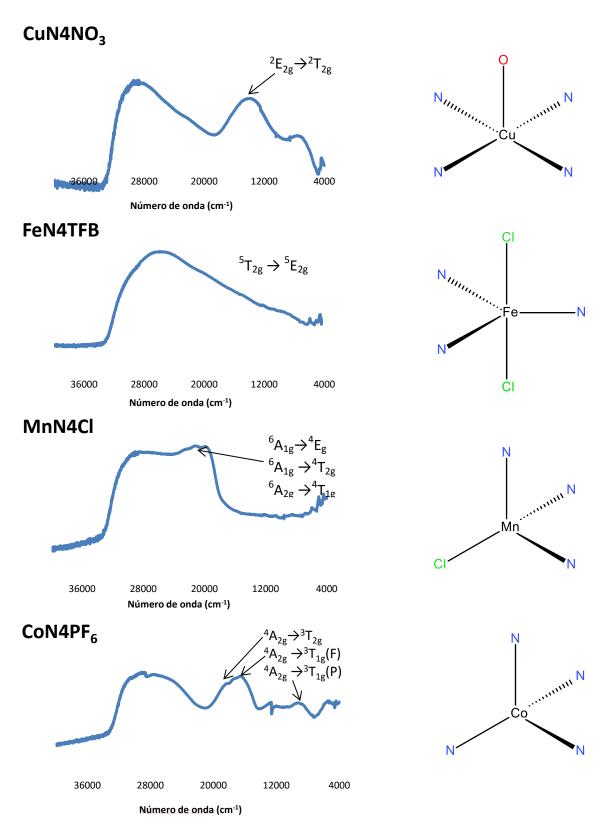


Figura 4.30. Espectros de reflectancia difusa y geometrías propuestas (conformaciones en estado sólido) de los compuestos M-N4. Los nitrógenos provienen del N4 y los O de moléculas de H<sub>2</sub>O.

Para el compuesto  $CoN4PF_6$ , el dispositivo utilizado en la obtención producía algunas alteraciones en los espectros, aun así se obtuvieron tres señales correspondientes a las transiciones en 18384, 16667 y 8314 cm<sup>-1</sup>. Con este espectro es posible obtener el valor de la energía del desdoblamiento del campo cristalino ( $\Delta_t$ ) para este compuesto, el valor obtenido es 8314 cm<sup>-1</sup>, similar a otros compuestos tetraédricos de cobalto en estado de oxidación (II) (42,43), el  $Co(P\Phi_3)_2Cl_2$  tetraédrico es de 8000 cm<sup>-1</sup>, pero menor en comparación con la de compuestos octaédricos del mismo metal(44), el compuesto del de coordinación octaédrico [ $Co(pipem)_2Cl_2$ ] o [ $Co_2(pipem)_4(OH)_2$ ], donde pipem es la base conjugada del ácido pipémico ( $C_{14}H_{16}N_5O_3$ ), tienen 15128 y 14352 cm<sup>-1</sup> respectivamente.

El espectro del compuesto NiN4NO<sub>3</sub> se estudia separadamente pues no se obtuvo información, con en los espectros de absorción, que permitiera confirmar la geometría octaédrica propuesta por el momento magnético.

En el espectro de reflectancia difusa de NiN4NO<sub>3</sub> (figura 4.31), se observan tres máximos correspondientes a tres transiciones generadas por una geometría octaédrica en un metal con configuración d<sup>8</sup> como lo es el Ni(II). Las señales aparecen en 16317, 9577 cm<sup>-1</sup> y un hombro alrededor de 12000 cm<sup>-1</sup>.

Con la ayuda de los espectros electrónicos de los compuestos de coordinación fue posible obtener información acerca de la geometría en torno al metal. Pero también es posible obtener algunos parámetros como la energía del desdoblamiento de campo cristalino ( $\Delta_o$ ).

# NiN4NO<sub>3</sub> ${}^{3}A_{2g} \rightarrow {}^{3}T_{1g}(P)$ ${}^{3}A_{2g} \rightarrow {}^{3}T_{1g}(P)$ ${}^{3}A_{2g} \rightarrow {}^{3}T_{2g}(P)$ ${}^{3}A_{2g} \rightarrow {}^{3}T_{2g}(P)$ ${}^{4000}$ ${}^{3}A_{2g} \rightarrow {}^{3}T_{1g}(P)$ ${}^{3}A_{2g} \rightarrow {}^{3}T_{2g}(P)$ ${}^{3}A_{$

Figura 4.31. Espectro de reflectancia difusa y geometría propuesta (conformación en estado sólido) del compuesto NiN4NO<sub>3</sub>. Los nitrógenos provienen del N4 y un oxígeno proviene de una molécula de H<sub>2</sub>O y el otro de un NO<sub>3</sub>-.

En los espectros electrónicos de los compuestos octaédricos de níquel(II) es posible calcular la energía del desdoblamiento del campo cristalino ( $\Delta_o$ ) mediante la transición de más baja energía<sup>(45-47)</sup>,  ${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{2g}$ . El valor de  $\Delta_o$  para este compuesto es de 11957 cm<sup>-1</sup> comparable con otros valores reportados en la literatura<sup>(48)</sup>, por ejemplo, el [Ni(NH<sub>3</sub>)<sub>6</sub>]<sup>2+</sup> presenta un valor de 10620 cm<sup>-1</sup> y mientras que el [Ni(fen)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup> tiene un valor de 12276 cm<sup>-1</sup>.

Como último punto de esta sección, hay que decir que sólo los espectros de CoN4PF<sub>6</sub> y NiN4NO<sub>3</sub> tienen las características adecuadas para hacer el cálculo de las energías del desdoblamiento de campo cristalino, por ello no fue posible calcular dicho parámetro para todos los compuestos de coordinación.

### Resonancia paramagnética electrónica.

También llamada resonancia de espín electrónico, la resonancia paramagnética electrónica (RPE) es una poderosa herramienta en el estudio de estructuras y ambientes de especies que contienen electrones desapareados, como iones de los metales de transición, radicales libres orgánicas y estados electrónicamente excitados. Es el análogo electrónico de la espectroscopia RMN que estudia los espines nucleares de las moléculas.

Para un químico inorgánico es importante utilizar técnicas instrumentales para entender y evaluar la estructura electrónica de los compuestos de coordinación. En el trabajo de un químico inorgánico, puede ser de mucha utilidad saber las bases de esta técnica para inferir detalles sobre la estructura de los compuestos formados por iones paramagnéticos.

Los espectros de RPE se obtuvieron en estado sólido a temperatura ambiente (298 K) y en disolución de DMSO a temperatura de nitrógeno líquido (77 K). Se obtuvieron los espectros de los compuestos de MnN4Cl y CuN4NO<sub>3</sub> en disolución y en estado sólido y para CoN4PF<sub>6</sub> sólo en estado sólido. Los espectros de los compuestos de FeN4TFB y NiN4NO<sub>3</sub> no se pudieron pues no se logró llegar a las condiciones necesarias para obtenerlos, por tanto no se presentan en este trabajo.

El espectro de la figura 4.32 corresponde al compuesto MnN4CI. Este compuesto contiene <sup>55</sup>Mn por lo cual su valor de espín nuclear es I=5/2, se espera que presente una multiplicidad de 6, de acuerdo a la ecuación M=2I+1. En el gráfico de la resonancia en disolución se puede ver un acoplamiento hiperfino con una multiplicidad de 6, similar al reportado para compuestos de Mn(II) con una geometría tetraédrica<sup>(49,50)</sup>. Presenta valores de g= 2.04 y de A=8.86 mT. El valor de g observado es considerablemente parecido al del ion libre (g=2.00), esto

sugiere que no existe una interacción espín-orbital apreciable en el centro metálico.

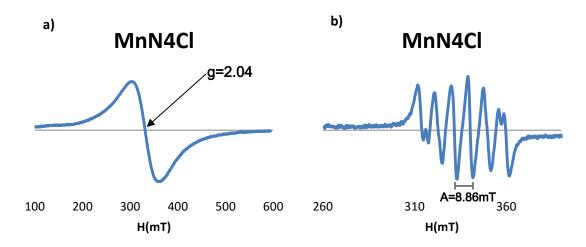


Figura 4.32. Espectros RPE de MnN4Cl. a) estado sólido (T= 298K) y b) disolución (DMSO, T= 77K).

Otra característica interesante del espectro es su simetría y una señal con una multiplicidad doblete, esto puede ser efecto del acoplamiento superhiperfino, o quizá una pequeña deformación de la simetría axial o desdoblamiento del campo cero. La simulación del espectro puede ayudar a elucidar la causa de la forma de la señal, sin embargo no está dentro de los objetivos de este trabajo ni da información de relevancia en el propósito del mismo, por tanto no se realizó.

Como se mencionó anteriormente, esta técnica sólo se realizó en estado sólido y a temperatura de nitrógeno líquido para el compuesto de CoN4PF<sub>6</sub>. En la literatura se ha reportado la mayoría de los espectros resueltos de Co(II) a temperatura de helio líquido (4 K)<sup>(51-53)</sup>, a estas condiciones se observan los acoplamientos de estos compuestos pero a temperaturas mayores no es posible observarlos. El equipo de RPE no cuenta con el equipamiento para alcanzar la dicha temperatura y sólo se obtuvo el espectro de la figura 4.33. El espectro sólo permite calcular el valor de g=2.29, este valor es alto y se debe a que existe una interacción espín-

orbital considerable, característica propia de compuestos de Co(II)<sup>(54),</sup> algunos compuestos tris quelatos de Co(II) con bipiridina, terpiridina y fenantrolina con componentes diimínicos como el **N4** presentan este tipo de interacción.

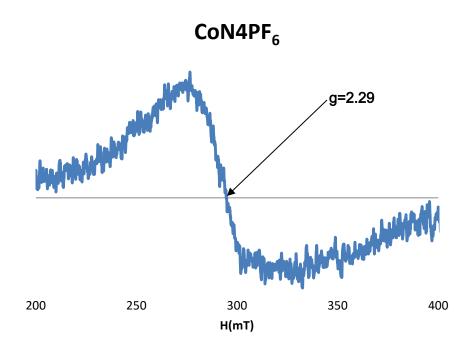


Figura 4.33. Espectro RPE de CoN4PF<sub>6</sub> (T= 77K).

Por último, en esta sección, se analizan los espectros obtenidos para el compuesto CuN4NO<sub>3</sub>, (figura 4.34). Quizá los compuestos de coordinación más estudiados por RPE son lo que contienen el centro metálico de Cu(II).<sup>(55-57)</sup>

Una aplicación de la RPE en compuestos de coordinación de Cu(II) nos permite asignar la geometría de estos compuestos ya que ésta geometría de los compuestos afecta sus propiedades electrónicas, es decir, los orbitales d se distribuirán de maneras diferentes en diferentes estereoquímicas. Con la ayuda de la RPE se pueden diferenciar los diferentes arreglos y proponer una estructura particular al compuesto.

Los espectros de la figura 4.34 son típicos de compuestos de Cu(II) con geometría axial<sup>(52)</sup>. Del espectro en estado sólido se obtienen los valores de *g paralela* ( $g_{\parallel}$ ) y *g perpendicular* ( $g_{\perp}$ ) característicos de los espectros de compuestos con esta geometría.

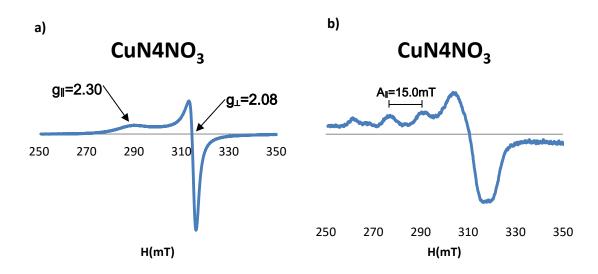


Figura 4.34. Espectros RPE de CuN4NO<sub>3</sub>. a) Estado sólido (T= 298K) y b) disolución (DMSO, T= 77K).

El valor de  $g_{\parallel}$ =2.30 y el de  $g_{\perp}$ =2.08 se presenta en las situaciones más comunes donde el estado basal es el orbital  $d_{x^2-y^2}$  o  $d_{z^2}$ , el espectro RPE es axial, con los ejes x e y equivalentes y dos valores de g. En estos casos es esperado que  $g_{\parallel}$ >g $_{\perp}$ >2.0023 que es el valor de g para el ion libre. La geometría esperada para este tipo de compuestos es tipo axial (octaedro elongado, una pirámide de base cuadrada o plana cuadrada).

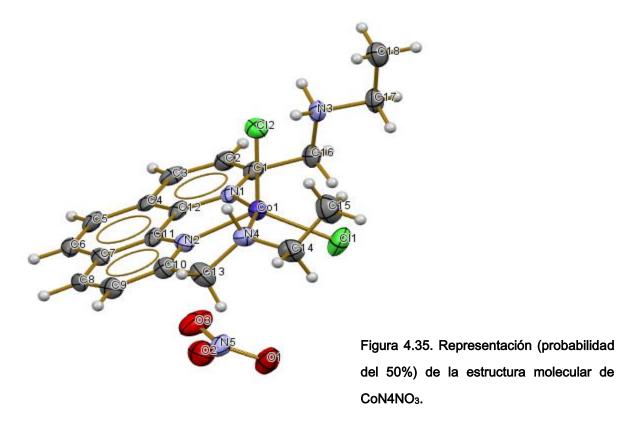
Dado que el <sup>63</sup>Cu tiene un I=3/2, el electrón despareado del compuesto CuN4NO<sub>3</sub> debería acoplarse con el núcleo del metal para dar 4 señales. En el espectro en disolución de DMSO se ven tres señales pertenecientes a g<sub>II</sub>, la cuarta no se

alcanza a observar debido a que se traslapa con las de  $g_{\perp}$ . Este es el acoplamiento hiperfino del electrón desapareado con el núcleo del átomo de Cu y presenta una constante de acoplamiento  $A_{\parallel}$ =15 mT. En estas condiciones no se logró observar el acoplamiento con el ligante (acoplamiento superhiperfino).

# Difracción de Rayos X de monocristal.

## CoN4NO<sub>3.</sub>

La estructura cristalina del compuesto CoN4NO<sub>3</sub> muestra que su fórmula molecular es [CoHN4Cl<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub>. El ligante **N4** actúa como un donador de sólo tres nitrógenos, el cuarto nitrógeno se mantiene unido a un protón y no se enlaza al átomo metálico, la esfera de coordinación pentacoordinada se completa con dos átomos de cloro.



En la tabla siguiente se presentan los datos obtenidos por la difracción de rayos X.

Tabla 4.13. Datos cristalográficos y refinamiento estructural para [CoHN4Cl<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub>.

Identification code	Shelx
Empirical formula	C18 H23 C12 Co N5 O3
Formula weight	487.24
Temperature	130(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 21/c
Unit cell dimensions	a = 16.4250(9) Å $\alpha$ =90° b = 8.8552(4) Å $\beta$ =103.809(5)° c = 14.9998(7) Å $\gamma$ =90°
Volume	2118.61(19) Å <sup>3</sup>
Z	4
Density (calculated)	1.528 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	1.092 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1004
Theta range for data collection	3.438 to 29.443°.
Index ranges	-20<=h<=21, -11<=k<=12, - 19<=l<=20
Reflections collected	14609
Independent reflections	5070 [R(int) = 0.0489]
Completeness to theta = 25.242°	99.7 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	5070 / 3 / 273
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.064
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0365, wR2 = 0.0751
R indices (all data)	R1 = 0.0459, wR2 = 0.0753
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.407 and -0.445 e.Å-3

El catión de coordinación tiene una carga positiva que es neutralizada por un anión nitrato. El compuesto de coordinación tiene una geometría intermedia entre la pirámide de base cuadrada y la bipirámide trigonal. A continuación se realiza un análisis de las distancias y ángulos de enlace.

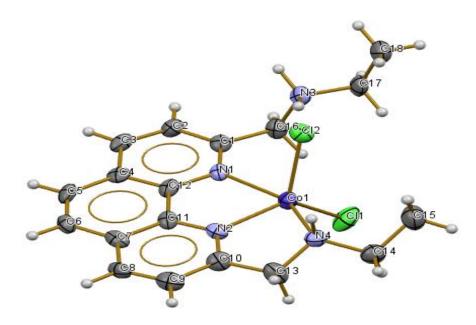


Figura 4.36.Estructura molecular de CoN4NO<sub>3</sub>. Se ha omitido el anión NO<sub>3</sub>- con el fin de mostrar la estereoquímica.

Átomos	d(pm)
Co-N1	236.2(2)
Co-N2	201.2(2)
Co-N4	217.2(2)
Co-Cl1	225.12(9)
Co-Cl2	232.19(9)
C13-N4	141.71(4)
C16-N3	149.2(4)

Tabla 4.14. Algunos valores de distancias de enlace en CoN4NO<sub>3</sub>.

En la tabla 4.14 se muestran algunas de las distancias de enlace que resultan interesantes en el compuesto. Se puede observar que las distancias Co-N son todas diferentes, incluso se observa que la distancia Co-N1 es mayor que la distancia Co-N1 cuando se esperaría lo contrario. De acuerdo

modelo de la retrodonación, se espera que un nitrógeno fenantrolínico, al ser  $\sigma$  donador- $\pi$  aceptor, pueda enlazarse con mayor fuerza que un nitrógeno alifático

que sólo es  $\sigma$  donador. Sin embargo, parece ser que la mayor basicidad del nitrógeno alifático aumenta el orden de enlace acortando la distancia.

Al comparar las distancias Co-N(fenantrolínico) se nota una diferencia, al parecer el impedimento que genera la cadena alifática no coordinada hace que la posición más estable del átomo metálico esté cerca del N2 que del átomo N1, éste argumento también nos ayuda a explicar la distancia más corta de Co-N4 en comparación con Co-N1

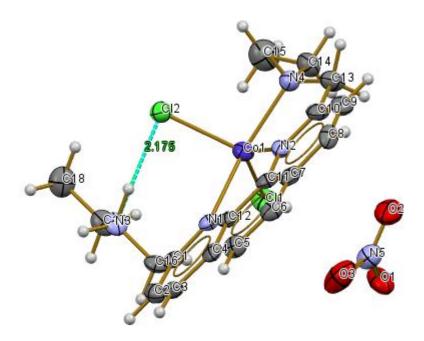


Figura 4.37. Puente H intramolecular en CoN4NO<sub>3</sub>.

También hay una diferencia entre las distancias metal-cloro, esto se debe a que el Cl2 participa en un enlace de hidrógeno intermolecular con uno de los protones de la amina alifática, como la densidad electrónica del Cl2 está comprometida en otra interacción, la distancia Co-Cl2 es mayor que la respectiva Co-Cl1 en donde el cloruro no participa en otras interacciones.

Otra diferencia interesante es las distancias C13-N4 y C13-N3, siendo 8 pm más corto el enlace C13-N4. Este enlace incluye al N aromático que está enlazado al metal. Al formarse el enlace de coordinación, el metal retira densidad electrónica del enlace C13-N4, éste a su vez, retira densidad electrónica del sistema aromático y por retrodonación también retira densidad del metal, el resultado es el aumento del orden del enlace C13-N4.

Tabla 4.15. Ángulos de enlace seleccionados para CoN4NO<sub>3</sub>.

Átomos	Ángulo(°)	Átomos	Ángulo(°)
N2-Co-Cl2	116.92(7)	N4-Co-Cl1	104.17(8)
N2-Co-Cl1	125.42(7)	N4-Co-N2	79.31(10)
CI1-Co-CI2	116.58(4)	N1-Co-Cl2	91.21(6)
N1-Co-N4	153.82	N1-Co-Cl1	94.14(6)
N4-Co-Cl2	97.17	N1-Co-N2	74.81(9)

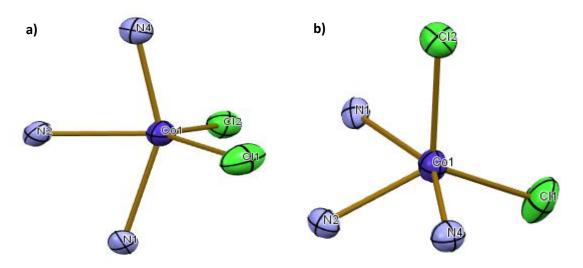


Figura 4.38. Esfera de coordinación del CoN4NO<sub>3</sub>. Vista tipo a) bipirámide trigonal y b) pirámide de base cuadrada.

Las figuras anteriores se muestran con el objeto de ilustrar el hecho de que la estereoquímica del compuesto es una intermedia entre la bipirámide trigonal (bpt) y la pirámide de base cuadrada (pbc), las dos geometrías ideales para los compuestos de coordinación pentacoordinados.

En el caso de la pbc los ángulos L-M-L' deberían ser todos de 90°, en esta estructura existen ángulos que se adaptan a ésta conformación, como el de 91° de N1-Co-Cl2; otros pequeños, 74° para N1-Co-N2 y algunos demasiado grandes, casi 154° para N1-Co-N4.

Al comparar la estructura con la geometría bpt vemos que una forma similar sería poner a N1 y N4 como los donadores axiales y N2, Cl1 y Cl2 como los ecuatoriales. Los ángulos entre los átomos ecuatoriales son similares al esperado de 120°; sin embargo, la distorsión a la geometría ideal se presenta en el ángulo obtenido para los ligantes axiales, siendo el ángulo N1-Co-N4 es 27° más pequeño que el esperado de 180°.

De acuerdo a lo discutido en los párrafos anteriores se puede afirmar que el compuesto presenta una geometría más parecida a la bpt que a la pbc, pero sin llegar a ser igual a ninguna de las dos por ellos se propone la idea de la estructura intermedia entre estas dos conformaciones ideales.

Para comprobar este hecho se emplea el valor de la distorsión angular<sup>(58)</sup> definido como:

$$\tau = \frac{\theta - \phi}{60}$$

donde  $\theta=4N1$ -Co-N4 y  $\Phi=4N2$ -Co-Cl1, con  $0<\tau<1$ 

Si el valor de  $\tau$  es más cercano a 0 la geometría propuesta será más parecida a una pbc que a una bpt, pero si es más cercano a 1 la geometría será similar a una bpt que a una pbc.

Para ConN4NO<sub>3</sub>:

$$\tau = \frac{153.82 - 116.58}{60} = 0.62$$

De este resultado, se comprueba que la estereoquímica del compuesto es poco más parecida con una bpt, esto debido a que el valor de  $\tau$  se encuentra casi a la mitad del intervalo (0.5), pero siendo un poco mayor que éste.

### ZnN4CI

La estructura de este compuesto guarda sorprendentes similitudes con la obtenida para cobalto. Se trata de un compuesto pentacoordinado donde tres de las posiciones de coordinación son ocupadas por el N4, así mismo también la cadena alifática sin coordinar presenta un nitrógeno alifático con tres protones dando una carga de +1 a éste átomo, en las dos posiciones de coordinación restantes se encuentran iones cloruro y el catión de coordinación tiene una carga de +1 que es contrarrestada con un anión cloruro. La unidad asimétrica cuenta además con una molécula de agua.

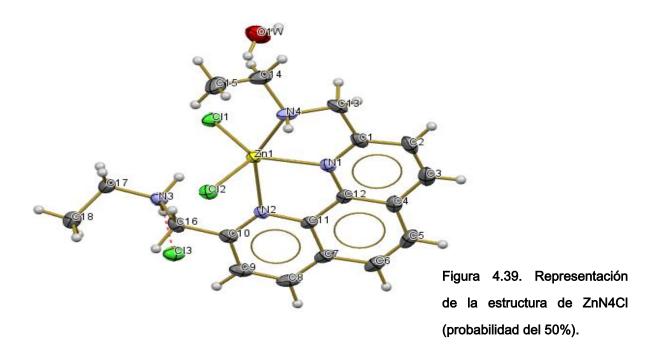


Tabla 4.16. Datos cristalográficos y refinamiento estructural para ZnN4Cl.

Empirical formula	C18 H25 Cl3 N4 O Zn
Formula weight	485.14
Temperature	130(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	C 2/c
Unit cell dimensions	a = 28.658(2)Å α= 90°.
	b = 10.8432(9)Å β= 99.694(7)°.
	c = 13.4876(9)Å γ= 90°.
Volume	4131.4(5) Å <sup>3</sup>
Z	8
Density (calculated)	1.560 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	1.593 mm <sup>-1</sup>
F(000)	2000
Crystal size	0.580 x 0.140 x 0.080 mm <sup>3</sup>
Theta range for data collection	3.564 to 29.537°.
Index ranges	-32<=h<=38, -13<=k<=14, -
	16<= <=17

Reflections collected	11851
Independent reflections	4963 [R(int) = 0.0434]
Completeness to theta = 25.242°	99.7 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	4963 / 5 / 261
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.060
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0444, wR2 = 0.0702
R indices (all data)	R1 = 0.0797, wR2 = 0.0851
Largest diff. peak and hole	0.426 and -0.501 e.Å <sup>-3</sup>

Analizando los ángulos de enlace es posible percatarse de la similitud en las geometrías en los dos compuestos de coordinación. Otra vez, se presenta una geometría intermedia entre la bpt y la pbc.

Tabla 4.17. Ángulos de enlace.

Átomos	Ángulo(°)	Átomos	Ángulo(°)
N2-Zn-Cl2	90.86(6)	N4-Zn-Cl1	105.01(7)
N2-Zn-Cl1	94.78(5)	N4-Zn-N2	150.09(9)
Cl1-Zn-Cl2	114.65(3)	N1-Zn-Cl2	125.03(6)
N1-Zn-N4	77.83(10)	N1-Zn-Cl1	118.73(6)
N4-Zn-Cl2	100.63(7)	N1-Zn-N2	73.00(9)

Los ángulos muestran que existe una mayor distorsión de la parte axial, los ecuatoriales están poco distorsionados, cerca de 5° del ángulo de 120° esperado para la bpt, es decir, hay una distorsión del 4%; mientras que el ángulo axial que debiera ser de 180° es apenas de 150°, en esta parte la distorsión es del 15%.

El valor de τ para este ZnN4Cl es:

$$\tau = \frac{150.09 - 118.73}{60} = 0.52$$

De acuerdo al valor de la distorsión angular podemos inferir que la estereoquímica de ZnN4Cl es una intermedia entre la bpt y la pbc, es decir, no es bpt y ni pbc sino una combinación de ambas.

En las imágenes subsecuentes se muestran la esfera de coordinación del compuesto dando énfasis en los ángulos axiales y ecuatoriales, también se presenta la tabla con ángulos representativos del compuesto ZnN4Cl para poder visualizar de una mejor manera la geometría de este compuesto.

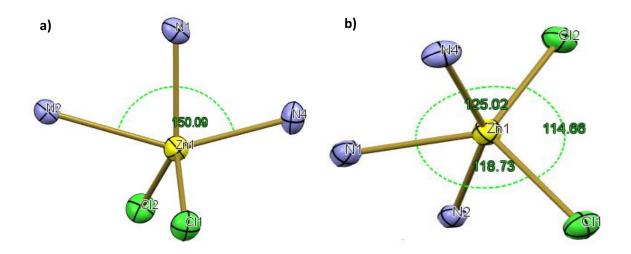
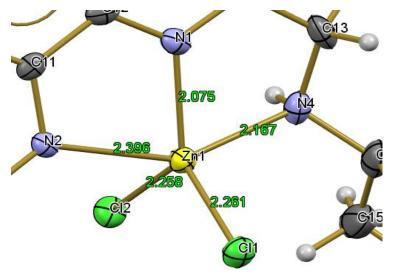


Figura 4.40. Esfera de coordinación de ZnN4Cl. a) Ángulos axiales y b) ángulos ecuatoriales.

Tabla 4.18. Distancias de enlace seleccionadas para ZnN4Cl.

	•
Átomos	d(pm)
Zn-N1	207.5(2)
Zn-N2	239.5(2)
Zn-N4	216.7(3)
Zn-Cl1	226.06(7)
Zn-Cl2	225.85(8)
C13-N4	147.1(4)
C16-N3	149.3(3)

Figura 4.41. Distancias de enlace de coordinación en ZnN4Cl.



Analizando las distancias de enlace se puede observar que las estructuras de CoN4NO<sub>3</sub> y ZnN4Cl son similares. Se pueden utilizar los mismos criterios en el análisis del compuesto de ZnN4Cl que para CoN4NO<sub>3</sub>, el resultado es el mismo. Una de las pocas diferencias es que en ZnN4Cl no hay un puente de hidrógeno intramolecular, por ello, las dos distancias Co-Cl son iguales y probablemente esto hace que las otras distancias se modifiquen levemente. Aquí cabe destacar que las etiquetas de N1 y N2 están en forma opuesta en los compuestos de Co y Zn.

Es de señalar que la rigidez ligando, impuesta por la parte aromática, no permite la coordinación simultánea de los nitrógenos bencílicos y los heteroaromáticos con el mismo ion metálico.

En general, las propiedades (energía de ionización, afinidad electrónica, electronegatividad, etc.) de estos dos átomos son similares. Una de las propiedades que nos ayuda a explicar las similitudes en la forma de enlace de coordinación de estos metales a los ligantes es el radio iónico, siendo iguales para

los dos, tiene un valor 82 pm para Co(II) como para Zn(II). Por tener propiedades como radio iónico, la carga nuclear efectiva y la electronegatividad similares, se espera que se enlacen al ligante de una forma análoga. En la tabla siguiente se resumen algunas de las propiedades de éstos dos átomos.

Tabla 4.19. Propiedades periódicas de cobalto y zinc

Propiedad/Elemento	Cobalto	Zinc
No. atómico	29	32
(configuración Mº/M²+)	(d <sup>9</sup> /d <sup>7</sup> )	$(d^{10}s^2/d^{10})$
Z <sub>ef</sub> (3d <sup>n</sup> )	15.25	16.30
Energía de Ionización	7.88 eV	9.39 eV
Radio Atómico (2+)	167 pm	153 pm
Radio Iónico	83 pm	82 pm
Electronegatividad	1.65	1.88

En general, los metales de transición de la primera serie, tienen propiedades similares, es por ello que se presentan propiedades de reactividad parecidas, esto no quiere decir que se obtendrán compuestos de coordinación con propiedades idénticas. Se sabe que estos metales son reactivos, tienen números de coordinación (4, 5 y 6) y geometrías similares. Con todo esto, cada metal presenta también características únicas, como ejemplo, se sabe el zinc no suele presentar procesos redox pero el cobalto es un metal con un actividad redox importante, y estas características determinan el tipo de química en que pueden participar.

### 4.4. Características estructurales de los compuestos de coordinación M-N4.

Se ha mostrado a lo largo de esta sección, en particular con las pruebas de caracterización de los compuestos metálicos, que se han obtenido complejos con distintas geometrías. Se obtuvieron compuestos tetraédricos (CoN4PF<sub>6</sub> y MN4Cl<sub>2</sub>), octaédricos (NiN4NO<sub>3</sub>) y bpt-pbc (CoN4NO<sub>3</sub>, FeN4TFB ZnN4Cl<sub>2</sub> y CuN4NO<sub>3</sub>), con distintos números de coordinación; 4, 6 y 5 respectivamente.

De acuerdo a los datos de difracción de rayos X de monocristal (sección 4.7) y el tipo de síntesis (sección 2.5) se puede proponer que, utilizando la sal metálica adecuada M(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o MCl<sub>2</sub> y estableciendo condiciones especiales de síntesis (como la realizada para los compuestos CoN4NO<sub>3</sub> y ZnN4Cl), se pueden obtener compuestos con estructuras similares no importando el metal, siempre y cuando sea del primer bloque de transición, destacando la forma de coordinación tridentada, cuando se esperaba que el ligante se coordinara por los cuatro nitrógenos que contiene.

Análogamente, el cambio en las condiciones sintéticas nos llevará a obtener compuestos de coordinación con distintas geometrías y números de coordinación. Esto demuestra que el **N4** presenta versatilidad y flexibilidad ya que puede adecuarse a distintos ambientes de coordinación.

Utilizando estas propiedades podemos diseñar compuestos de coordinación que presenten distintas características estructurales y con ello, variar el tipo de propiedades electrónicas y estructurales. Esto puede ser de mucha ayuda pues los compuestos generados tendrán una amplia gama de aplicaciones en distintas áreas de la química.

Vamos a probar estos hechos mediante estudios de sus propiedades electroquímicas y su potencial actividad biológica como amebicidas en las siguientes secciones.

### 4.5. Estudio voltamperométrico.

La voltamperometría cíclica (VC) es quizá la técnica electroanalítica más versátil para el estudio de especies electroactivas. Esta versatilidad combinada con la facilidad y rapidez de las mediciones ha resultado en que la técnica se utilice en diferentes ámbitos de la química. La efectividad de la VC resulta de la capacidad para observar el comportamiento redox de los compuestos en un intervalo amplio de potencial en un intervalo de tiempo corto<sup>(59-61)</sup>.

Un creciente número de químicos inorgánicos, usa la VC con el fin de evaluar el efecto de los ligantes en el comportamiento redox de los metales de transición en compuestos de coordinación y cúmulos multinucleares<sup>(62)</sup>. En este trabajo se estudió el comportamiento redox de una forma diferente. Primero se estudiará el comportamiento redox del ligante y después, con el estudio del comportamiento de los complejos metálicos, observar el efecto de la adición del metal en las propiedades electrónicas en los compuestos de coordinación, para ello se utilizará el potencial de media onda (E<sub>1/2</sub>) o el potencial de pico (E<sub>p</sub>), según los resultados obtenidos. Así mismo se asignarán las señales observadas de los procesos redox que tienen lugar.

El voltamperograma de la figura 4.42 es el obtenido al clorhidrato del ligante, N4.3HCl. En este grafico se observan dos procesos redox marcados como I y II.

El primer proceso redox (I) se asocia con una reducción del ligante, por poseer anillos aromáticos fusionados, es susceptible a ser reducido. Se marca como I<sub>c</sub>, al proceso catódico (de reducción) y como I<sub>a</sub>, al proceso anódico (de oxidación). Por la forma de la señal se puede inferir que se trata de un proceso quasi-reversible o un proceso EC<sup>(60)</sup> (electroquímico seguido de una reacción química).

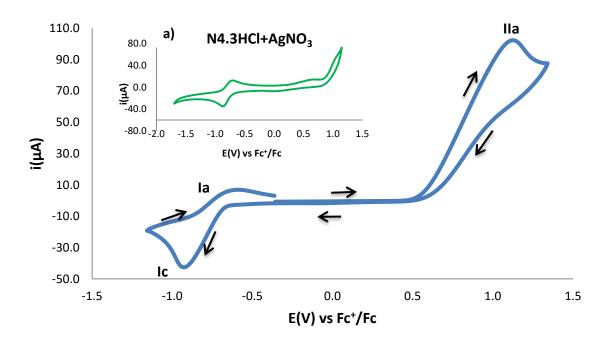


Figura 4.42. Voltamperograma de N4.3HCl. DMSO, burbujeo: $N_2$ ,  $C_0=2x10^{-3}$  M, TBAPF $_6$  0.1 M,  $E_T$ :

Pt ,  $E_{pRef}$ : $Ag^+$ , v=100 mV/s, barrido: anódico.

Se observa un pico de oxidación (IIa), este proceso se asigna a la oxidación de cloruro a cloro gas y se asigna debido al gran tamaño de la corriente y a que su forma es la de un proceso irreversible, característico de la evolución de un gas<sup>(63)</sup>. Como confirmación de la asignación anterior se realizó el siguiente experimento. Al clorhidrato del ligante se agrega una cantidad estequiométrica de AgNO<sub>3</sub> al N4.3HCl con el fin de eliminar los cloruros en forma de AgCl. Se filtra el

precipitado y la solución restante se somete a un experimento de voltamperometría. Se obtiene el voltamperograma de la figura 4.42a, donde se observa que la señal lla desaparece. El voltamperogarma obtenido es ligeramente diferente, hay que recordar que tambien el sistema es ligeramente diferente, es decir hay, se hizo un cambio en el anión del sistema, lo cual pudo haber realizado ciertos cambios en la forma del proceso I.

Tabla 4.20. Datos de la VC de N4.3HCl

	Reacción	E <sub>1/2</sub> (V) vs Fc <sup>+</sup> /Fc
I	N4 → N4 <sup>-</sup>	-0.793
II	2Cl <sup>-</sup> → Cl <sub>2</sub> + 2e <sup>-</sup>	1.124 E <sub>pa</sub>

La voltamperometría cíclica del compuesto MnN4Cl se muestra en la figura 4.43

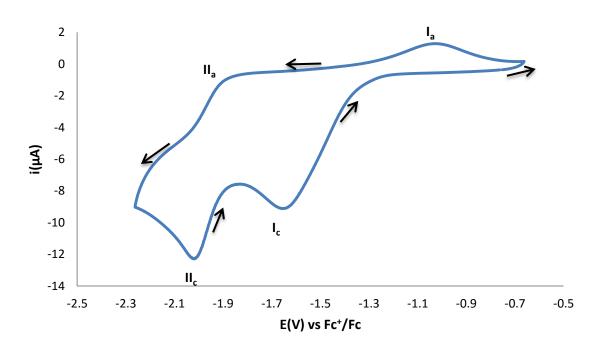


Figura 4.43. Voltamperograma de MnN4Cl. Disolvente: DMSO, burbujeo:N<sub>2</sub>, C<sub>0</sub>=2x10<sup>-3</sup> M, TBAPF<sub>6</sub>
0.1 M, E<sub>T</sub>: Pt, E<sub>pRef</sub>:Ag<sup>+</sup>, v=100 mV/s, barrido: anódico.

El voltamperograma consta de dos señales de reducción asignadas a dos reducciones sucesivas del ligante. Al estar comprometida la densidad electrónica del ligante con el centro metálico, puede reducirse dos veces, esto sucede con compuestos de coordinación que contienen fenantrolinas<sup>(64)</sup>. En este caso no fue posible observar las señales asociadas a las reacciones redox que se llevan a cabo sobre el metal. Otro dato interesante es la cantidad de energía adicional que se necesita para llevar a cabo la reducción del ligante libre, en comparación con el compuesto metálico, es de casi 550 mV más. Comportamientos como el descrito ya ha sido reportado en la literatura en los compuestos de Mn(II)<sup>(65)</sup> Los datos de voltamperometría y los procesos electroquímicos se resumen en la tabla 4.20.

Tabla 4.21. Datos de la VC de MnN4Cl

	Reacción	E <sub>1/2</sub> (V) vs Fc+/Fc
ı	Mn"N4 → Mn"N4-	-1.341
II	Mn <sup>II</sup> N4 <sup>-</sup> → Mn <sup>II</sup> N4 <sup>2-</sup>	-2.004 E <sub>pc</sub>

En el compuesto FeN4TFB, se aprecia un comportamiento diferente. Existen dos procesos de reducción asociados al ligante (procesos I y II), pero adicionalmente hay dos procesos de oxidación (III y IV). Uno de ellos (III), se asocia con un proceso de adsorción, por la forma simetríca de la señal. La última señal de oxidación (IV) se asocia con el proceso Fe<sup>2+</sup> a Fe<sup>3+</sup> que es quasi-reversible, este proceso se presenta a valores similares a otros compuestos ya estudiados en la literatura<sup>(66-68)</sup>

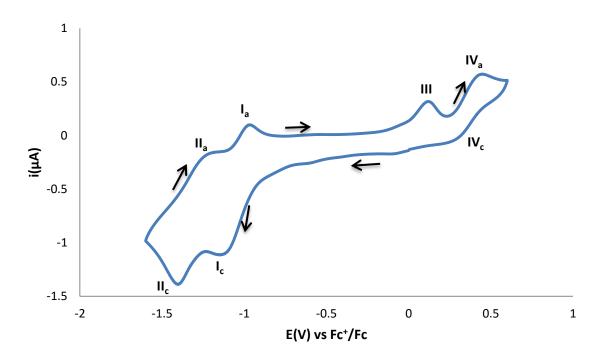


Figura 4.44. Voltamperogarma de FeN4TFB. DMSO, burbujeo: $N_2$ ,  $C_0$ =2x10-3 M, TBAPF $_6$  0.1 M,  $E_T$ : Pt ,  $E_{pRef}$ : $Ag^+$ , v=100 mV/s, barrido: catódico.

Tabla 4.22. Datos de la VC de FeN4TFB.

	Reacción	E <sub>1/2</sub> (V) vs Fc+/Fc
ı	Fe"N4 → Fe"N4-	-1.055
II	Fe <sup>  </sup> N4 <sup>-</sup> → Fe <sup>  </sup> N4 <sup>2-</sup>	-1.330 E <sub>pc</sub>
III	Adsorción	0.084
IV	Fe"N4 → Fe"N4	0.442 E <sub>pa</sub>

El voltamperograma del compuesto CoN4PF $_6$  tiene un comportamiento similar al del compuesto FeN4TFB. Se observan dos procesos cuasi-reversibles de reducción sobre el ligante (I y II), un proceso de adsorción (III) y un proceso de oxidación del metal(IV) Co $^{2+} \rightarrow$  Co $^{3+}$ , con valores de E $_{1/2}$  similares a los reportados para otros compuestos de Co(II). $^{(69-72)}$ 

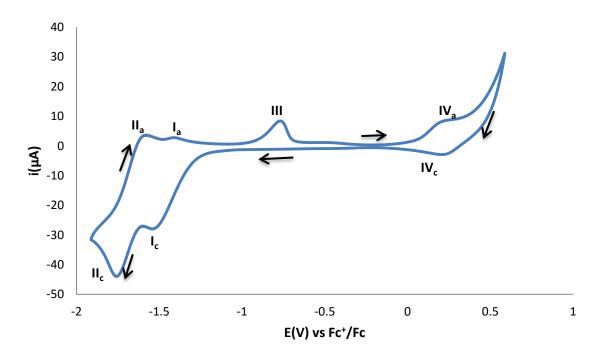


Figura 4.45. Voltamperograma de CoN4PF<sub>6</sub>. DMSO, burbujeo:N<sub>2</sub>, C<sub>0</sub>=2x10<sup>-3</sup>M, TBAPF<sub>6</sub> 0.1M, E<sub>T</sub>:

Pt , E<sub>pRef</sub>:Ag<sup>+</sup>, v=100 mV/s, barrido: anódico.

Tabla 4.23. Datos de la VC de CoN4PF<sub>6</sub>.

	Reacción	E <sub>1/2</sub> (V) vs Fc+/Fc
I	Co <sup>II</sup> N4 → Fe <sup>II</sup> N4 <sup>-</sup>	-1.471
Ш	Co <sup>  </sup> N4 <sup>-</sup> → Fe <sup>  </sup> N4 <sup>2-</sup>	-1.677 E <sub>pc</sub>
Ш	Adsorción	-0.770
IV	Co <sup>II</sup> N4 → Co <sup>III</sup> N4	0.226 E <sub>pa</sub>

El compuesto NiN4NO<sub>3</sub> muestra un comportamiento redox similar al compuesto MnN4Cl. Sólo se observan los procesos asociados con las reducciones del ligante. El proceso I es un proceso cuasi reversible y el proceso II presenta una tendencia a ser reversible, se dice tendencia, ya que la diferencia de potencial de picos (Epa-Epc) es mayor a 60 mV, el cual es uno de los criterios de reversibilidad dictados por Nicholson and Shain<sup>(73)</sup>, pero esto se debe a la resistencia del sistema. Sin embargo por la forma de la señal redox se pudo afirmar que se trata de un

proceso reversible. Esta tendencia a la reversibilidad de este proceso no se presentó en ningún compuesto de coordinación, sólo con NiN4NO<sub>3</sub>.

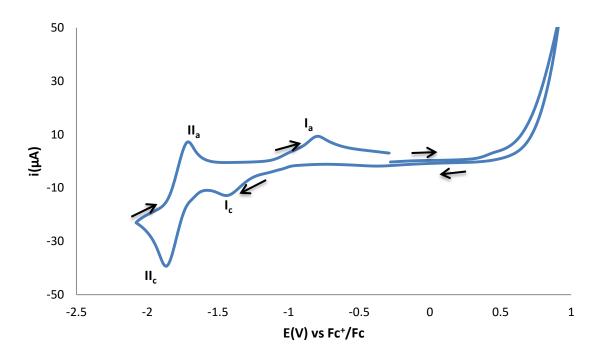


Figura 4.46. Voltamperograma de NiN4NO<sub>3</sub>. DMSO, burbujeo:N<sub>2</sub>, C<sub>0</sub>=2x10<sup>-3</sup>M, TBAPF<sub>6</sub> 0.1M, E<sub>T</sub>:

Pt , E<sub>pRef</sub>:Ag+, v=100 mV/s, barrido: anódico.

Tabla 4.24. Datos de la VC de NiN4NO<sub>3</sub>.

	Reacción	E <sub>1/2</sub> (V) vs Fc <sup>+</sup> /Fc
I	Ni <sup>  </sup> N4 → Ni <sup>  </sup> N4-	-1.110
Ш	Ni <sup>  </sup> N4- → Ni  N4 <sup>2</sup> -	-1.782 E <sub>pc</sub>

El voltamperograma de la figura 4.47 corresponde al del compuesto de CuN4NO<sub>3</sub>. Este compuesto tiene un comportamiento distinto al de los presentados en este trabajo, pero se comporta como el de otros compuestos del mismo metal<sup>(41, 65, 74)</sup>. Hay solo un proceso irreversible atribuido al ligante (I) y dos procesos uno de

adsorción-redisolución del metal (II) y otro proceso cuasi reversible (III). El proceso III se asigna a la reacción  $Cu^{2+} \rightarrow Cu^{+}$  y el proceso II a la reacción  $Cu^{+} \rightarrow Cu^{0}$ , la forma de la señal es caracteristica de la redisolución del Cu elemental en presencia del ligante<sup>(75)</sup>.

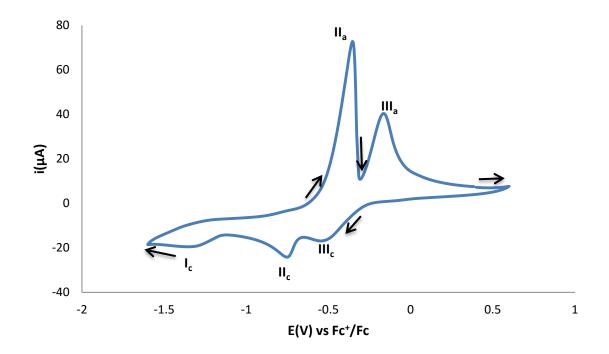


Figura 4.47. Voltamperograma de CuN4NO<sub>3</sub>. DMSO, burbujeo:N<sub>2</sub>, C<sub>0</sub>=2x10<sup>-3</sup> M, TBAPF<sub>6</sub> 0.1 M, E<sub>T</sub>:

Pt , E<sub>pRef</sub>:Ag<sup>+</sup>, v=100 mV/s, barrido: anódico.

Tabla 4.25. Datos de la VC de CuN4NO<sub>3</sub>.

	Reacción	E <sub>1/2</sub> (V) vs Fc+/Fc
I	Cu <sup>  </sup> N4 → Cu <sup>  </sup> N4 <sup>-</sup>	-0.348
II	Cu <sup>I</sup> N4 → Cu <sup>0</sup> + N4	-0.550
III	Cu <sup>II</sup> N4 → Cu <sup>I</sup> N4	-1.310

Por último tenemos al compuesto ZnN4CI. En su voltamperograma sólo se observan dos procesos de reducción uno irreversible(I) y otro cuasi-reversible(II) asociados al ligante y una oxidación que probablemete se deba a una pequeña disociación de los cloruros que contiene el compuesto de coordinación, en este caso esta hipótesis no se pudo probar ya que no se realizarón experimentos adicionales.

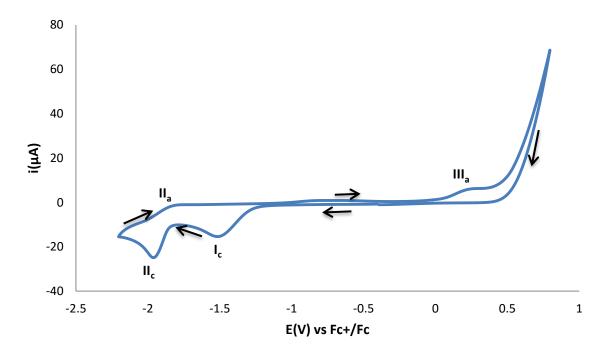


Figura 4.48. Voltamperograma del compuesto ZnN4Cl. DMSO, burbujeo:N<sub>2</sub>, C<sub>0</sub>=2x10<sup>-3</sup> M, TBAPF<sub>6</sub>

0.1 M, E<sub>T</sub>: Pt , E<sub>pRef</sub>:Ag<sup>+</sup>, v=100 mV/s, barrido: anódico.

Tabla 4.26. Datos de la VC de ZnN4Cl.

	Reacción	E <sub>1/2</sub> (V) vs Fc+/Fc
ı	Zn <sup>  </sup> N4 → Zn <sup>  </sup> N4 <sup>-</sup>	-1.514 (E <sub>pc</sub> )
Ш	Zn-N4 → Zn <sup>II</sup> N4 <sup>2</sup> -	-1.970 (E <sub>pc</sub> )
Ш	"desconocido"	0.238

Se pudieron estudiar tres tipos de comportamientos. Uno para los compuestos de Mn, Ni y Zn, para estos compuestos no se pudieron observar los procesos redox asociados a las reacciones centradas en el metal. En el caso de los compuestos de Fe y Co, se vieron dos procesos asociados con reacciones centradas en el ligante y una reacción de oxidación del metal. Por último el comportamiento del compuesto de coordinación de cobre, solo se observó una señal asociada a la una reacción centrada en el ligante y dos señales asociadas a reacciones centradas en el metal.

Otro aspecto interesante fue que la reducción del ligante necesita más energía, es decir se da a potenciales más negativos, en los compuestos de coordinación que en el ligante libre. Al parecer el ligante funciona como un atractor de densidad electrónica del metal, esto no es raro ya que por contener anillos aromáticos puede funcionar como un π aceptor, por eso la reducción se ve dificultada. Sin embargo, la presencia del metal permite al ligante poder reducirse dos veces. Al llevarse a cabo la primera reducción, hay una ganancia de densidad electrónica se ve estabilizada por la presencia del metal y así permite al ligante reducirse por una segunda ocasión. Lamentablemente no pudo apreciarse tendencia alguna de estas reducciones respecto a la naturaleza del metal que contienen.

Para finalizar este trabajo, se medirá la actividad amebicida de los compuestos y se tratará de relacionar con los potenciales redox con el fin de dilucidar algún posible mecanismo de acción.

## 4.6. Ensayos de viabilidad celular en Entamoeba histolytica.

Se evaluó la actividad amebicida de los compuestos de coordinación y del clorhidrato del ligante N4.3HCl en cultivos de trofozoitos de *Entamoeba histolytica* 

HM1:IMSS. El porcentaje de células viables fue determinado con ayuda de un hematocitómetro a tres diferentes tiempos: 24, 48 y 72 h utilizando la técnica de exclusión vital con azul de tripano.

Los compuestos fueron disueltos en una mezcla agua:DMSO (95:5). La concentración de DMSO no es particularmente toxica contra los trofozoitos. Como control positivo fue utilizado el compuesto Metronidazol que es el fármaco utilizado en el tratamiento de la amibiasis y como control negativo fue utilizada una solución buffer de fosfatos.

A continuación se presentan los gráficos de viabilidad amibiana los compuestos probados en este ensayo.

En la figura 4.49, se observa el grafico de viabilidad amibiana del clorhidrato del ligante. Se observa el comportamiento del compuesto y se describe a continuación.

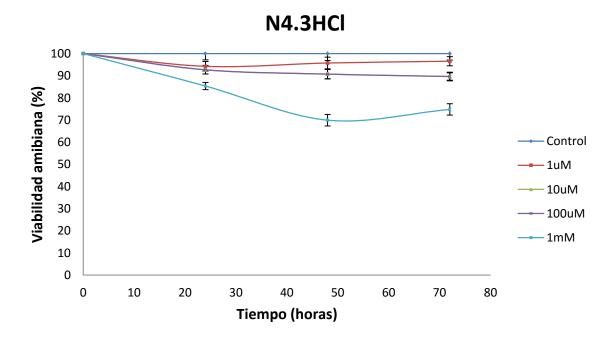


Figura 4.49. Viabilidad amibiana del compuesto N4.3HCl.

A las primeras 24 h, el compuesto ha eliminado una cantidad determinada de amibas, a las 48 h se aprecia la mayor inhibición de la proliferación celular pero al cabo del término del tiempo del ensayo, a las 72 h, se observa una recuperación del cultivo celular, debido a este tipo de comportamiento, se puede decir que éstos compuestos funcionan como un agentes citostáticos<sup>(76)</sup>. En este caso si funcionará como fármaco contra las amibas habría que administrar una nueva dosis a las 48 h para aumentar la efectividad. Es importante describir este comportamiento pues fue el presentado por la mayoría de los compuestos evaluados en este ensayo.

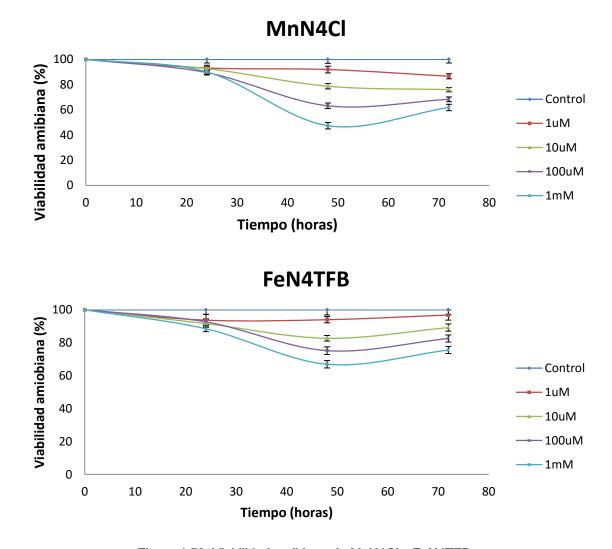
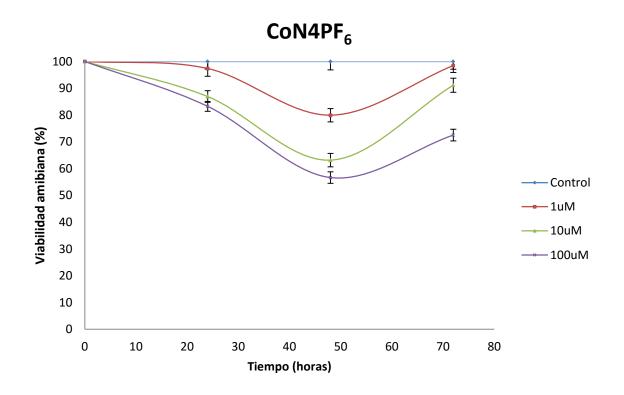


Figura 4.50. Viabilidad amibiana de MnN4Cl y FeN4TFB.





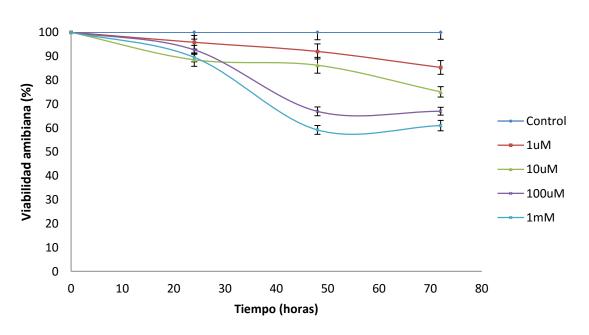
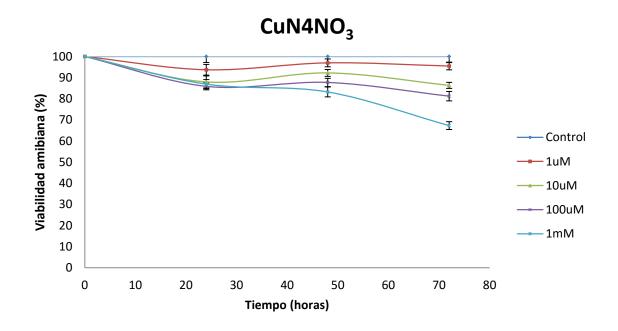


Figura 4.51. Viabilidad amibiana de CoN4PF<sub>6</sub> y NiN4NO<sub>3</sub>.



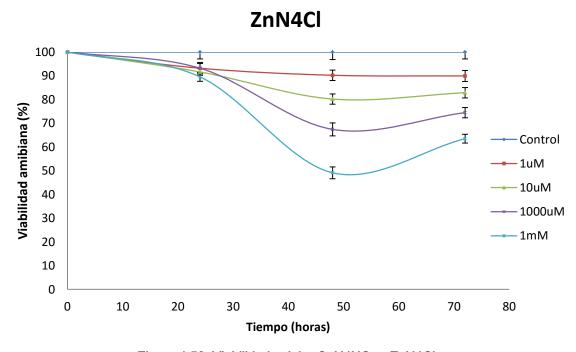


Figura 4.52. Viabilidad celular CuN4NO<sub>3</sub> y ZnN4Cl.

Como se puede aprecia en las figuras 4.50, 4.51 y 4.50, todos los compuestos de coordinación muestran un comportamiento similar al adoptado por el ligante. A

excepción del compuesto de cobre en donde se da una recuperación a las 48 h y después una depleción de la proliferación celular hacia las 72 h.

El comportamiento del compuesto CuN4NO<sub>3</sub> es bastante peculiar. A las 24 h el compuesto ha eliminado cerca del 20% de las células, a las 48 h se recupera cierta cantidad y pasadas otras 24 h, las células comienzan a sufrir daño nuevamente. Al parecer los mecanismos por los que actúa este compuesto son distintos a los demás. Esto es interesante pues, como se describió anteriormente, también tiene un comportamiento redox particular.

Los datos de concentraciones inhibitorias medias se resumen en la tabla 4.26.

Tabla 4.27. IC<sub>50</sub> vs. Entamoeba histolytica

Compuesto	IC <sub>50</sub> (mM)
N4.3HCI	4.3
MnN4Cl	2.6
CoN4PF <sub>6</sub>	0.162
NiN4NO₃	1.3
FeN4TFB	1.7
CuN4NO₃	3.2
ZnN4Cl	2.4
Metronidazol	0.0068

# 4.7. Relación del potencial redox y la actividad amebicida de N4 y M-N4.

En la tabla 4.27 se presentan los valores de  $IC_{50}$  de los compuestos y la del metronidazol<sup>(77)</sup>. Con el objeto de comparar la actividad de estos compuestos y de

establecer un mecanismo de acción, se muestra también, el valor de potencial de media onda del primer proceso de reducción del ligante (EI<sub>1/2</sub>) que es el que todos los compuestos poseen.

Tabla 4.28. IC<sub>50</sub> vs *Entoamoeba histolytica* y El<sub>1/2</sub>.

Compuesto	IC <sub>50</sub> (mM)	E1/2 (V) vs Fc+/Fc
N4.3HCI	4.3	-0.793
MnN4CI	2.6	-1.341
CoN4PF <sub>6</sub>	0.162	-1.471
NiN4NO₃	1.3	-1.110
FeN4TFB	1.7	-1.055
CuN4NO₃	3.2	-1.310
ZnN4Cl	2.4	-1.514
Metronidazol	0.0068	

De los datos se puede apreciar que los compuestos son muy poco activos. El compuesto que presentó la mayor actividad fue el compuesto CoN4PF $_6$ , la actividad de este compuesto es unas veinte veces menor que la del metronidazol. Otro factor interesante es que el ligante libre posee actividad amebicida, aunque esta es muy pequeña. Al agregar el metal y formar el compuesto de coordinación, la actividad amebicida aumenta. En la figura 4.52 se realiza una gráfica de  $E^{I}_{1/2}$  vs  $IC_{50}$ .

La relación de la actividad con el potencial redox es compleja, no se logra observar una tendencia definida, ni por configuración electrónica, ni por potencial redox, ni siquiera por geometría.

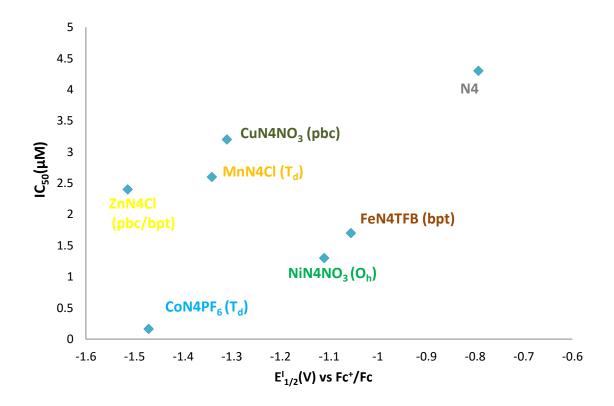


Figura 4.52. Grafico E<sup>1</sup>1/2 vs IC<sub>50</sub>.

Las razones por las que no se logra apreciar la relación pueden ser diversas. La primera es que los compuestos de coordinación tienen comportamientos redox diferentes. Otra cuestión probable es la estabilidad de los compuestos, para los compuestos con **N4** el efecto quelato es menor, por ser tri y tetradentado (log  $\beta$   $z_{nN4}$ =  $8.89^{(29)}$ ), que los compuestos reportados por García-Ramos<sup>(23)</sup> que son hexadentados (log  $\beta$  $z_{nN4}$ =  $13.72^{(29)}$ ), sólo una teoría ya que no se pudieron hacer experimentos adicionales. La estabilidad haría estos compuestos no llegan íntegros a la célula y no pueden actuar de forma efectiva.

Otra razón es que los mecanismos de daño celular se llevan a cabo vía procesos que no sólo involucran reacciones redox sino que además involucran procesos, que tienen que ver con propiedades distintas de los sistemas, como la

lipofilicidad<sup>(78),</sup> por ejemplo, que no tienen relación con sus características electroquímicas.

Para dilucidar la relación existente, habría que hacer un mayor número de compuestos y de experimentos pues las variables a considerar son muchas (propiedades redox, características estructurales, forma de coordinación del ligante, etc.).

### CONCLUSIONES

Se logró sintetizar el ligante 2,9-di(etilaminomeitl)-1,10-fenantrolina, en su forma de clorhidrato, y sus compuestos de coordinación con algunos metales de la primera serie de transición en estado de oxidación II.

Se obtuvieron compuestos de coordinación que, al caracterizarlos estructuralmente presentaron diferentes geometrías, tres pentacoordinados (CuN4NO<sub>3</sub>, ZnN4Cl y CoN4NO<sub>3</sub>), dos tetracoordinados (CoN4PF<sub>6</sub> y MnN4Cl) y dos hexacoordinados (FeN4TFB y NiN4NO<sub>3</sub>); y con diferentes formas de coordinación del ligante; tetradentado (en FeN4TFB, CoN4PF<sub>6</sub>, NiN4NO<sub>3</sub>, CuN4NO<sub>3</sub>) y tridentado (en CoN4NO<sub>3</sub>, MnN4Cl y ZnN4Cl). Se mostró también que de las condiciones de síntesis dependen las propiedades estereoquímicas de los compuestos obtenidos.

Mediante voltamperometría cíclica, se logró realizar un estudio de los procesos redox de los compuestos, así mismo se midieron sus potenciales redox. Se describió el comportamiento electroquímico de los compuestos de coordinación. Los comportamientos se pueden agrupar en tres categorías:

- Compuestos que tienen sólo dos procesos redox en el ligante (MnN4Cl2, NiN4NO<sub>3</sub> y ZnN4Cl)
- 2. Compuestos que tienen dos procesos redox en el ligante y uno en el metal (CoN4PF<sub>6</sub> y FeN4TFB)
- 3. Compuesto con dos procesos redox en el metal y uno en el ligante (CuN4NO<sub>3</sub>)

En el estudio de la actividad biológica se pudo determinar que los compuestos estudiados son poco eficaces contra la especie *Entamoeba histolytica* en comparación con el fármaco Metronidazol.

La relación de la actividad biológica de los compuestos y sus propiedades electroquímicas es compleja esto, debido a que cada compuesto metálico posee comportamientos redox diferentes, esto indica que el mecanismo de acción no es preferentemente vía procesos redox como lo es para los sistemas M-N6.

Aunque la actividad de los compuestos es baja, las características estructurales (geometría, número de coordinación y forma de coordinación del N4) permitirán utilizarlos en la formación de los compuestos quelatos mixtos debido a que en la esfera de coordinación de los complejos hay lugares susceptibles a ser sustituidos por ligantes bidentados. En la experiencia del grupo de investigación, los compuestos quelatos mixtos son más activos biológicamente hablando.

### **PERSPECTIVAS**

Lo mostrado en este trabajo, refleja que los compuestos sintetizados son menos activos que el metronidazol en la actividad amebicida. Para tratar de aumentar la actividad se propone formar compuestos quelatos mixtos que contengan un metal, el **N4** como ligante primario y ligantes bidentados secundarios. La forma de coordinación del ligante permite formar dichos compuestos y esto los dotaría con propiedades interesantes. También se podría formar el compuesto bis-quelato si el impedimento estérico lo permite. La formación de estos compuestos. Además la adición de ligantes secundarios determinados (bipiridinas, fenantrolinas, etc.) podría ayudar modular las propiedades electrónicas de los nuevos compuestos (77-79) y con ello su actividad amebicida.

Adicional a esto se pretenden hacer ensayos en células tumorales humanas de los compuestos sintetizados en este trabajo.

Otra perspectiva por explorar será descifrar las propiedades catalíticas y de reconocimiento molecular de los compuestos. Esto debido a la investigación bibliográfica realizada con anticipación al trabajo.

Al parecer este sólo es el comienzo de una amplia gama de estudios y ensayos que se pueden realizar con este tipo de compuestos. El camino es largo pero muy interesante.

### **REFERENCIAS**

- 1. Abushameh S. A., Goodwin H. A. Aust. J. Chem. 33 (1980), 2171-2179
- 2. X.C.H. Chandler, L.W. Deady, J.A. Reiss, *J. Heterocycl. Chem.* 18 (1981) 599
- 3. Laventine, D., Afsar, A., Hudson M.J. an Harwood, L.M.. *Heterocyles* 86, 2 (2012), 1419-1429
- C.E.A Palmer D.R. McMillin, C. Kirmaier y D. Holten. *Inorganic Chemistry*.
   26 (1987) 3167
- 5. S. Sakaki, G. Koga y K. Ohkubo. Inorganic Chemstry 25 (1986) 2330
- 6. P.G. Sammes, G. Uahioglu. Chemisty Society Reviews 23 (1994) 327
- 7. D.M. Walla. Journal of American Chemical Society 114 (1992) 5327
- 8. S. S. Zhu, T. M. Swage. *Journal of American Chemical Society* 119 (1997) 12568
- 9. D. Cárdenas, P. Gaviña y J.P Sauvage. *Journal of American Chemical Society* 119 (1997) 2656
- 10.T. P. Kaye, K. W. Wellington. *Synthetic Communications* 31 (6) 799-804 (2001)
- 11.T. F. Liu, H.K. Lin, S.R, Zhou, Z.M Wang, H.G, Wang, X.B. Leng y Y.T. Chen. *Journal of Molecular Structure* 597 (2001) 199
- 12.T. F. Liu H.K. Lin, S.R, Zhou, Z.M Wang, H.G, Wang, X.B. Leng y Y.T. Chen. *Journal of Molecular Structure* 605 (2002) 117
- 13.T. F. Liu H.K. Lin, S.R, Zhou, Z.M Wang, H.G, Wang, X.B. Leng y Y.T. Chen. *Journal of Chemical Research (S)* 2002, 120
- 14. T. F. Liu, D. Gao, H. Lin, S. Zhu, Z. Wang, H. Wang y X. Leng. *Transition Metal Chemistry* 29 (2004) 296
- 15. A. Baysal M. Aydemir, F. Durap, S. Özkar y L.T. Yildrim. *Inorganica Chimica Acta* 371 (2011) 107-110

- G. Ambrosi, M. Formica, V. Fusi, L. Giorgi, A. Guerri, M. Micheloni, P. Paoli,
   R. Pontellini y P. Rossi. *Inorganic Chemistry* 46 (2007) 4737
- 17.Y. H. Guo, Q.C. Ge, H. Lin y S.R. Zhu. *Canadian Journal of Chemistry* 82 (2004) 504
- 18. H. Lin y R. Wang. Transition Metal Chemistry 31 (2006) 1081
- 19.S. Nadella, J. Sahoo, P.S. Subramanian, A. Sahu, S. Mishra y M. Abrecht . *Chemistry A European Journal* 20 (2014) 6047
- 20.T. Hirohama, Y. Kuranuki, E. Ebina, T. Sugizaki, H. Arii, M. Chikira, P. Tamil y M. Palanandiavar. *Journal of Inorganic Biochemistry* 99 (2005) 1205
- 21. C. Musetti, L. Lucatello, S. Bianco, A. P. Krapcho, S. A. Cadamuro, M. Palumbo y C. Sissi. *Dalton Transactions* 2009, 3657
- 22. K W. Wellington, P.T. Kaye, G.M. Watkins. *Archieve for Organic Chemistry* (ARKIVOC) xiv (2009) 301
- 23. J. C. García-Ramos, Y.T. Magaña, L.G. Talavera-Contreras, M. Flores-Álamo, V. Ramírez-Delgado, E. Morales-León, L.A Ortíz-Frade, A.G. Gutíerrez, A. Vasquez-Aguirre, C. Mejía, J.C. Carrero, J.P. Laclette, R. Moreno-Esparza y L. Ruiz-Azuara. *Dalton Transactions* 41 (2012) 10164
- 24. G. Zhao, H. Sun, H. Lin, S. Zhu, X. Su y Y. Shen. *Journal of Inorganic Biochemistry* 72 (1998) 173
- 25. Z. M. Wang H. K. Lin, Z.F. Zhou, M. Xu, T.F. Liu, S.R. Shu y Y.T. Chen. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 9 (2001) 2849
- 26. H. Sun, H. Lin, Z. Zhou, G. Zhao, X. Su, S. Zhu y Y. Chen. *Indian Journal of Chemistry Section A* 40A (2001) 763
- 27. X. C. Su, H.W. Sun, Z.F. Zhou, H.K. Lin, L. Chen, S.R. Zhu y Y.T. Chen. *Polyhedron* 20 (2001) 91
- 28. E. Kimura, T. Shiota, T. Koike, M. Shiro, M. Kodama. *Journal of American Chemical Society.* 112 (1990) 5805

- 29. Y. Guo, Q. Ge, H. Lin, S. Zhu y C. Zhou. *Journal of Molecular Recognition* 16 (2003) 102
- 30. Y. Guo, Q. Ge, H. Lin, S. Zhu y C. Zhou. *Biophysical Chemistry* 105 (2003) 119.
- 31. Wade L.G. *Química Orgánica*. Séptima Edición. Pearson Educación de México. Edo. De Mex. 2012
- 32. Pasto D.J. y Johnson C.R. *Determinación de estructuras orgánicas*. Reverté, Barcelona, 2013- Págs 477-479
- 33. Nakamoto, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic Compounds.* Quinta Edición. John Wiley and Sons. Michigan, 1997.
- 34. Huheey, J.E.; Keiter, E.A.; Keiter, R.L. Química Inorgánica. Principios de Estructura y Reactividad. Cuarta Edición. Oxford University Press. México, D.F.; 1997.
- 35. Casas, S., *Química Bioinorgánica*. Sínesis, Madrid, 200
- 36.R.S. Drago. *Physical Methods in Chemistry.* W. B. Saunders Co. Philadelhpia, 1977, 660 pp.
- 37.K. Burguer. *Coordination Chemistry: Experimental Methods;* Butterworth: Londres 1973.
- 38.M. Sneed, J. Maynard. *General Inorganic Chemistry*. Van Nostrand. N.Y., 1942, Pp 813.
- 39. W.J Geary. *Coordination Chemistry Reviews* 7, 81 (1971)
- V. Ramírez-Delgado, L.F. Hernández-Ayala, J.C. García-Ramos, M. Flores-Álamo, R. Galindo-Murillo, L. Ruiz-Azuara, L. Ortiz-Frade. *Europena Journal* of *Inorganic Chemistry*. 2015, 3307
- 41. Manzanera-Estrada M., Hernández Ayala L.F., Osorio-Monreal G., García-Ramos J.C., Ortíz-Frade L. *Journal of the Mexican Chemical Society.* 2013, 57, 192-197

- 42. Cotton, F.A., Goodgame, D.M.L., Goodgame, M. *Journal of American Chemical Society.* 1961, 83, 4960
- 43. Simo, C y Holt, S. Inorganic Chemistry. 1968, 7, 2655.
- 44. SKryzpek D., Szymanska B., Kovala-Demertzi D., Staninska M. y Kourkomelis N. *Polish Journal of Environmental Studies*. 15, 2006, 4A, 97.
- 45. A. B. P. Lever. *Inorgánic Electronic Spectroscopy,* 2da Edición; Elsevier: Nueva York, 1986.
- 46.B. N. Figgis. *Comprehensive Coordination Chemistry;* G. Wilkinson, R. D. Gillard y J. A. McClaverty; Eds.; Pergamon: Oxford, 1987
- 47. Lever, A.B.P. *Inorganic Chemistry*. 1990, 29, 1271.
- 48. González E., Rodríguez-Witchel, A., Reber, C. *Coordination Chemistry Reviews*. 2007, 251, 351
- 49. R. M. Wood, D.M Stucker, L.M Jones, W.B Lynch, S.K Mishra y J.H Freed. *Inorganic Chemistry.* 1999, 38, 5384-5388
- 50.P. F. Rapheal, E. Manoj y M.R. y Prathapachandra Krup. *Polyhedron* 2007, 26, 5088-5094
- 51.E. A. Buvaylo, A.K. Melnyk, V.V. Tracheyevsky, O.Y. Vassilyeva y B.W Skelton. *Polyhedron*, 2016, 105, 238-245
- 52. C. Chiu, J.H. Chen, S.S. Wang, J.Y. Tung. *Polyhedron*, 2014, 83, 212-219
- 53.M. Tachibana, M. Iwaizumi y S. Tero-Kubota. *Journal of Inorganic Biochemistry* 1987, 30, 133-140
- 54.I. Krivokapic, M. Zerara, M.L. Daku, A. Vargas, C. Enachescu, C. Ambrus, P. Tregenna-Piggott, N. Amstutz, E. Krausz y A. Hauser. *Coordination Chemistry Reviews*. 2007, 251, 364-378
- 55.E. Garriba y G. Micera. *Journal of Chemical Education*. 2006, 83, 1229-1232

- 56. W. R. Hagen. *Dalton Transactions*. 2006, 4415-4434
- Gala, M. Lawson, K. Jomova, L. Zelenicky, A. Congradyova, M. Mazur y
   M. Valko. *Molecules*. 2014, 19, 980-991
- 58. Hathaway B.J. y Billing D.E. *Coordination Chemistry Reviews.* 1970, 5, 143-207
- 59. Kissinger P. T. y Heineman W. R. *Journal of Chemical Education*. 1983, 60, 702-706
- 60. Mabbott G. A. Journal of Chemical Education. 1983, 60, 697-702
- 61. Evans D. H., O'Conell K.M., Petersen, R.A. y M.J. Kelly. *Journal of Chemical Education*. 1983, 60, 290-293
- 62. Powers M. J. y T. J. Meyer. *Journal of American Chemical Society* 1980, 102, 1289
- 63. Ortiz-Frade L. A, L. Ruiz-Ramírez, I. González, A. Marín-Becerra, M. Alcarazo, J.G Alvarado-Rodríguez y R. Moreno-Esparza. *Inorganic. Chemistry*. 2003, 42, 1825-1834
- 64. Arounaguiri, S. *Proceedings of Indian Academy of Scienc*e (Chem. Sci.). 2000, 112, 1-17
- 65. Habib A. Z. Hasan., Shajedur Rhaman A.S.M., Shafiquil Halam A.M. Pakistan Journal of Analytical & Environmental Chemistry 2006, 7, 96-102
- 66. Schmittel M., Ammon H. y Wöhrle C. *European Journal of Inorganic Chemistry*. 1995, 128, 845-850
- 67. Kotocova A. Chemicke Zvesti 1980, 34, 165-171
- 68. Naseem-Akhtar H. M., A.A. Shaikh y M.Q. Eshan. *Russian Journal of Electrochemistry*. 2008, 44, 1403-1408
- 69. Chandra S. y Kumar R. Spectrochimica Acta A. 2005, 1050-1057
- Bablic-Samardzija K., et al. *Journal of the Serbian Chemical Society.* 2003,
   989-999

- 71. Ramírez-Delgado V., Morales-León R.E., Hernández-Ayala L.F., Ramírez Coutiño V.A., Rodríguez F.J., Osorio-Monreal G., García-Ramos J.C., Flores-Álamo M., Ruiz-Azuara L., Ortíz-Frade L.A. *Polyhedron*. 2014, 74, 72-78
- V. Ramírez-Delgado, L.F. Hernández-Ayala, J.C. García-Ramos, M. Flores-Alamo, R. Galindo-Murillo, L. Ruiz-Azuara, L. Ortiz-Frade. *Journal of the Mexican Chemical Society*. 2015, 59, 280-291
- 73. Nicholson R. S. y Shain I. Analytical Chemistry. 1964, 36 (4), pp 706–723.
- 74. Rodríguez-Torres D., García-Ramos J.C., Manríquez J., Moreno-Esparza, R., Altamirano Lozano, M., González I., Gracia-Mora I., Ruiz-Azuara L., Antaño López R. y Ortiz-Frade L. *Polyhedron*. 2009, 28, 1186-1190
- 75. Bard A. J. y Faulkner L. R. *Electrochemical Methods, Fundamentals and Applications*, 2nd Ed., John Wiley and Sons, New York, 2001 (Capitulo 5)
- 76. Madigan M. T. *Brock. Biología de los microorganismos.* 12va edición. Addison-Wesley. Madrid. Capítulo 6. Sección 27
- 77. Toledano-Magaña Y., Melendez-Luevano R., Navarro-Olivaria M., García-Ramos J.C., Flores-Álamo M., Ortíz-Frade L., Ruiz-Azuara L. y Cabrera-Vivas, B.M. *Medicinal Chemistry Communications* 2014, 7, 989-996
- 78. Bravo-Gómez, M.E., García-Ramos J.C., Gracia-Mora I. y Ruiz-Azuara L. *Journal of Inorganic Biochemistry* 2009, 103, 299-309
- 79. Toledano-Magaña Y., García-Ramos J.C., Torres-Gutiérrez C. y Ruiz-Azuara L. *Dalton Transactions*. 2016, enviado

# ANEXO. Espectros de Infrarrojo

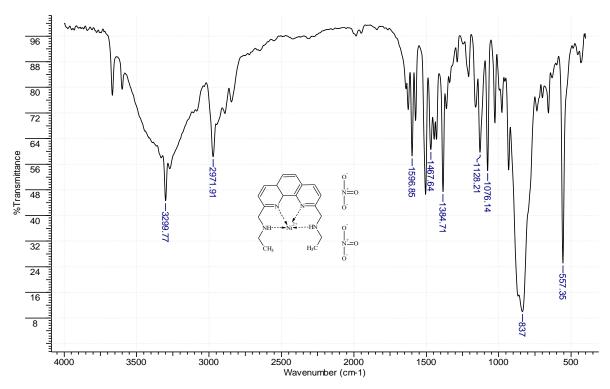


Figura I. Espectro IR del compuesto NiN4NO<sub>3</sub>

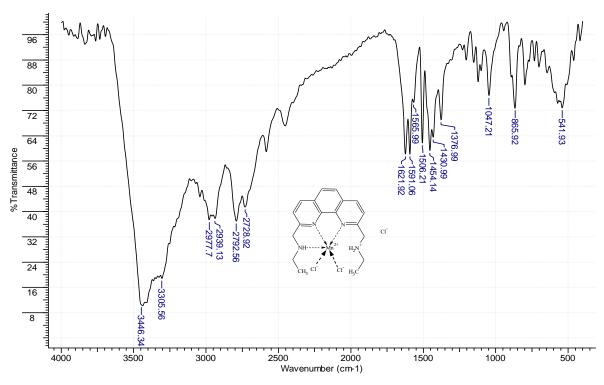


Figura II. Espectro IR del compuesto MnN4CI

"...... III. Faranta ID dalamanata F

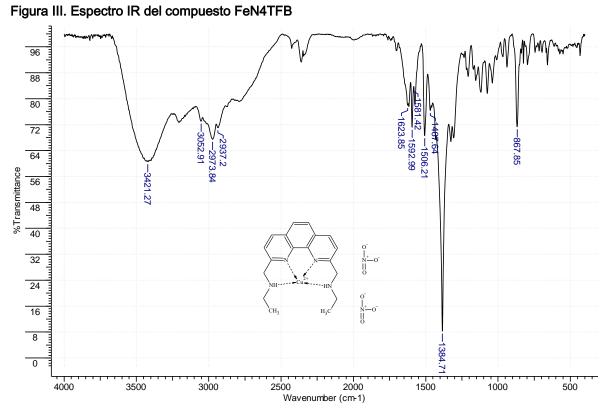


Figura IV. Espectro IR del compuesto CuN4NO<sub>3</sub>