



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

ESTUDIO DE LA VARIACIÓN DEL SUSTITUYENTE Y LA HIDROGENACIÓN
DEL LIGANTE 5-X-H₂SALBU EN COMPUESTOS DE COORDINACIÓN DE Cu(II)
Y SU EFECTO EN LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. CYNTHIA SINAÍ NOVOA RAMÍREZ

ASESOR

DRA. LENA RUIZ AZUARA
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado Asignado:

Presidente	Dra. Norah Yolanda Barba Behrens	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. José de Jesús García Valdés	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Jesús Gracia Mora	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Hugo Morales Rojas	UAEMorelos
Secretario	Dr. José Iván Castillo Pérez	Instituto de Química, 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.

Asesor:

Dra. Lena Ruiz Azuara

Sustentante:

Q. Cynthia Sinaí Novoa Ramírez

Presentación en congresos:

Síntesis y estudio electroquímico de compuestos de coordinación de Cu(II) con ligantes tipo H₂Salbu y H₄Salbu. XXXII Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Electroquímica y el 10th Meeting of the Mexican Section of the Electrochemical Society, Guanajuato, Guanajuato 2017.

Estudio del efecto del sustituyente en la posición 5,5' y de la hidrogenación del grupo imina de ligantes H₂salbu en compuestos de coordinación de Cu(II). 52 ° Congreso Mexicano de Química y 36 ° Congreso Nacional de Educación Química. Puerto Vallarta, Jalisco 2017.

Agradecimientos

A la Dra. Lena Ruiz Azura por permitirme ser parte de su grupo de trabajo, por la dirección de esta tesis, por su cariño y apoyo incondicional siempre.

Proyecto PAPIIT IG200616 título "Metalofármacos para el tratamiento de enfermedades parasitarias desatendidas" y FQPAIP-5000-9047.

Beca CONACyT en el periodo 2016-1 – 2017-2 a nombre de Cynthia Sinaí Novoa Ramírez (No. De Becario: 583685).

Al PAEP, por el apoyo en la asistencia al XXXII Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Electroquímica y el 10th Meeting of the Mexican Section of the Electrochemical Society.

A la M. en C. Virginia Gómez Vidales por su apoyo técnico en resonancia paramagnética electrónica y por su asesoramiento.

Al Dr. Marco Flores Alamo por la elucidación de las estructuras cristalinas.

A la Dra. Norah Yolanda Barba Behrens, por permitirme realizar los experimentos de susceptibilidad magnética en su laboratorio.

Al Dr. Ramón Enrique Robles Zepeda por la realización de las pruebas biológicas.

Al M. en C. Adrián Espinoza Guillén por el apoyo técnico, por las aportaciones en el trabajo y por su gran amistad.

A los integrantes del laboratorio de 210 y 5 por sus consejos y por sus observaciones.

Índice de contenido

Abreviaturas	1
Introducción	2
Capítulo 1. Antecedentes	3
1.1 <i>Química del cobre</i>	4
1.2 <i>Bases de Schiff</i>	6
1.2.1 <i>Ligantes tipo H₂salen y H₂salbu</i>	7
1.3 <i>Compuestos [Cu(H₂salbu)] y [Cu(H₄salbu)]</i>	11
1.4 Hipótesis	18
1.5 Objetivos	18
1.5.1 <i>Objetivo general</i>	18
1.5.2 <i>Objetivos particulares</i>	18
Capítulo 2. Desarrollo experimental	20
2.1 <i>Reactivos</i>	21
2.2 <i>Síntesis de ligantes</i>	21
2.2.1 <i>Síntesis de ligantes 5-X-H₂salbu (X = -MeO, -Me, -H, -Cl y -NO₂)</i>	21
2.2.2 <i>Síntesis de ligantes hidrogenados tipo 5-X-H₄salbu (X = -MeO, -Me, -H, -Cl y -NO₂)</i>	21
2.3 <i>Síntesis de compuestos de coordinación</i>	22
2.3.1 <i>Compuestos de coordinación de Cu(II) con ligantes 5-X-H₂salbu</i>	22
2.3.2 <i>Compuestos de coordinación de Cu(II) con ligantes 5-X-H₄salbu</i>	23
2.4 <i>Caracterización</i>	24
2.4.1 <i>Espectroscopia de infrarrojo</i>	24
2.4.2 <i>Análisis elemental</i>	24
2.4.3 <i>Conductividad</i>	24
2.4.4 <i>Resonancia magnética nuclear</i>	25
2.4.5 <i>Espectroscopia ultravioleta-visible</i>	25
2.4.6 <i>Resonancia paramagnética electrónica</i>	25
2.4.7 <i>Difracción de rayos X de monocristal</i>	26
2.4.8 <i>Espectrometría de masas</i>	26
2.4.9 <i>Voltamperometría cíclica</i>	26
2.5 <i>Pruebas biológicas</i>	27
Capítulo 3. Resultados y discusión	29
3.1 <i>Espectroscopia de infrarrojo</i>	30
3.2 <i>Análisis elemental</i>	34
3.3 <i>Conductividad</i>	35
3.4 <i>Resonancia magnética nuclear</i>	36
3.4.1 <i>RMN-¹H</i>	36
3.4.2 <i>RMN-¹³C</i>	40
3.5 <i>Espectroscopia ultravioleta-visible</i>	43
3.6 <i>Susceptibilidad magnética</i>	50
3.7 <i>Resonancia paramagnética electrónica</i>	50
3.8 <i>Difracción de rayos X de monocristal</i>	56
3.9 <i>Espectrometría de masas</i>	69
3.11 <i>Pruebas biológicas</i>	75
Capítulo 4. Conclusiones	78

Referencias	81
Anexo I. Espectros de Infrarrojo	88
Anexo II. Espectros Electrónicos	95
Anexo III. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C	102
Anexo IV. Espectros de Resonancia Paramagnética Electrónica en Sólido	110
Anexo V. Espectros de Resonancia Paramagnética Electrónica en Disolución y su Simulación Teórica	114
Anexo VI. Difracción de Rayos X	119
Anexo VII. Espectro de Masas	122
Anexo VIII. Voltamperometría Cíclica	127

Abreviaturas

5-Cl-H ₂ salbu	N,N'-Bis(5-clorosalicilideno)-1,4-diaminobutano
5-Cl-H ₄ salbu	N,N'-Bis(5-cloro-2-hidroxibencil)-1,4-diaminobutano
5-Me-H ₂ salbu	N,N'-Bis(5-metilsalicilideno)-1,4-diaminobutano
5-Me-H ₄ salbu	N,N'-Bis(5-metil-2-hidroxibencil)-1,4-diaminobutano
5-MeO-H ₂ salbu	N,N'-Bis(5-metoxisalicilideno)-1,4-diaminobutano
5-MeO-H ₄ salbu	N,N'-Bis(5-metoxi-2-hidroxibencil)-1,4-diaminobutano
5-NO ₂ -H ₂ salbu	N,N'-Bis(5-nitrosalicilideno)-1,4-diaminobutano
5-NO ₂ -H ₄ salbu	N,N'-Bis(5-nitro-2-hidroxibencil)-1,4-diaminobutano
H ₂ salbu	N,N'-Bis(salicilideno)-1,4-diaminobutano
H ₄ salbu	N,N'-Bis(2-hidroxibencil)-1,4-diaminobutano
[Cu(5-Cl-H ₂ salbu)]	[N,N'-butileno-bis(5-clorosalicilideneiminato)]cobre(II)
[Cu(5-Cl-H ₄ salbu)]	[N,N'-butanodiamina-bis(5-clorosalicilideneiminato)]cobre(II)
[Cu ₂ (5-Me-H ₂ salbu) ₂]	[N,N'-butileno-bis(5-metilsalicilideneiminato)]cobre(II)
[Cu(5-Me-H ₄ salbu)]	[N,N'-butanodiamina-bis(5-metilsalicilideneiminato)]cobre(II)
[Cu ₂ (5-MeO-H ₂ salbu) ₂]	[N,N'-butileno-bis(5-metoxisalicilideneiminato)]cobre(II)
[Cu(5-MeO-H ₄ salbu)]	[N,N'-butanodiamina-bis(5-metoxisalicilideneiminato)]cobre(II)
[Cu(5-NO ₂ -H ₂ salbu)]	[N,N'-butileno-bis(5nitrosalicilideneiminato)]cobre(II)
[Cu(5-NO ₂ -H ₄ salbu)]	[N,N'-butanodiamina-bis(5nitrosalicilideneiminato)]cobre(II)
[Cu(H ₂ salbu)]	[N,N'-butileno-bis(salicilideneiminato)]cobre(II)
[Cu(H ₄ salbu)]	[N,N'-butanodiamina -bis(salicilideneiminato)]cobre(II)

Introducción

Los ligantes tipo H₂salbu son un derivados del ligantes H₂salen, la diferencia entre uno y otro radica en el puente diimínico, el ligante H₂salbu tiene una cadena de cuatro metilenos mientras que el ligante H₂salen tiene dos. El incremento en el puente diimínico proporciona una mayor flexibilidad al ligante y al formar los compuestos de coordinación de cobre(II) se formarán compuestos con diferentes propiedades y distintas geometrías. El [Cu(H₂salen)] presenta una geometría de cuadrado plano, mientras que [Cu(H₂salbu)] posee una geometría de tetraedro distorsionado^[1]. El cobre(II) por su parte se estabiliza en una geometría de cuadrado plano, mientras que Cu(I) en un tetraedro, el cambio en la flexibilidad del ligante, facilitará la reducción de Cu(II) al estabilizar la especie de Cu(I) y a su vez favorecerá el uso de este tipo de compuestos como catalizadores, por ejemplo, en reacciones de oxidación de alcoholes^[2,4,5,6], o su uso como promotores de la reacción tipo Fenton en sistemas biológicos^[3]. La hidrogenación del grupo azometino de los ligantes tipo H₂salbu le conferirá al ligante una mayor flexibilidad y por lo tanto este cambio en la estructura generará una pequeña modificación en la geometría del centro metálico en los compuestos de coordinación^[1, 4,7].

Debido a que este tipo de compuestos han sido poco estudiados, en el presente trabajo se sintetizan y caracterizan electroquímicamente compuestos de coordinación de cobre(II) con ligantes tipo 5-X-H₂salbu y 5-X-H₄salbu donde X= -MeO, -Me, -H, -Cl y -NO₂, que a su vez varían en el sustituyente en la posición 5 del anillo aromático, con el propósito de estudiar el efecto de éste sobre el potencial de reducción de Cu(II) y además estudiar el efecto de la hidrogenación del ligante sobre la geometría de los compuestos y sobre el potencial de reducción para su posible uso como metalofármacos.

Capítulo 1. Antecedentes

1.1 Química del cobre

El cobre es un elemento químico cuyo símbolo es Cu, su número atómico es 29 y pertenece al grupo 11 periodo 4 y bloque d de la tabla periódica, es considerado uno de los metales de transición. En estado elemental es un sólido de color amarillo rojizo y su configuración electrónica es $[\text{Ar}] 3d^{10}4s^1$. En la naturaleza se encuentran dos isótopos estables: ^{63}Cu y ^{65}Cu . El más ligero de ellos es el más abundante (69,17 %).

El cobre puede presentar distintos números de oxidación, entre ellos 0, +1, +2, +3 y +4, el número de oxidación más común del cobre es +2, sin embargo existen compuestos estables en los que el cobre presenta un número de oxidación +1, como el sulfuro de cobre(I) y hierro (III) (CuFeS_2) que es la forma más común de extracción de cobre en menas. Aunque menos común, el cobre puede presentar números de oxidación de +3 y +4^[8,10]. Las especies de Cu(I) según la clasificación de Pearson puede ser considerado como un ácido blando. El Cu(I) es un sistema $3d^{10}$ por lo que son compuestos diamagnéticos y generalmente son incoloros o blancos debido a que los orbitales d se encuentran llenos y no puede haber transiciones de electrones que causen absorción de luz visible. En disolución acuosa el ion estable es Cu(II), sin embargo si se añade cianuro a la disolución se forma el ion tetracianocuprato(I), la adición del ion cianuro a la disolución estabiliza la especie de Cu(I). Los compuestos de coordinación de Cu(I) pueden presentar diversos número de coordinación, el más común es de cuatro, manifestando una geometría tetraédrica. Sin embargo es posible que Cu(I) también presente números de coordinación más bajos como tres y dos, siendo que en la primera muestra una geometría trigonal plana y en la segunda una lineal.

El número de oxidación +2 es más común que el +1 en condiciones aeróbicas y acuosas. El cobre no se oxida fácilmente, como puede verse en el siguiente potencial de reducción (positivo):



La especie que predomina en disolución es Cu(II) y es un sistema $3d^9$ por lo que sus compuestos son paramagnéticos con un electrón desapareado y generalmente son azules. Según la clasificación de Pearson pueden ser

considerados como un ácido intermedio. La adición de hidróxidos a una disolución de Cu(II) genera la formación de la especie Cu(OH)₂, que es un sólido de apariencia gelatinosa color azul, al calentar el Cu(OH)₂ se descompone en CuO y agua. El Cu(II) puede formar compuestos de coordinación con distintos números de coordinación y geometrías, los más comunes son 6, presentando una geometría octaédrica; 5, pirámide de base cuadrada o con menor frecuencia bipirámide trigonal y 4, cuadrada plana. En los compuestos de cobre octaédricos se ha observado que los ligantes axiales están más distantes del metal en comparación de los ecuatoriales, aunque en algunos casos suele suceder lo contrario. Esta distorsión es conocida como efecto *Jahn-Teller*. En una configuración electrónica d⁹ octaédrica, se puede obtener una mayor estabilidad si se separan las energías de los orbitales d_{x²-y²} y d_{z²}, aumentando la primera y disminuyendo la segunda en la misma cantidad. El par de electrones ocupará el orbital más bajo y el electrón individual ocupará el de más alta energía. Así, dos electrones tendrán menor energía y sólo uno tendrá mayor. Esta separación puede lograrse alargando el enlace axial y debilitando la repulsión electrón electrón a lo largo del eje z^[9], como se muestra en la figura 1.1.

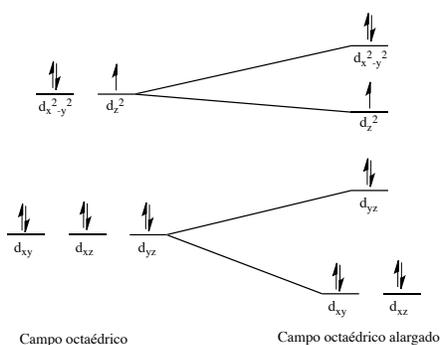


Figura 1.1. Separación energética de los orbitales d debido a la distorsión Jahn-Teller.

El cobre es el tercer metal de transición más importante biológicamente después del hierro y el zinc. Se requieren unos 5 mg en la dieta humana diaria. Una deficiencia de este elemento incapacita al cuerpo para utilizar el hierro almacenado en el hígado. Al mismo tiempo, un exceso de cobre es en extremo venenoso. Los seres humanos por lo regular excretan cualquier exceso, pero el resultado de la acumulación de cobre en el hígado, los riñones y el cerebro puede

ser un defecto bioquímico (genético). Esta enfermedad, conocida como el mal de Wilson, se puede tratar administrando agentes quelatantes que acomplejan el ion del metal y permiten excretarlo sin peligro.

El cobre es parte de diversas proteínas dentro de distintos sistemas biológicos, generalmente su función está relacionada con la transferencia de electrones y con el transporte y activación de la molécula de oxígeno. La mayoría de las proteínas que realizan una función de transferencia de electrones participan en la fotosíntesis de las plantas y de las bacterias^[10]. Las oxidasas y oxigenasas intervienen en el metabolismo del oxígeno y participan en la eliminación del radical superóxido^[10].

1.2 Bases de Schiff

Las bases de Schiff son un grupo funcional en química orgánica, se conoce como azometino o iminas, pero recibe el nombre de bases de Schiff en honor a su descubridor Hugo Schiff, que las describió por primera vez en 1869^[11]. La síntesis de las bases de Schiff se realiza a partir de la condensación de un grupo carbonilo, que puede ser una acetona o un aldehído, y una amina primaria o amoníaco. La reacción se inicia con la adición de la amina primaria al grupo carbonílico, seguida de la transferencia de un protón del nitrógeno al oxígeno para formar un amino alcohol o una carbinolamina. La protonación del oxígeno de la carbinolamina convierte al -OH en un grupo saliente más adecuado (-H₂O⁺) y produce un ión imino debido a la pérdida E1 del agua. La pérdida de un protón del nitrógeno da como resultado un doble enlace carbono nitrógeno^[12,13,14]. Una base de Schiff se obtiene de acuerdo al siguiente esquema de reacción donde R, R', R'' pueden ser grupos alquilo o arilo y la amina.

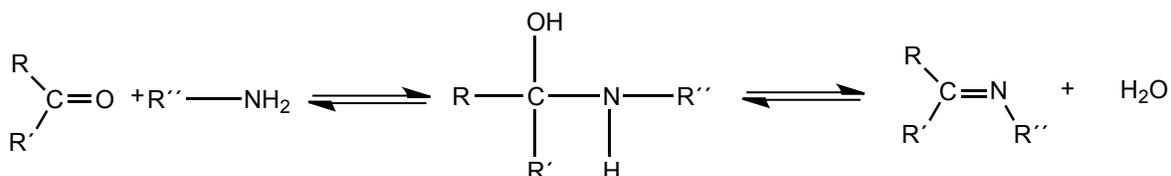


Figura 1.2. Reacción de condensación entre una amina primaria y un grupo carbonilo para la formación de una base de Schiff.

Las bases de Schiff también son intermediarios en la síntesis de aminas a partir de la reducción de la imina y se ha reportado la reducción de las bases de Schiff a partir de la reacción con NaBH_4 en metanol^[18].

Una cualidad interesante de este grupo funcional es que son una especie muy versátil dentro de la química debido a que sus propiedades estéricas y electrónicas pueden ser ajustadas por la elección de los precursores de amina adecuados así como los sustituyentes del grupo carbonilo. Las bases de Schiff derivadas de aldehídos alifáticos pueden polimerizar fácilmente, mientras que las derivadas de aldehídos aromáticos poseen mayor estabilidad gracias a la conjugación electrónica del grupo azometino con el anillo aromático^[17]. Las bases de Schiff son capaces de estabilizar muchos metales en varios estados de oxidación, es posible sintetizar diferentes compuestos de coordinación con un grupo azometino como ligante, en donde el nitrógeno se coordinaría por los dos electrones libres. Debido a que las propiedades químicas de una base de Schiff se pueden modular, el potencial de media onda se puede modificar debido a estas variaciones. Los ligantes con bases de Schiff han sido empleados en compuestos de coordinación con distintos metales y han sido utilizados como catalizadores en diversas reacciones, en 1990 se probó que compuestos de coordinación de Fe(III) con bases de Schiff tri- y tetradentadas intervenían en la cinética de la reacción, como el caso de la epoxidación de olefinas^[19], la oxigenación preparativa de fenoles^[20], indoles^[21] y las aminas^[22].

1.2.1 Ligantes tipo H_2salen y H_2salbu

Los ligantes tipo salen son una moléculas que se caracteriza por tener dos grupos azometinos o bases de Schiff dentro de su estructura. La síntesis de este ligante es a partir de la condensación de dos equivalentes de salicilaldehído con etilendiamina tal y como se muestra en la figura 1.3.

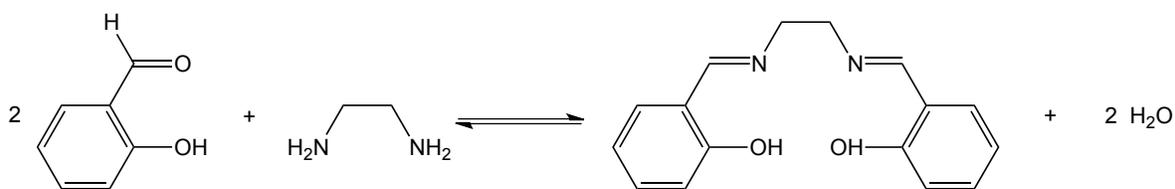


Figura 1.3. Reacción de síntesis del ligante salen.

Existen derivados de este ligante que se les han hecho modificaciones en su estructura, dentro del anillo aromático (modificando los sustituyentes en las distintas posiciones^[15,16,23,24]) o en el puente de la diimina (utilizando diiminas más largas o colocando diversos sustituyentes^[1,4]) como se muestra en la figura 1.4, estas modificaciones dentro del ligante generarán cambios de las propiedades estéricas y electrónicas del ligante. La forma en que se abrevian estos es H₂sal-n en donde n es el número de metilenos en el puente que une a los nitrógenos. El ligante H₂salbu es un derivado del ligantes H₂salen, la diferencia está en el puente de la imina, el H₂salbu es sintetizado a partir de dos equivalentes de salicilaldehído y un equivalente de 1,4-butanodiamina. En el ligante H₂salbu el puente que une a los nitrógeno es más largo que en el ligante H₂salen lo que producirá que este tenga mayor flexibilidad.

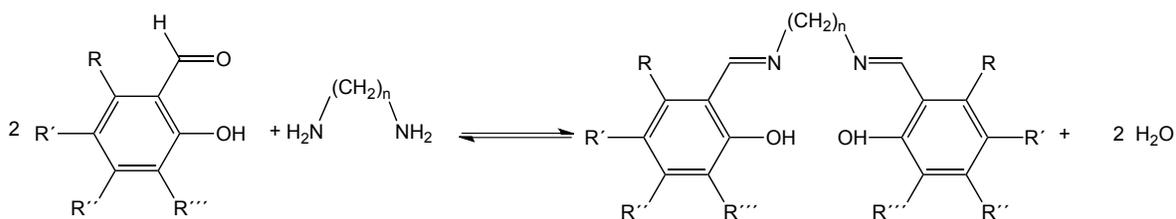


Figura 1.4. Reacción de síntesis del ligantes tipo H₂sal-n.

Los ligantes tipo salen son conocido por formar compuestos de coordinación estables con varios metales de transición, tienen cuatro sitios de coordinación siendo un agente quelatante, cuyos átomos donadores son nitrógeno y oxígeno (N₂O₂). Según Pearson, puede ser clasificada como una base dura, aunque la presencia del doble enlace en el grupo azometino provoca que el átomo de nitrógeno sea una base intermedia. Esta dualidad permite que este tipo de ligantes puedan interaccionar favorablemente, tanto con centros metálicos considerados

ácidos duros como con metales de la primera serie de transición en estado de oxidación (II) considerados como ácidos intermedios.

Los ligantes tipo salen sin coordinar puede presentar libre rotación y pueden adquirir una configuración trans, este comportamiento también dependerá del puente de poliaminas del ligante. El ligante sintetizado con o-fenilendiamina no presenta este tipo de comportamiento^[16], la naturaleza del ligante impide la libre rotación debido al impedimento proporcionado por el anillo aromático. Cuando el puente es una diamina alifática, el ligante adopta una configuración trans disminuyendo las repulsiones electrostáticas como se muestra en la figura 1.5 con el ligante 5-Br-salen. Las estructuras de estos ligantes se estabilizan por la formación de puentes de hidrógeno intramoleculares entre el hidrógeno del grupo -OH y el nitrógeno de la base de Schiff. Estos ligantes cuando se coordinan a un metal adoptan la configuración cis, formando compuestos tetracoordinados de estructura cuadrada plana. En diversas estructuras de rayos X de este tipo de ligantes se ha observado que los ligante tipo salen al tener anillos aromáticos son capaces de formar arreglos supramoleculares a partir de interacciones no covalentes de apilamiento π - π , como se muestra en la figura 1.6 que es el caso del ligante 5-Br-H₂salen.



Figura 1.5. Ligantes 5-Br-H₂salphen (derecha) y 5-Br-H₂salen (izquierda)^[14,15].

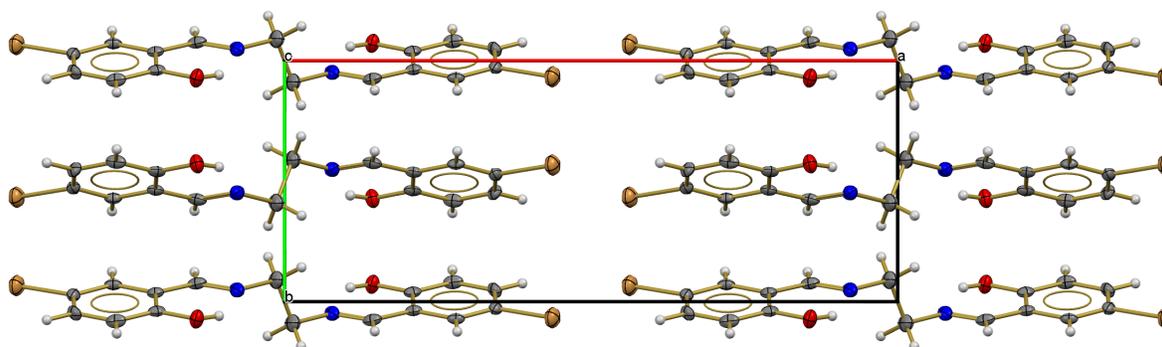


Figura 1.6. Interacciones de apilamiento π - π del ligantes 5-Br-H₂salen^[14].

Los compuestos de coordinación con ligantes salen han sido ampliamente estudiados debido a su uso como catalizadores de diversas reacciones, como la epoxidación de olefinas^[27,30,31], oxidación de alcoholes^[28,32,33], polimerización asimétrica^[29,34,35], etc. Más recientemente Jun Jin y colaboradores han estudiado los compuestos metálicos de Cu(II), Co(II) y Fe(III) con tetrahidrosalen y encontraron que en condiciones muy suaves estos compuestos son capaces de activar fácilmente el O₂ y muestran una actividad catalítica mejorada en la oxidación de cicloalcanos con H₂O₂^[36].

En los últimos años se ha centrado la atención en la actividad biológica de estos compuestos, los ligantes por sí solos son capaces de inhibir el crecimiento celular de células tumorales. Simone Carradori y colaboradores, han propuesto que el ligante al ser un agente quelatante tiene la capacidad de interactuar con los centros metálicos de las metaloenzimas^[25]. En uno de sus estudios recientes propone que uno de los mecanismos de acción de estos ligantes es a partir de la inhibición de la anhidrasa carbónica, donde el ligante es capaz de quelatar al zinc. Para corroborar lo antes mencionado probaron distintos compuestos tipo salen, en donde el número de metilenos en el puente que une a las iminas se variaba, usando desde dos hasta seis metilenos, utilizando o-fenilendiamina y también ligantes salen reducidos. Simone Carradorri y colaboradores encontraron que los ligantes poseen la capacidad de inhibir de manera selectiva a la anhidrasa carbónica y que los ligantes hidrogenados son más eficientes que las bases de Schiff^[25]. Esto da oportunidad para crear una nueva línea de investigación

utilizando ligantes de esta familia para el diseño de compuestos con posible actividad terapéutica.

Los ligantes salen hidrogenados o tetrahidrosalen son derivados de los ligantes tipo salen. La forma más común para reducir al grupo azometino es usando borohidruro de sodio, ya que es un reductor débil que no reaccionará con el anillo aromático^[12,13,14]. La hidrogenación del grupo azometino cambia las propiedades del ligante, el nitrógeno se vuelve más básico ($pK_a = 10.6$). también aumenta la flexibilidad del ligante al romper la conjugación con el anillo aromático. Los compuestos hidrogenados presentan ciertas ventajas en comparación con las bases de Schiff, son más estables en medios básicos y en medio acuoso, evitando la ruptura del enlace C=N.

1.3 Compuestos [Cu(H₂salbu)] y [Cu(H₄salbu)]

Los compuestos de coordinación con ligantes salen o tipo salen han sido ampliamente estudiados dentro de la química de coordinación debido a que los compuestos formados presentan una alta estabilidad debida al efecto quelato. La mayoría de ellos han sido estudiados dentro del campo de catálisis, sin embargo han presentado tener más usos como sensores de ion sulfato^[37], baterías moleculares^[38] y más recientemente se ha centrado la atención en el uso terapéutico de éstos^[39-44].

El compuesto [Cu(salen)] y sus derivados sustituidos en distintas posiciones del anillo aromático han sido estudiados por Santiago Zolezzi y colaboradores mediante voltamperometría cíclica en disolución en dimetilsulfóxido (DMSO). Encontraron que la reducción de Cu(II) es un proceso cuasireversible y que el potencial de pico catódico (E_{pc}) presenta tendencias que mostraban una correlación debida a los efectos electrónicos del sustituyente provocado por el cambio en la acidez del centro metálico^[45]. Como se muestra en la tabla 1.2, el E_{pc} es menos negativo en la secuencia $-OCH_3 < -H < -Br < -NO_2$. Los resultados fueron interpretados asumiendo el efecto de la capacidad electrodonadora y electroattractora de los sustituyentes para estabilizar el estado de oxidación

Cu(I) [5]. Santiago Zolezzi y colaboradores encontraron que los potenciales de pico catódico presentan una correlación con el parámetro de Hammett que se muestra en la figura 1.7. Los resultados reflejan la variación del potencial en función de la capacidad electrodonadora de los sustituyentes, el E_{pc} aumenta cuando la capacidad electrodonadora del sustituyente disminuye o expresado de otra forma, cuando la basicidad del grupo fenoxi aumenta. Esto indica la disminución en la basicidad del grupo fenoxi a través de la secuencia $-OCH_3 < -H < -Br < -NO_2$ [23,24].

Tabla 1.1. Parámetros de voltamperometría cíclica para los compuestos de Cu(II) con ligantes salen referenciados a AgCl-Ag [45].

Compuesto	E_{pc} (V)	$E_{1/2}$ (V)	ΔE_p (mV)	I_{pa}/I_{pc}
Cu(5-MeO-H ₂ salen)	-1.26	-1.19	130	0.50
Cu(H ₂ salen)	-1.23	-1.17	115	0.73
Cu(5-Br-H ₂ salen)	-1.14	-1.07	140	0.46
Cu(5-NO ₂ -H ₂ salen)	-0.91	-0.86	111	0.27

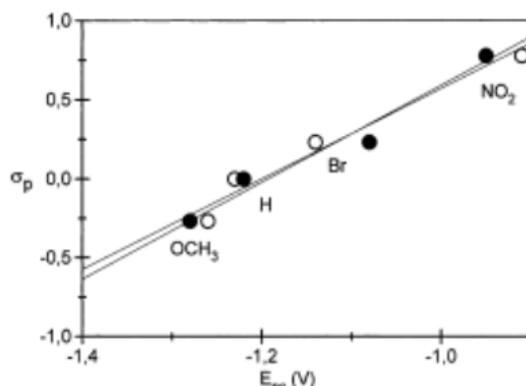


Figura 1.7. Correlación entre el E_{pc} con sigma de Hammett en para la posición para de los compuestos de coordinación con Cu(II) y ligantes salen sustituidos [45].

Se han realizados estudios sobre el efecto que provoca el aumento en la cadena que une a los átomos de nitrógeno. Nathan Lawrence obtuvo las estructuras cristalinas de los compuestos [Cu(H₂salen)], [Cu(H₂salpr)], [Cu(H₂salbu)], [Cu(H₂salpe)], [Cu(H₂salhex)] y [Cu(H₂saloc)]. Encontró que la geometría del centro metálico se modifica en función de la flexibilidad del ligante y éste aumenta su flexibilidad cuando el número de grupos metilenos en el puente que une a los nitrógenos aumenta [1,7]. El [Cu(H₂salen)] presenta una geometría de pirámide de base cuadrada, en estado sólido forma dímeros al coordinarse un oxígeno de una molécula de [Cu(H₂salen)] vecina de manera apical, tal y como se muestra en la

figura 1.8. En disolución la interacción con los oxígenos vecinos se rompe^[1,46] formando los respectivos monómeros^[1,46]. Cuando la cadena tiene más de dos metilenos, como en el caso de $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salpr})]$ y $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salbu})]$, se forman monómeros y cuadrados planos distorsionados. El compuesto $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salbu})]$ sufre una distorsión mayor en comparación del compuesto $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salbu})]$ como se muestra en la figura 1.9. Cuando la cadena de los metilenos es mayor de cuatro metilenos se forman dímeros, en donde dos ligantes coordinan a dos átomos de cobre en posición trans, como se muestra en la figura 1.10. Nathan Lawrence concluye que el aumento del número de metilenos en la cadena hace a los ligantes más flexibles, lo que genera un cambio en la geometría de los centro metálico^[47,48,24].

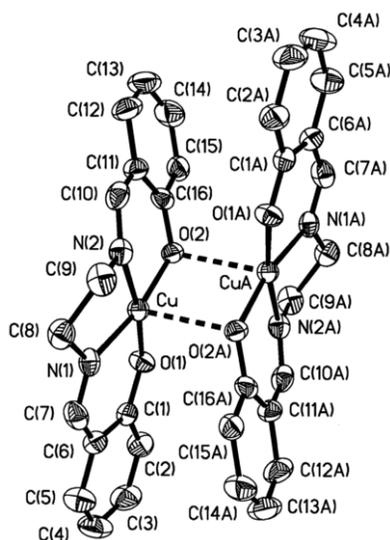


Figura 1.8. Estructura cristalina de $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salen})]$ ^[1].

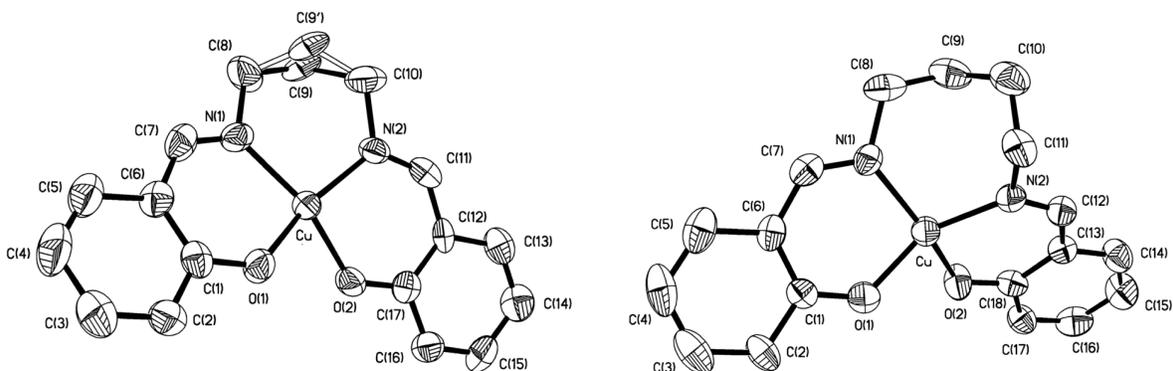


Figura 1.9. Estructura cristalina de $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salpr})]$ (izquierda) y $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salbu})]$ ^[1] (derecha).

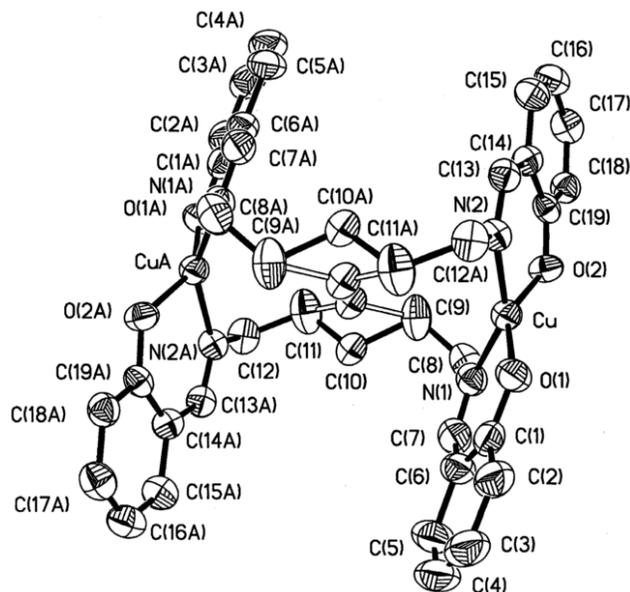


Figura 1.10. Estructura cristalina de $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salpe})]$ ^[1].

Katharina Butsch realizó la hidrogenación de los ligantes H_2salen , H_2salpr y H_2salbu , esta modificación cambia las propiedades del ligante y del átomo donador y puede modular las propiedades redox del metal^[4]. Los compuestos que Katharina Butsch quería sintetizar eran $[\text{Cu}(\text{H}_4\text{salen})]$, $[\text{Cu}(\text{H}_4\text{salpr})]$ y $[\text{Cu}(\text{H}_4\text{salbu})]$, sin embargo los encontrados fueron $[\text{Cu}(\text{H}_3\text{salen})]$ y $[\text{Cu}(\text{H}_3\text{salpr})]$, mostrados en la figura 1.11^[7]. Las evidencias en espectroscopia de infrarrojo demostraban la existencia de la vibración debida al enlace $\text{C}=\text{N}$ y $\text{N}-\text{H}$. Esto había sido reportado para los compuestos de $\text{Co}(\text{II})$ y $\text{Ni}(\text{II})$ con ligantes tetrahidrosalen, estos sufren una deshidrogenación oxidativa para formar $[\text{Co}(\text{H}_3\text{salen})]$ y $[\text{Ni}(\text{H}_3\text{salen})]$. No estaba claro si en el caso del cobre sucedía lo mismo, ya que sobre los compuestos de cobre no había ningún reporte que indicara esto. Las estructuras cristalinas de $[\text{Ni}(\text{H}_3\text{salen})]$ demostraron la formación de un compuesto con geometría cuadrado plano distorsionada ligeramente. Arnd Böttcher propuso en 1993, que el compuesto interactúa con O_2 en disolución orgánica y sufre una deshidrogenación oxidativa, de modo que uno de los dos grupo $\text{C}=\text{N}$ se oxidan.

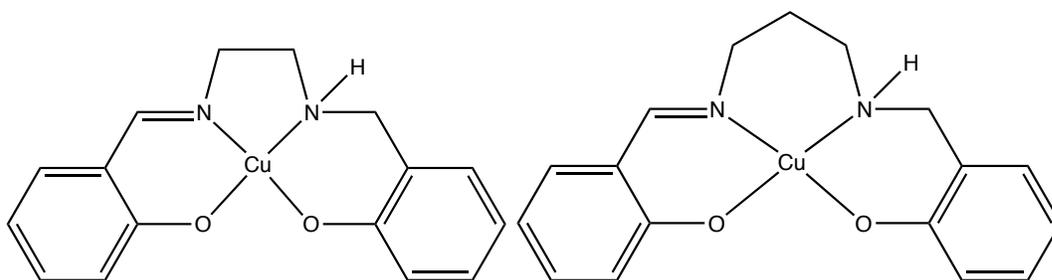


Figura 1.11. Compuesto [Cu(H₃salen)] (izquierda) y [Cu(H₃salpr)] (derecha).

Estudios demuestran que los compuestos de Co(II), Ni(II) y Cu(II) sufren una deshidrogenación oxidativa y que el metal influye en la estabilidad del compuesto y en la velocidad de la reacción. Se sugiere que el proceso de deshidrogenación de los compuestos sigue el siguiente esquema de reacción, donde la cinética de la reacción es mayor en el siguiente orden Co > Ni > Cu.



Encontraron que el disolvente afecta en la cinética de la reacción, cuando el compuesto se disuelve en acetona la reacción es mucho más rápida que en DMF^[49]. Los compuestos con H₄salbu no sufren de una deshidrogenación oxidativa^[49], la planaridad de los compuestos [M(H₄salen)] favorece la interacción con la molécula de dióxígeno, mientras que los compuestos [M(H₄salpr)] sufre del mismo proceso pero lento. El compuesto [Cu(H₄salbu)] se puede estudiar debido a que en disolución y en condiciones aerobias es estable.

Los compuestos [Cu(H₂salbu)] y [Cu(H₄salbu)] han sido utilizados como biomiméticos de la enzima galactosa oxidasa^[4-6] (GO), que realiza la oxidación específica de alcoholes primarios a aldehídos. El ligante tipo salen presenta un conjunto de donadores de N₂O₂, similar al sitio activo de la galactosa oxidasa, que se muestra en la figura 1.12. La rigidez del puente determina el comportamiento de coordinación hacia los metales de transición, porque un ligante rígido fuerza la coordinación en una geometría cuadrada plana. Los compuestos [Cu(H₂salen)] han sido empleados en la oxidación de alcoholes^[4-6,53,54], sin embargo, no todos catalizan la oxidación del alcohol de una manera similar.

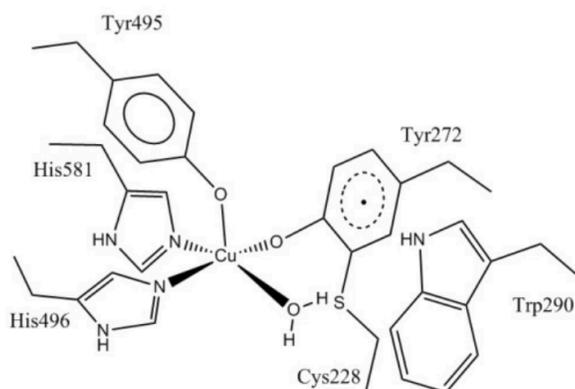


Figura 1.12. Sitio activo de la enzima galactosa oxidasa.

Los compuestos $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salen})]$ con ligantes σ -donadores que contienen una imina, estabilizan mejor la especie de $\text{Cu}(\text{III})$ que un radical centrado en el ligante, por otro lado los compuestos $[\text{Cu}(\text{H}_4\text{salen})]$ forman una especie $[\text{Cu}(\text{II})(\text{H}_2\text{salen})]^+$ con un ion metálico activo y un radical deslocalizado en el ligante^[54].

El mecanismo de reacción del proceso catalítico involucra la formación de un radical $\text{Cu}(\text{II})$ -tirosilo y la reducción de O_2 a H_2O_2 ^[4,53]. La actividad catalítica de los compuestos $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salen})]$ se determina por la estabilidad tanto de los radicales Cu -fenoxilo y de la especie de $\text{Cu}(\text{I})$. La estabilidad de los primeros depende en gran medida de la naturaleza del sustituyente en *o*- y *p*- al oxígeno de fenol y grupos electrodonadores estabilizan el radical fenoxilo^[7]. Los radicales $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salen})]^+$ experimentan un acoplamiento radical muy rápido, la estabilización del radical fenoxilo es indicada por el grado de reversibilidad de la oxidación en voltamperometría cíclica. Para los compuestos que muestran un carácter irreversible se espera que sean inactivos catalíticamente, aunque se han descrito excepciones a esta correlación, como el en caso de los compuestos con ligantes H_4salen ^[4].

La flexibilidad del ligante salen modificado por el puente entre las iminas modula la geometría de coordinación del ion Cu , los más rígido como el H_2salen fuerzan a una geometría cuadrada plana, cuando el puente incrementa se presenta una distorsión tetraédrica, que favorece la estabilización del estado de oxidación $\text{Cu}(\text{I})$. La distorsión del ligante a una geometría tetraédrica es facilitada por los ligantes tipo salen más flexibles como H_2salpr y H_2salbu , que favorecen el traslape de los

orbitales moleculares del fenol con los orbitales $d_{x^2-y^2}$ de Cu, que a su vez da lugar a un estado fundamental $S = 0$, debido al acoplamiento antiferromagnético entre los electrones desapareados del Cu y del fenol. Los compuestos $[\text{Cu}(\text{H}_4\text{salbu})]$ han sido una buena opción para la catálisis biomimética de alcoholes primarios a sus correspondientes aldehídos, ya que son capaces de mimetizar mejor al centro metálico debido a la distorsión que presentan causada por la flexibilidad del ligante. Sin embargo los compuestos hidrogenados, que se esperaba que no fueran activos debido a que no son buenos estabilizadores del radical fenoxilo, han presentado resultados prometedores para la catálisis biomimética de la enzima GO^[4,7].

Últimamente, la atención se ha centrado en la actividad biológica de estos compuestos. Se ha demostrado que los compuestos de coordinación de cobre con ligantes tipo salen son capaces de interactuar con ADN y ARN, el $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salen})]$ en presencia de un reductor genera radicales libres de oxígeno que atacan al ADN de forma no específica^[56]. Tolu Fasina ha encontrado que $[\text{Cu}(\text{salphen})]$ presentan actividad antibacteriana hacia *Stafilococs aureus*, *Escherichia coli*, *Eneteococcus feacalis* y *Salmonella typhi*^[55]. Además dentro del grupo de trabajo Said Ortega encontró que los compuestos $[\text{Cu}(5\text{-NO}_2\text{-H}_2\text{salen})]$ y $[\text{Cu}(5\text{-NO}_2\text{-H}_2\text{salpr})]$ presentan actividad antiamebicida^[46]

La investigación actual ha demostrado que la reactividad de los compuesto de cobre con ligantes tipo salen puede ser modificada por el uso de sustituyentes en distintas posiciones del anillo aromático y el aumento en la flexibilidad del puente de metilenos. La hidrogenación del las bases de Schiff en los ligantes tipo salen confiere ciertas ventajas sobre los sistemas al ser más estables en condiciones básicas y acuosas. La actividad biológica de los compuestos puede ser modulada por el diseño y el control de la naturaleza y posición de los sustituyentes en los ligantes y la flexibilidad de éstos para cumplir con tareas específicas en los diversos sistemas en los que se podrían emplear. Debido a que los compuestos $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salen})]$ y $[\text{Cu}(\text{H}_4\text{salen})]$ han sido poco estudiados como posibles agentes terapéuticos en este trabajo se plantea estudiar de manera sistemática el efecto de la naturaleza del sustituyente y la hidrogenación del ligante base de Schiff

sobre las propiedades de los compuestos de Cu(II) y su efecto en la actividad antiproliferativa en líneas celulares humanas.

1.4 Hipótesis

- El cambio del sustituyente en la posición 5,5' del ligante H₂salbu y H₄salbu generará cambios en la acidez del metal y el potencial de reducción de Cu(II) de ahí la actividad biológica se verá afectada.
- La hidrogenación del grupo azometino de los ligantes tipo H₂salbu le conferirá al ligante una mayor estabilidad a la hidrólisis y flexibilidad, lo que generará una modificación en la geometría de los compuestos de coordinación variando el potencial de reducción de los compuestos y por tanto la actividad biológica.

1.5 Objetivos

1.5.1 Objetivo general

Sintetizar compuestos de coordinación de Cu(II) empleando el ligante 5-X-H₂salbu y su derivado hidrogenado 5-X-H₄salbu donde X = -MeO, -Me, -H, -Cl, y -NO₂ para evaluar la posible actividad antiproliferativa de los compuestos sobre líneas celulares humanas.

1.5.2 Objetivos particulares

- Sintetizar y caracterizar los compuestos 5-X-H₂salbu donde X = -MeO, -Me, -H, -Cl y -NO₂.
- Sintetizar y caracterizarlos compuestos 5-X-H₄salbu a partir de la

hidrogenación del grupo azometino de los compuestos tipo 5-X-H₂salbu.

- Sintetizar los compuestos de coordinación con centro metálico de cobre(II) con los ligantes 5-X-H₂salbu y 5-X-H₄salbu y caracterizarlos mediante distintas técnica espectroscópicas.
- Caracterizar los compuestos de coordinación con centro metálico de cobre(II) con los ligantes 5-X-H₂salbu y 5-X-H₄salbu mediante voltamperometría cíclica.
- Evaluar el efecto del sustituyente sobre el potencial de reducción del cobre(II) en los compuestos de coordinación y la relación que presentarán en la inhibición de la proliferación de células humanas.
- Evaluar el efecto de la hidrogenación del grupo azometino sobre el potencial de reducción del cobre(II) en los compuestos de coordinación y la relación que tendrán en la inhibición de la proliferación de células humanas.

Capítulo 2. Desarrollo experimental

2.1 Reactivos

Los experimentos se realizaron en condiciones ambientales, a excepción de resonancia paramagnética en disolución, que se realizó a 77 K. El acetato de cobre pentahidratado, el salicilaldehído, 2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído, 2-hidroxi-5-metilbenzaldehído, 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído, 2-hidroxi-5-clorobenzaldehído y 1,4-butanodiamina fueron adquiridos de Sigma Aldrich. Los disolventes empleados fueron adquiridos de Distribuidora Química Alvi. Todos los reactivos fueron utilizados sin purificación previa.

2.2 Síntesis de ligantes

2.2.1 Síntesis de ligantes 5-X-H₂salbu (X = -MeO, -Me, -H, -Cl y -NO₂)

Los ligantes se sintetizaron a partir de la condensación entre 1,4-butanodiamina y salicilaldehído sustituido en posición 5 con distintos grupos funcionales, que fueron -MeO, -Me, -H, -Cl y NO₂, de acuerdo a la figura 2.1. Se emplearon 2 mmol de salicilaldehído disuelto en metanol por 1 mmol de 1,4-butanodiamina. La 1,4-butanodiamina se agregó poco a poco, se dejó en agitación durante 5 minutos y precipitó un sólido amarillo en todos los casos. Se le realizaron lavados con metanol frío y se recristalizó con éste, los cristales obtenidos se filtraron al vacío.

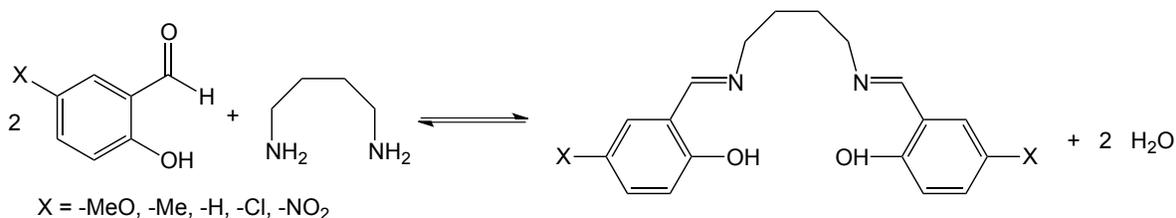


Figura 2.1 Síntesis de ligantes H₂salbu.

2.2.2 Síntesis de ligantes hidrogenados tipo 5-X-H₄salbu (X = -MeO, -Me, -H, -Cl y -NO₂)

2 mmol del compuesto 5-X-H₂salbu (X = -MeO, -Me, -H, -Cl y -NO₂) se disolvieron en 25 mL de cloroformo y 25 mL de metanol, se agregaron 4 mmol de NaBH₄ como se muestra en la figura 2.2 y se dejó en agitación durante 30 minutos. El color amarillo del ligante 5-X-H₂salbu desapareció y se formó una disolución incolora, se agregaron 40 mL de agua destilada y se dejó en agitación durante 5 minutos. Con ayuda de un embudo de separación se apartó la fase orgánica y a la fase acuosa se le realizaron tres extracciones con 5 mL de cloroformo. La fase orgánica se recolectó y se evaporó parte del disolvente y se dejó cristalizar a temperatura ambiente. Los cristales obtenidos se filtraron al vacío y se lavaron con metanol frío.

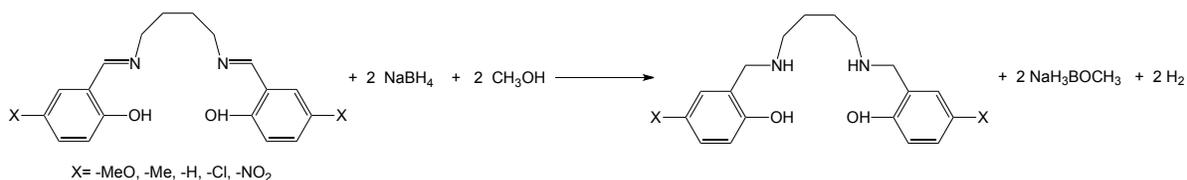


Figura 2.2 Síntesis de ligantes 5-X-H₄salbu.

2.3 Síntesis de compuestos de coordinación

2.3.1 Compuestos de coordinación de Cu(II) con ligantes 5-X-H₂salbu

La síntesis se realizó por el método de Batley y Graddon^[69]. Se agregaron 1 mmol del ligante 5-X-H₂salbu adecuado y 1 mmol de acetato de cobre de acuerdo a la figura 2.3, el acetato de cobre se disolvió en metanol caliente y se agregó el ligante gota a gota previamente disuelto en cloroformo. Precipitó un sólido color verde en diferentes tonalidades para cada compuesto, con excepción de los compuestos sustituidos con -MeO y -Me que adquirieron una tonalidad café. El disolvente se evaporó y el producto obtenido se purificó con lavados de metanol frío y cloroformo.

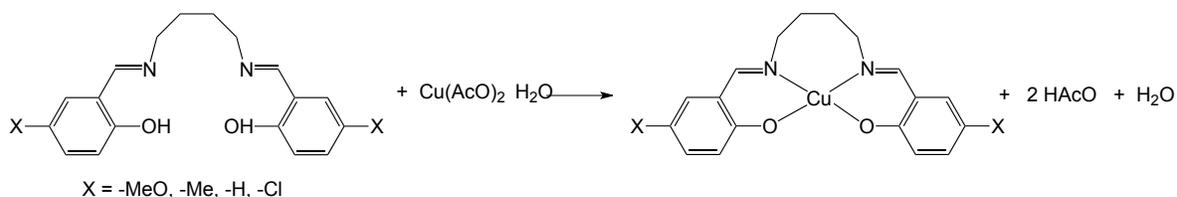


Figura 2.3 Síntesis de compuestos de coordinación [Cu(5-X-H₂salbu)].

Para el compuesto [Cu(5-NO₂-H₂salbu)] la síntesis se realizó de manera diferente debido a que el ligante 5-NO₂-H₂salbu es muy poco soluble. La reacción se muestra en el esquema de la figura 2.4. Se agregaron 2 mmol de Cu(NO₃)₂ · 2.5 H₂O en 4 mL de H₂O, se pesaron 4 mmol de 5-NO₂-salicilaldehído y se disolvieron en etanol. La disolución de 5-NO₂-salicilaldehído se agregó lentamente a la disolución de Cu(NO₃)₂ bajo agitación y se agregaron 2 mmol de NaOH, se dejaron reaccionar durante 20 minutos y se agregaron 2 mmol de 1,4-butanodiamina, precipitó un sólido color verde, se filtró al vacío y se lavó con una mezcla de etanol y agua.

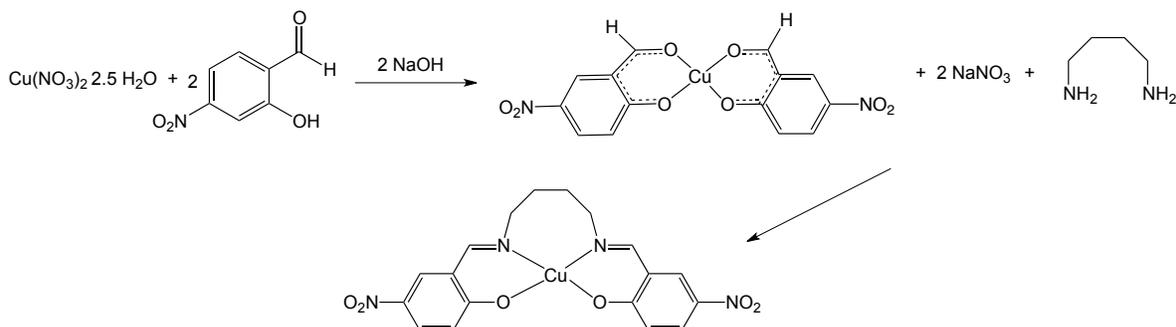


Figura 2.4 Síntesis de compuestos de coordinación de [Cu(5-NO₂-H₂salbu)].

2.3.2 Compuestos de coordinación de Cu(II) con ligantes 5-X-H₄salbu

Se agregaron 1 mmol del ligante 5-X-H₄salbu adecuado y 1 mmol de acetato de cobre de acuerdo a la figura 2.5, se disolvió el acetato de cobre en metanol caliente y se agregó el ligante, previamente disuelto en cloroformo, gota a gota. Precipitó un sólido color verde en diferentes tonalidades, el producto obtenido se filtró y se purificó con lavados de metanol y cloroformo.

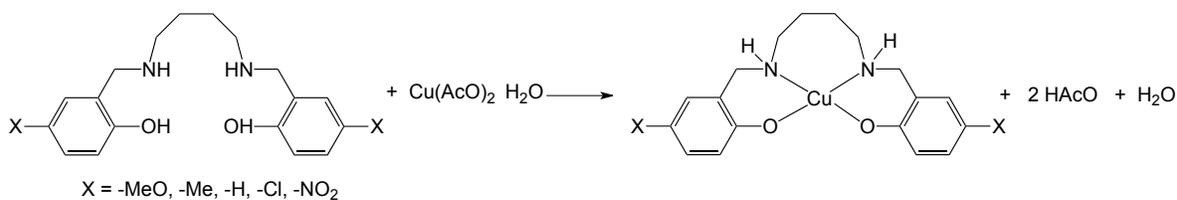


Figura 2.5 Síntesis de compuestos de coordinación de [Cu(5-X-H₄salbu)].

La síntesis del compuesto [Cu(5-NO₂-H₄salbu)] se realizó de manera diferente ya que el ligante 5-NO₂-H₄salbu fue difícil de purificar por separado. A la mezcla de reacción de la hidrogenación de 5-NO₂-H₄salbu, se le agregaron 2 mmol de Cu(AcO)₂ · H₂O disuelto en metanol y se dejó en agitación durante 20 minutos. Precipitó un sólido color verde, se filtró al vacío y se lavó con agua y metanol frío.

2.4 Caracterización

2.4.1 Espectroscopia de infrarrojo

Los espectros de IR se realizaron en un equipo Nicolet AVATAR 320 FT-IR en un intervalo de 4000-400 cm⁻¹, las muestras se preparan en pastillas de bromuro de potasio grado espectroscópico.

2.4.2 Análisis elemental

Los experimentos de análisis elementales para los ligantes sintetizados fueron realizados por la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USAI) empleando un analizador elemental EAGER 200 (EAGER 200 CHNS/method).

El análisis elemental para los compuestos de coordinación fueron realizados en el Instituto de Química empleando un analizador Elemental Perkin Elmer 2400.

2.4.3 Conductividad

Las mediciones de conductividad se realizaron utilizando un conductímetro JENWAY 4350 Conductivity and pH meter. El equipo fue previamente calibrado usando tres disoluciones de KCl en concentraciones 1.0 mol L^{-1} , 0.1 mol L^{-1} y 0.01 mol L^{-1} . Para realizar las mediciones se prepararon 10.0 mL de una disolución 0.001 mol L^{-1} de cada uno de los compuestos de coordinación en DMSO.

2.4.4 Resonancia magnética nuclear

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C , se realizaron en la USAI, colectados en un equipo VARIAN VNMRS 400 MHz. Los desplazamientos químicos se reportaron en ppm relativos al estándar interno de TMS. Se disolvió 20 mg del ligante en 1 mL de cloroformo deuterado para cada compuesto.

2.4.5 Espectroscopia ultravioleta-visible

Los espectros de uv-visible fueron obtenidos en un espectrofotómetro GENESYS 10S THERMO SCIENTIFIC de arreglos de diodos en un intervalo de 100 nm a 1100 nm y se utilizó una celda de 3 mL de cuarzo. Para determinar los espectros electrónicos de los compuestos de coordinación se preparó una disolución de concentración 0.001 mol L^{-1} en DMSO, para los ligantes se prepararon disoluciones $0.0025 \text{ mol L}^{-1}$ en DMSO. A partir de éstas se realizaron las disoluciones necesarias. La celda utilizada para realizar las mediciones fue de cuarzo con un paso óptico de 1 cm .

2.4.6 Resonancia paramagnética electrónica

Los espectros de resonancia paramagnética electrónica se realizaron utilizando un equipo JEOL JES-TE300 equipado con un sistema criogénico ITC⁵⁰³. Las muestras se midieron en una celda plana a temperatura ambiente y a 77 K usando

nitrógeno líquido para congelar la muestra. La calibración externa del campo magnético se realizó con un gaussometro de precisión JEOL ES-FC5 y frecuencia de microondas con un contador de frecuencia 5330B HP. Se utilizó un campo centrado en 301.415 mT, poder de microondas de 1mW y frecuencia de microondas de 9.02 GHz.

2.4.7 Difracción de rayos X de monocristal

Los cristales de los ligantes y de los compuesto de coordinación se obtuvieron a partir de la evaporación lenta del disolvente de una disolución saturada de los compuestos. Los monocristales fueron resueltos en la Unidad de Servicio de Apoyo a la Investigación (USAI), se montaron en bucles de nylon usando aceite Paratone (Hampton Research). Los datos se colectaron en un difractor Oxford Diffraction Gemini- Atlas con radiación de Molibdeno a 130 K. Las estructuras se generaron por el programa Mercury para Mac.

2.4.8 Espectrometría de masas

Los experimentos de espectrometría de masas se realizaron en el Instituto de Química utilizando un equipo JEOL The AccuTF JMS-T100.LC, la determinación se realizó utilizando la técnica de ionización DART+.

2.4.9 Voltamperometría cíclica

Los experimentos de voltamperometría cíclica se realizaron en un potenciosato/galvanostato PAR273 con un arreglo convencional de tres electrodos. Los reactivos utilizados fueron hexafluorofosfato de tetrabutyl amonio marca sigma-aldrich (99.99% de pureza) secado en la estufa durante dos horas a 80 °C, dimetilsufóxido marca sigma-aldrich (99.9% de pureza) y ferroceno marca Sigma-Aldrich (99.9% de pureza).

Se prepararon 10.0 mL de distintas disoluciones en DMSO de cada uno de los diferentes compuestos de coordinación sintetizados, a una concentración 1 mM del compuesto y una concentración 0.1 M del electrolito soporte (hexafluoro fosfato de tetrabutilamonio). La disolución se transfirió a una celda especial para realizar los experimentos y se burbujeó con nitrógeno gaseoso durante 5 min antes de comenzar. Se utilizaron tres electrodos, como electrodo de trabajo carbono vítreo, como electrodo de pseudoreferencia un alambre de plata y como electrodo de auxiliar un electrodo de Pt, como ajuste interno se referenció contra el par Fc^+/Fc . Los experimentos iniciaron en potencial de corriente nula y se corrieron a distintas velocidades de barrido, a 50, 100, 150, 200, 250, 500 y 1000 mV s^{-1} y se realizaron barridos en dirección de potenciales positivos y negativos. Los voltamperogramas se realizaron corrigiendo la caída óhmica del sistema.

2.5 Pruebas biológicas

Las ensayos biológicos se realizaron en la División de Ciencias Biológicas y de la Salud, en la Universidad de Sonora. Se usaron en cuatro líneas celulares, en HeLa (cáncer cérvico uterino), A549 (cáncer de pulmón), LS180 (cáncer de colón) y ARPE-19 (células no cancerosas pigmentadas de la retina). La evaluación del efecto de los compuestos sobre la proliferación de líneas celulares se realizaron siguiendo el método estándar MTT^[63]. Se colocaron 10,000 células (50 μL) en cada pozo de las placas de cultivo de 96. Después de 12 h de incubación a 37 °C en atmósfera de CO_2 al 5%, los cultivos celulares se incubaron con 50 μL de medio D5F (suplementación del medio con 5% de suero fetal bovino) y los cultivos celulares se incubaron durante 48 h. Los compuestos de coordinación se disolvieron en DMSO y después se diluyeron en medio DMEM (con 4500 mg L^{-1} de glucosa, L-glutamina y bicarbonato de sodio). Los cultivos de las células control se incubaron con DMSO (0.01 – 0.5%) y no mostraron ninguna evidencia de daño celular. En las últimas 4 h del cultivo celular, se añadieron 10 μL de solución madre de MTT (5 mg mL^{-1}) a cada pozo. Las placas se leyeron en un lector de placas ELISA (Benchmark Microplate Reader, Bio-Rad, Hercules, CA, EE.UU.),

usando una longitud de onda de prueba de 570 nm y una longitud de onda de referencia de 655 Nuevo México.

Capítulo 3. Resultados y discusión

3.1 Espectroscopia de infrarrojo

Para los ligantes tipo 5-X-H₂salbu se observa la banda característica de la vibración de estiramiento del grupo azometino en 1630 cm⁻¹ aproximadamente, como se muestra en la figura 3.1, lo que indica que la condensación entre el aldehído y la amina. En el caso del anillo aromático el estiramiento del enlace C-H en 3040 cm⁻¹, que presenta una intensidad baja; las vibraciones de estiramiento de Ar-O, en 1284 cm⁻¹, las vibraciones de estiramiento de C=C-H por arriba de 3000 cm⁻¹ y C=C en 1570 cm⁻¹; una banda intensa y ancha característica de las vibraciones de estiramiento del enlace O-H en 3420 cm⁻¹. Con respecto al puente que une a los átomos de nitrógeno, las vibraciones de estiramiento de los metilenos en 2945 cm⁻¹, esta cadena al ser larga muestra una vibración característica llamada *rocking* presente cuando una cadena alifática es mayor o igual a cuatro carbonos, que aparece en ~750 cm⁻¹ y se encuentran las vibraciones de C-N en ~1490 cm⁻¹.

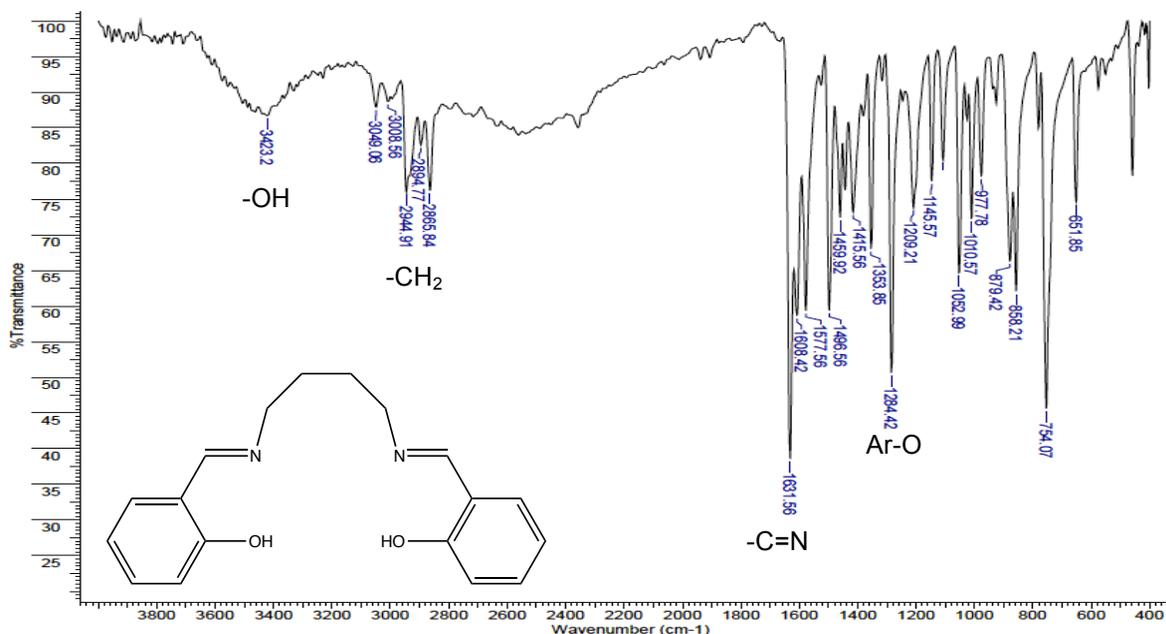


Figura 3.1. Espectro de infrarrojo de H₂salbu.

Los espectros de infrarrojo obtenidos son muy parecidos pero existen cambios en el desplazamiento de las bandas por efecto del sustituyente como se observa en la tabla 3.1. Hay variaciones en los espectros debidos a las vibraciones que

pueden presentar los distintos grupos funcionales, tal es el caso del compuesto 5-NO₂-H₂salbu que presenta una banda intensa en 1385 cm⁻¹ debida a las vibraciones del grupo nitro (ver anexo I).

Como se muestra en la figura 3.2 y en la tabla 3.1, en los compuestos de coordinación las bandas principales del ligante siguen apareciendo, la mayoría de las señales se desplazan a menores frecuencias a excepción de la banda atribuida a la vibración C-O que se corre a mayores frecuencias. El ligante H₂salbu presenta la vibración C=N en 1631 cm⁻¹ y [Cu(H₂salbu)] en 1629 cm⁻¹. La vibración Ar-O presenta desplazamiento mayor, en el ligante aparece en 1284 cm⁻¹ y en el compuesto de coordinación en 1326 cm⁻¹, este desplazamiento en las bandas obtenidas confirma la coordinación del cobre a través de los átomos de N y O. En los espectros de los compuestos de coordinación se observa una banda intensa y ancha en 3430 cm⁻¹, atribuida a moléculas de agua que se encuentran hidratando al compuesto. Todas las demás vibraciones del ligante se siguen apreciando pero con diferencias en los desplazamientos y en las intensidades.

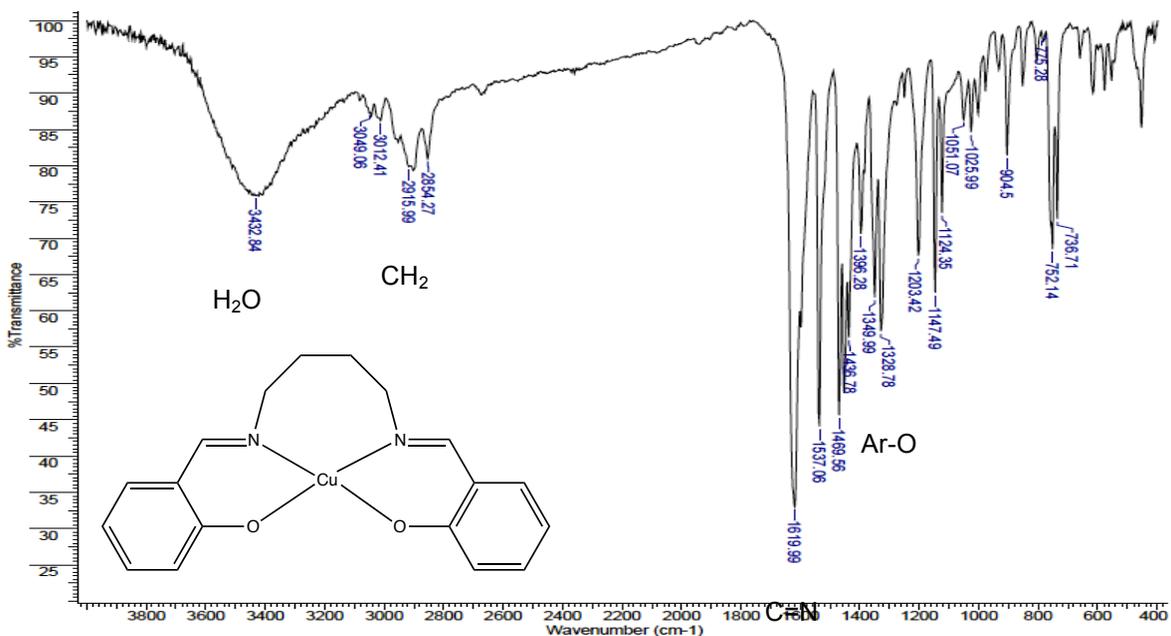


Figura 3.2. Espectro de infrarrojo de [Cu(H₂salbu)].

Tabla 3.1. Bandas de infrarrojo seleccionadas en cm^{-1} de los ligantes libres tipo 5-X- H_2salbu y sus compuestos de coordinación con cobre(II).

Compuesto	$\nu\text{O-H}$	$\nu\text{C=N}$	$\nu\text{C=C}$	$\nu\text{C-H}$	$\nu\text{C-N}$	$\nu\text{Ar-O}$
H_2salbu	3427	1631	1572	2944	1490	1284
5-MeO- H_2salbu	3423	1633	1587	2942	1490	1272
5-Me- H_2salbu	3442	1631	1587	2935	1494	1282
5-Cl- H_2salbu	3444	1633	1575	2939	1483	1280
5- NO_2 - H_2salbu	3454	1658	1608	2960	1438	1330
$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salbu})]$	3438	1629	1540	2941	1473	1326
$[\text{Cu}_2(5\text{-MeO-}\text{H}_2\text{salbu})_2]$	3430	1629	1538	2991	1473	1319
$[\text{Cu}_2(5\text{-Me-}\text{H}_2\text{salbu})_2]$	3400	1623	1537	2929	1471	1319
$[\text{Cu}(5\text{-Cl-}\text{H}_2\text{salbu})]$	3432	1623	1533	2954	1465	1321
$[\text{Cu}(5\text{-NO}_2\text{-}\text{H}_2\text{salbu})]$	3428	1629	1600	2923	1477	---

En los ligantes hidrogenados la banda característica del grupo azometino desaparece (figura 3.3), aparece una banda nueva en 3450 cm^{-1} , característica del estiramiento N-H para aminas. Se observa una banda muy ancha en 2600 cm^{-1} , que corresponde a la amina secundaria que forma puentes de hidrógeno con el grupo -OH. En los espectros también se siguen apreciando las bandas características de este ligantes tales como Ar-O en 1270 cm^{-1} , C=C en 1600 cm^{-1} , C-N en 1450 cm^{-1} , C-H de anillo aromáticos por arriba de 3000 cm^{-1} y C-H de metilos o metilenos en 2950 cm^{-1} .

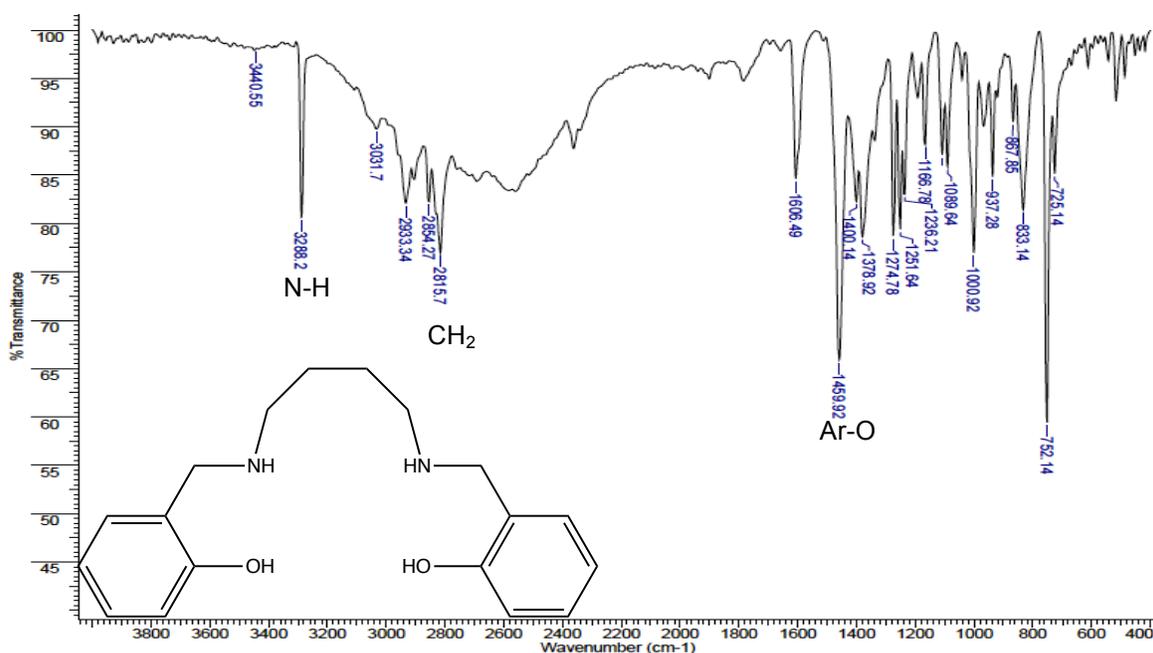


Figura 3.3. Espectro de infrarrojo de H_4salbu .

Como se observa en la figura 3.4, al coordinar el cobre con los ligantes se aprecian ciertas diferencias, la señal en 2600 cm^{-1} no aparece, debido a que las interacciones intramoleculares desaparecen al desprotonar el grupo $-\text{OH}$. Como en el caso anterior, las bandas propias del ligante se desplazan a menores frecuencias al coordinarse con el cobre, como se muestra en la tabla 3.2.

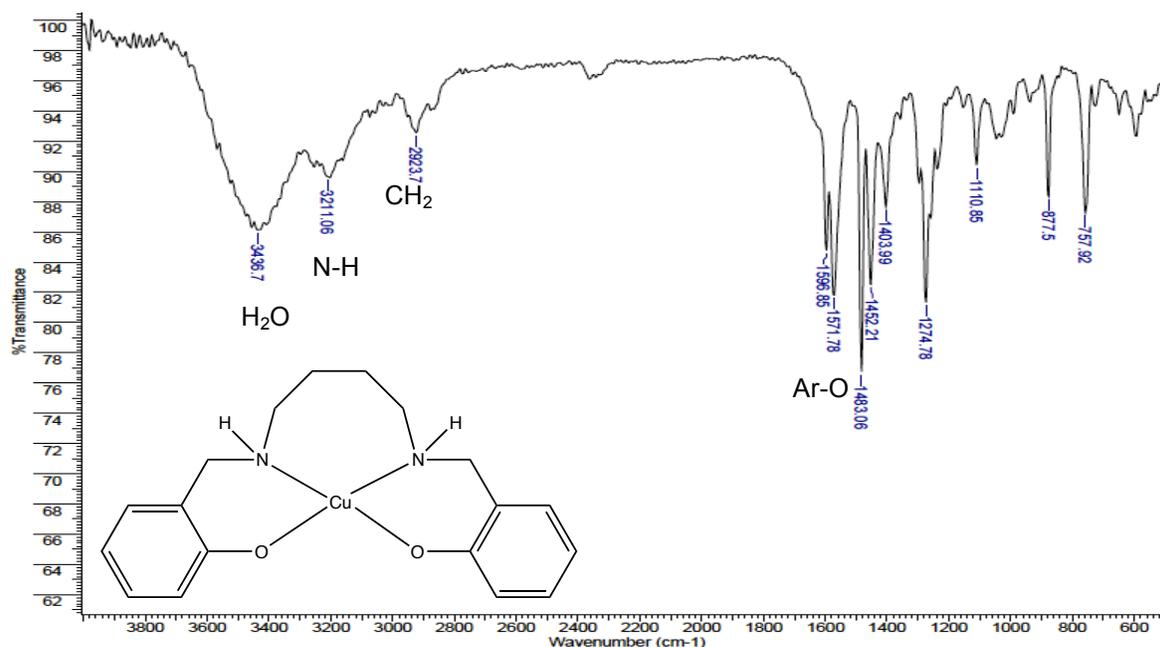


Figura 3.4. Espectro de infrarrojo de $[\text{Cu}(\text{H}_4\text{salbu})]$.

Tabla 3.2. Bandas de infrarrojo seleccionadas, en cm^{-1} de los ligantes libres tipo 5-X- H_4salbu y sus compuestos de coordinación con cobre(II).

Compuesto	$\nu\text{O-H}$	$\nu\text{N-H}$	$\nu\text{C=C}$	$\nu\text{C-H}$	$\nu\text{C-N}$	$\nu\text{Ar-O}$
H_4salbu	---	3288	1606	2933	1457	1274
5-MeO-H_4salbu	3450	3288	1610	2954	1467	1230
5-Me-H_4salbu	3413	3286	1614	2929	1454	1276
5-Cl-H_4salbu	3444	3286	1606	2937	1488	1263
$[\text{Cu}(\text{H}_4\text{salbu})]$	3427	3203	1596	2925	1482	1274
$[\text{Cu}(5\text{-MeO-}\text{H}_4\text{salbu})]$	3446	3197	1569	2950	1490	1222
$[\text{Cu}(5\text{-Me-}\text{H}_4\text{salbu})]$	3424	3251	1612	2996	1492	1274
$[\text{Cu}(5\text{-Cl-}\text{H}_4\text{salbu})]$	3423	3185	1573	2946	1477	1282
$[\text{Cu}(5\text{-NO}_2\text{-}\text{H}_4\text{salbu})]$	3438	3263	1631	2937	1479	1292

En la tabla 3.2 se aprecian cambios en los espectros de infrarrojo debidos a los grupos funcionales de cada ligantes (ver anexo I). Como es el caso de los compuestos cuyo grupo funcional es nitro, en los espectros del ligante y del

compuesto de coordinación se aprecia una banda intensa y ancha en 1319 cm^{-1} y 1330 cm^{-1} , debida a las vibraciones simétrica del enlace N-O, en el compuesto de coordinación con el ligante hidrogenado se aprecia una banda intensa y ancha en 1292 cm^{-1} debida a las vibraciones del mismo grupo funcional, esto indica que el reductor ocupado en la hidrogenación de la base de Schiff no reaccionó con el grupo $-\text{NO}_2$.

3.2 Análisis elemental

A partir de los resultados obtenidos se propone la fórmula mínima de los ligantes y de los compuestos de coordinación. En la tabla 3.3 se muestran los resultados obtenidos, la fórmula molecular propuesta y el porcentaje de carbono, hidrógeno y nitrógeno obtenidos a partir del experimento.

Tabla 3.3. Resultados teóricos y experimentales del análisis elemental de los ligantes y compuestos de coordinación de Cu(II).

Compuesto	Fórmula mínima	%C _{teórico} / %C _{experimental}	%H _{teórico} / %H _{experimental}	%N _{teórico} / %N _{experimental}	Error		
					C	H	N
H₂salbu	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂	72.94	6.8	9.45	0.16	11.17	2.53
		72.82	6.04	9.69			
5-MeO- H₂salbu	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₄	67.39	6.78	7.85	0.14	3.76	2.67
		67.49	6.53	8.06			
5-Me-H₂salbu	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂	74.04	7.45	8.63	0.06	1.47	2.31
		74.09	7.56	8.43			
5-Cl-H₂salbu	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₂ Cl ₂	59.18	4.96	7.66	0.09	13.81	0.58
		59.24	4.28	7.62			
5-NO₂- H₂salbu	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₆	55.95	4.69	14.50	1.26	8.74	2.48
		55.34	4.26	14.86			
H₄salbu	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₂	71.96	8.05	9.32	0.19	4.34	2.68
		71.82	7.7	9.57			
5-MeO- H₄salbu	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₄	66.64	7.82	7.77	0.00	5.88	3.6
		66.64	7.36	8.05			
5-Me-H₄salbu	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₂	73.13	8.59	8.52	0.50	0.69	1.17
		72.76	8.65	8.42			
5-Cl-H₄salbu	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ Cl ₂	58.54	6.00	7.58	0.39	8.33	2.44

		58.77	5.5	7.77			
[Cu(H₂salbu)]	[Cu(C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₂)] H ₂ O	57.51	5.36	7.45	0.74	6.52	2.68
		57.94	5.01	4.25			
[Cu₂(5-MeO-H₂salbu)₂]	[Cu(C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄)]	57.47	5.30	6.70	0.31	0.56	0.44
		57.29	5.33	6.67			
[Cu₂(5-Me-H₂salbu)₂]	[Cu(C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂)]	60.34	6.26	6.70	0.31	0.31	0.74
	CH ₃ OH	60.15	6.24	6.75			
[Cu(5-Cl-H₂salbu)]	[Cu(C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂ Cl ₂)]	50.65	3.77	6.56	0.35	0.79	0.00
		50.47	3.80	6.56			
[Cu(5-NO₂-H₂salbu)]	[Cu(C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₆)] H ₂ O	46.40	3.89	12.02	0.45	2.31	3.91
		46.61	3.80	12.49			
[Cu(H₄salbu)]	[Cu(C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂)] 2H ₂ O	54.59	6.41	6.36	1.08	9.67	2.35
		54.00	5.79	6.51			
[Cu(5-MeO-H₄salbu)]	[Cu(C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₄)] 2H ₂ O	52.84	6.45	5.60	1.04	7.90	0.89
		52.29	5.94	5.65			
[Cu(5-Me-H₄salbu)]	[Cu(C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₂)] 2H ₂ O	56.45	6.89	5.98	1.2	10.30	0.83
		55.77	6.18	5.93			
[Cu(5-Cl-H₄salbu)]	[Cu(C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂ Cl ₂)]	47.20	5.14	5.50	0.84	10.70	2.18
	2H ₂ O	46.80	4.59	5.62			
[Cu(5-NO₂-H₄salbu)]	[Cu(C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₆)] 3H ₂ O	42.72	5.17	11.07	1.33	15.28	4.06
		42.15	4.38	10.62			

Los ligantes sintetizados se encuentran puros, los compuestos de coordinación [Cu(H₂salbu)], [Cu(5-NO₂-H₂salbu)], [Cu(H₄salbu)], [Cu(5-MeO-H₄salbu)], [Cu(5-Me-H₄salbu)], [Cu(5-Cl-H₄salbu)] y [Cu(5-NO₂-H₄salbu)] presentan moléculas de agua de hidratación. El compuesto [Cu₂(5-Me-H₂salbu)₂] presenta una molécula de CH₃OH, que fue el disolventes en el que se realizaron las síntesis y la purificación del mismo.

3.3 Conductividad

Se realizaron las pruebas de conductividad en los compuestos de coordinación para comprobar que estos fueran compuestos neutros. En el caso de dimetilsulfóxido para compuestos que son electrolitos tipo 1:1 los valores reportados de conductividad a 25 ° C son de aproximadamente 50-70 μS^[64], los compuestos que nos son electrolitos presentaran valores menores a estos.

Tabla 3.4. Conductividad de los compuestos de coordinación en una disolución 1 mM en DMSO a 22 °C.

Compuesto	Conductividad (μS)	Tipo de electrolito
[Cu(H ₂ salbu)]	7.05	No electrolito
[Cu ₂ (5-MeO-H ₂ salbu) ₂]	4.50	No electrolito
[Cu ₂ (5-Me-H ₂ salbu) ₂]	0.93	No electrolito
[Cu(5-Cl-H ₂ salbu)]	3.57	No electrolito
[Cu(5-NO ₂ -H ₂ salbu)]	15.93	No electrolito
[Cu(H ₄ salbu)]	1.00	No electrolito
[Cu(5-MeO-H ₄ salbu)]	9.88	No electrolito
[Cu(5-Me-H ₄ salbu)]	6.44	No electrolito
[Cu(5-Cl-H ₄ salbu)]	2.80	No electrolito
[Cu(5-NO ₂ -H ₄ salbu)]	2.57	No electrolito

Los compuestos de coordinación en disolución presentan una conductividad muy baja, que va de 0.93 a 15.93 μS , estos valores en DMSO están dentro de los valores correspondientes a compuestos no electrolitos, lo que confirma que las moléculas son neutras en disolución.

3.4 Resonancia magnética nuclear

3.4.1 RMN-¹H

La RMN-¹H nos brinda información acerca de los hidrógenos que conforman a la molécula y su entorno. Se realizaron los experimentos para todos los ligantes con excepción de 5-NO₂-H₂salbu debido a su baja solubilidad. Dado que nuestro ligante es una molécula simétrica se obtienen sólo la mitad de las señales totales. El H₂salbu presenta ocho tipos de hidrógenos (figura 3.5), los ligantes sustituidos con -Cl y -NO₂ presentan siete, ya que se pierde uno al sustituir el anillo aromático, los ligantes sustituidos con -MeO y -Me presenta nueve, esto es debido a que los sustituyentes presentan otro tipo de hidrógenos. Los resultados experimentales obtenidos se presentan en la tabla 3.5 con la numeración dada a cada uno de los protones presentada en la imagen 3.5.

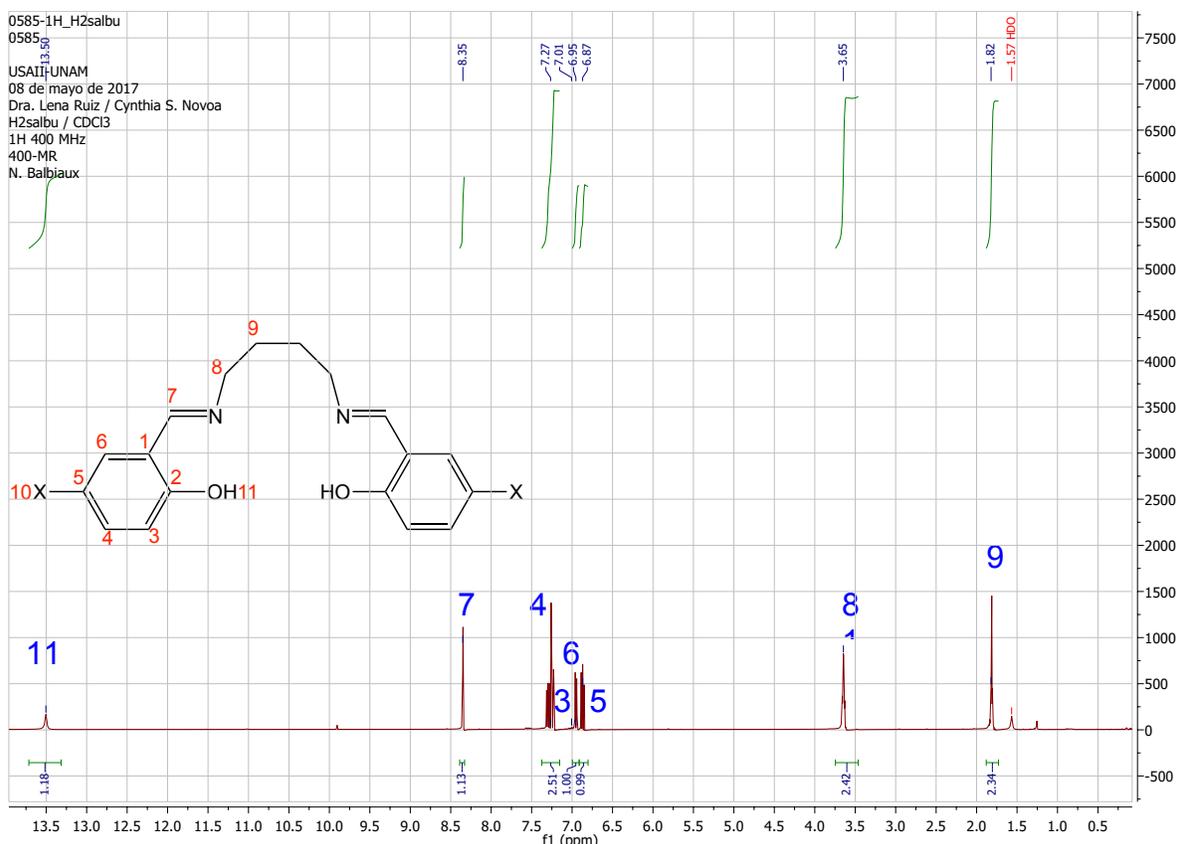


Figura 3.5. Espectro de RMN-¹H de H₂salbu en cloroformo.

Tabla 3.5. Desplazamiento químico en ppm de los distintos protones de los ligantes tipo 5-X-H₂salbu en cloroformo deuterado.

Compuesto	δ_3	δ_4	δ_5	δ_6	δ_7	δ_8	δ_9	δ_{10}	δ_{11}
H ₂ salbu	6.87(d)	7.27(m)	7.27(m)	6.95(d)	8.35(s)	3.65(t)	1.82(t)	---	13.50(s)
5-MeO-H ₂ salbu	6.90(m)	6.90(m)	---	6.76(s)	8.29(s)	3.64(t)	1.80(t)	3.77(s)	12.95(s)
5-Me-H ₂ salbu	6.87(d)	7.10(d)	---	7.02(s)	8.29(s)	3.62(t)	1.79(t)	2.27(s)	13.23(s)
5-Cl-H ₂ salbu	6.90(d)	7.21(d)	---	7.24(s)	8.28(s)	3.65(t)	1.81(t)	---	13.44(s)

En la figura 3.5 se presenta el espectro del ligante H₂salbu, la primera señal que aparece a campo alto corresponde al H₉ en 1.79-1.82 ppm como un triplete que integra para dos hidrógenos, este al ser un hidrógeno alifático y al estar unido en posición β al nitrógeno de la base de Schiff se desplaza a menor campo. La segunda señal H₈, al estar unido al nitrógeno del azometino en posición α y este ser un átomo más electronegativo se desplaza a mayores ppm entre 3.62 - 3.65 ppm, aparece como un triplete que integra para dos hidrógenos. En el caso de 5-Me-H₂salbu la segunda señal corresponde al H₁₀ del -CH₃, la señal aparece en

2.27 ppm como un singulete que integra para tres y la tercera señal corresponde al H₈. En el caso el ligante 5-MeO-H₂salbu la tercera señal corresponde al H₁₀, que aparece como un singulete que integra para tres en 3.77 ppm.

El ligante H₂salbu presenta cuatro protones aromáticos, el primero H₃, es un doblete en 6.87 ppm que integra para un hidrógeno, el segundo, H₆ es un doblete en 6.95 ppm que integra para uno, el tercero y cuarto, H₄ y H₅ son un multiplete en 7.27 ppm que integra para dos. La próxima señal corresponde a un singulete que integra para un hidrógeno en 8.34 ppm, esta señal se atribuye a H₇ que corresponde al hidrógeno del grupo azometino, al estar dentro del grupo imina y α al grupo fenilo se desplaza a campos altos. Por último, aparece una señal muy pequeña y ancha, que es un singulete que integra para un protón en 13.50 ppm y se atribuye al H₁₁ del -OH.

De forma general todos los espectros se parecen entre sí, como se observa en el anexo II y en la tabla 3.5. Los espectros de los ligantes sustituidos presentan cambios en la forma con respecto al H₂salbu, en la región de los aromáticos presentan tres señales únicamente, siendo las señales H₃ y H₄ dobletes y la señal H₆ un singulete; en el caso del ligante 5-MeO-H₂salbu las señales de H₃ y H₄ aparecen muy juntas siendo difícil de distinguir observándose un multiplete. Sin embargo los demás espectros aparecen con la tendencia que se esperaba y existen algunos cambios en el desplazamiento químico debidos al sustituyente puesto que aquellos que presentan un sustituyente electroattractor las señales se desplazan a mayores ppm debido a que el sustituyente sustrae densidad electrónica de la molécula desprotegiendo a los átomos de hidrógeno y ocurriendo lo opuesto con electrodonadores.

El espectro de H₄salbu se muestra en la figura 3.6, este ligante presenta ocho tipos de protones, los ligantes sustituidos presentan siete y 5-MeO-H₂salbu y 5-Me-H₂salbu presenta nueve. Se encontraron varias diferencias con los espectros de los ligantes tipo 5-X-H₂salbu, una de ellas es la señal correspondiente al hidrógeno N-H y la desaparición de la señal correspondiente al hidrógeno del enlace HC=N, por último la aparición de la señal del enlace ϕ -CH₂-N.

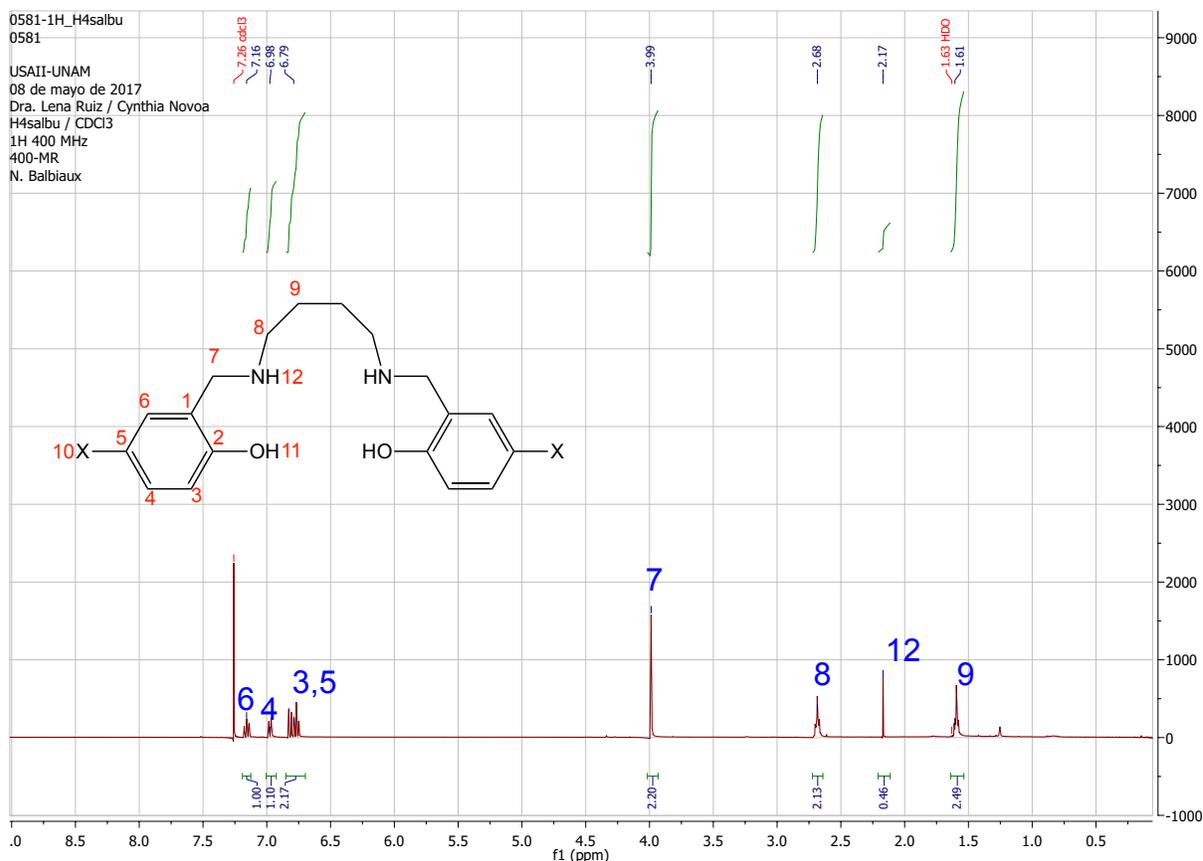


Tabla 3.6. Desplazamiento químico en ppm de los distintos protones de los ligantes tipo 5-X-H₄salbu en cloroformo deuterado.

Compuesto	δ_3	δ_4	δ_5	δ_6	δ_7	δ_8	δ_9	δ_{10}	δ_{11}	δ_{12}
H ₄ salbu	6.79(m)	7.17(t)	6.79(m)	6.98(d)	3.99(s)	2.68(t)	1.61(t)	---	---	2.17(s)
5-MeO-H ₄ salbu	6.73(m)	6.73(m)	---	6.53(s)	3.94(s)	2.67(t)	1.58(t)	3.74(s)	---	2.17(s)
5-Me-H ₄ salbu	6.72(d)	6.96(d)	---	6.78(s)	3.94(s)	2.67(t)	1.58(t)	2.23(s)	---	2.17(s)
5-Cl-H ₄ salbu	6.74(d)	7.10(d)	---	6.95(s)	3.94(s)	2.67(t)	1.59(t)	---	---	2.17(s)

En la figura 3.6 y en la tabla 3.6 observamos que para el ligante H₄salbu la primera señal corresponde al H₉, que es un carbono alifático con una amina secundaria en posición β, esta señal aparece en 1.61 ppm como un triplete que integra para dos hidrógenos. La segunda señal es un singulete afilado en 2.17 ppm, se atribuye al H₁₂ de la amina secundaria. La tercera señal en aparecer corresponde a un triplete que integra para dos en 2.68 ppm, se atribuye al H₈ y aparece desplazada a mayores ppm, debido a que está enlazada a la amina en posición α. En el caso de

el ligante 5-Me-H₄salbu la segunda señal que aparece corresponde a un singulete en 2.23 ppm que integra para tres y corresponde al H₁₀. La siguiente señal es un singulete muy afilado en 3.99 ppm, esta señal corresponde al H₇. En el caso del ligante 5-MeO-H₄salbu, la cuarta señal corresponde al H₁₀, que aparece como un singulete que integra para tres en 3.74 ppm, el carbono al estar unido en posición α a un oxígeno hace que la señal se desplace a mayores ppm. La últimas señales se deben a los hidrógenos aromáticos, para poder atribuir cada una de las señales a los diferentes protones se hizo con ayuda de los cálculos teóricos del desplazamiento químico y con ayuda de las multiplicidades. La primera señal pertenece a un multiplete que aparece en 6.79 ppm y esta señal integra para dos hidrógenos, con ayuda de los cálculos teóricos se asignó a los H₅ y H₃. La siguiente señal corresponde a un doblete que integra para un hidrógeno en 6.98 que se asignó al H₆ y por último un triplete que integra para un hidrógeno en 7.17 ppm correspondiente al H₄.

3.4.2 RMN-¹³C

Los ligantes 5-X-H₂salbu presentan 9 tipos de carbonos y en el caso de 5-MeO-H₂salbu y 5-Me-H₂salbu 10. En el caso del ligante H₂salbu (figura 3.7), la primera señal es atribuida a C₉, con un desplazamiento químico de 28.5 ppm, al estar en posición β a un nitrógeno de un grupo azometino se desplace a mayores ppm. La segunda señal corresponde al C₈, se encuentra en posición α al nitrógeno del grupo azometino y se desplace a 59.26 ppm. Para 5-Me-H₂salbu la segunda señal pertenece al C₁₀, que es el sustituyente unido al grupo fenilo, lo que causa que la señal del metilo se desplace a menor campo. La siguientes señales corresponden a las de los anillos aromáticos, éstas aparecen muy cercanas, la manera en que se asignó cada una fue con ayuda de los cálculos teóricos de los desplazamientos químicos. En el caso del H₂salbu la señal del C₃ en 16.96 ppm, el C₅ en 118.50 ppm, después una señal de menor intensidad debida al carbono cuaternario C₁ en 118.50 ppm, el C₆ en 131.14 ppm, el C₄ en 132.12 ppm y el C₂ en 161.14 ppm. La siguiente señal aparece más desplazada ya que se encuentra enlazada a el -OH y

al oxígeno que es más electronegativo la señal se recorre a mayores ppm. Por último el C₇ en 164.89 ppm a campo menor ya que el carbono se encuentra dentro del grupo azometino enlazado a un nitrógeno en un doble enlace y unido en posición α a un anillo aromático. En la tabla 3.7 y en el anexo III se aprecia que los espectros son muy similares para todos los ligantes y se pueden observar que debido al sustituyente los desplazamientos químicos se desplazan ya sea a mayores ppm o a menores.

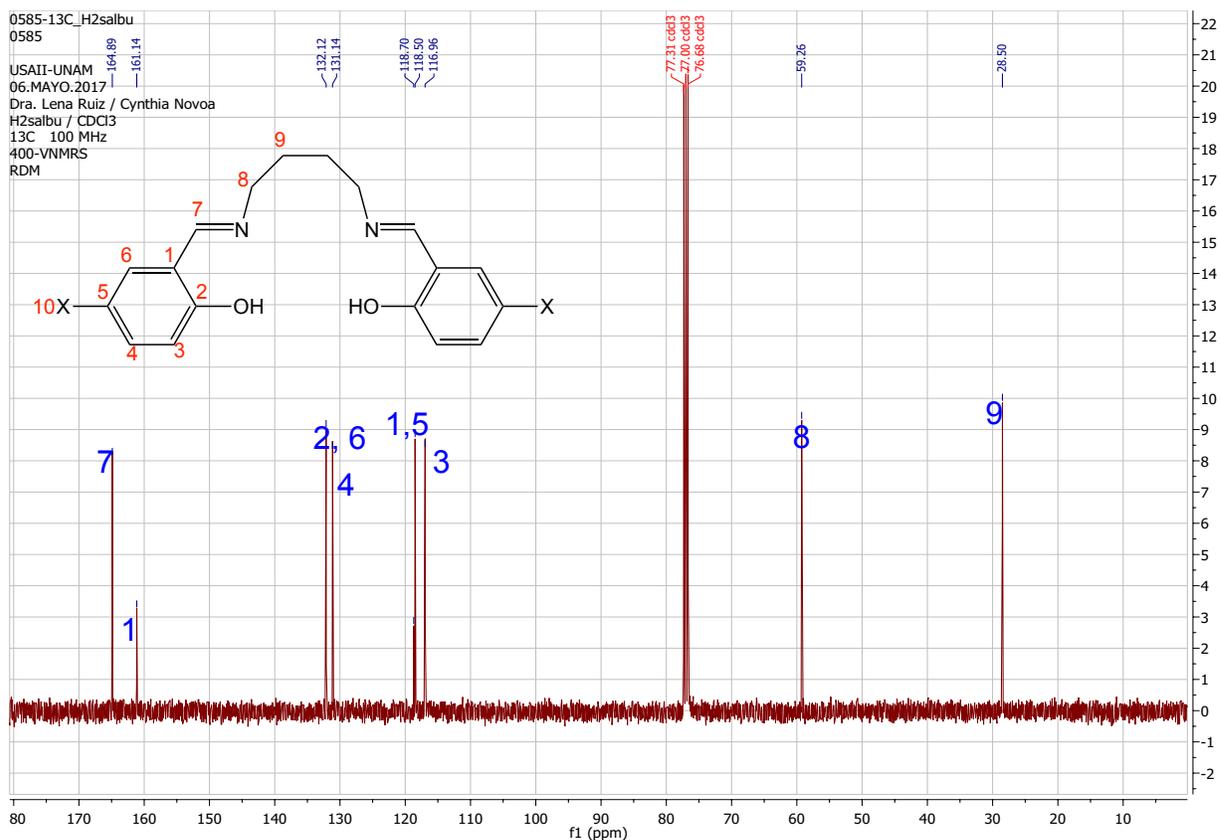


Figura 3.7. Espectro de RMN-¹³C de H₂salbu en cloroformo.

Tabla 3.7. Desplazamiento químico en ppm de los distintos carbonos de los ligantes tipo 5-X-H₂salbu en cloroformo deuterado.

Compuesto	δ ₁	δ ₂	δ ₃	δ ₄	δ ₅	δ ₆	δ ₇	δ ₈	δ ₉	δ ₁₀
H ₂ salbu	118.50	161.14	116.96	132.12	118.50	131.14	164.89	59.26	28.50	---
5-MeO-H ₂ salbu	118.35	155.18	117.64	119.09	151.90	114.70	164.58	59.41	28.49	55.91
5-Me-H ₂ salbu	118.35	158.81	116.66	132.89	127.54	131.20	164.85	59.33	28.50	20.33
5-Cl-H ₂ salbu	123.09	159.73	118.54	132.02	119.39	130.29	163.52	59.22	28.23	---

En la figura 3.8 se presenta el espectro de H₄salbu, observamos que este tipo de ligantes presentan nueve tipo de carbonos. Los ligantes 5-MeO-H₄salbu y 5-Me-H₄salbu presentan una señal extra que corresponde al carbono presente en el sustituyente. En comparación con los ligantes 5-X-H₂salbu, la señal debida al carbono de la base de Schiff desaparece y aparece la señal del carbono que se encuentra enlazado al grupo fenil y a la amina a campo alto, los desplazamientos químicos de las demás señales se ve modificados por el cambio del grupo funcional.

En el anexos III y en la tabla 3.8 observamos que los espectros para todos los ligantes hidrogenados son muy similares. Para el ligante H₄salbu la señal a menores ppm en 27.18 ppm corresponde a el C₉, que es un carbón alifático y se desplaza a menor campo por efecto de la amina en posición α. La segunda a en 48.34 ppm corresponde al C₈, que se encuentra unido en posición β al nitrógeno. Para el compuesto 5-Me-H₄salbu la segunda señal corresponde al C₁₀ del sustituyente metil del anillo aromático en 20.43 ppm y la tercera para C₈. Para H₄salbu, la siguiente señal en 52.70 ppm corresponde al C₇ que se desplaza a menor campo a consecuencia de que en posición α está enlazado con el fenilo y la amina. Para el ligante 5-MeO-H₄salbu la cuarta señal pertenece al C₁₀, enlazado en α a un éter, desplazando la señal hasta 55.74 ppm. Para H₄salbu las siguientes señales corresponden a los carbonos aromáticos asignando la primera de ellas a C₃ en 116.32 ppm, en 122.38 ppm a C₅, con una intensidad menor, en 128.24 a C₁ que es un carbono cuaternario. Las siguientes señales aparecen muy juntas, en 128.24 ppm pertenece a C₄ y en 128.68 ppm a C₆. La última corresponde a C₂ y está se encuentra a campo alto debido a la influencia del oxígeno enlazado al carbono.

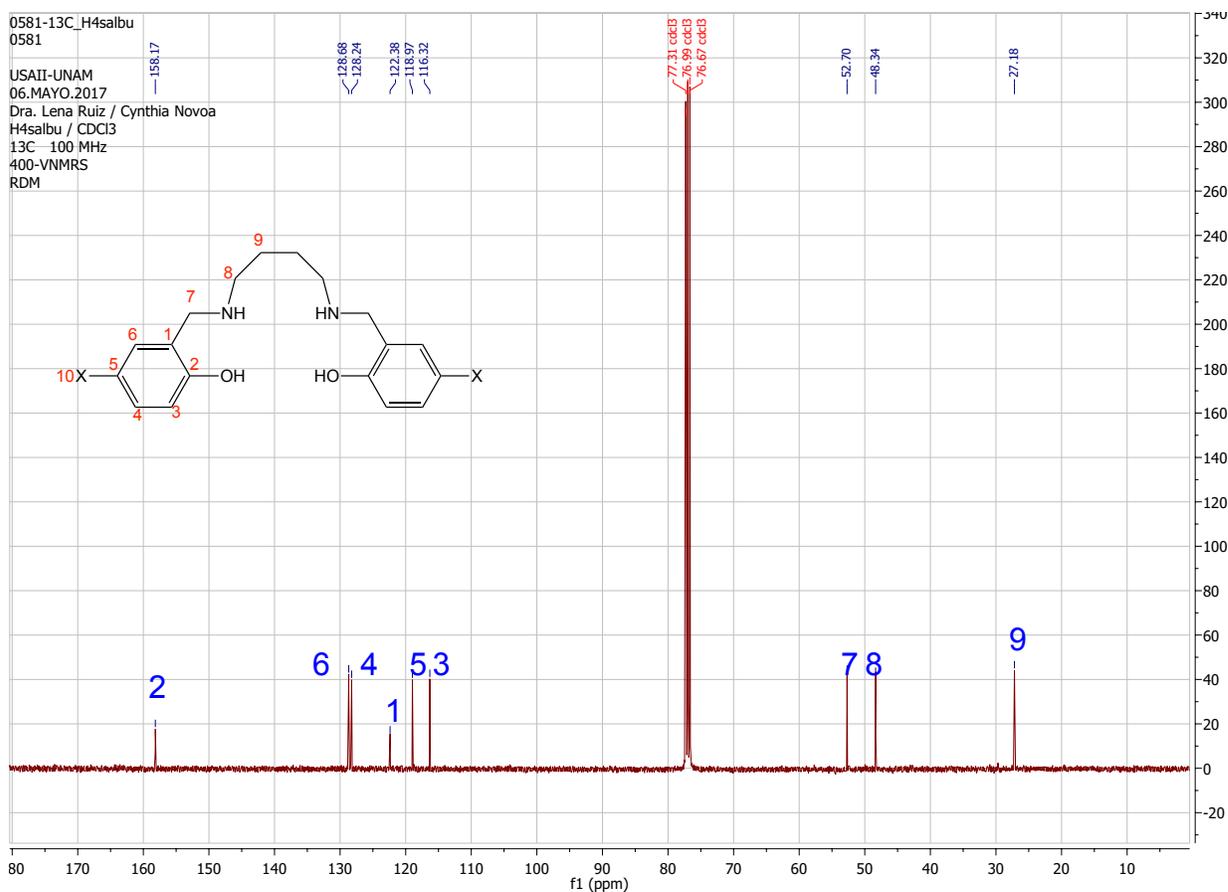


Figura 3.8. Espectro de RMN-¹³C de H₄salbu en cloroformo.

Tabla 3.8. Desplazamiento químico en ppm de los distintos carbonos de los ligantes tipo 5-X-H₄salbu.

Compuesto	δ_1	δ_2	δ_3	δ_4	δ_5	δ_6	δ_7	δ_8	δ_9	δ_{10}
H ₄ salbu	122.38	158.17	116.32	128.24	118.97	128.68	52.70	48.34	27.18	---
5-MeO-H ₄ salbu	123.05	151.89	116.63	114.17	152.37	113.46	52.79	48.36	27.19	55.74
5-Me-H ₄ salbu	122.08	155.73	116.04	128.83	128.03	129.04	52.69	48.34	27.19	20.43
5-Cl-H ₄ salbu	122.48	156.82	117.61	128.44	123.65	127.98	52.28	48.27	27.09	---

3.5 Espectroscopia ultravioleta-visible

En la figura 3.9 y en la tabla 3.9 se observa que los ligantes tipo H₂salbu presentan tres bandas de absorción. La primera en un intervalo de 260 a 278 nm es atribuida a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ de los anillos aromáticos. La segunda en un intervalo de 315 a 375 nm, son atribuidas a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ del enlace

C=N. Estas transiciones son transiciones permitidas por espín y por Laporte y son características por tener un coeficiente de extinción molar alto (entre 10^2 a 10^8 $L \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). La tercera transición aparece en un intervalo de 407 a 435 nm, esta transición corresponde a $n \rightarrow \pi^*$ del grupo C=N, esta transición en comparación con las $\pi \rightarrow \pi^*$ tienen un coeficiente de extinción molar menor, sin embargo también son permitidas por Laporte y por espín.

Todos los espectros electrónicos presentan una forma muy similar, sin embargo debido a los distintos sustituyentes presentan diferentes desplazamientos de las bandas y diferentes coeficientes de extinción molar, para el ligante 5-NO₂-H₂salbu la tercera banda que aparece 413 nm presenta un coeficiente de absorción molar de $9674 L \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, que es aproximadamente treinta veces mayor en comparación con los otros ligantes, esto es debido a que esta banda presenta dos transiciones que aparecen muy cercanas que son las transiciones $n \rightarrow \pi^*$ debidas al grupo C=N y $n \rightarrow \pi^*$ debidas al grupo -NO₂ y por ley de aditividad ambas se suman. La segunda banda en 365 nm presenta un coeficiente de absorción molar mayor a la transición en 276 nm, en los demás casos la primera banda siempre presenta un coeficiente de absorción molar mayor que la segunda, sin embargo el grupo -NO₂ también presenta transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ intensas que se suman con las de del grupo C=N incrementando la intensidad de la señal.

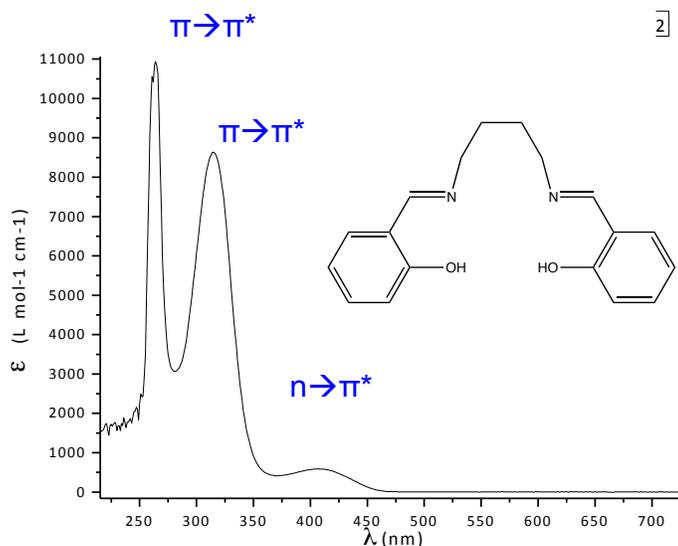


Figura 3.9. Espectro electrónico de H₂salbu en DMSO.

Los compuestos de coordinación de cobre presentan cuatro bandas de absorción como se muestra en la figura 3.10. La primera aparece en un intervalo de 277 a 281 nm y es atribuida a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ de los anillos aromáticos del ligante, junto a esta observamos que en todos los espectros aparece un hombro, debido a las transiciones $\pi-\pi^*$ del ligante. La tercera entre 375 a 407 nm es atribuida a transiciones $n \rightarrow \pi^*$ del C=N. Junto a esta se observa una hombro de baja absorptividad molar que se debe a transferencias de carga del metal al ligante (TCML) que es permitida por espín y por Laporte. La cuarta banda entre 629 a 655 nm es debida a las transiciones d-d del cobre, que son permitidas por espín y prohibidas por Laporte, este tipo de transiciones se caracteriza por presentar coeficientes de absorptividad muy bajos y en este caso presentan coeficientes entre 198 a 355 $\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

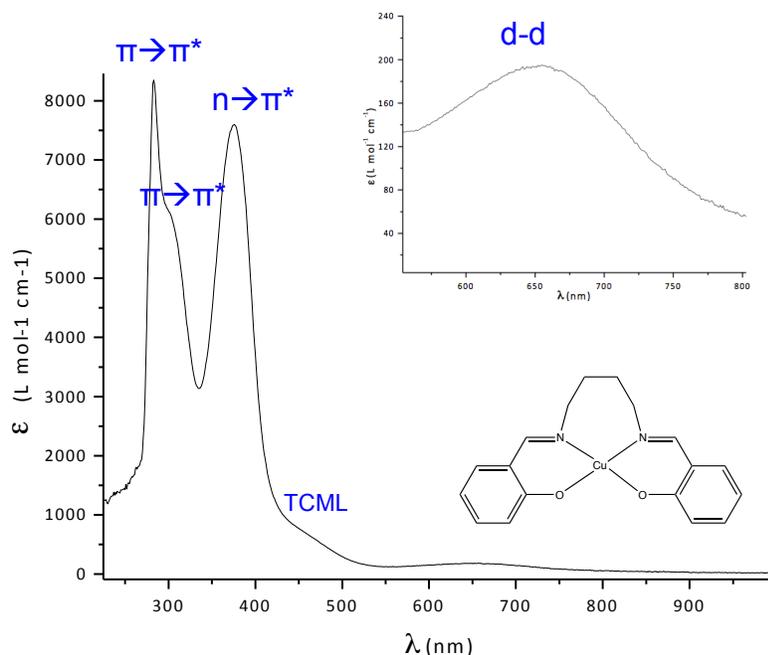


Figura 3.10. Espectro electrónico de [Cu(H₂salbu)] en DMSO.

En la tabla 3.9 se observan que todas las transiciones presentan un desplazamiento distinto dependiendo el sustituyente en la posición 5 del anillo aromático. En el caso del compuesto [Cu(5-NO₂-H₂salbu)] al igual que en el caso

del ligante el sustituyente $-\text{NO}_2$ presenta transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$, que se traslapan con las $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$ del $\text{C}=\text{N}$. En comparación con los ligantes, al coordinar el metal las bandas del ligante se desplazan a mayores longitudes de onda por lo que se vuelven menos energéticas.

Tabla 3.9. Máximos de absorción de las transiciones en UV-Vis (λ_{max}) de los ligantes 5-X- H_2salbu y los compuestos de coordinación $[\text{Cu}(5\text{-X-}\text{H}_2\text{salbu})]$ en DMSO. Entre paréntesis se muestra el coeficiente de absorptividad molar en $\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Compuesto	λ (nm)
H_2Salbu	260(11794), 315(7958), 407(494)
5-MeO-H_2Salbu	260(15911), 344(9115), 435(218)
5-Me-H_2Salbu	277(1863), 325(7590), 419(295)
5-Cl- H_2Salbu	260(9404), 325(7007), 422(3053)
5-NO_2-H_2Salbu	276(4491), 365(8418), 413(9674)
$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{Salbu})]$	280(9635), 375(7791), 655(198)
$[\text{Cu}_2(5\text{-MeO-}\text{H}_2\text{Salbu})_2]$	281(14853), 407(1022), 629(355)
$[\text{Cu}_2(5\text{-Me-}\text{H}_2\text{Salbu})_2]$	278(12675), 389(8938), 646(281)
$[\text{Cu}(5\text{-Cl-}\text{H}_2\text{Salbu})]$	278(11382), 383(9687), 655(222)
$[\text{Cu}(5\text{-NO}_2\text{-}\text{H}_2\text{Salbu})]$	277(12043), 386(36418), 658(293)

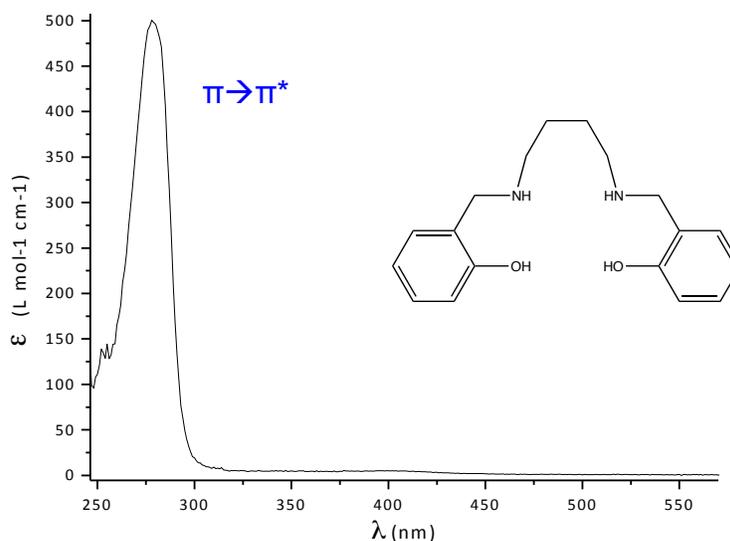


Figura 3.11. Espectro electrónico de H_4salbu en DMSO.

Los espectros electrónicos de los ligantes hidrogenados presentan una sola transición, en la figura 3.11 se muestra el espectro de H_4salbu , se observa una

banda que presenta un coeficiente de absorptividad de $4813 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ en 279 nm , debida a la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ de los anillos aromáticos. Los compuestos de coordinación a diferencia de los ligantes presentan tres transiciones como se muestra en la figura 3.12. La señal a menores longitudes de onda es debida las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ de los anillos aromáticos del ligante. La segunda en un intervalo de $393 \text{ a } 408 \text{ nm}$ corresponde a transferencia de carga del metal al ligante (TCML) que presenta un coeficiente de extinción molar bajo menor a $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. En el caso del compuesto $[\text{Cu}(5\text{-NO}_2\text{-H}_4\text{salbu})]$ la segunda señal se traslapa con la banda de absorción del sustituyente $-\text{NO}_2$ que absorbe en este intervalo y por regla de aditividad se suman ambas señales. Por último, una tercera señal entre $610 \text{ a } 622 \text{ nm}$ que es debida a las transiciones d-d del cobre que presentan coeficientes de absorptividad molar entre $200 \text{ y } 500 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

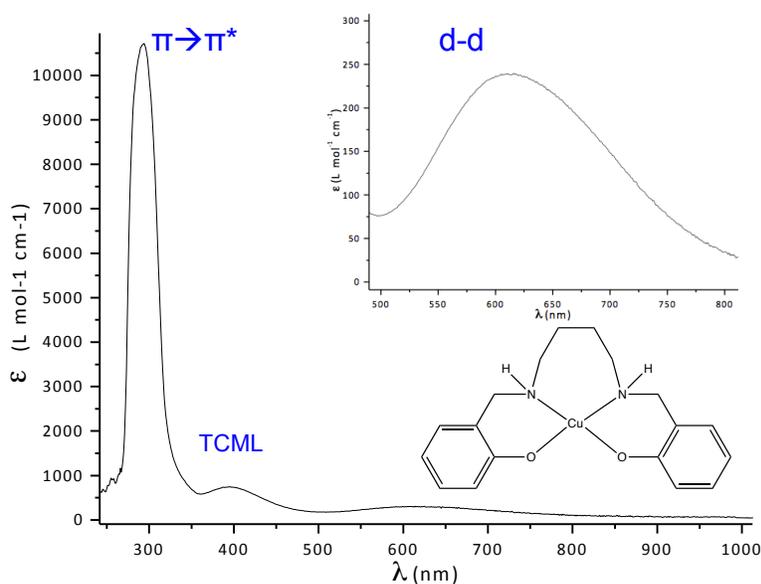


Figura 3.12. Espectro electrónico de $[\text{Cu}(\text{H}_4\text{salbu})]$ en DMSO.

En la tabla 3.10 se observa que los máximos de absorción se desplazan a diferentes longitudes de onda por efecto del sustituyente, para las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ del ligante el compuesto H_4salbu presenta su máximo en 279 nm , los compuestos sustituidos con electrodonadores se desplazan a mayores longitudes de onda, también los sustituyentes generan un cambio en los coeficientes de

absortividad molar. Cuando el metal se coordina al ligante las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ de los anillos aromáticos se desplazan a mayores o menores longitudes de onda por efecto de la coordinación, también los coeficientes de absortividad molar cambia, en este caso todos se hacen más grandes.

Tabla 3.10. Máximos de absorción de las transiciones en UV-Vis (λ_{\max}) de los ligantes 5-X-H₂salbu y los compuestos de coordinación [Cu(5-X-H₂salbu)] en DMSO. Entre paréntesis se muestra el coeficiente de absortividad molar en L mol⁻¹ cm⁻¹.

Compuesto	λ (nm)
H ₄ Salbu	279(4813)
5-MeO-H ₄ Salbu	297(8396)
5-Me-H ₄ Salbu	287(5305)
5-Cl- H ₄ Salbu	288(7751)
[Cu(H ₄ Salbu)]	288(11342), 393(706), 610(263)
[Cu(5-MeO-H ₄ Salbu)]	296(7913)
[Cu(5-Me-H ₄ Salbu)]	285(2975)
[Cu(5-Cl- H ₄ Salbu)]	288(9775), 396(806), 616(277)
[Cu(5-NO ₂ -H ₄ Salbu)]	276(8122), 408(40829), 622(471)

Los espectros electrónicos presentan diferentes desplazamientos en sus máximos de absorción, con el fin de estudiar el efecto de los sustituyentes y de la hidrogenación del ligante sobre el metal, en la tabla 3.11 se presentan los resultados de los máximos de absorción de las transiciones d-d del cobre de todos los compuestos de coordinación.

Tabla 3.11. Máximos de absorción de las transiciones d-d de Cu(II) de los compuestos de coordinación.

Compuesto	λ_{d-d} (nm)	Compuesto	λ_{d-d} (nm)
[Cu(H ₂ Salbu)]	655(198)	[Cu(H ₄ Salbu)]	610(263)
[Cu ₂ (5-MeO-H ₂ Salbu) ₂]	629(355)	[Cu(5-MeO-H ₄ Salbu)]	---
[Cu ₂ (5-Me-H ₂ Salbu) ₂]	646(281)	[Cu(5-Me-H ₄ Salbu)]	---
[Cu(5-Cl- H ₂ Salbu)]	655(222)	[Cu(5-Cl- H ₄ Salbu)]	616(277)
[Cu(5-NO ₂ -H ₂ Salbu)]	658(293)	[Cu(5-NO ₂ -H ₄ Salbu)]	622(471)

Si comparamos los resultados de los compuestos [Cu(5-X-H₂salbu)] hay un desplazamiento en el máximo de absorción con respecto al sustituyente, los compuestos cuyo sustituyente son electrodonadores, como -MeO y -Me se

desplazan a menores longitudes de onda con respecto a $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salbu})]$ y sustituidos con $-\text{NO}_2$ se desplazan a mayores, el compuesto $[\text{Cu}(5\text{-Cl-H}_2\text{salbu})]$ presenta el mismo máximo de absorción que el compuesto sin sustituir. El Δ_o es mayor para los compuestos cuyo sustituyente es un electrodonador, esto es debido a que el sustituyente dona densidad electrónica al ligante aumentando la densidad electrónica de los átomos donadores de oxígeno y aumentando su capacidad donadora π , lo que provoca un incremento en el Δ_o y una disminución en la longitud de onda, ocurriendo lo opuesto para los sustituyentes electroattractores. Para los compuestos tipo $[\text{Cu}(5\text{-X-H}_4\text{salbu})]$ se observa la misma tendencia, el $-\text{Cl}$ y $-\text{NO}_2$, presentan un desplazamiento a mayores longitudes de onda.

Comparando los compuesto de coordinación con bases de Schiff y con ligantes hidrogenados, observamos que la hidrogenación del ligante causa cambios en el desplazamiento de los máximos de absorción, por ejemplo, la transición d-d del compuesto $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salbu})]$ aparece en 655 nm y para $[\text{Cu}(\text{H}_4\text{salbu})]$ en 610 nm, los máximos de absorción se desplazan hacia mayores energías o menores longitudes de onda. El grupo azometino en los ligantes 5-X-H₂salbu a diferencia de los ligantes hidrogenados presenta enlaces π , por lo que Δ_o se reduce como resultado del enlace π del metal con en ligante en los compuestos con bases de Schiff. Los ligantes hidrogenados presentan una mayor flexibilidad en comparación con las bases de Schiff, sin embargo se ha observado que al hidrogenar el ligante el compuesto $[\text{Cu}(\text{H}_4\text{salbu})]$ presenta una distorsión mayor pareciéndose más a un tetraedro que a un cuadrado plano^[1]. Este cambio en la geometría de los compuestos también puede afectar el valor energéticos de las transiciones d-d del metal puesto que los orbitales moleculares se verían afectados por la distorsión en la geometría.

3.6 Susceptibilidad magnética

Se realizó la susceptibilidad magnética de los compuestos de coordinación sintetizados con ligantes tipo 5-X-H₂salbu y 5-X-H₄salbu. Los resultados presentados en la tabla 3.12 se presentan los resultados obtenidos.

Tabla 3.12. Momento magnético efectivo y número de electrones desapareados de los compuestos de coordinación de Cu(II).

Compuesto	Peso molecular (g/mol)	χ_g (cm ³ /g)	χ_m (cm ³ /mol)	χ_{corr} (cm ³ /mol)	μ_{eff} (MB)	# e ⁻ desapareados
[Cu(H ₂ salbu)]	371.5	3.04×10^{-6}	1.13×10^{-3}	1.31×10^{-3}	1.8	1
[Cu ₂ (5-MeO-H ₂ salbu) ₂]	417.5	2.57×10^{-6}	1.07×10^{-3}	1.29×10^{-3}	1.8	1
[Cu ₂ (5-Me-H ₂ salbu) ₂]	415.5	2.49×10^{-6}	1.00×10^{-3}	1.21×10^{-3}	1.7	1
[Cu(5-Cl- H ₂ salbu)]	425.5	2.69×10^{-6}	1.15×10^{-3}	1.33×10^{-3}	1.8	1
[Cu(5-NO ₂ -H ₂ salbu)]	465.5	2.55×10^{-6}	1.19×10^{-3}	1.40×10^{-3}	1.7	1
[Cu(H ₄ salbu)]	397.5	2.37×10^{-5}	9.45×10^{-4}	1.15×10^{-3}	1.7	1
[Cu(5-MeO-H ₄ salbu)]	457.5	2.03×10^{-6}	9.31×10^{-4}	1.17×10^{-3}	1.7	1
[Cu(5-Me-H ₄ salbu)]	425.5	2.44×10^{-6}	1.04×10^{-3}	1.27×10^{-3}	1.7	1
[Cu(5-Cl- H ₄ salbu)]	465.5	2.01×10^{-6}	9.36×10^{-4}	1.14×10^{-3}	1.7	1
[Cu(5-NO ₂ -H ₄ salbu)]	505.5	2.84×10^{-6}	1.43×10^{-4}	1.67×10^{-3}	2.0	1

Para aquellos compuestos que presentan un electrón desapareado corresponde un valor de μ_{eff} entre 1.7 a 2.2 MB, para los compuestos de coordinación sintetizados los resultados obtenidos caen dentro de este intervalo confirmando la presencia de Cu(II).

3.7 Resonancia paramagnética electrónica

Los compuestos de coordinación sintetizados presentan un átomo de Cu(II) con un electrón desapareado ($S=1/2$), estos compuestos son paramagnéticos, lo que los hace activos a la técnica de RPE (resonancia paramagnética electrónica). Para obtener más información sobre el entorno de coordinación del Cu(II) se realizaron los espectros de RPE de los compuestos de coordinación de cobre en sólido y en disolución en DMSO. Los espectros en sólido se midieron a temperatura ambiente y en todos los caso se obtiene una señal, que se presenta en la figura 3.13.

La aparición de una señal confirmar la presencia de Cu(II) en los compuestos sólidos. Los espectros presentan una única absorción que tiene un forma isotrópica, en comparación con los espectros en disolución no se observa el acoplamiento hiperfino del electrón desapareado de cobre con el núcleo de éste ($I=3/2$), esto es debido a las interacciones dipolares con moléculas vecinas que provoca que el tiempo de relajación del electrón excitado decaiga más rápido obteniendo como resultado señales anchas.

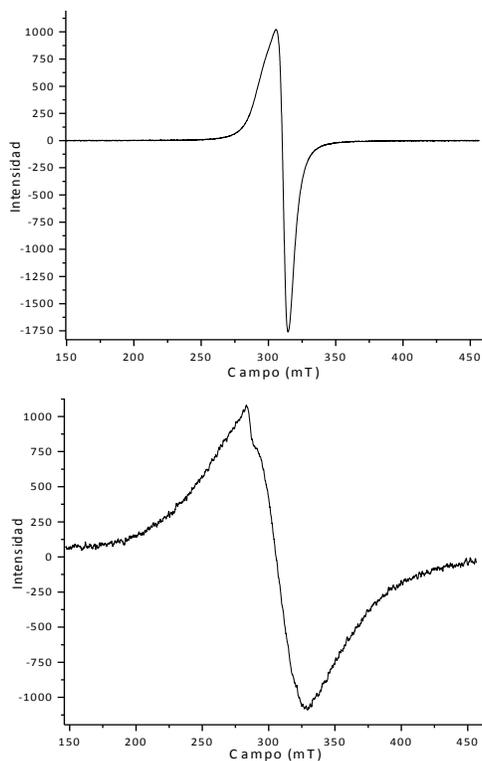


Figura 3.13. Espectro de resonancia paramagnética electrónica de [Cu(H₂salbu)] (arriba) y [Cu(H₄salbu)] (abajo).

Los espectros de resonancia paramagnética electrónica en sólido de los compuestos [Cu₂(5-MeO-H₂salbu)₂] y [Cu₂(5-Me-H₂salbu)₂] se muestran en las figuras 3.14 y 3.15, a diferencia de los otros espectros presentan una forma axial. Esta diferencia se atribuye a la anisotropía de la muestra, ya que cuando se realizaron los experimentos estos compuestos eran cristales a diferencia de los otros que eran polvos.

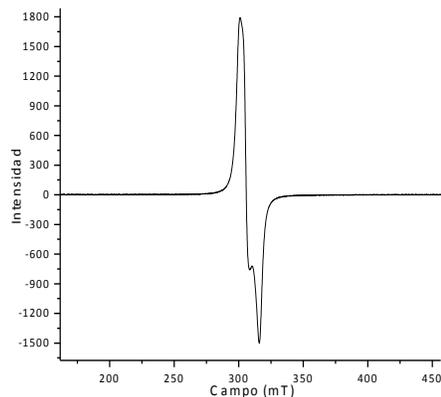


Figura 3.14. Espectro de RPE en sólido a temperatura ambiente de $[\text{Cu}_2(5\text{-MeO-H}_2\text{salbu})_2]$.

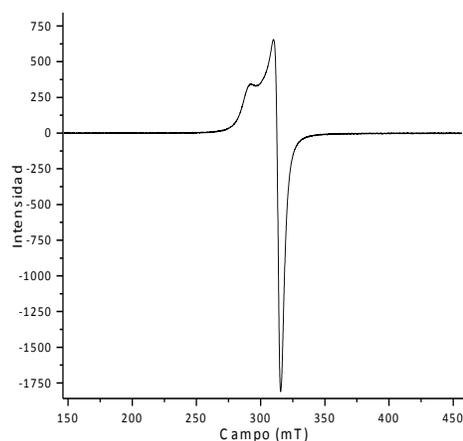


Figura 3.15. Espectro de RPE en sólido a temperatura ambiente de $[\text{Cu}_2(5\text{-Me-H}_2\text{salbu})_2]$.

Se obtuvieron los valores de g para los espectros en sólido, en la tabla 3.13 se presentan los resultados. Con respecto al sustituyente para los compuestos con bases de Schiff se observa que los valores de g se modifican con respecto al sustituyente del ligante, sin embargo no se presenta ninguna tendencia en cuanto la capacidad electrodonadora o electroattractora. Para los compuestos con ligantes hidrogenados se observa que los valores de g varían con los distintos sustituyentes. Los valores de g aumentan cuando el sustituyente es más electrodonador y disminuyen cuando es más electroattractor, lo que nos dice que el centro metálico es más electropositivo con los sustituyentes electroattractores.

La hidrogenación del ligante también produce modificaciones en los valores de g , en el caso de los compuestos $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salbu})]$ y $[\text{Cu}(\text{H}_4\text{salbu})]$ presentes en la figura

3.13 muestran valores de g de 2.0956 y 2.1251, el compuestos con base de Schiff presenta un valor de g menor con respecto al hidrogenado y lo que indica que el centro metálico es más electropositivo con el ligante base de Schiff, esto se puede apreciar de igual forma en la tabla 3.13 para los demás compuestos.

Tabla 3.13. Valores de g para los compuestos de coordinación de Cu(II) con ligantes tipo 5-X-H₂salbu y 5-X-H₄salbu.

Compuesto	g_{iso}
[Cu(H ₂ salbu)]	2.095
[Cu ₂ (5-MeO-H ₂ salbu) ₂]	2.126, 2.054
[Cu ₂ (5-Me-H ₂ salbu) ₂]	2.172, 2.079
[Cu(5-Cl- H ₂ salbu)]	2.097
[Cu(5-NO ₂ -H ₂ salbu)]	2.101
[Cu(H ₄ salbu)]	2.127
[Cu(5-MeO-H ₄ salbu)]	2.130
[Cu(5-Me-H ₄ salbu)]	2.125
[Cu(5-Cl- H ₄ salbu)]	2.121
[Cu(5-NO ₂ -H ₄ salbu)]	2.107

Se realizaron los espectros de RPE en disolución en DMSO a 77 K, la forma de los espectros se muestra en la figura 3.16, se observa un espectro de tipo anisotrópico, axial, prolato, donde el valor de g_x es igual a g_y y estos son menores que g_z . Las señales en los espectros se desdoblan en tres señales más, el núcleo del cobre presenta un momento magnético nuclear activo (⁶³Cu (69.09 %) y ⁶⁵Cu (30.91) con $I=3/2$). Debido a la forma de los espectros se puede observar que existen un acoplamiento hiperfino del electrón libre con el núcleo, siguiendo la regla de $[2nI + 1]$ se predice que las señales se desdoblan en cuatro. En la mayoría de los espectros obtenidos se observan tres señales sin embargo la cuarta señal no se logra apreciar pues se traslapa con la parte perpendicular del espectro. La magnitud de la distancia entre un máximo y otro se le conoce como constante de acoplamiento, brinda información sobre el acoplamiento hiperfino del electrón con el núcleo del cobre. La parte perpendicular también se deberían de desdoblar en cuatro, en la mayoría de los caso no se aprecia el acoplamiento hiperfino perpendicular, para el compuesto [Cu(5-NO₂-H₄salbu)] si se logra observar (Ver Anexo V).

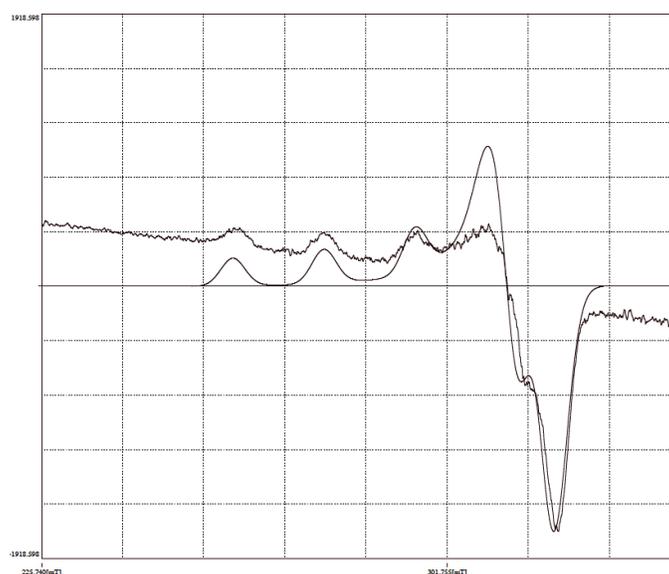


Figura 3.16. Espectro de RPE en DMSO a 77 K de $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salbu})]$ y espectro simulado.

A partir de los espectros experimentales obtenidos en disolución se realizó la simulación de los espectros usando el programa Anisimu-FAV Version 2.4.0 EOL, los espectros de RPE se simularon dentro del rango 80-90 G que son típicos para los compuestos con ligantes tipo salen, con ayuda de la simulación se lograron obtener las constantes de acoplamiento hiperfino perpendiculares (A_{\perp}).

Tabla 3.14. Valores de $g_{\parallel}g_{\perp}A_{\parallel}A_{\perp}g_{iso}A_{iso}$ de los compuestos de coordinación de $[\text{Cu}(5\text{-X-H}_2\text{salbu})]$ y $[\text{Cu}(5\text{-X-H}_4\text{salbu})]$ obtenidos de la simulación de los espectros experimentales.

Compuesto	g_{\parallel}	g_{\perp}	$A_{\parallel}(\text{cm}^{-1})$	$A_{\perp}(\text{cm}^{-1})$	g_{iso}	$A_{iso}(\text{cm}^{-1})$
$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{Salbu})]$	2.246	2.061	159.50	4.20	2.123	55.97
$[\text{Cu}_2(5\text{-MeO-H}_2\text{salbu})_2]$	2.237	2.045	157.05	16.35	2.109	65.66
$[\text{Cu}_2(5\text{-Me-H}_2\text{salbu})_2]$	2.239	2.067	164.27	7.43	2.124	57.30
$[\text{Cu}(5\text{-Cl-H}_2\text{salbu})]$	2.251	2.054	155.91	19.63	2.120	65.67
$[\text{Cu}(5\text{-NO}_2\text{-H}_2\text{salbu})]$	2.256	2.080	141.11	11.21	2.139	52.04
$[\text{Cu}(\text{H}_4\text{salbu})]$	2.401	2.072	114.04	11.12	2.182	45.49
$[\text{Cu}(5\text{-MeO-H}_4\text{salbu})]$	2.238	2.066	159.50	7.47	2.123	56.28
$[\text{Cu}(5\text{-Me-H}_4\text{salbu})]$	2.404	2.076	115.01	2.23	2.185	39.82
$[\text{Cu}(5\text{-Cl-H}_4\text{salbu})]$	2.403	2.077	115.82	1.86	2.186	39.85
$[\text{Cu}(5\text{-NO}_2\text{-H}_4\text{salbu})]$	2.242	2.051	171.54	17.29	2.115	68.71

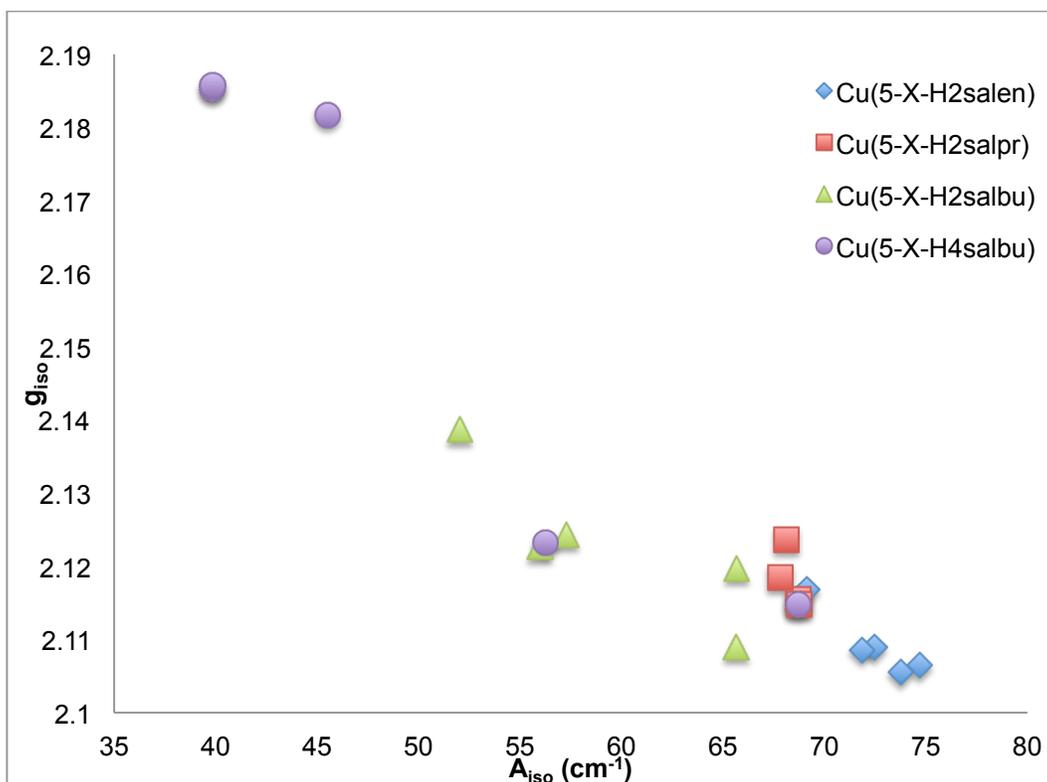
En los resultados de la tabla 3.14 observamos que los espectros al presentar una anisotropía axial tipo prolato los valores de g_{\parallel} son mayores que los de g_{\perp} lo que indica que el electrón desapareado se encuentra en el orbital $d_{x^2-y^2}$ y de igual manera los valores de A_{\parallel} son mayores que A_{\perp} .

Eugenio Garribba y Giovanni Micera han encontrado que la relación de los valores de g_{iso} en función de A_{iso} brindan información sobre la geometría del cobre en compuestos de coordinación^[65], está reportado que para los compuestos de cobre con una geometría de pirámide de base cuadrada los valores de g_{iso} se encuentran en el intervalo de 2.09 a 2.13 y los valores de A_{iso} se encuentran en un intervalo de 65 a 75 $\times 10^{-10}$ cm^{-1} , los compuestos tipo $[\text{Cu}(5\text{-X-H}_2\text{salen})]$ y $[\text{Cu}(5\text{-X-H}_2\text{salpr})]$ han presentado valores experimentales dentro este rango^[46], por lo que se propone que la geometría que presentan en disolución en DMSO corresponde a una de pirámide de base cuadrada, donde el oxígeno del DMSO se coordina a el cobre en posición apical. Sin embargo los valores de los compuestos de coordinación dentro de este trabajo no presentan valores dentro de este rango a excepción de $[\text{Cu}_2(5\text{-MeO-H}_2\text{salbu})_2]$ y $[\text{Cu}(5\text{-NO}_2\text{-H}_4\text{salbu})]$.

Para poder estudiar de mejor manera la distorsión de las geometrías con respecto al ligante se compararon los datos experimentales obtenidos en este trabajo con datos experimentales reportados anteriormente por Said Rosales es su tesis de licenciatura de $[\text{Cu}(5\text{-X-H}_2\text{salen})]$ ^[46] y $[\text{Cu}(5\text{-X-H}_2\text{salpr})]$ ^[46] donde los sustituyentes utilizados fueron los mismos utilizados en este trabajo como se muestra en la gráfica 3.1.

En la gráfica 3.1 observamos que los compuestos $[\text{Cu}(5\text{-X-H}_2\text{salen})]$ presentan valores más altos de A_{iso} y más pequeños de g_{iso} , al agregar un grupo metileno al puente que une los átomos de nitrógeno en $[\text{Cu}(5\text{-X-H}_2\text{salpr})]$ los valores de A_{iso} disminuyen y los valores de g_{iso} aumentan. De igual forma para los compuestos con ligantes 5-X-H₂salbu en donde se agregó un metileno más al puente los valores de A_{iso} disminuyen y los de g_{iso} aumentan. Este es un indicio del cambio de la geometría sobre el átomo de cobre causada por el ligante, que provoca una distorsión del cuadrado plano a una geometría distorsionada a tetraédrica^[67]. Los compuestos con ligantes 5-X-H₄salbu siguen la misma tendencia mostrada

anteriormente, los valores de A_{iso} disminuyen y la g_{iso} aumenta, lo que confirma que para los ligantes hidrogenados existe una mayor distorsión debido a que el ligante es aún más flexible.



Gráfica 3.1. Resultados de g_{iso} en función de A_{iso} de compuestos de coordinación con ligantes tipo $\text{H}_2\text{salen}^{[46]}$, $\text{H}_2\text{salpr}^{[46]}$, H_2salbu y H_4salbu .

3.8 Difracción de rayos X de monocristal

En las figuras 3.17, 3.18 y 3.19 se muestran las estructuras cristalinas de los ligantes H_2salbu , $5\text{-MeO-H}_2\text{salbu}$ y H_4salbu , en el caso de los compuestos con bases de Schiff el hidrógeno del $-\text{OH}$ forma puentes de hidrógeno con los átomos de nitrógeno del azometino y presentan una distancia entre O-N de 1.786 Å y 1.791 Å. El compuesto H_4salbu forma puentes de hidrógeno intramoleculares entre el átomo de hidrógeno de la amina secundaria con el oxígeno del grupo $-\text{OH}$, presentando una distancia de enlace de 2.181 Å, también el hidrógeno del grupo

-OH forma puentes de hidrógeno intermoleculares con los nitrógenos de moléculas vecinas.

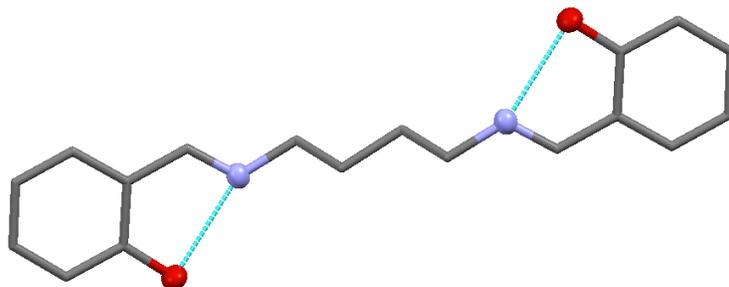


Figura 3.17. Estructura cristalina del ligante H₂salbu. Los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad en la imagen.



Figura 3.18. Estructura cristalina del ligante 5-MeO-H₂salbu. Los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad en la imagen.

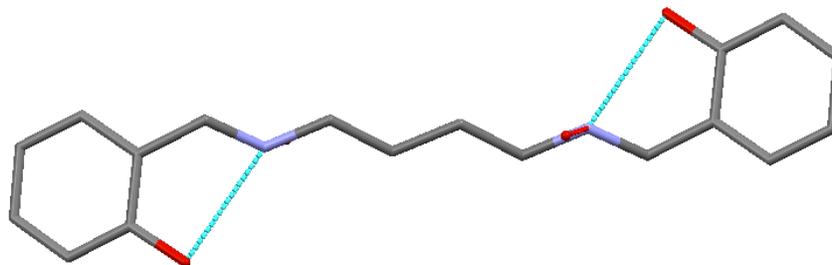
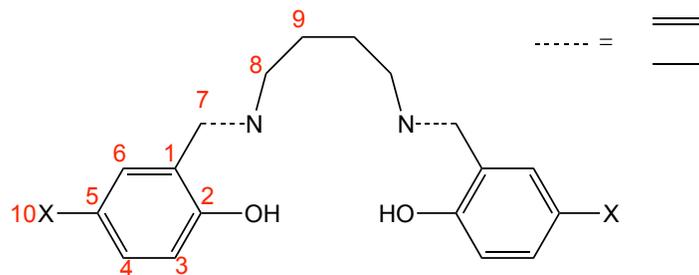


Figura 3.19. Estructura cristalina del ligante H₄salbu. Los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad en la imagen.

Se analizaron las distancias de enlace entre átomos del ligante (tabla 3.15), en el caso de C-C del anillo aromático es de 1.374 – 1.411 Å, para el C=N de 1.276-1.278, el C-C alifático de 1.517 Å. Para N-C alifático la distancia de enlace disminuye y mide entre 1.454-1.470 Å esto debido a que el nitrógeno es un átomo más electronegativo que el átomo de carbono por lo que la distancia de enlace disminuye.

Tabla 3.15. Longitudes de enlace para los compuestos H₂salbu, 5-MeO-H₂salbu y H₄salbu obtenida a partir de los datos experimentales de rayos-X.



Compuesto	H ₂ salbu	5-MeO-H ₂ salbu	H ₄ salbu
Enlace	d (Å)	d (Å)	d (Å)
C(1)-C(2)	1.411 (2)	1.395 (4)	1.399 (2)
C(2)-C(3)	1.395 (2)	1.387 (4)	1.388 (2)
C(3)-C(4)	1.378 (2)	1.374 (4)	1.385 (2)
C(4)-C(5)	1.394 (2)	1.394 (4)	1.382 (2)
C(5)-C(6)	1.381 (2)	1.379 (4)	1.390 (2)
C(6)-C(1)	1.395 (2)	1.398 (3)	1.392 (2)
C(2)-O	1.345 (2)	1.352 (3)	1.368 (2)
C(5)-X	---	1.377 (3)	---
C(1)-C(7)	1.459 (2)	1.451 (4)	1.505 (2)
C(7)-N	1.276 (2)	1.278 (3)	1.479 (2)
N-C(8)	1.458 (2)	1.454 (4)	1.470 (2)
C(8)-C(9)	1.517 (2)	1.515 (4)	1.516 (2)
H(OH)-N	1.786 (2)	1.791 (2)	---
H(NH)-O	---	---	2.181 (2)

En el compuesto H₄salbu ya no está presente el grupo azometino y en su lugar encontramos una amina secundaria, que forma enlaces con dos carbonos alifáticos y la distancia de enlace es de 1.470-1.479 Å. La de C-O mide entre 1.345-1.368 Å, es menor en comparación al enlace C-N y es debido a que el átomo de oxígeno es más electronegativo que nitrógeno, por lo que la distancia de enlace entre estos átomos disminuirá. Y también debido a que el átomo de carbono que conforma este enlace es un carbono insaturado del anillo aromático. Las longitudes de los enlaces se ven modificadas en los distintos ligantes por efecto del sustituyente, en el caso de los ligantes H₂salbu y 5-MeO-H₂salbu se comparó la distancia de enlace de los grupos C=N y C-OH. Para C-OH en el caso del ligante sustituido con -MeO, la distancia del enlace es mayor en comparación

al ligante sin sustituir, el sustituyente -MeO se encuentra en posición *p*- al grupo -OH, es un activador para las posiciones *o*- y *p*- y un desactivador en posición *m*-, como se muestra en la figura 3.22, por efectos de resonancia la densidad electrónica llega hasta el átomo de oxígeno del grupo -OH, por lo que el oxígeno tendrá una mayor densidad electrónica, lo que lo hará más voluminoso y por lo tanto la distancia de enlace aumentará. La longitud C=N para 5-MeO-H₂salbu es mayor que H₂salbu, el sustituyente -MeO es un desactivador para la posición *m*-, por efectos de resonancia no es capaz de donar densidad electrónica en esa posición, sin embargo es un fuerte donador sigma y por enlaces sigma dona densidad electrónica al enlace C=N, lo que hará que el átomo de carbono sea más voluminoso y la distancia de enlace aumente

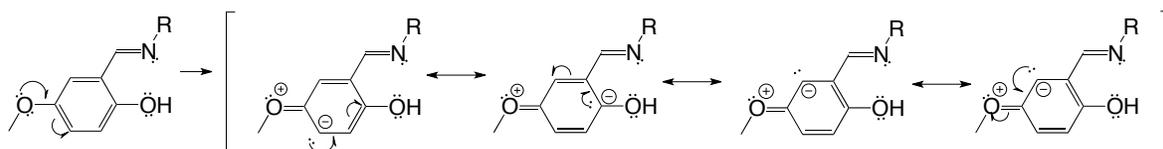


Figura 3.21. Efecto del sustituyente -CH₃O en resonancia.

La distancia del enlace C-OH en el compuesto H₄salbu es mayor que en H₂salbu, el doble enlace del grupo azometino puede entrar en un juego de resonancia con el sistema π del anillo aromático y con los electrones desapareados del grupo -OH, como se muestra en la figura 3.21, I los electrones de todo el sistema se encuentren deslocalizados, disminuyendo la longitud del enlace C=N. En el caso del ligante H₄salbu, la amina secundaria también es una fuerte donadora sigma, lo que provocara que por sus enlaces sigmas done densidad electrónica al sistema aumentando la distancia del enlace C-OH.

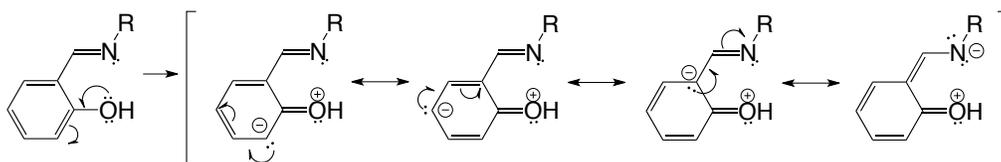


Figura 3.22. Conjugación del ligante H₂salbu.

Se logró obtener la estructura cristalina de [Cu(H₂salbu)], [Cu₂(5-MeO-H₂salbu)₂] y [Cu₂(5-Me-H₂salbu)₂]. Los resultados obtenidos revelan que existen dos formas en

las que se puede coordinar el ligante a los átomos de cobre, la figura 3.23 muestra la estructura cristalina del compuesto $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salbu})]$, en este compuesto el ligante se coordina al metal formando un quelato tetradentado, donde los cuatro átomos donadores se coordinan al cobre, a causa de la longitud de la cadena que une a los átomos de nitrógeno y del impedimento debido a la torsión de la cadena alifática, provoca que la geometría del centro metálico se encuentra distorsionada entre un cuadrado plano y un tetraedro como se muestra en la figura 3.23. La forma en que se coordina el ligante al átomo de cobre para $[\text{Cu}_2(5\text{-MeO-H}_2\text{salbu})_2]$ y $[\text{Cu}_2(5\text{-Me-H}_2\text{salbu})_2]$ es diferente que en $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salbu})]$, como se muestra en la figura 3.24.

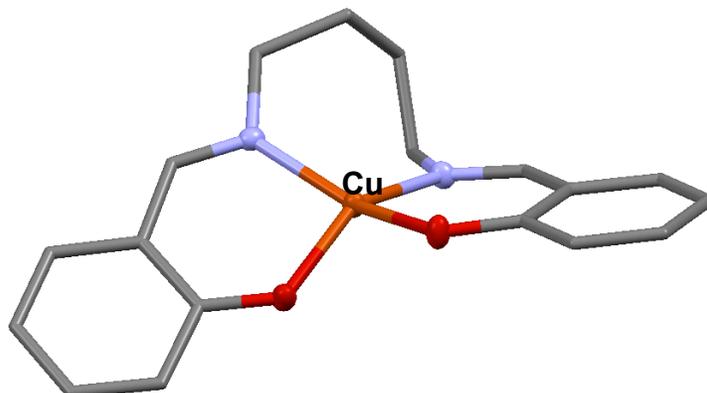


Figura 3.23. Estructura cristalina de $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salbu})]$ obtenida en DMSO y metanol. Los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad en la imagen.

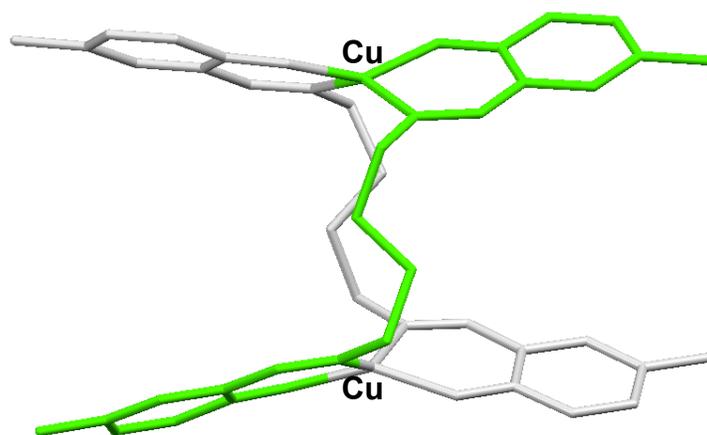


Figura 3.24. Modo de coordinación del ligante 5-Me-H₂salbu en el compuesto $[\text{Cu}_2(5\text{-Me-H}_2\text{salbu})_2]$.

Los átomos de cobre en los compuestos $[\text{Cu}_2(5\text{-MeO-H}_2\text{salbu)}_2]$ (figura 3.25) y $[\text{Cu}_2(5\text{-Me-H}_2\text{salbu)}_2]$ (figura 3.26) presentan un número de coordinación de cuatro, coordinándose a dos átomos de nitrógeno y dos átomos de oxígeno de dos moléculas de ligantes diferentes y muestran una geometría similar a la del $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salbu})]$, cuadrada plana distorsionada y esta geometría está favorecida por la misma tensión que presentan los ligantes en el momento de abrirse y coordinarse a los átomos de cobre.

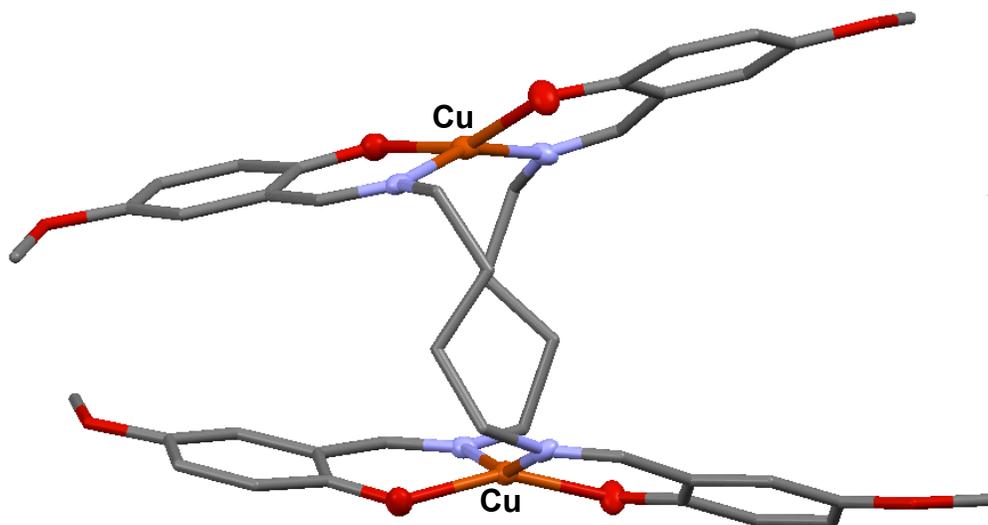


Figura 3.25. Estructura cristalina de $[\text{Cu}_2(5\text{-MeO-H}_2\text{salbu)}_2]$ obtenida en DMSO y metanol. Los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad en la imagen.

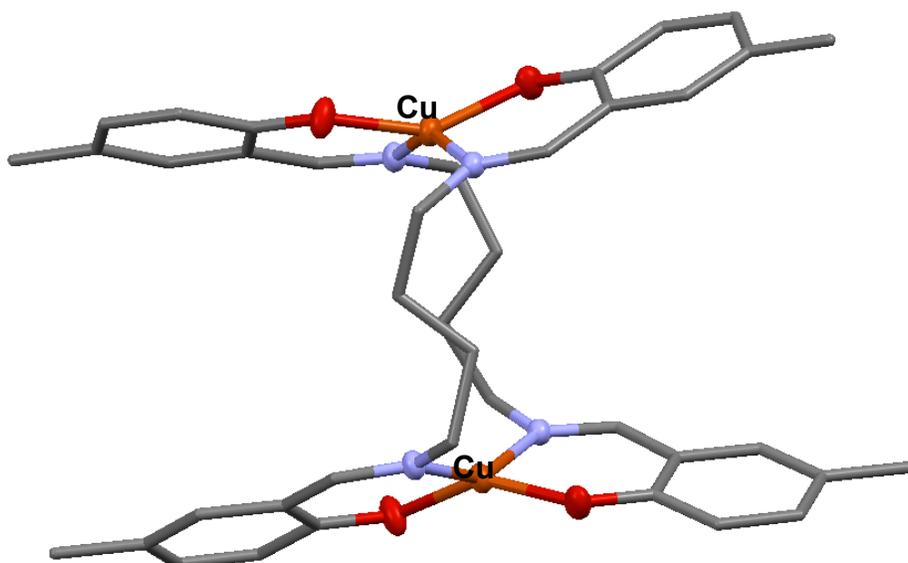
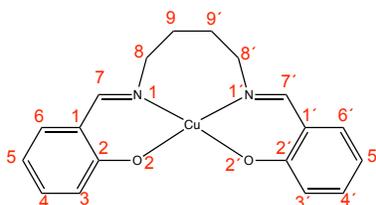


Figura 3.26. Estructura cristalina de $[\text{Cu}_2(5\text{-Me-H}_2\text{salbu)}_2]$ obtenida en DMSO y metanol. Los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad en la imagen.

Este comportamiento de los ligantes 5-Me-H₂salbu y 5-MeO-H₂salbu ya había sido reportado anteriormente por Nathan Lawrence para el compuesto [Cu(H₂salpe)]^[1,67], que presenta cinco metilenos en la cadena que une a los átomos de nitrógeno, para los compuestos tipo [Cu(H₂salbu)] este fenómeno no ha sido reportado. Lo que podemos observar con el presente trabajo y con las estructuras cristalinas es que el ligante que con cuatro carbonos alifáticos es lo suficientemente largo y flexible que podrá sufrir una modificación en la forma en que se coordina.

Tabla 3.16. Distancias de enlace del compuesto [Cu(H₂salbu)].



Compuesto		[Cu(H ₂ salbu)]	
Enlace	d (Å)	Enlace	d (Å)
Cu-N(1)	1.992 (2)	Cu-N(1')	1.941 (2)
Cu-O(2)	1.910 (2)	Cu-O(2')	1.900 (2)
C(1)-C(2)	1.414 (3)	C(1')-C(2')	1.421 (3)
C(2)-C(3)	1.421 (3)	C(2')-C(3')	1.419 (3)
C(3)-C(4)	1.374 (3)	C(3')-C(4')	1.371 (3)
C(4)-C(5)	1.387 (3)	C(4')-C(5')	1.400 (3)
C(5)-C(6)	1.380 (3)	C(5')-C(6')	1.371 (3)
C(6)-C(1)	1.412 (3)	C(6')-C(1')	1.411 (3)
C(2)-O(2)	1.298 (2)	C(2')-O(2')	1.307 (2)
C(5)-X(10)	---	C(5')-X(10')	---
C(1)-C(7)	1.440 (3)	C(1')-C(7')	1.436 (3)
C(7)-N(1)	1.292 (3)	C(7')-N(1')	1.287 (3)
N(1)-C(8)	1.495 (3)	N(1')-C(8')	1.473 (3)
C(8)-C(9)	1.512 (3)	C(8')-C(9')	1.521 (3)

Se compara el ligante H₂salbu con el compuesto [Cu(H₂salbu)], los enlaces se ven modificados ligeramente al coordinar el cobre, los enlaces C=N y C-O(H) son los que sufren mayores cambios, debido a que la coordinación es mediante estos átomos. El C=N en el ligante tiene una longitud de 1.276 (2) Å y en el compuesto de coordinación 1.292 (2) Å y 1.287 (2) Å, las distancias de enlace aumentan al

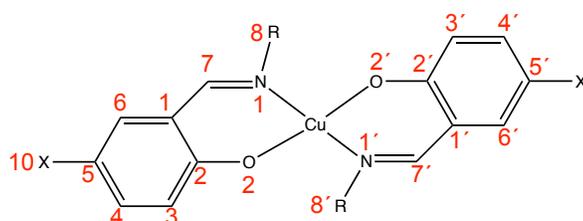
coordinarse el ligante al centro metálico, ahora los electrones libres del átomo de nitrógeno están comprometidos en el enlace de coordinación, sin embargo el aumento en la longitud de enlace sugiere que en el compuesto existen procesos de transferencia de carga del metal al ligante y en específico al átomo de nitrógeno, lo que provocaría un aumento en la densidad electrónica de este átomo y por lo tanto una distancia de enlace mayor. Para C-O la distancia de enlace en el ligante es de 1.345 (2) Å y para el compuesto de coordinación de 1.298 (2) Å y 1.307 (2) Å, la distancia entre átomos aumenta en el compuesto de coordinación, debido a que al coordinar el ligante al cobre, la longitud de enlace entre los átomos disminuye debido a que la densidad electrónica de los átomos donadores decrece, al igual que se tamaño, en este caso hay una retrodonación del ligante al cobre.

De igual forma se comparan los compuestos 5-MeO-H₂salbu y [Cu₂(5-MeO-H₂salbu)₂], para el ligante sin coordinar el enlace C=N mide 1.278 (2) Å y para el compuesto de coordinación 1.291 (5) Å y 1.279 (5) Å, el C-O en el ligante mide 1.352 (2) Å y para el compuesto de coordinación 1.316 (5) Å y 1.322 (5) Å lo que se observa es una tendencia similar con los compuestos anteriores y se propone que ocurra por las razones explicadas anteriormente.

En los enlaces Cu-N y Cu-O para [Cu(H₂salbu)] el cobre sufre una distorsión en su geometría debida a la torsión que adopta el ligante al coordinarse, lo que provoca que las longitudes de enlace para Cu-N sean distintas para cada átomo de nitrógeno, las distancias son 1.992 (2) Å y 1.941 (2) Å. Para Cu-O la longitud de enlace no varía tanto como en el caso anterior, siendo de 1.910 (2) Å y 1.900 (2) Å. En el caso de [Cu₂(5-MeO-H₂salbu)₂] y [Cu₂(5-Me-H₂salbu)₂] la distancia de los enlaces Cu-N no cambia tanto una respecto a la otra, como se muestra en la tabla 3.17. Los enlaces Cu-O son más pequeños y en los enlaces C=N y C-O se puede apreciar el efecto del sustituyente. El sustituyente -MeO dona más densidad electrónica a la posición *p*- con respecto al -Me, esto se puede apreciar en los enlaces C-O, que en el caso de [Cu₂(5-MeO-H₂salbu)₂] son más largos, como se muestra en la tabla 3.17, y es debido a que el -MeO dona densidad por efectos inductivos y por resonancia, el -Me donar por efectos inductivos, sin embargo en posición *m*- el -Me es un mejor donador que el sustituyente -MeO. Y esto se puede

apreciar en las longitudes de enlace del grupo C=N, en el caso del compuesto $[\text{Cu}_2(5\text{-Me-H}_2\text{salbu})_2]$ se encuentran mayormente afectados y estos son más largos en comparación de los enlaces en $[\text{Cu}_2(5\text{-Me-H}_2\text{salbu})_2]$.

Tabla 3.17. Distancias de enlace para los compuestos $[\text{Cu}_2(5\text{-MeO-H}_2\text{salbu})_2]$ y $[\text{Cu}_2(5\text{-Me-H}_2\text{salbu})_2]$.



Compuesto		$[\text{Cu}_2(5\text{-MeO-H}_2\text{salbu})_2]$		$[\text{Cu}_2(5\text{-Me-H}_2\text{salbu})_2]$			
Enlace	d (Å)	Enlace	d (Å)	Enlace	d (Å)	Enlace	d (Å)
Cu-N(1)	1.974 (4)	Cu-N(1')	1.980 (3)	Cu-N(1)	1.961 (5)	Cu-N(1')	1.965 (5)
Cu-O(2)	1.893 (3)	Cu-O(2')	1.886 (3)	Cu-O(2)	1.889 (3)	Cu-O(2')	1.891 (4)
C(1)-C(2)	1.405 (5)	C(1')-C(2')	1.414 (6)	C(1)-C(2)	1.419 (8)	C(1')-C(2')	1.422 (8)
C(2)-C(3)	1.421 (6)	C(2')-C(3')	1.402 (8)	C(2)-C(3)	1.412 (7)	C(2')-C(3')	1.410 (8)
C(3)-C(4)	1.364 (6)	C(3')-C(4')	1.379 (6)	C(3)-C(4)	1.371 (8)	C(3')-C(4')	1.376 (8)
C(4)-C(5)	1.402 (6)	C(4')-C(5')	1.393 (6)	C(4)-C(5)	1.393 (9)	C(4')-C(5')	1.399 (8)
C(5)-C(6)	1.372 (6)	C(5')-C(6')	1.365 (6)	C(5)-C(6)	1.366 (8)	C(5')-C(6')	1.369 (8)
C(6)-C(1)	1.419 (5)	C(6')-C(1')	1.423 (5)	C(6)-C(1)	1.426 (8)	C(6')-C(1')	1.411 (8)
C(2)-O	1.316 (5)	C(2')-O(2')	1.322 (5)	C(2)-O	1.307 (6)	C(2')-O(2')	1.315(7)
C(5)-X	1.381 (5)	C(5')-X(10')	1.419 (5)	C(5)-X	1.519 (8)	C(5')-X(10')	1.517 (7)
C(1)-C(7)	1.440 (5)	C(1')-C(7')	1.434 (5)	C(1)-C(7)	1.429 (8)	C(1')-C(7')	1.438 (8)
C(7)-N(1)	1.291 (5)	C(7')-N(1')	1.279 (5)	C(7)-N(1)	1.308 (7)	C(7')-N(1')	1.287 (8)
N-C(8)	1.478 (5)	N(1')-C(8')	1.477 (5)	N-C(8)	1.467 (7)	N(1')-C(8')	1.475 (7)
C(8)-C(9)	1.527 (5)	C(8')-C(9')	1.526 (5)	C(8)-C(9)	1.530 (8)	C(8')-C(9')	1.518 (8)

Una de las principales características de estos compuestos es la flexibilidad del ligante, la geometría del cobre en el compuesto $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salbu})]$ sufre una distorsión, que va de un cuadrado plano a un tetraedro, como se muestra en la figura 3.27. Se midió los ángulos de enlace del compuesto $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salbu})]$ para conocer la distorsión que presentan los compuestos y en la tabla 3.18 se muestran los resultados. Para un compuesto con geometría de pirámide de base cuadrada el ángulo N(1)-Cu-O(2) debería de ser cercano a 180° , para $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salbu})]$ el N(1)-Cu-O(2) y N(2)-Cu-O(3) es de $153.79(7)^\circ$ y $144.32(7)^\circ$. El compuesto presenta una distorsión en su geometría debido a la torsión angular producida por la cadena

de carbonos alifáticos al coordinar el centro metálico. La geometría de cobre no es cuadrada plana (ángulos diedros de 180 °) ni tetraédrica (ángulos de 109.5), se encuentra distorsionada en una mayormente tetraédrica. El compuesto [Cu(H₂salbu)] cristaliza en un arreglo ortorrómbico y se muestra en la figura 3.28, la tabla de parámetros del cristal se encuentra en el anexo VI.

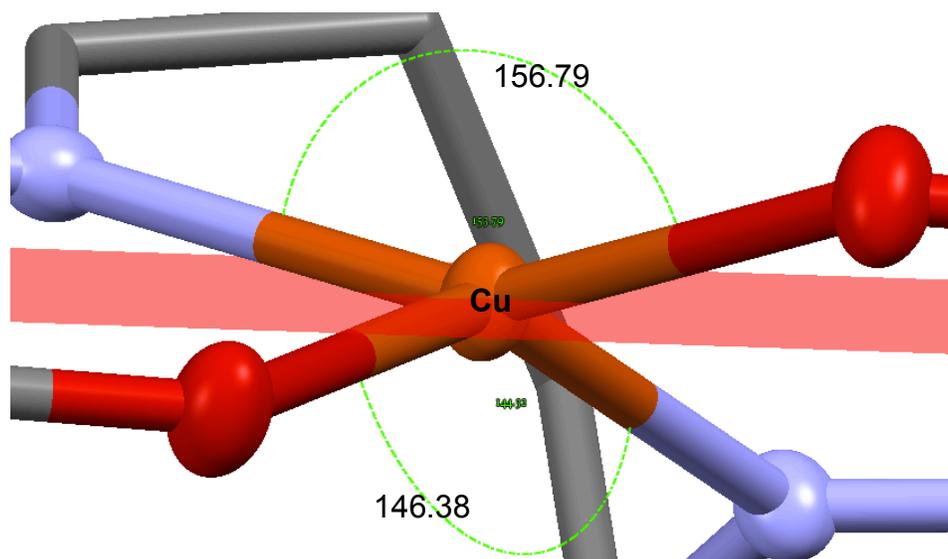
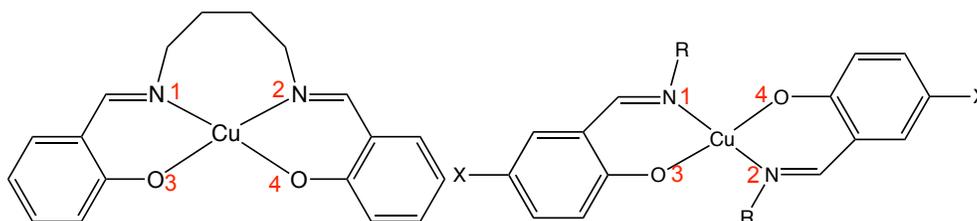


Figura 3.27. Geometría del centro metálico para el compuesto [Cu(H₂salbu)]. Los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad en la imagen.

Tabla 3.18. Ángulos de enlace entre el cobre y los átomos coordinados para los compuestos [Cu(H₂salbu)], [Cu₂(5-MeO-H₂salbu)₂] y [Cu₂(5-Me-H₂salbu)₂].



Compuesto	[Cu(H ₂ salbu)]	Compuesto	[Cu ₂ (5-MeO-H ₂ salbu) ₂]	[Cu ₂ (5-Me-H ₂ salbu) ₂]
Ángulo	(°)	Ángulo	(°)	(°)
O(3)-Cu-O(4)	87.27 (6)	O(3)-Cu-O(4)	154.45 (14)	148.70 (20)
N(1)-Cu-N(2)	100.30 (7)	N(1)-Cu-N(2)	159.01 (14)	151.00 (20)
N(1)-Cu-O(3)	94.10 (6)	N(1)-Cu-O(3)	93.78 (13)	94.71 (17)
N(2)-Cu-O(4)	93.49 (6)	N(2)-Cu-O(4)	93.13 (13)	93.91 (18)
N(1)-Cu-O(4)	153.79 (7)	N(1)-Cu-O(4)	90.89 (13)	92.40 (20)
N(2)-Cu-O(3)	144.32 (7)	N(2)-Cu-O(3)	91.44 (13)	94.45 (18)

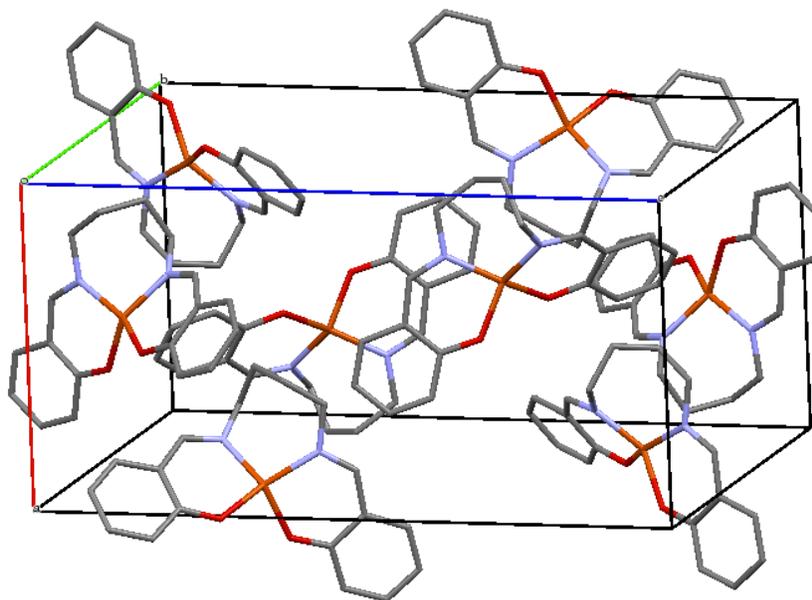


Figura 3.28. Red cristalina de $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salbu})]$. Los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad en la imagen.

El centro metálico de $[\text{Cu}_2(5\text{-MeO-H}_2\text{salbu})_2]$ y $[\text{Cu}_2(5\text{-Me-H}_2\text{salbu})_2]$ al igual que el compuesto $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salbu})]$ presenta una geometría distorsionada, como se muestra en la figura 3.29. y en la tabla 3.18. El ángulo entre $\text{N}(1)\text{-Cu-N}(2)$ es de $150.01(14)$ y $151.00(2)$, y $\text{O}(3)\text{-Cu-(4)}$ de $154.45(14)^\circ$ y $148.70(20)^\circ$, comparados con los del compuesto $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salbu})]$ son muy similares, la geometría del cobre en los compuestos diméricos es similar a la del monómero.

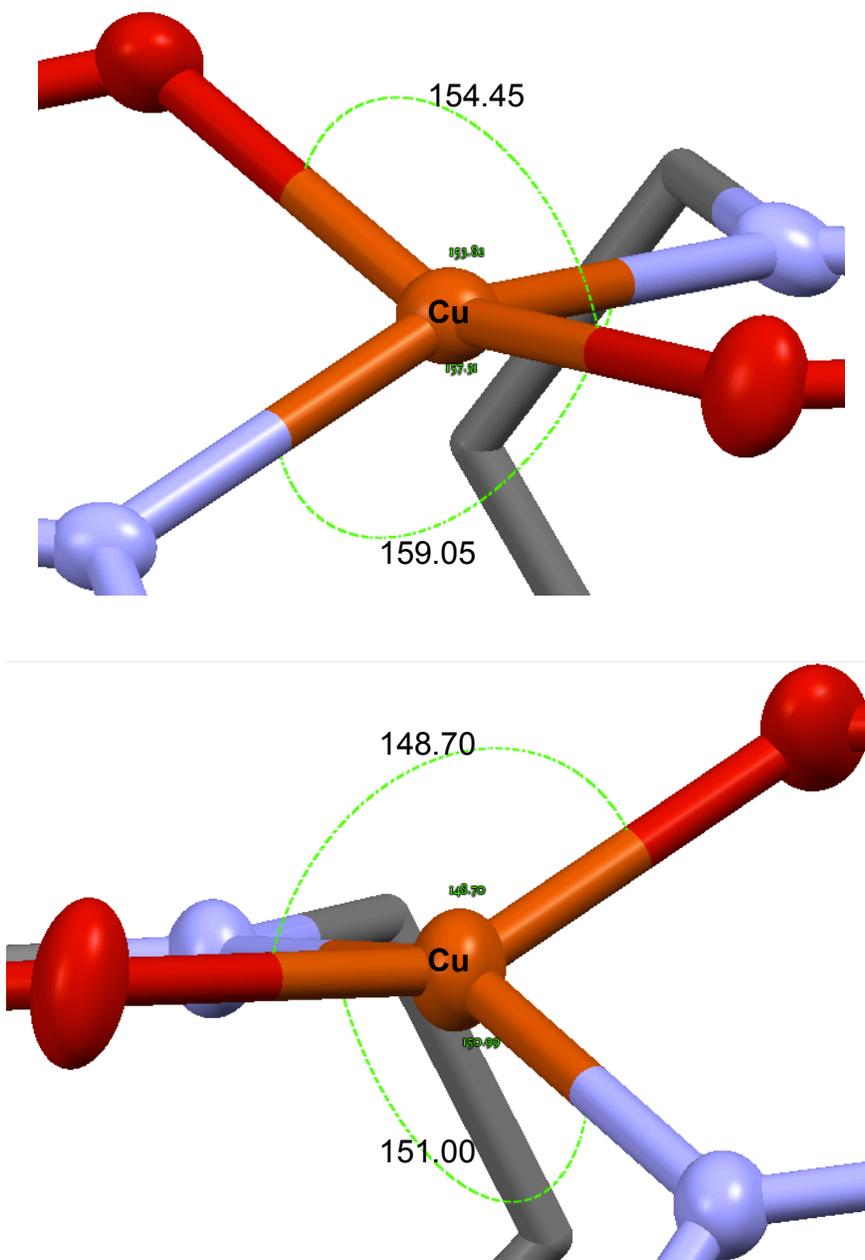


Figura 3.29. Geometría del centro metálico para el compuesto $[\text{Cu}_2(5\text{-MeO-H}_2\text{salbu})_2]$ (arriba) y $[\text{Cu}_2(5\text{-Me-H}_2\text{salbu})_2]$ (abajo). Los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad en la imagen.

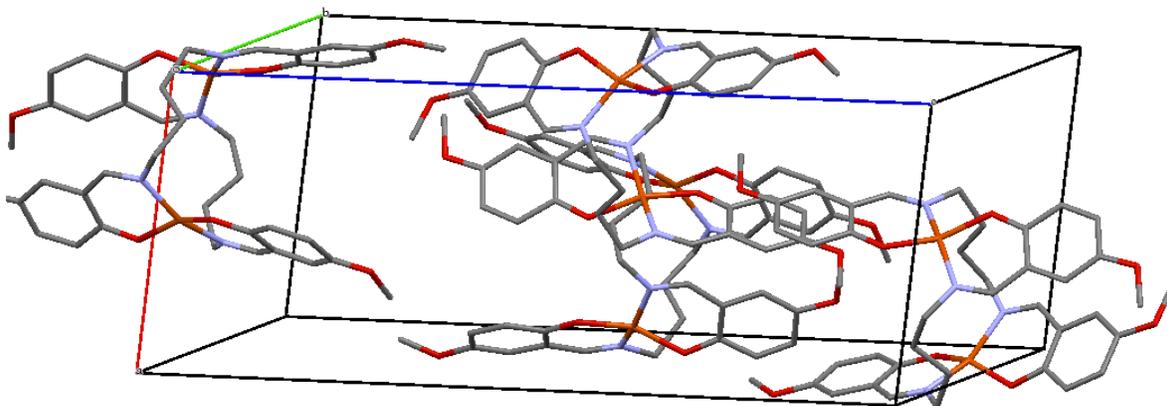


Figura 3.30. Red cristalina de $[\text{Cu}_2(5\text{-MeO-H}_2\text{salbu})_2]$. Los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad en la imagen.

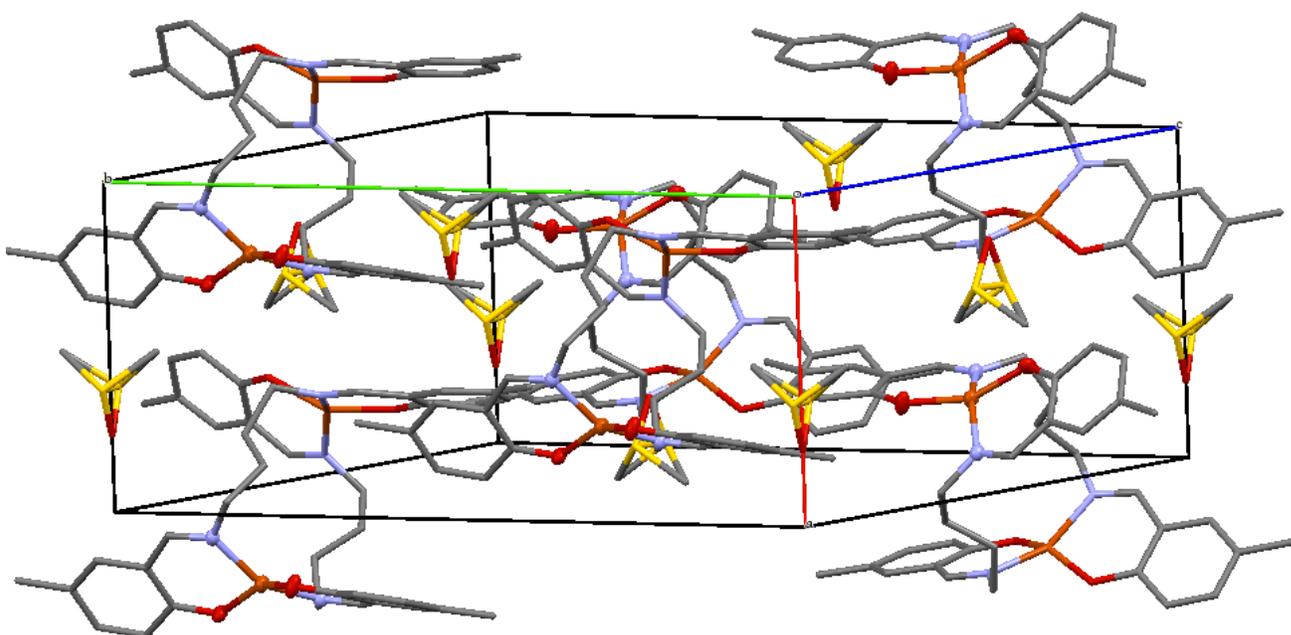


Figura 3.31. Red cristalina de $[\text{Cu}_2(5\text{-Me-H}_2\text{salbu})_2]$. Los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad en la imagen.

En la figura 3.30 se presenta el arreglo cristalino de $[\text{Cu}_2(5\text{-MeO-H}_2\text{salbu})_2]$ que corresponde a un monoclinico y en la figura 3.31 de $[\text{Cu}_2(5\text{-Me-H}_2\text{salbu})_2]$ que corresponde a un ortorrómbico, las tablas de parámetros de los cristales se encuentran en el anexo VI. El compuesto $[\text{Cu}_2(5\text{-Me-H}_2\text{salbu})_2]$ cristaliza con moléculas de DMSO, que se pueden apreciar dentro del arreglo cristalino en la figura 3.31. En ambos compuestos existen interacciones débiles entre los -MeO y

-Me con los anillos aromáticos vecinos que provocan un apilamiento intercalado en donde un dímero se intercala en medio de otro por las partes de exteriores.

3.9 Espectrometría de masas

Como se mostró anteriormente en rayos X algunos de los compuestos de coordinación forman dímeros, que no se esperaba para este tipo de compuestos. Debido a que los átomos de cobre se encuentran muy alejados uno del otro no se pudieron detectar por susceptibilidad magnética ni por resonancia paramagnética electrónica. Se realizaron las pruebas de espectrometría de masas con el fin de conocer cuáles de estos compuestos son capaces de formar dímeros. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla 3.19.

Tabla 3.19. Resultados de espectrometría de masas para los compuestos de coordinación de cobre.

Compuesto	Peso molecular propuesto (g/mol)	Ión molecular (m/z)	Pico base (m/z)
[Cu(H ₂ Salbu)]	357.5	358	358
[Cu ₂ (5-MeO-H ₂ Salbu) ₂]	417.5	835	835
[Cu ₂ (5-Me-H ₂ Salbu) ₂]	385.5	771	771
[Cu(5-Cl- H ₂ Salbu)]	425.5	428	428
[Cu(5-NO ₂ -H ₂ Salbu)]	447.5	448	448
[Cu(H ₄ Salbu)]	361.5	368	205
[Cu(5-MeO-H ₄ Salbu)]	421.5	422	95
[Cu(5-Me-H ₄ Salbu)]	389.5	386	225
[Cu(5-Cl- H ₄ Salbu)]	429.5	428	229

En la figura 3.32 observamos el espectro de masas del compuesto [Cu(H₂salbu)], la señal debida al pico base corresponde a la señal del ión molecular, en este caso el compuesto como ya se había comentado anteriormente en los resultados de cristalografía de rayos X forma monómeros. Para los compuestos de coordinación en los espectros de masas aparece un patrón isotópico M y M+2 correspondiente al átomo de cobre (⁶³Cu(69.17%) y ⁶⁵Cu(30.83%)). Para los compuestos que presentan cloro como sustituyente en el ligante también se observa un patrón isotópico debido al átomo de cloro M y M+2. (anexo VII). En el caso de estos

compuestos se combinan todos los patrones isotópicos generando las especies M, M+2, M+4 y M+6 siendo el pico M+2 el que corresponde al pico base.

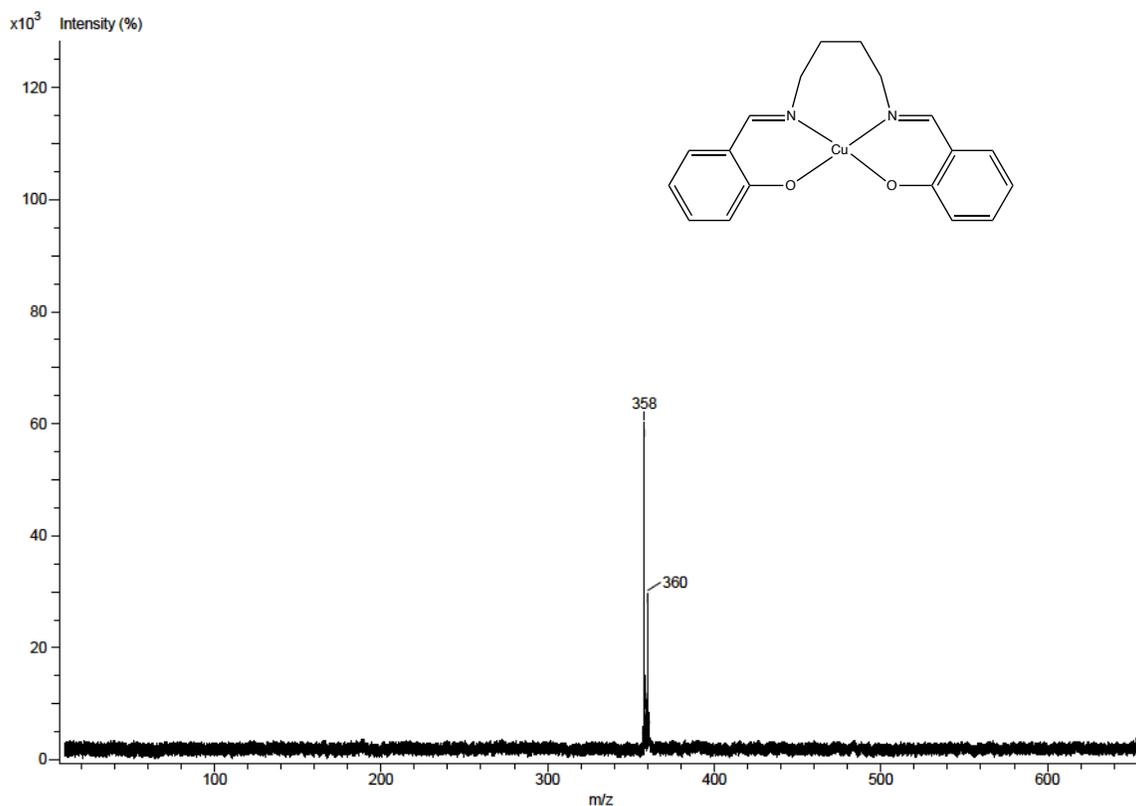


Figura 3.32. Espectro de masas de [Cu(H₂salbu)].

En la tabla 3.19 observamos que los únicos compuestos que forman dímeros son [Cu₂(5-MeO-H₂salbu)₂] y [Cu₂(5-Me-H₂salbu)₂]. En la figura 3.33 se muestra espectro de masas del compuesto [Cu₂(5-MeO-H₂salbu)₂], se observa que para este compuesto tanto el pico base como el ion molecular corresponde a 835 m/z, lo que corresponde al doble de la masa del monómero, lo mismo se observa para el espectro de masas para el compuesto [Cu₂(5-Me-H₂salbu)₂], lo que indica que únicamente estos compuestos son capaces de formar dímeros en estado sólido.

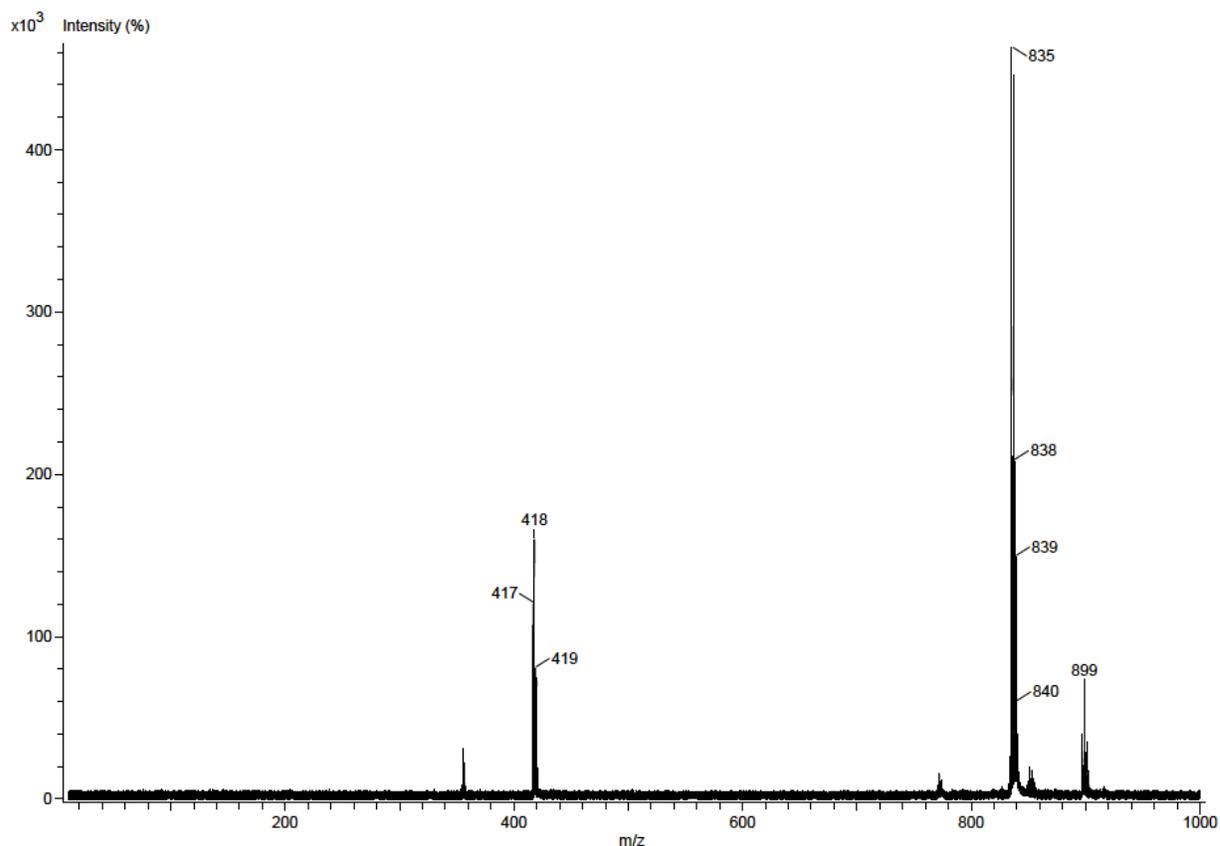


Figura 3.33. Espectro de masas de $[\text{Cu}_2(5\text{-MeO-H}_2\text{salbu})_2]$.

3.10 Voltamperometría cíclica

Se estudió el proceso de reducción de $\text{Cu(II)} \rightarrow \text{Cu(I)}$ de los compuestos de coordinación realizando voltamperometría cíclica. En la figura 3.34 se muestra el voltamperograma del compuesto $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salbu})]$ y del ligante H_2salbu a una velocidad de barrido de 100 mV s^{-1} . El ligante H_2salbu presenta dos señales, que corresponden a dos reducciones, la primera del grupo azometino y la segunda a los anillos aromáticos. El compuestos de coordinación $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salbu})]$ presenta tres señales, la primera reducción está atribuida a $\text{Cu(II)} \rightarrow \text{Cu(I)}$, las otras se atribuyen a la reducción del ligante.

El voltamperograma del compuesto $[\text{Cu}(\text{H}_4\text{salbu})]$ también se comparó con el ligante H_4salbu , para los compuestos $[\text{Cu}(\text{H}_4\text{salbu})]$ se observan tres señales, la primera corresponde a la reducción de $\text{Cu(II)} \rightarrow \text{Cu(I)}$ y las otras dos son correspondientes al ligante.

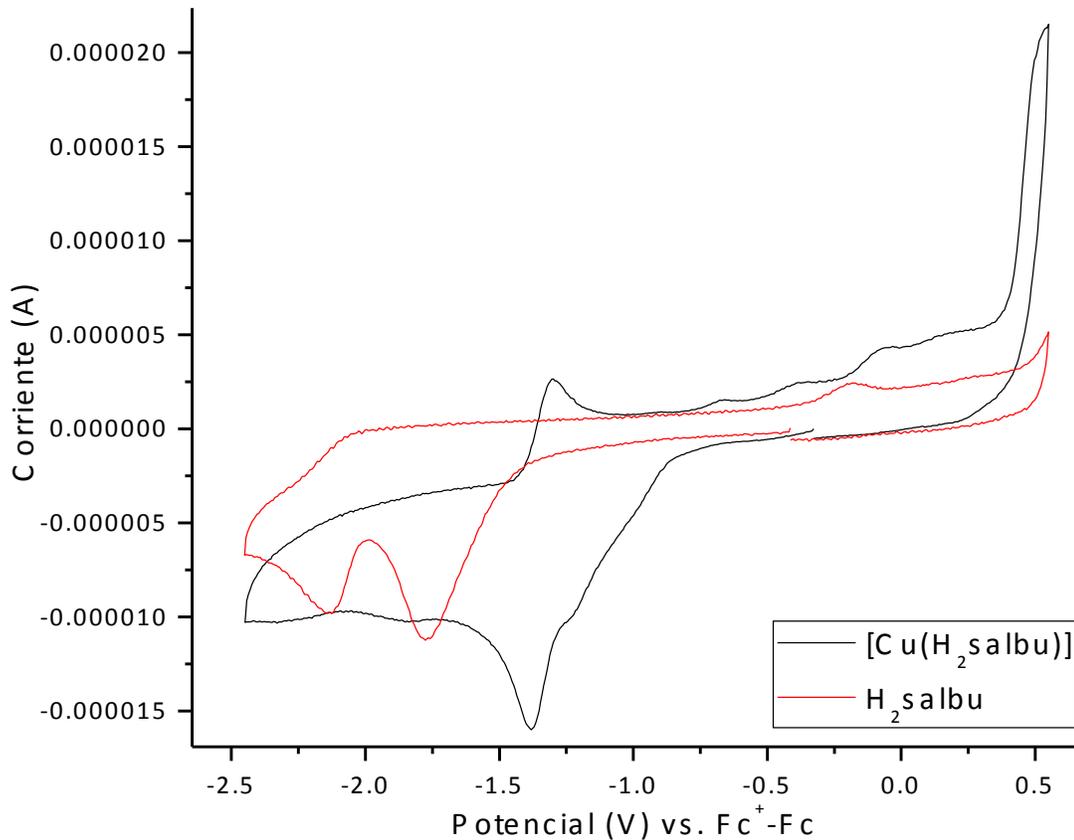


Figura 3.34. Voltamperogramas de H₂salbu (rojo) y [Cu(H₂salbu)] (negro) a 100 v s⁻¹.

Para saber si un proceso electroquímico es reversible se siguen una serie de condiciones. La primera es que la diferencia entre el potencia catódico y el potencial anódico (ΔE) debe ser igual a 59 mV, la segunda condición es que el proceso esté controlado por difusión pura y por último que el cociente I_{pa}/I_{pc} sea igual a 1. Si el proceso electroquímico no cumple con tales condiciones puede ser un proceso cuasireversible o irreversible^[57].

Los voltamperogramas se corrieron a diferentes velocidades y en dirección de corrientes positivas y negativas, con el fin de estudiar si el proceso está controlado por difusión. Si se obtiene una dependencia lineal de la intensidad de corriente de pico con la raíz cuadrada de la velocidad de barrido el proceso está controlado por difusión, según la ecuación de Randles-Sevcik ($i_p = (2.69 \times 10^5)n^{3/2}AD_o v^{1/2}C_o^*$)^[57]. Si la dependencia no es lineal y existen variaciones importantes, esto sugiere que pueden existir reacciones acopladas o que el proceso está controlado por

procesos distintos a los de difusión. En el caso de los voltamperogramas realizados fue complicado trabajar bajo estos criterios de reversibilidad, para los compuestos [Cu(5-X-H₂salbu)] antes de la señal de reducción, se observa un proceso de adsorción, como se muestra en la figura 3.35 para [Cu(H₂salbu)]. Para confirmar que ésta era debida a un proceso de adsorción al electrodo, se cambió el electrodo de trabajo de carbono vítreo por un de platino y se volvieron a correr los voltamperogramas. La señal desaparecía, lo que confirmaba que se debía a un proceso de adsorción. Debido a esta adsorción es difícil obtener un valor exacto de la corriente de pico catódico a distintas velocidades de barrido, por lo que sólo se midió la intensidad de corriente anódica (I_{pa}). Por los motivos anteriores se decidió solo comparar los potenciales de pico catódico (E_{pc}) y de pico anódico (E_{pa}) y en algunos casos el potencial de media onda ($E_{1/2} = \frac{E_{pc} + E_{pa}}{2}$).

Tabla 3.20. Resultados de potenciales de pico catódico y potencial de media onda para el proceso de reducción en los compuestos de coordinación de Cu(II) referenciados al par Fc⁺-Fc

Compuesto	E _{pc} (V)	E _{1/2} (V)	ΔE (V)
[Cu(H ₂ salbu)]	-1.36	-1.33	0.074
[Cu ₂ (5-MeO-H ₂ salbu) ₂]	-1.71	-1.67	0.096
[Cu ₂ (5-Me-H ₂ salbu) ₂]	-1.36	-1.32	0.070
[Cu(5-Cl- H ₂ salbu)]	-1.28	-1.25	0.065
[Cu(5-NO ₂ -H ₂ salbu)]	-1.07	-1.03	0.090
[Cu(H ₄ salbu)]	-1.44	---	---
[Cu(5-MeO-H ₄ salbu)]	-1.69	---	---
[Cu(5-Me-H ₄ salbu)]	-1.65	---	---
[Cu(5-Cl- H ₄ salbu)]	-1.40	-1.00	0.82
[Cu(5-NO ₂ -H ₄ salbu)]	-1.16	-0.95	0.43

Se calculó el ΔE, para los compuestos [Cu(5-X-H₂salbu)] este valor está en el rango de 90 mV a 65 mV. Las intensidades de pico son más cuantitativas y la forma de las señales son más simétricas, por lo que el cociente I_{pa}/I_{pc} es más cercano a 1. Por tales razones, la reducción de cobre(II) es un proceso cuasireversibles. Para [Cu(5-X-H₄salbu)] el ΔE presenta valores entre 430 mV y 830 mV. Las intensidades de pico I_{pa} es muy pequeña y en algunos caso la señal del proceso inverso no aparece, siendo el proceso irreversible. como se muestra en la figura 3.32 y en la tabla 3.20.

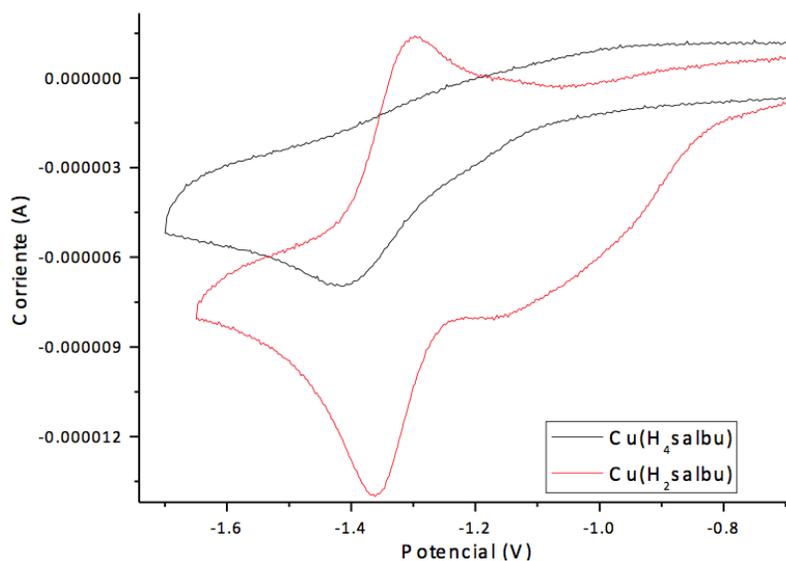


Figura 3.35. Voltamperogramas de los compuestos [Cu(H₂salbu)] y [Cu(H₄salbu)] a 100 mV/s.

Se compararon los potenciales de media onda ($E_{1/2}$) mostrados en la tabla 3.20 de los compuestos [Cu(5-Cl-H₂salbu)] con [Cu(5-Cl-H₄salbu)] y [Cu(5-NO₂-H₂salbu)] con [Cu(5-NO₂-H₄salbu)], los compuestos con ligantes hidrogenados presentan potenciales más positivos con respecto a las bases de Schiff, lo que indica que la reducción de cobre favorecida con ligantes hidrogenados. Los compuestos con ligantes hidrogenados tienen mayor flexibilidad, la geometría del cobre al estar más distorsionada estabiliza a la especie Cu(I) al cambiar el estado de oxidación^[7]. Por este mismo estos sistemas son tan irreversibles, puesto que la especie Cu(I) se estabiliza por el ligante, esto da como resultado que el proceso de reducción requiera menos.

En el caso de los compuestos [Cu(5-X-H₂salbu)] y [Cu(5-X-H₄salbu)] se comparan los potenciales de pico catódicos, mostrados en la tabla 3.20. Para el proceso de reducción, los compuestos cuyo sustituyente es -NO₂ y -Cl, presentan potenciales más positivos en comparación con los compuestos cuyo sustituyente es -MeO y -Me. La reducción de cobre(II) con electroattractores es más favorecida que con un electodonadores, debido a que los grupos electroattractores son capaces de sustraer densidad electrónica, por lo que el metal es afectado por los efectos del sustituyente. Un electroattractor sustrae densidad electrónica del centro metálico a

través del oxígeno coordinado al cobre provocando que sea más fácil aceptar un electrón, y de manera contraria actúa en electrodonador. En la figura 3.36 se muestran los voltamperogramas de los compuestos $[\text{Cu}(5\text{-X-H}_2\text{salbu})]$, en esta imagen se ilustra de manera visual el desplazamiento del potencial de reducción de Cu(II) por efecto de los sustituyentes en el ligante.

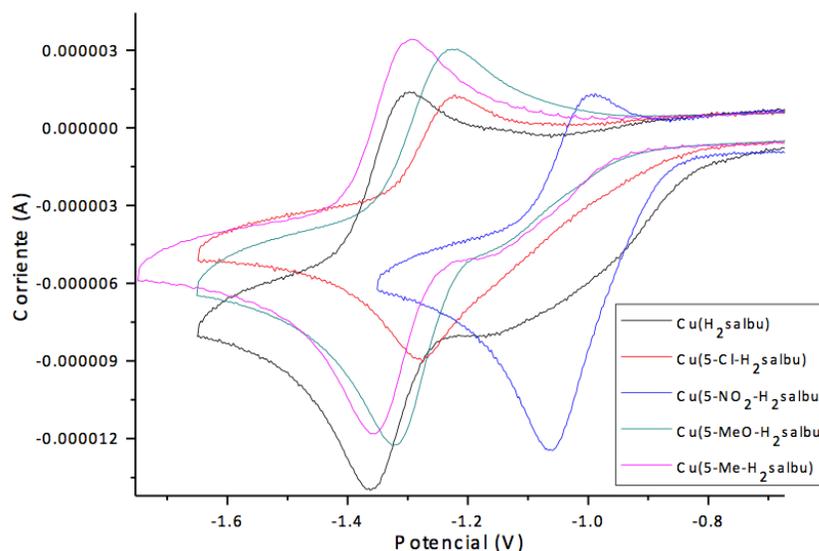


Figura 3.36. Voltamperogramas de los compuestos tipo $[\text{Cu}(5\text{-X-H}_2\text{salbu})]$ a 100 mV/s.

El proceso de reducción de Cu(II) en los compuestos $[\text{Cu}(5\text{-X-H}_2\text{salbu})]$ y $[\text{Cu}(5\text{-X-H}_4\text{salbu})]$ se modifica principalmente por dos motivos, el cambio del sustituyente y la hidrogenación del ligante. El cambio del sustituyente juega una parte importante en la modulación del potencial de media onda ($E_{1/2}$), los sustituyentes electroattractores favorecen la reducción de Cu(II) mientras que los electrodonadores no. La hidrogenación del ligante base de Schiff favorece el proceso de reducción de Cu(II) y produce que el proceso sea irreversible.

3.11 Pruebas biológicas

Se realizaron pruebas de la actividad antiproliferativa en distintas líneas celulares para evaluar la actividad biológica de los compuestos de coordinación sintetizados. Las líneas celulares probadas fueron A549 (adenocarcinoma de pulmón), HeLa (cáncer cérvico uterino), LS180 (adenocarcinoma de colón), y

ARPE-19 (línea celular no cancerosa de células pigmentadas de la retina). Se realizaron los cálculos de las CI_{50} , que se muestran en la tabla 3.22.

La mayoría de los compuestos no presentaron actividad biológica relevante en las distintas líneas celulares, las CI_{50} de algunos compuestos no pudieron ser calculadas debido a que en las concentraciones a las que se realizaron los ensayos no se logró alcanzar el 50 % de inhibición celular.

Tabla. 3.22 Concentraciones medias inhibitorias para los distintos compuestos de coordinación en diferentes líneas celulares.

Compuesto Línea celular	Actividad Antiproliferativa (CI_{50} μ M)			
	A549	HeLa	LS180	ARPE-19
[Cu(H ₂ salbu)]	ND	ND	ND	ND
[Cu ₂ (5-MeO-H ₂ salbu) ₂]	ND	ND	ND	ND
[Cu ₂ (5-Me-H ₂ salbu) ₂]	16 ± 1	14 ± 1	12 ± 1	8 ± 1
[Cu(5-Cl- H ₂ salbu)]	ND	ND	ND	ND
[Cu(5-NO ₂ -H ₂ salbu)]	ND	100 ± 1	ND	ND
[Cu(H ₄ salbu)]	57 ± 1	ND	ND	ND
[Cu(5-MeO-H ₄ salbu)]	ND	102 ± 1	70 ± 1	75 ± 1
[Cu(5-Me-H ₄ salbu)]	ND	ND	ND	ND
[Cu(5-Cl- H ₄ salbu)]	15 ± 1	11 ± 1	13 ± 1	19 ± 1
[Cu(5-NO ₂ -H ₄ salbu)]	ND	97 ± 1	ND	83 ± 1
cis-platino	17.8 ^[59]	25 ± 4 ^[60]	14 ± 2 ^[61]	5 ± 0.9 ^[62]

*ND: No se alcanzó a obtener la CI_{50} a las concentraciones usadas

Los compuestos que fueron más activos en todas las líneas celulares fueron los compuestos hidrogenados. El único compuesto con ligante bases de Schiff que presentó actividad biológica relevante el dímero [Cu₂(5-Me-H₂salbu)₂]. La línea celular en la que fueron más activos los compuestos fue HeLa, sin embargo las CI_{50} para [Cu(5-NO₂-H₂salbu)] y [Cu(5-MeO-H₄salbu)] son cercanas a 100 μ M, siendo mayores que cis-platino. Los compuestos [Cu₂(5-Me-H₂salbu)₂] y [Cu(5-Cl-H₄salbu)] son los más activos con una CI_{50} de 14 y 11 μ M. Para estos compuestos se logró mejorar la actividad antiproliferativa con respecto al cis-platino, que presenta un CI_{50} de 25 μ M. Para ARPE-19, que es una línea celular sana, el cis-platino presenta una CI_{50} de 5 μ M, mientras que los compuestos [Cu₂(5-Me-H₂salbu)₂] y [Cu(5-Cl-H₄salbu)] de 8 y 19 μ M, por lo que los compuestos son más activos en líneas tumorales que en células sanas. Para A549 [Cu₂(5-Me-H₂salbu)₂]

y [Cu(5-Cl-H₄salbu)] presentaron actividad mejorada en comparación de cis-platino, sin embargo el compuesto [Cu(H₂salbu)] presenta una CI₅₀ de 57 μM, aunque no es mejor que el cis-platino es bastante buena, ya que este compuesto presenta una actividad selectiva única por las células de adenocarcinoma de pulmón. Para LS180 tres compuestos presentaron actividad, siendo que [Cu₂(5-Me-H₂salbu)₂] y [Cu(5-Cl-H₄salbu)] presentan una actividad mejorada en comparación de cis-platino.

Existen dos compuestos de coordinación más activos que son [Cu₂(5-Me-H₂salbu)₂] y [Cu(5-Cl-H₄salbu)] que presentan actividad antiproliferativa en todas las líneas celulares, de igual forma se observa que la CI₅₀ para estos compuestos es la más baja y en algunos casos menor que la de cis-platino. La actividad biológica de los compuestos se modifica al cambiar el sustituyente, todos los compuestos presentan una IC₅₀ distinta, sin embargo estos no siguen ninguna tendencia en función de la capacidad electroattractora o electrodonadora del sustituyente. Los compuestos con ligantes hidrogenados presentan una mejor actividad biológica, por lo que el hidrogenar el ligante hace a los compuestos más activos que el cambio del sustituyente.

Capítulo 4. Conclusiones

Se lograron sintetizar y caracterizar cinco ligantes tipo 5-X-H₂salbu a partir de la condensación entre 5-X-salicilaldehído y 1,4-butanodiamina.

Se logró la síntesis y la caracterización de cinco ligantes 5-X-H₄salbu a partir de la reducción de los ligantes 5-X-H₂salbu con NaBH₄.

Se logró la síntesis y la caracterización de diez compuestos de coordinación de Cu(II) a partir de los ligantes sintetizados y acetato de cobre(II).

Los sustituyentes en la posición 5,5' del anillo aromático del ligante modifican las propiedades electrónicas y modulan la distribución de la densidad electrónica tanto en los ligantes sin coordinar como en los compuestos de coordinación de Cu(II).

En espectroscopia de uv-vis los compuestos con sustituyentes electrodonadores presentan un Δ_o mayor que aquellos con electrodonadores. En Voltamperometría cíclica los compuestos con electrodonadores presentan potenciales de reducción menores que aquellos con electroattractores, siendo que los compuestos con sustituyentes electroattractores son mejores agentes oxidantes.

La hidrogenación del grupo azometino en los ligantes proporciona una mayor flexibilidad al ligante generando cambios considerables sobre las propiedades de los compuestos de coordinación. En espectroscopia de uv-vis los compuestos hidrogenados presentan un Δ_o mayor que aquellos con bases de Schiff. En RPE los compuestos hidrogenados presentan una mayor distorsión en su geometría y presentan valores de g_{iso} mayores y A_{iso} menores. En Voltamperometría cíclica los compuestos con ligantes hidrogenados presentan potenciales de reducción mayores que aquellos con bases de Schiff, siendo que la reducción es más favorecida para los compuestos con bases de Schiff. El proceso de reducción para los compuestos hidrogenados es irreversible, mientras que para las bases de Schiff es cuasireversible.

Se logró elucidar la estructura cristalina de los ligantes H₂salbu, 5-MeO-H₂salbu y H₄salbu, y de [Cu(H₂salbu)], [Cu₂(5-MeO-H₂salbu)₂] y [Cu₂(5-Me-H₂salbu)₂], mediante esta técnica se observó que los compuestos [Cu₂(5-MeO-H₂salbu)₂] y [Cu₂(5-Me-H₂salbu)₂] y mediante espectrometría de masas se comprobó que los demás compuestos forman monómeros.

Los compuestos de coordinación $[\text{Cu}_2(5\text{-Me-H}_2\text{salbu})_2]$ y $[\text{Cu}(5\text{-Cl-H}_4\text{salbu})]$ fueron los más activos en todas las líneas celulares, presentaron CI_{50} mejores que cisplatino con excepción en ARPE-19, lo que indica que los compuestos son más activos en líneas celulares tumorales y no en células sanas. La actividad biológica de los compuestos se modifica al cambiar el sustituyente, sin embargo estos no presentan alguna tendencia con la capacidad electroattractora o electrodonadora del sustituyente. Los compuestos con ligantes hidrogenados presentan una mejor actividad biológica, por lo que el hidrogenar el ligante hace a los compuestos más activos que el cambio del sustituyente.

Referencias

- [1] N. Lawrence . J. E. Koehne, J. M, Gilmore, K. A. Hannibal, W. E. Dewhirst, T. D. Mai. *The X-ray structures of a series of copper(II) complexes with tetradentate Schiff base ligands derived from salicylaldehyde and polymethylenediamines of varying chain length*. Polyhedron, 2003, V. 22. 6, 887-894.
- [2] A. Erxleben. *Transition metal salen complexes in bioinorganic and medicinal*. Inorganica Chimica Acta, 2017, 1-18 article in press.
- [3] R. Kachadouriana, H. M. Brechbuhl, L. Ruiz-Azuara, I. Gracia-Mora, B. J. Day. *Casiopéina Ilgly-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction in human lung cancer A549 and H157 cells*. Toxicology, 2010, V.268,176-183.
- [4] K. Butsch, T. Günther, A. Klein, K. Stirnat, A. Berkessel, J. Neudörfel. *Redox chemistry of copper complexes with various salen type ligands*. Inorganica Chimica Acta, 2013, V. 394, 237-246.
- [5] R. C. Pratt, D. P. Stack. *Mechanistic Insights from Reactions between Copper(II)-Phenoxy Complexes and Substrates with Activated C-H Bonds*. Inorganic Chemistry, 2005, V. 44, 7, 2367-2375.
- [6]. F. Thomas. *Ten Years of a Biomimetic Approach to the Copper(II) Radical Site of Galactose Oxidase*. European Journal Of Inorganic Chemistry, 2007,V. 17, 2379- 2404.
- [7] M. K. Taylor, J. Reglinski, L. E. A. Berlouis, A. R. Kennedy. *The effect of donor groups and geometry on the redox potential of copper Schiff base complexes*. Inorganica Chimica Acta,2006, V.359, 8, 2455-2464.
- [8] G. Rayner Canhnam. *“Química Inorgánica Descriptiva”*.Pearson, 2000, 2º edición, 482-493.
- [9] J. E. Huhhey, E. A. Keiter, R. L. Keiter. *“Química Inorgánica, principios de estructura y reactividad”*. Oxford, 1997, cuarta edición, 467.
- [10] J. S. Casas, V. Moreno Martínez, A. Sánchez González, J. L. Sánchez López, J. Sordo Rodríguez. *“Química Bioinorgánica”*. España, editorial Síntesis, 2002, 13-46, 137-160.
- [11] T. Tidwell. *Hugo (Ugo) Schiff, Schiff Bases and a Century of b-Lactam*. Synthesis, 2008, Angewandte Chemie International Edition V. 47, 1016-1020.

- [12] J. Mc Murry “*Química Orgánica*”. México, 2008, Editorial Thomson, 7º edición, 720-722, 945-946.
- [13] A. G. Sharpre “*Química Inorgánica*”. Barcelona, 1993, Editorial Reverte, 2º edición, 620-683.
- [14] P. Y Bruice. “*Química Orgánica*”. Pearson, 2011, 6º edición, 747-752.
- [15] C. S. Novoa Ramírez, “ *Estudio del efecto de la modificación del sustituyente del anillo aromático en ligantes tipo salen y sus compuestos de coordinación de Ni(II)*” Tesis de licenciatura, 2015. (F.Q., UNAM)
- [16] A. S. Beceril, “ *Estudio del efecto de la modificación del sustituyente del anillo aromático en ligantes tipo salphen y sus compuestos de coordinación de Ni(II)*” Tesis de licenciatura, 2016. (F.Q., UNAM)
- [17] R. Hernandez Molina, A. Mederos. *Acyclic and macrocyclic Schiff Bases Ligands*. Molecular Science and Chemical Engineering, 2003, V. 1, 414, 416.
- [18] J. H. Billman, A. C. Diesing. *Reduction of Schiff Bases with Sodium Borohydride*. Journal of Organic Chemistry, 1957, V. 22, 9, 1068-1070.
- [19] V. Mirkhani, M. Moghadam, S. Tangestanineja, I. Mohammadpoor-Baltork, N. Rasouli. *Catalytic oxidation of olefins with hydrogen peroxide catalyzed by [Fe(III)(salen)Cl] complex covalently linked to polyoxometalate*. Inorganic Chemistry Communications, 2007, V. 10, 1537-1540.
- [20] P. Van Leeuwen, “*Homogeneous Catalysis*”. Amsterdam 2004. Kluwer Academic Publisher, 300-309.
- [21] L. Ding, S. Liang, J. Zhang, C. Ding, Y. Chen, X. Lü. *Cu²⁺-templated seif assembly of an asymmetric Salen-Cu(II) complex and its application in catalytic polymerization of methyl methacrylate*. Inorganic Chemistry Communication, 2014, V. 44, 173-176.
- [22] A. Bordoloi, A. P. Amrutes. *[Ru(salen)(NO)] complex encapsulated in mesoporous SBA-16 as catalyst for hydrogenation of ketones*. Catalysis Communication, 2008, V. 10, 45-48.
- [23] A. Ghaffari, M. Behzad, M. Pooyan, R. Amiri, B. Hadi. *Crystal structures and catalytic performance of three new methoxy substituted salen type nickel(II) Schiff*

base complexes derived from meso-1,2-diphenyl-1,2- ethylene diamine. *Journal of Molecular Structure*, 2014, V. 1063, 1-7.

[24] I. C. Santos, M. Vilas Boas, M. F. Piedade, C. Freire, m. T. Duarte, B. Castro. *Electrochemical and X-ray studies of nickel(II) Schiff bases complexes derivated from salycialdehyde. Structural effects of bridge substituents on the stabilization of the 3+ oxidation state.* *Polyhedron*, 2000, V.19, 655-664.

[25] S. Carradori, C De Montea, M. D'Ascenzio, D. Secci, G. Celik, M. Ceruso, D. Vullo, A. Scozzafava, C. T. Supuran. *Salen and tetrahydrosalen derivatives act as effective inhibitors of the tumor-associated carbonic anhydrase XII—A new scaffold for designing isoform-selective inhibitors.* *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2013, V. 23, 24, 6759-6763.

[26] C. T. Dalton, K.M. Ryan, I. J. Langan, E. J. Coyne, D. G. Gilheany. *Asymmetric alkene epoxidation with chromium oxo salen complexes: Effect of π -rich and other types of additives.* *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2002, V. 187, 179-187.

[27] H. Egami, S. Onitsuka, T. Katsuki. *A reasonable explanation for the mechanism of photo-promoted chemoselective aerobic oxidation of alcohols using (ON)Ru(salen) complex as catalyst.* *Tetrahedron Letters*, 2005, V. 46, 6049–6052.

[28] Z. Zhang, W. Feng, P. Su, L. Liu, X. Lü, D. Fan, W. Wong, R. A. Jone. *Near-infrared (NIR) luminescent homoleptic linear tetranuclear [Ln₄((OH)₂-Salophen)₄] (Ln = Nd or Yb) complexes self-assembled from the dihydroxylated Salophen ligand.* *Inorganic Chemistry Communications*, 2014, V. 48, 48-51.

[29] L. Ding, S. Liang, J. Zhang, C. Ding, Y. Chen, X.Lü. *Cu²⁺-templated self-assembly of an asymmetric Salen-Cu(II) complex and its application in catalytic polymerization of methyl methacrylate (MMA).* *Inorganic Chemistry Communications*, 2014, V. 44, 173-176.

[30] J. Huang, L. Yuan, K. Cai, D. Qi. *Effect of linkers on the performance of ZnPS-BrPPAS supported chiral Mn(III) salen for the epoxidation of unfunctionalized olefins.* *Synthetic Metals*. 2016, V. 215, 104-109.

[31] T. Bogaerts, S., Wouters, P. Van Der Voort, V. Van Speybroeck. *The enantioselectivity of the manganese-salen complex in the epoxidation of*

unfunctionalized olefins and the influence of grafting. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 2015, V. 406, 106-113

[32] Y. Zhang, Q. Zhou, W. Ma, J. Zhao. *Enantioselective oxidation of racemic secondary alcohols catalyzed by chiral Mn(III)-salen complex with sodium hypochlorite as oxidant*. Catalysis Communications, 2014, V.45, 5, 114-117.

[33] K. C. Weerasiri, A. E. V. Gorden. *Cu(II) 2-quinoxalinol salen catalyzed oxidation of propargylic, benzylic, and allylic alcohols using tert-butyl hydroperoxide in aqueous solutions*. Tetrahedron V. 70, 43, 2014, 7962-7968.

[34] K. Rudreswar, B. Avinash, G. Pundlik, R. Bhagat. *Polymer supported Zn-salen complex: An effective one-pot oxidative esterification of aldehydes to carboxylic esters*. Journal of Molecular liquids, 2017, V. 242, 1085-1095.

[35] E. V. Alekseeva, I. A. Chepurnaya, V. V. Malev, A. M. Timonov, O. V. Levin. *Polymeric nickel complexes with salen-type ligands for modification of supercapacitor electrodes: impedance studies of charge transfer and storage properties*. Electrochimica Acta, V. 225, 2017, 378-391.

[36] C. Jin, W. Fan, Y. Jia, J. Ma, R. Li. *Encapsulation of transition metal tetrahydro-Schiff base complexes in zeolite Y and their catalytic properties for the oxidation of cycloalkanes*. Journal of Molecular Catalysis, 2006, V. 249, 23-30.

[37] F. Song, X. Ma, J. Hou, X. Huang, Y. Cheng, C. Zhu A. *(R,R)-salen/salan-based polymer fluorescence sensors for Zn²⁺ detection*. Polymer, 2011, V. 52, 6029-6036.

[38] Z. Zhang, W. Feng, P. Su, L. Liu, X. Lü, D. Fan, W. Wong, R. A. Jone. *Near-infrared (NIR) luminescent homoleptic linear tetranuclear [Ln₄((OH)₂-Salophen)₄] (Ln = Nd or Yb) complexes self-assembled from the dihydroxylated Salophen ligand*. Inorganic Chemistry Communications, 2014, V. 48, 48-51.

[39] A. Meshkini, R. Yazdanparast. *Chemosensitization of human leukemia K562 cells to taxol by a Vanadium-salen complex*. Experimental and Molecular Pathology, 2010, V. 89, 334-332.

[40] T. Immel, M. Grützke, E. Batroff, U. Groth, T. Huhn. *Cytotoxic dinuclear titanium-salan complexes: Structural and biological characterization*. Journal of Inorganic Biochemistry, 2012, V. 106, 68-75.

- [41] Z. Dvorák, P. Štarh, Z. Šindelár, Z. Trávníček. *Evaluation of in vitro cytotoxicity of one-dimensional chain [Fe(salen)(L)]_n complexes against human cancer cell lines*. Toxicology in Vitro, 2012, V. 26, 480-484.
- [42] Z. Cuelgue, B. Dong, X. Wang Wen. *Synthesis, Crystal Structures, and Antibacterial Activity of Zinc(II) Complexes with Bis-Schiff Bases*. 2012, V. 42, 1345-1350.
- [43] T. M. Asina, O. Ogundele, F. N. Ejiah, C. U. Dueke Eze. *Biological Activity of Copper (II), Cobalt (II) and Nickel (II) Complexes of Schiff Base Derived from O-phenylenediamine and 5-bromosalicylaldehyde*. International Journal of Biological Chemistry, 2012, V.6, 24-30.
- [44] G. Woldemariam, S. Mandal. *Iron(III)-salen damages DNA and induces apoptosis in human cell via mitochondrial pathway*. Bioinorganic Chemistry Communications, 2008, V. 44, 173-176.
- [45] S. Zolezzi, E. Spodine, A. Decinti. *Electrochemical studies of copper(II) complexes with Schiff-base ligands*. Polyhedron 2002, V. 21, 55–59.
- [46] S. Y. Rosales Ortega. "Síntesis y caracterización de compuestos de Cu(II) con ligantes tipo salen y salpen con posible actividad biológica" Tesis de licenciatura, 2016. (F.Q., UNAM).
- [47] M. K. Taylor, D. E. Stevenson, L. E.A. Berlouis, A. R. Kennedy, J. Reglinski. *Modelling the impact of geometric parameters on the redox potential of blue copper proteins*. Journal of Inorganic Biochemistry, 2006, V. 100, 2. 250-259.
- [48] E. Garribba, G. Micera, *The Determination of the Geometry of Cu(II) Complexes*. Journal of Chemical Education, 2006, V. 83, 8, 1229.
- [49] A. Biittcher, H. Elias, J. Emst-Gottfried Jiiger, H. Langfelderova, M. Mazur, L. Miiller, H. Pau, P. Pelikan, M. Rudolp, M. Vakol. *Comparative Study on the Coordination Chemistry of Cobalt(II), Nickel(II), and Copper(II) with Derivatives of Salen and Tetrahydrosalen: Metal-Catalyzed Oxidative Dehydrogenation of the C-N Bond in Coordinated Tetrahydrosalen*. Inorganic Chemistry, 1993, V. 32, 19, 4131-4138.
- [50] A. Aidyn, A. A. Medzhidov, P. A. Fatullaeva, S. Tashchioglu, B. Yalchin, S. Saiyn . *Oxidative Dehydrogenation in Complexes of Transition Metals (Cu(II))*,

Co(II), Ni(II) with N , N '-Di(2-Hydroxybenzyl)diamines. Russian Journal of Coordination Chemistry, 2001, V. 27, 7, 521-527.

[51] R. Klement , F. Stock , H. Elias , H. Paulus , P. Pelikan , M. Valko , M. Mazur. *Copper(II) complexes with derivatives of salen and tetrahydrosalen: a spectroscopic, electrochemical and structural study*. 1999, V. 18, 27, 3617- 3618.

[52] S. J. Higgins. *Nickel*. Coordination Chemistry Reviews, 1995, V. 146, 146.

[53] M. Königsmann, N. Donati, D. Stein, H. Schönberg, J. Harmer, A. Sreekanth, H. Grützmacher. *Metalloenzymed-inspired Catalysis: Selective Oxidation of primary alcohols with an Iridium-Amynil radical complex*. Angewandte Chemie, 2007, 3567-3570.

[54] R. C. Pratt, D. R. Stack. *Intramolecular Charge Transfer and Biomimetic Reaction Kinetics in Galactose Oxidase Model Complexes*. Journal of American Chemical Society, 2003, V. 125, 29, 8716–8717.

[55] T. M. Fasina, O. Ogundele, F. N. Ejiah, C. U. Dueke Eze. *Biological Activity of Copper (II), Cobalt (II) and Nickel (II) Complexes of Schiff Base Derived from O-phenylenediamine and 5-bromosalicylaldehyde*. International Journal of Biological Chemistry, 2012, V.6, 24-30.

[56]] T. M. Asina, O. Ogundele, F. N. Ejiah, C. U. Dueke Eze. *Biological Activity of Copper (II), Cobalt (II) and Nickel (II) Complexes of Schiff Base Derived from O-phenylenediamine and 5-bromosalicylaldehyde*. International Journal of Biological Chemistry, 2012, V.6, 24-30.

[57] G. A. Mabboul. *An Introduction to Cyclic Voltammetry*. Journal of Chemical Education, 1983, V. 60, 697- 702.

[58] C. N. Gomez Reynoso. "Hidrogenación de iminas en ligantes tipo salen, síntesis y caracterización de compuestos de coordinación de cobre con ligantes tipo salen". Tesis de maestría. (F.Q., UNAM) aun sin publicar.

[59] F. Shekari, H. Sadeghpour, K. Javidnia, L. Saso, F. Nazari, O. Firuzi, R. Miri. *Cytotoxic and multidrug resistance reversal activities of novel 1,4-dihydropyridines against human cancer cells*. European Journal of Pharmacology, 2015. V. 746, 233-244.

- [60] F. Andriani, P. Perego, N. Carenini, G. Sozzi, L. Roz. *Increased Sensitivity to Cisplatin in Non-Small Cell Lung Cancer Cell Lines after FHIT Gene Transfer*. *Neoplasia*, 2006, V. 8, 1, 9-17.
- [61] Y. Minagawa, J. Kigawa, H. Itamochi, Y. Kanamori, M. Shimada, M. Takahashi, N. Terakawa. *Cisplatin-resistant HeLa Cells Are Resistant to Apoptosis via p53-dependent and -independent Pathways*. *Japanese Journal of Cancer Association*, V. 1999, V. 90, 1373-1379.
- [62] R. M. Lord, A. J. Hebden, C. M. Pask, I. R. Henderson, S. J. Allison, S. L. Shepherd, R. M. Phillips, P.C. McGowan. *Arpe-19 Hypoxia-Sensitive Metal β -Ketoiminato Complexes Showing Induced Single-Strand DNA Breaks and Cancer Cell Death by Apoptosis*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, V. 58, 4940-4953.
- [63] T. Mosmann. *Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays*. *Journal Immunological Methods*. 1983, V. 65, 1-2 55-63.
- [64] W. J. Geary. *The Use of Conductivity Measurements in Organic Solvents for the Characterisation of Coordination Compounds*. *Coordination Chemistry Reviews*, 1971, V. 7, 81-122.
- [65] E. Garribba, G. Micera. *The Determination of the Geometry of Cu(II) Complexes*. *Journal of Chemical Education*, 2006, V. 83, 8, 1229-1232.
- [66] W. E. Blumberg, J. Peisach. *In Probes of Structure and Function of Macromolecules and Membranes*. ed. B Chance, Academic Press, New York, 1971, vol. 2, 215-229.
- [67] G. Leniec, J. Typek, S. M. Kaczmarek, A. Szady- Chełmieniecka. *EPR study of three copper(II) Schiff base complexes*. *Current Topics In Biophysics*, 2010, V. 33, 2, 135-140.
- [68] M. A. Siegler, M. Lutz. *Ni(salen): a System That Forms Many Solvates with Interacting Ni Atoms*. *Crystal Growth & Design*, 2009, V. 9, 1194-1200.
- [69] E. Batley, D. Graddon. *Nickel(II) hydrosalicylamide complex*. *Australian Journal of Chemistry*, 1967, V. 20, 1749-1751.

Anexo I. Espectros de Infrarrojo

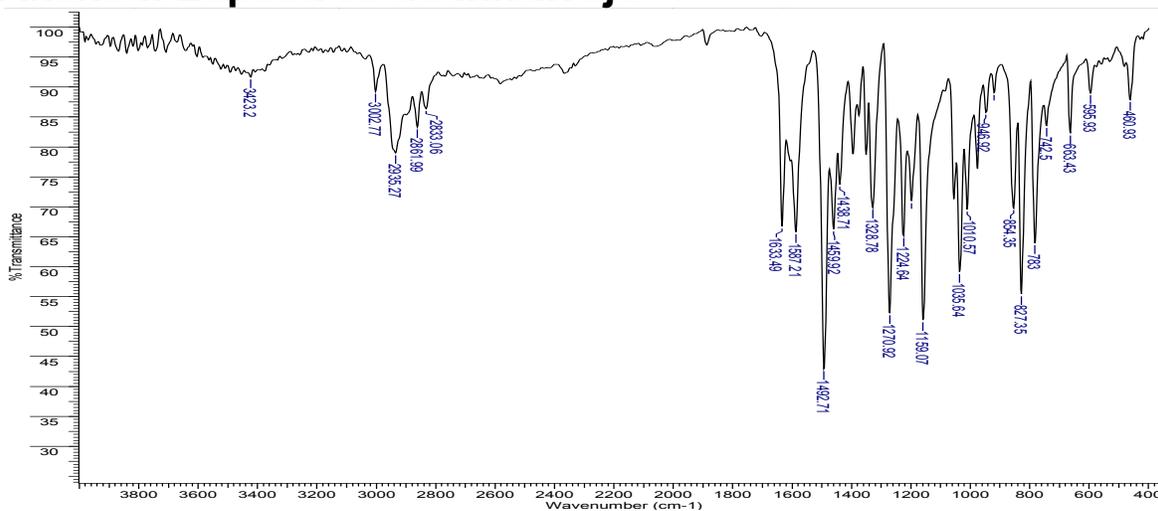


Figura I.I. Espectro de infrarrojo de 5-MeO-H₂salbu.

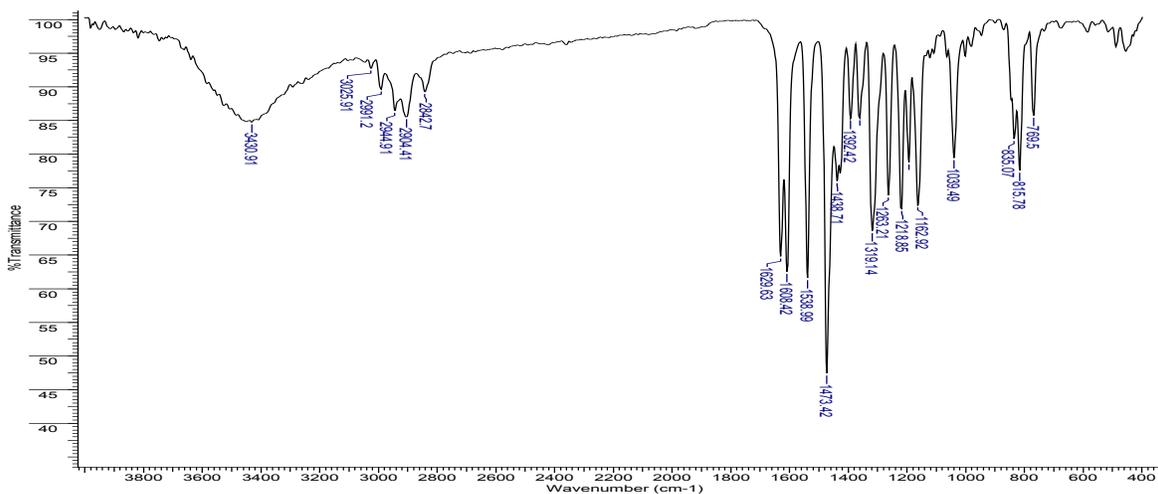


Figura I.II. Espectro de infrarrojo de [Cu₂(5-MeO-H₂salbu)₂].

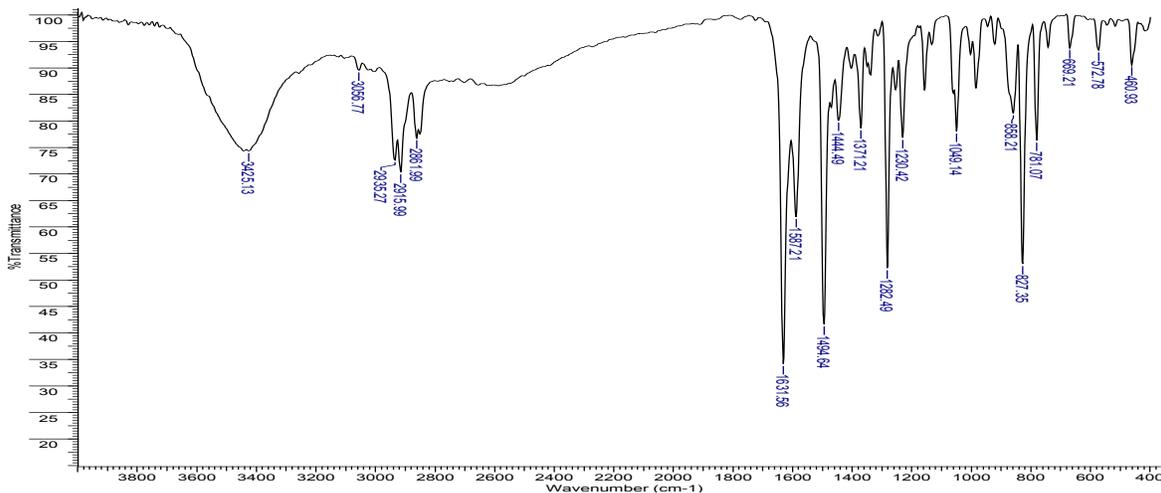


Figura I.II. Espectro de infrarrojo de 5-Me-H₂salbu.

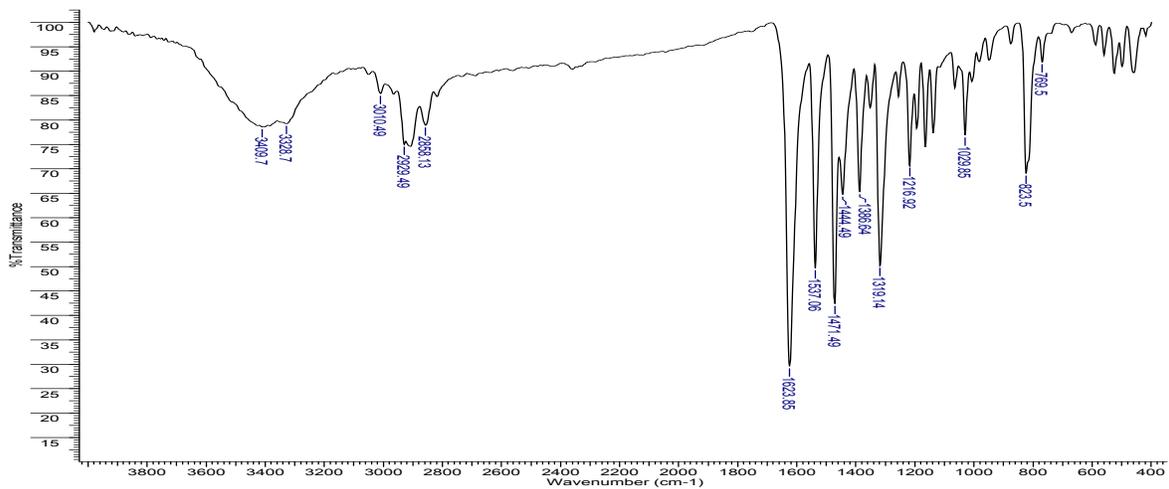


Figura I.IV. Espectro de infrarrojo de $[\text{Cu}_2(5\text{-Me-H}_2\text{salbu})_2]$.

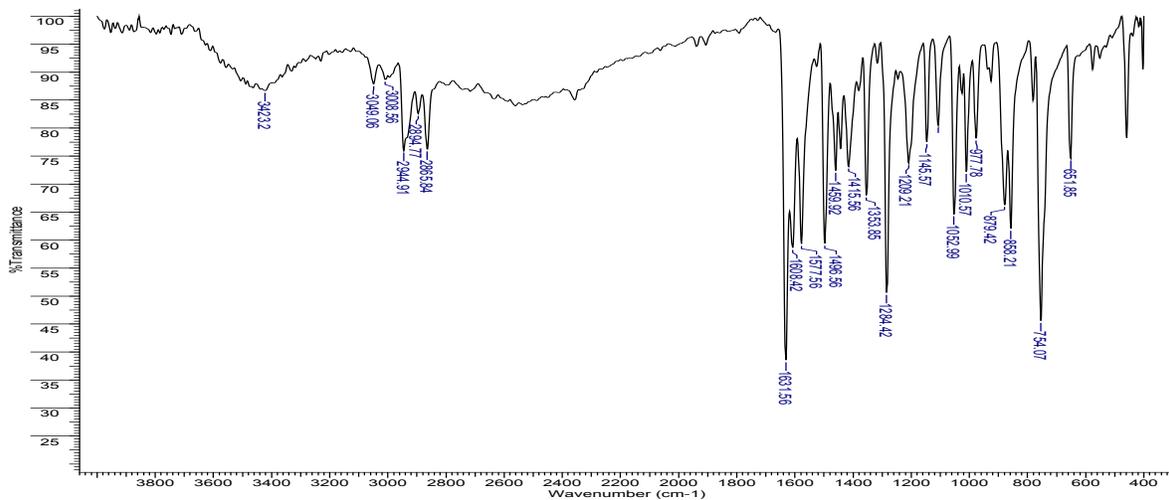


Figura I.V. Espectro de infrarrojo de H_2salbu .

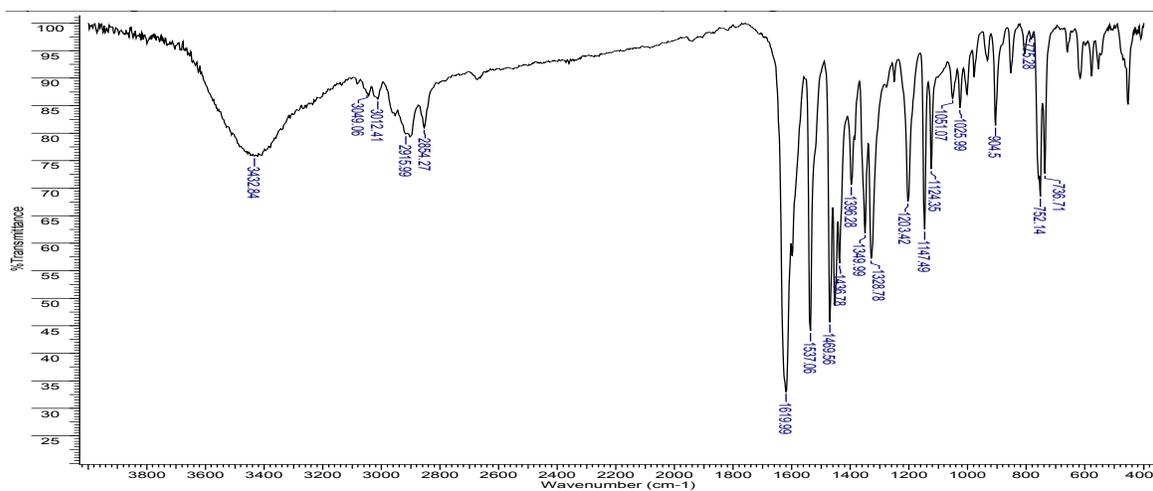


Figura I.VI. Espectro de infrarrojo de $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salbu})]$.

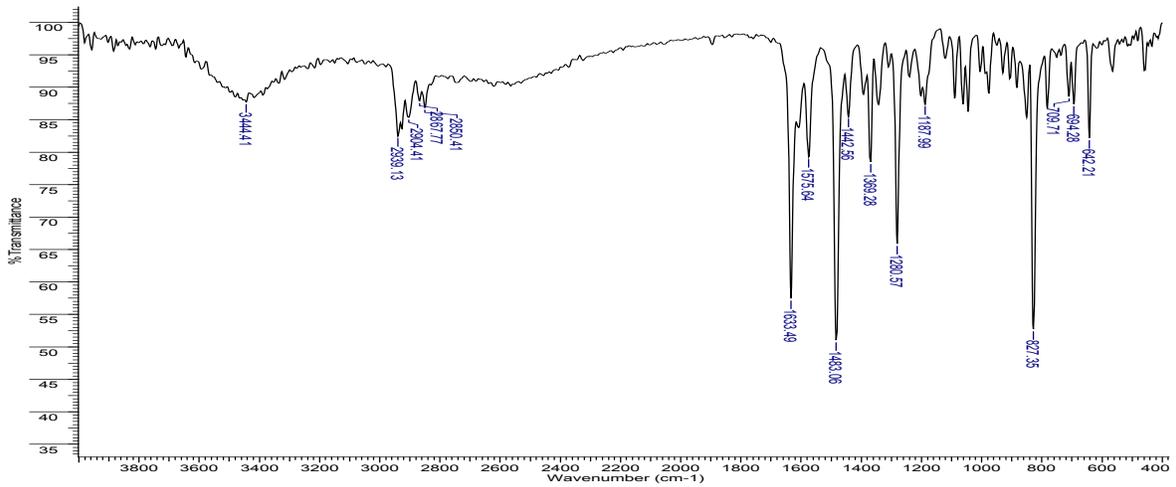


Figura I.VII. Espectro de infrarrojo de 5-Cl-H₂salbu.

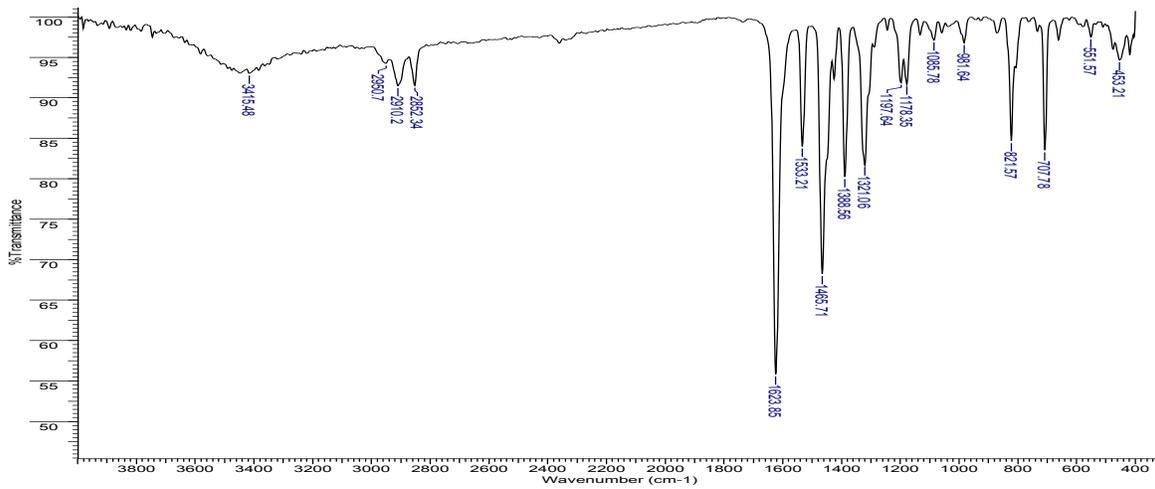


Figura I.VIII. Espectro de infrarrojo de [Cu(5-Cl-H₂salbu)].

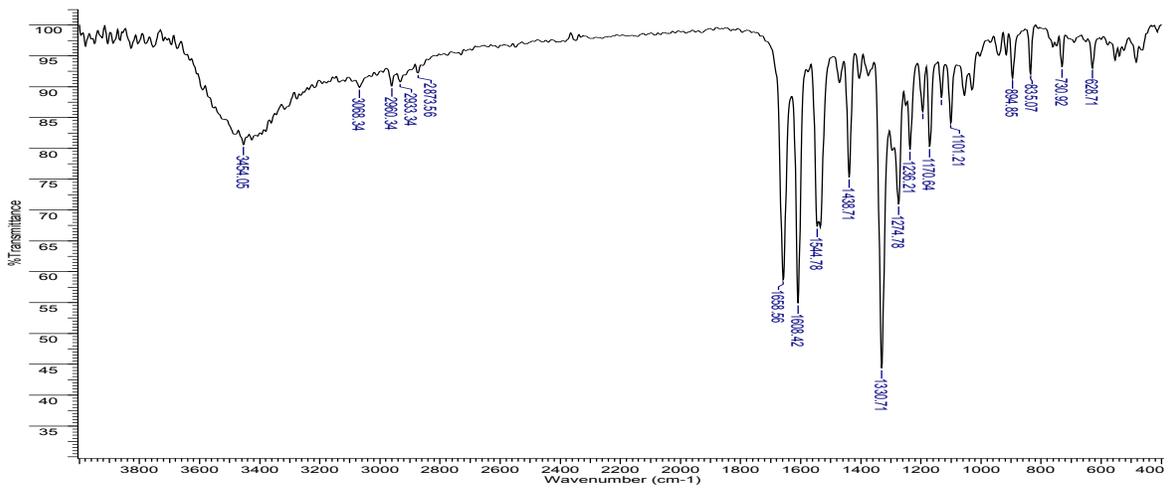


Figura I.IX. Espectro de infrarrojo de 5-NO₂-H₂salbu.

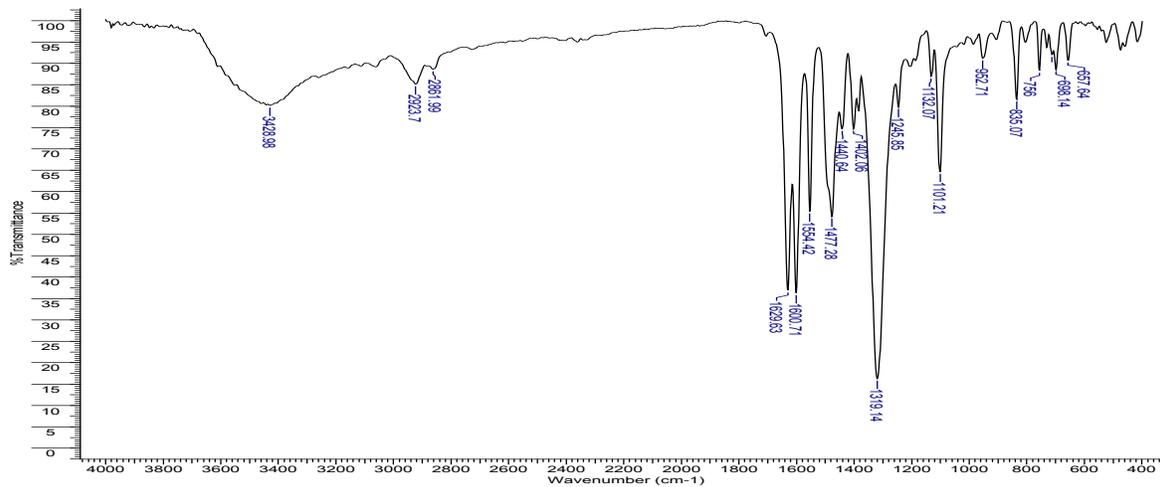


Figura I.X. Espectro de infrarrojo de [Cu(5-NO₂-H₂salbu)].

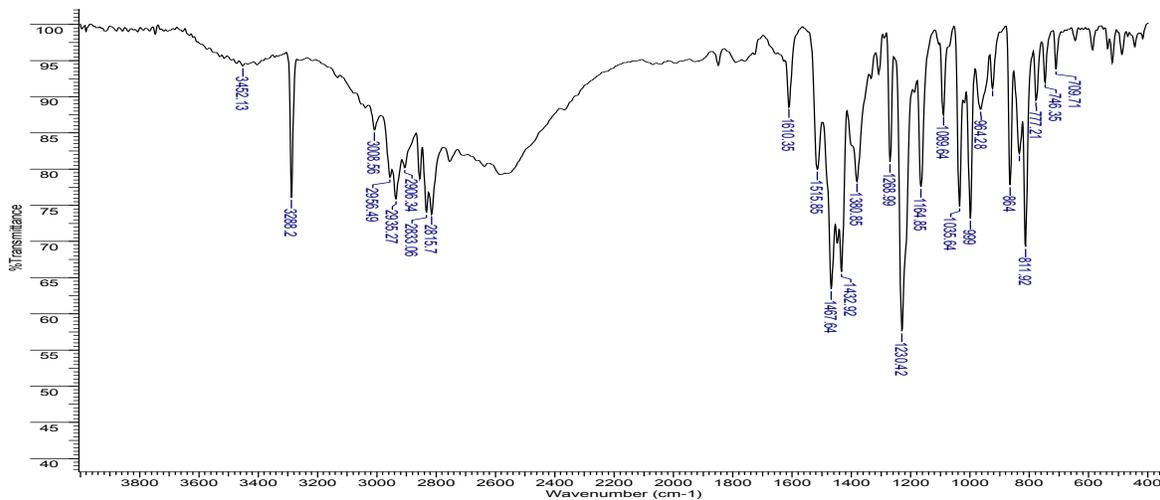


Figura I.XI. Espectro de infrarrojo de 5-MeO-H₄salbu.

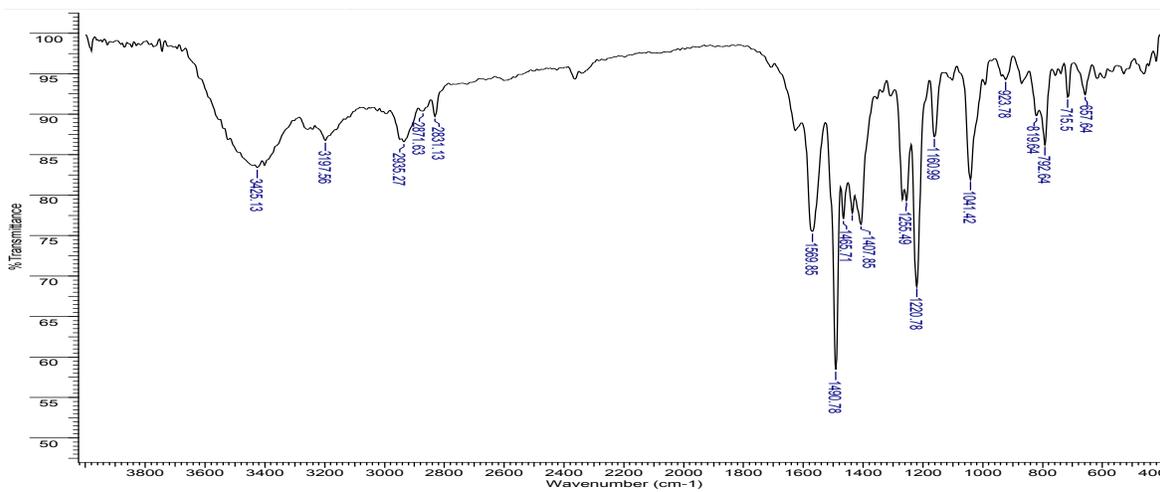


Figura I.XII. Espectro de infrarrojo de [Cu(5-MeO-H₄salbu)].

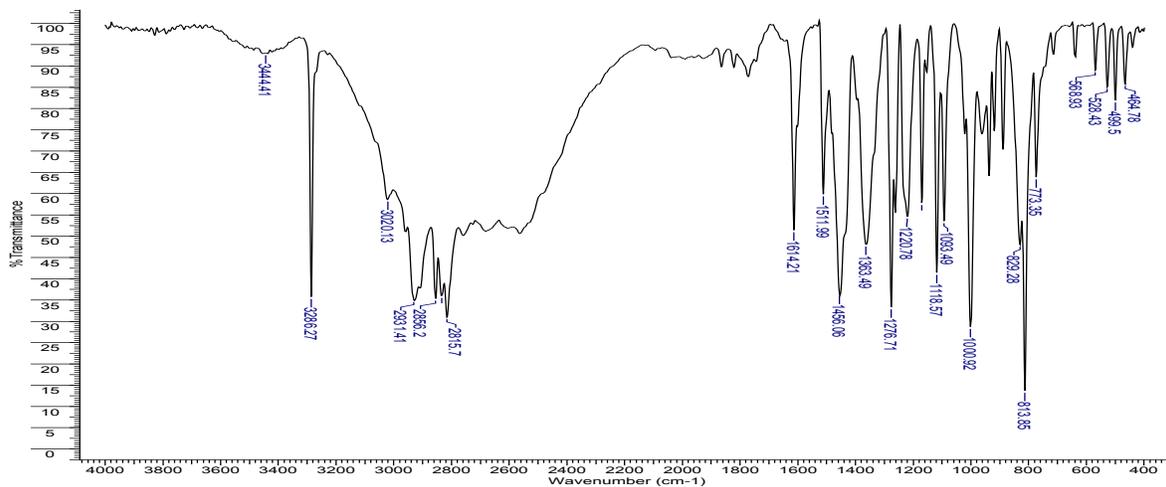


Figura I.XIII. Espectro de infrarrojo de 5-Me-H₄salbu.

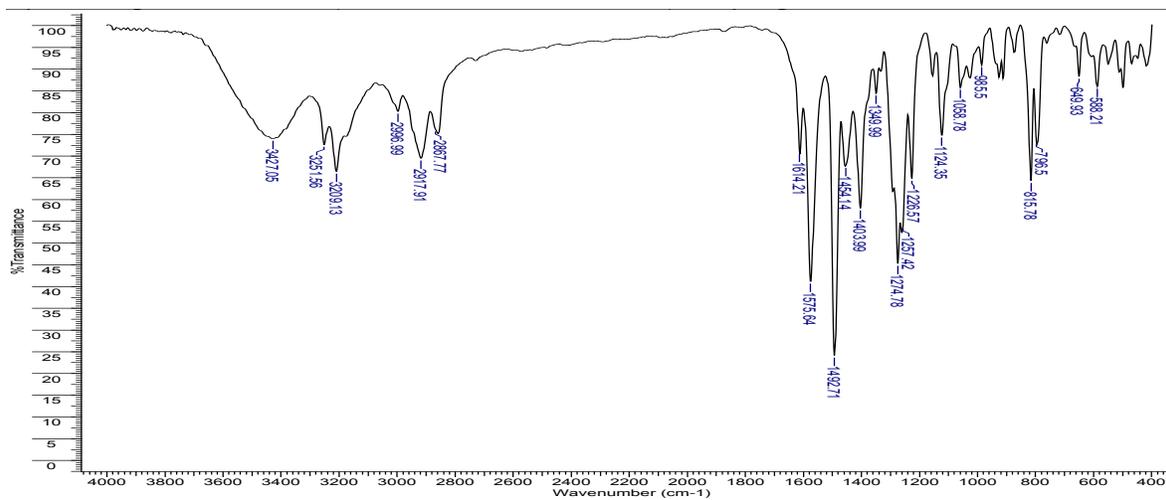


Figura I.XIV. Espectro de infrarrojo de [Cu(5-Me-H₄salbu)].

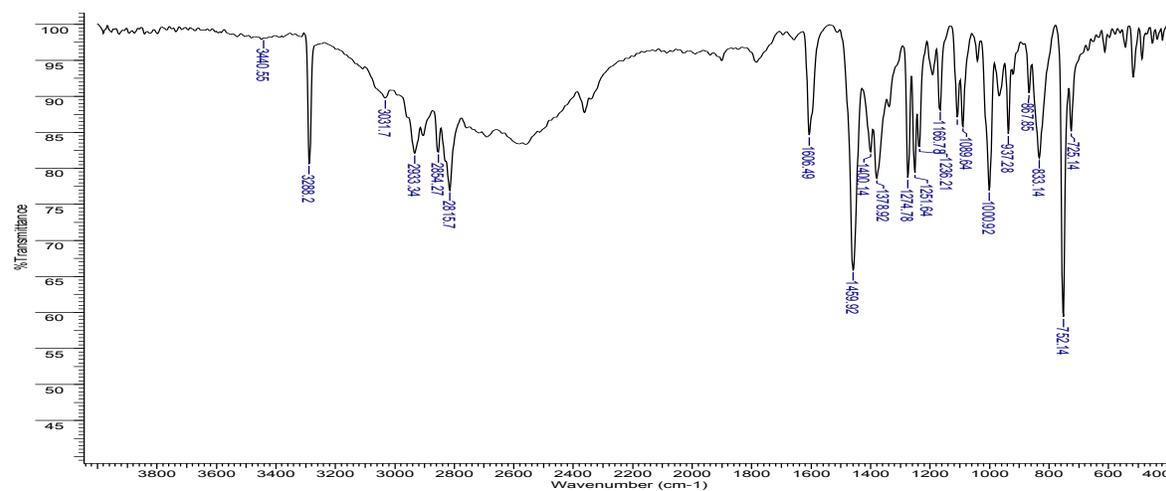


Figura I.XV. Espectro de infrarrojo de H₄salbu.

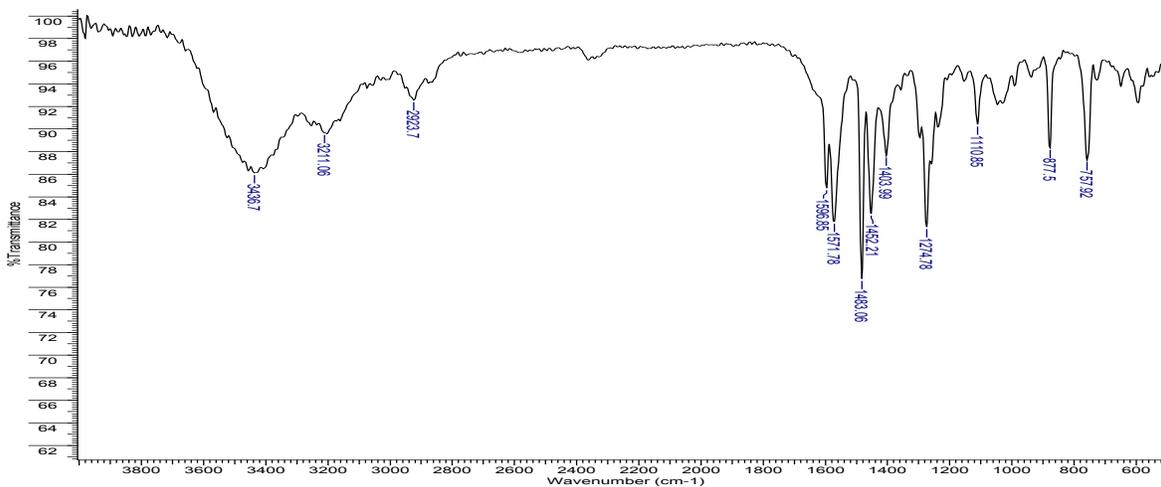


Figura I.XVI. Espectro de infrarrojo de [Cu(H₄salbu)].

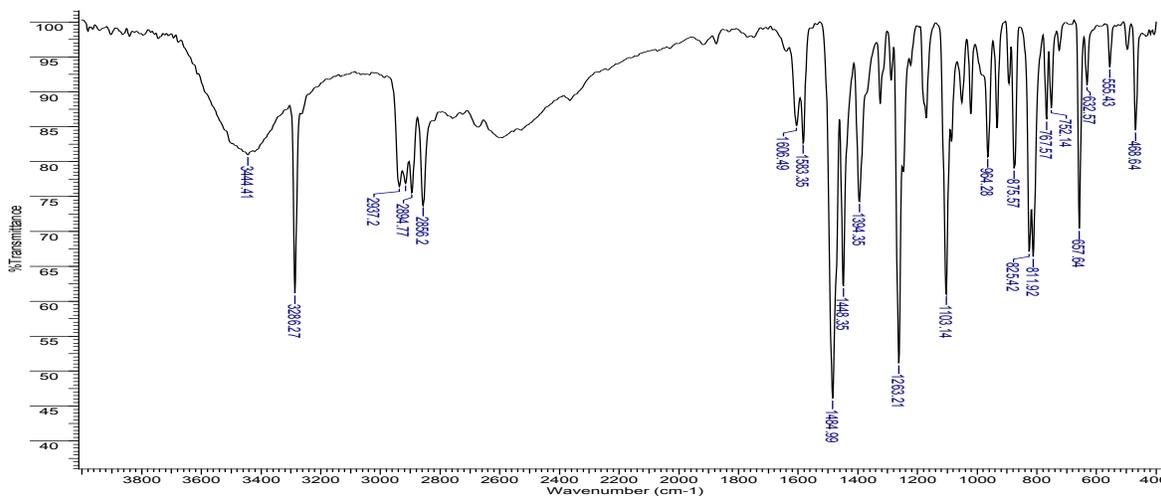


Figura I.XVII. Espectro de infrarrojo de 5-Cl-H₄salbu.

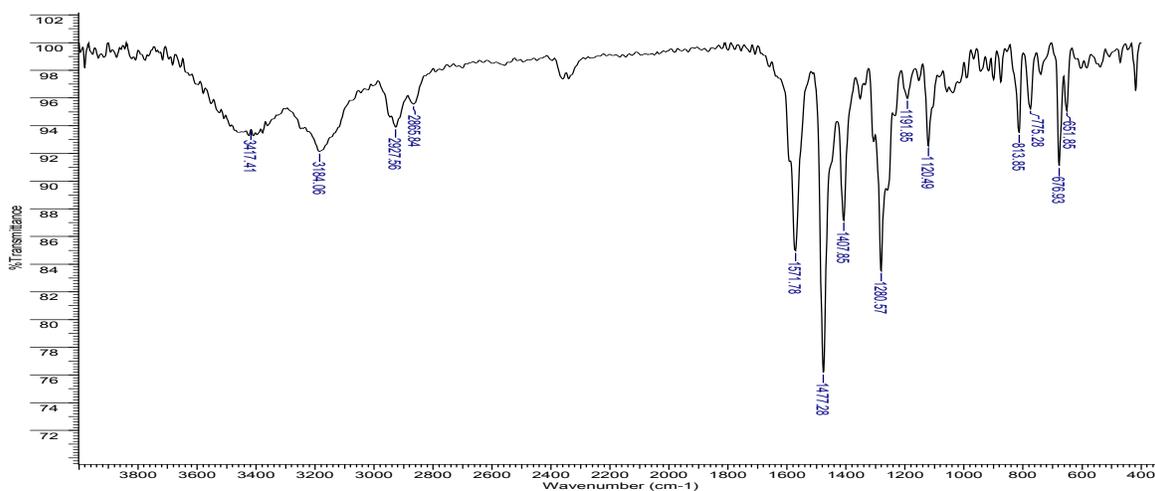


Figura I.XVIII. Espectro de infrarrojo de [Cu(5-Cl-H₄sal₂bu)].

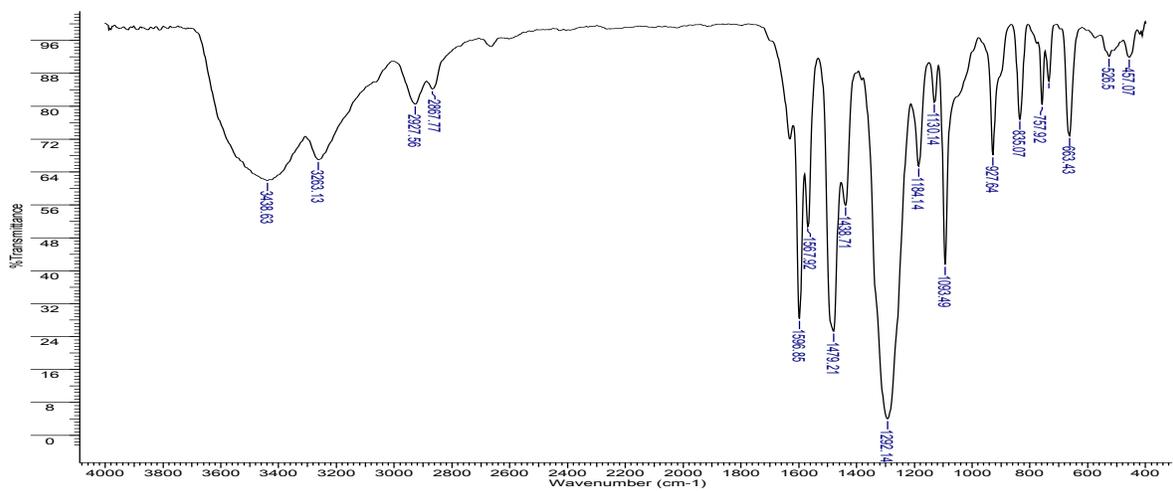


Figura I.XIX. Espectro de infrarrojo de [Cu(5-NO₂-H₄salbu)].

Anexo II. Espectros Electrónicos

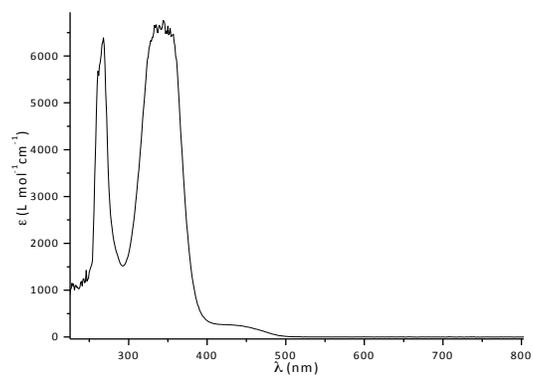


Figura II.I. Espectro electrónico de 5-MeO-H₂salbu en DMSO.

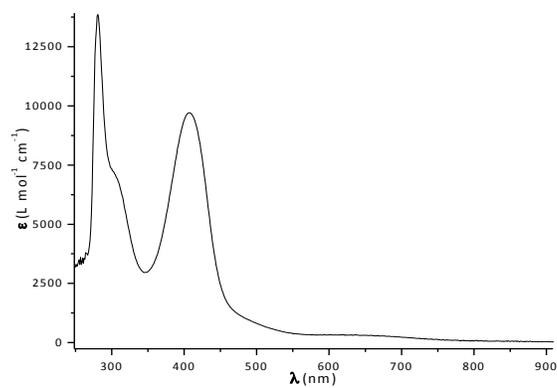


Figura II.II. Espectro electrónico de [Cu₂(5-MeO-H₂salbu)₂] en DMSO.

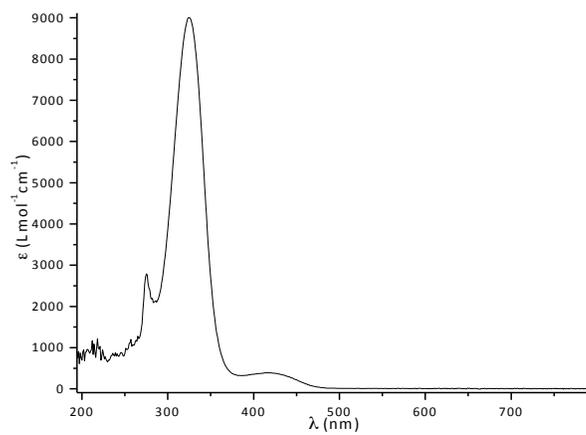


Figura II.III. Espectro electrónico de 5-Me-H₂salbu en DMSO.

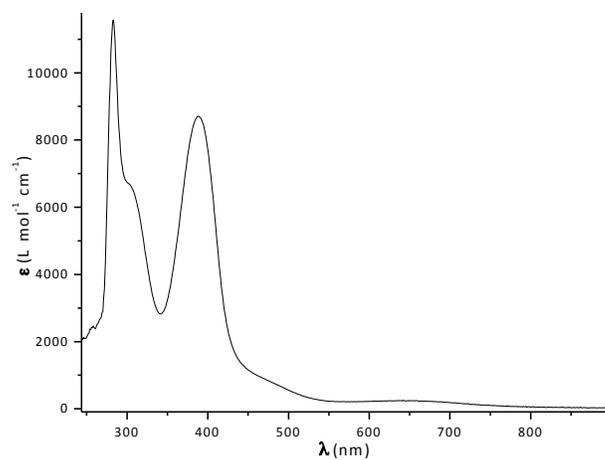


Figura II.IV. Espectro electrónico de $[\text{Cu}_2(5\text{-Me-H}_2\text{salbu})_2]$ en DMSO.

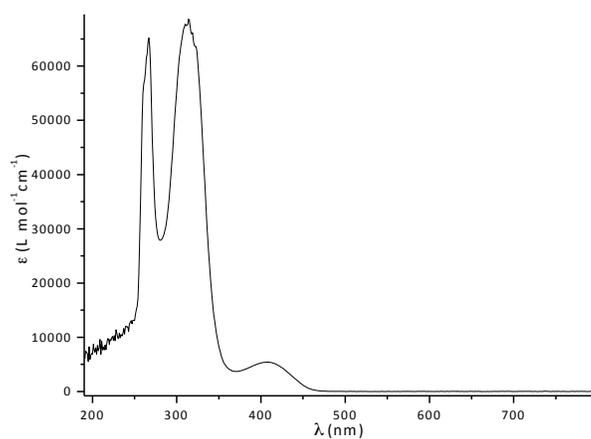


Figura II.V. Espectro electrónico de H_2salbu en DMSO.

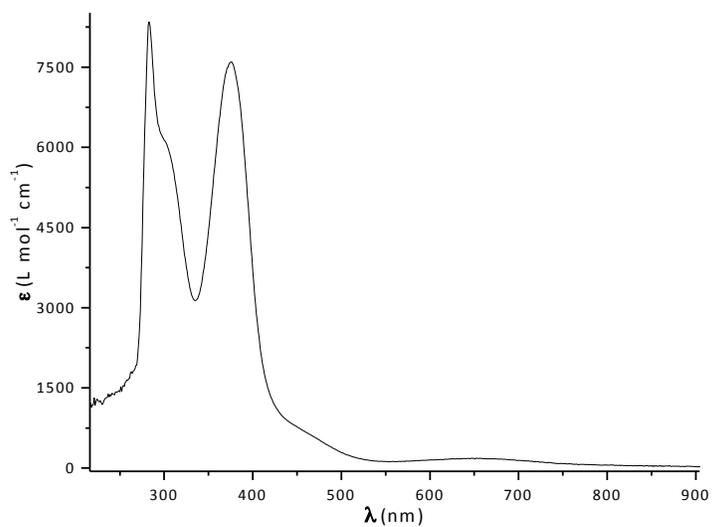


Figura II.VI. Espectro electrónico de $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salbu})]$ en DMSO.

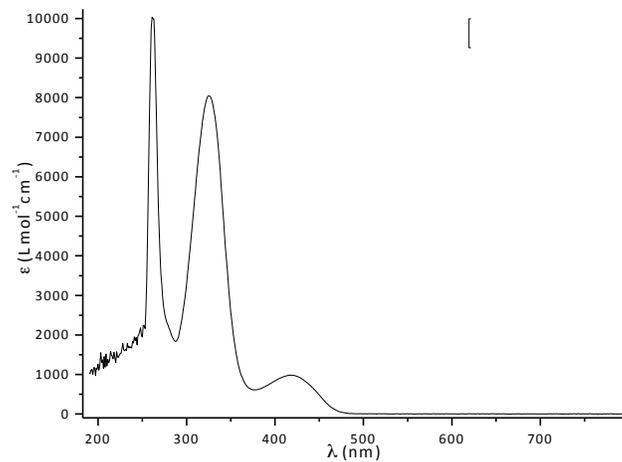


Figura II.VII. Espectro electrónico de 5-Cl-H₂salbu en DMSO.

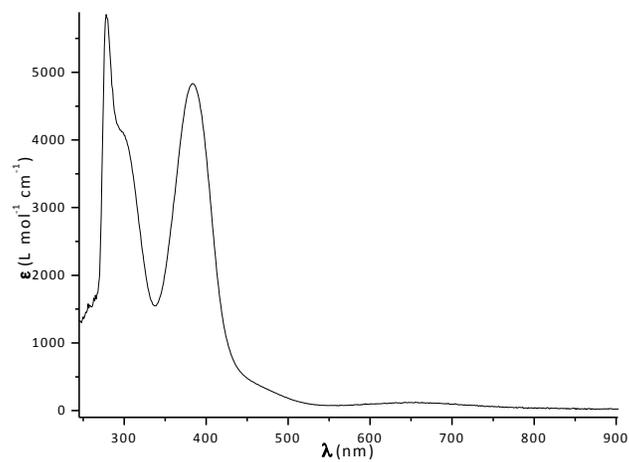


Figura II.VIII. Espectro electrónico de [Cu(5-Cl-H₂salbu)] en DMSO.

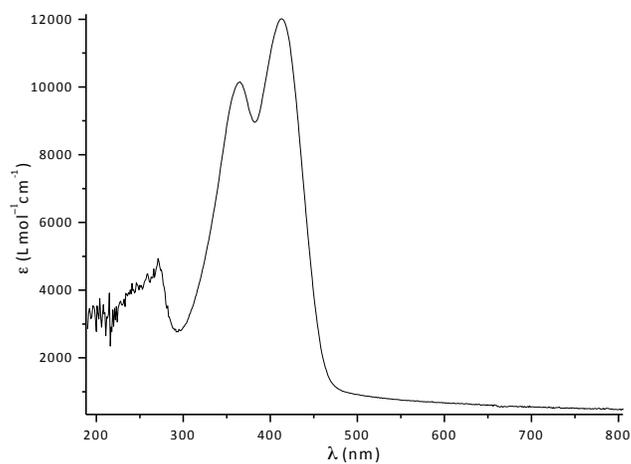


Figura II.IX. Espectro electrónico de 5-NO₂-H₂salbu en DMSO.

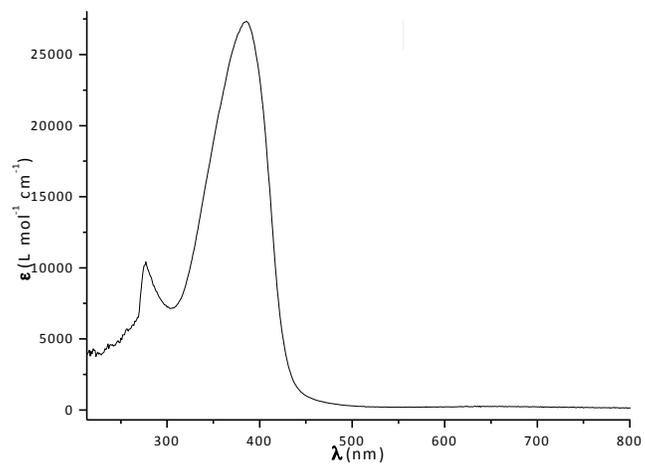


Figura II.X. Espectro electrónico de $[Cu(5-NO_2-H_2salbu)]$ en DMSO.

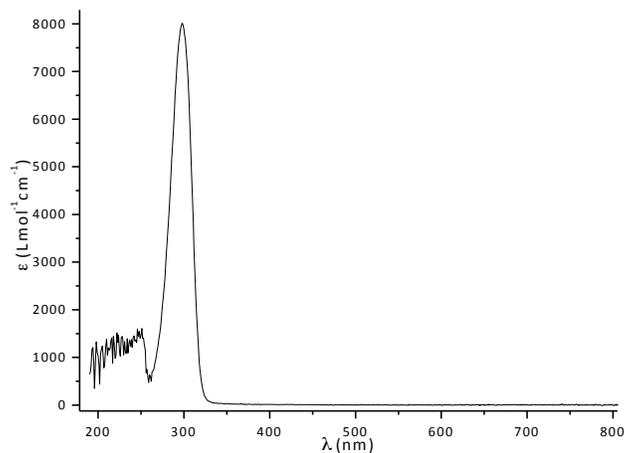


Figura II.XI. Espectro electrónico de 5-MeO- H_4salbu en DMSO.

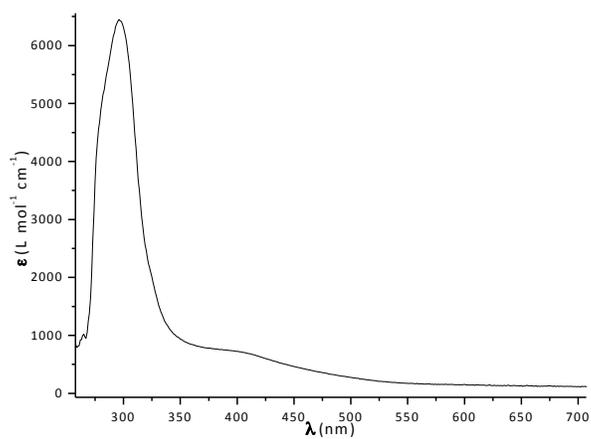


Figura II.XII. Espectro electrónico de $[Cu(5-MeO-H_4salbu)]$ en DMSO.

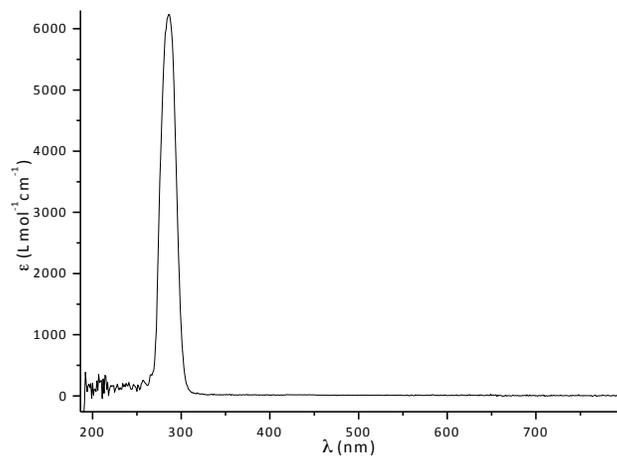


Figura II.XIII. Espectro electrónico de 5-Me-H₄salbu en DMSO.

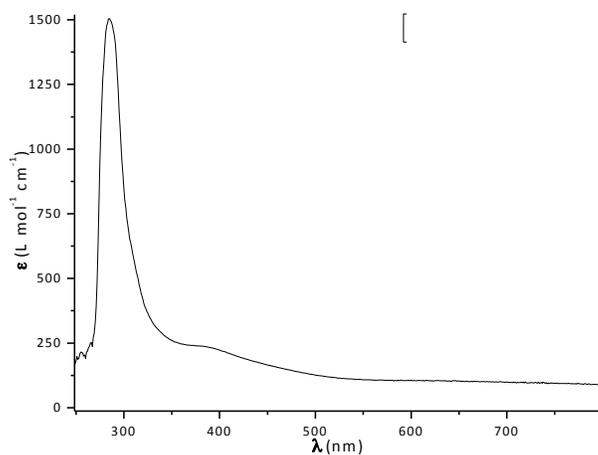


Figura II.XIV. Espectro electrónico de [Cu(5-Me-H₄salbu)] en DMSO.

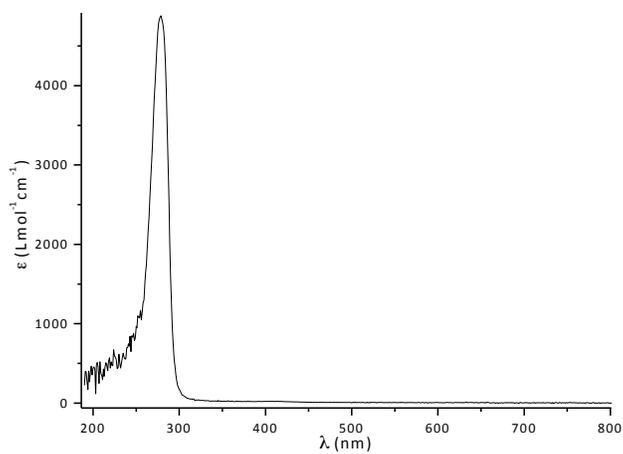


Figura II.XVI. Espectro electrónico de H₄salbu en DMSO.

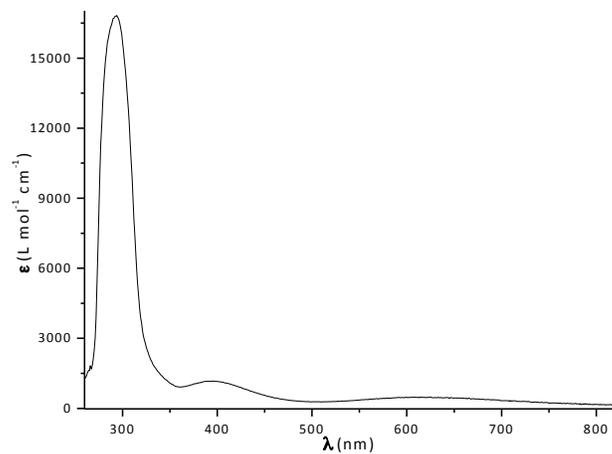


Figura II.XVI. Espectro electrónico de $[Cu(H_4salbu)]$ en DMSO.

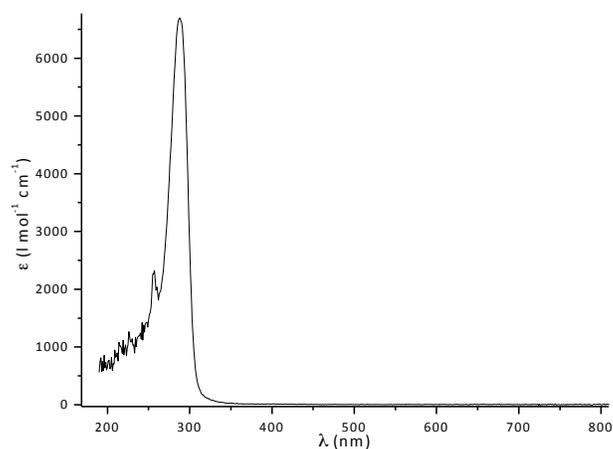


Figura II.XVII. Espectro electrónico de 5-Cl- H_4salbu en DMSO.

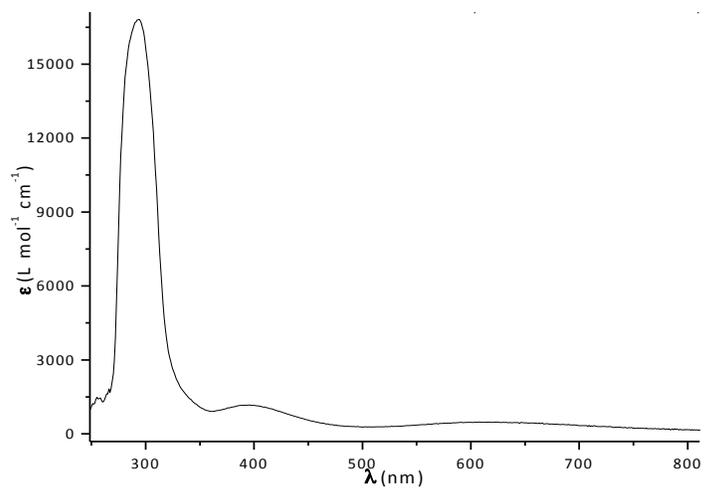


Figura II.XVIII. Espectro electrónico de $[Cu(5-Cl-H_4salbu)]$ en DMSO.

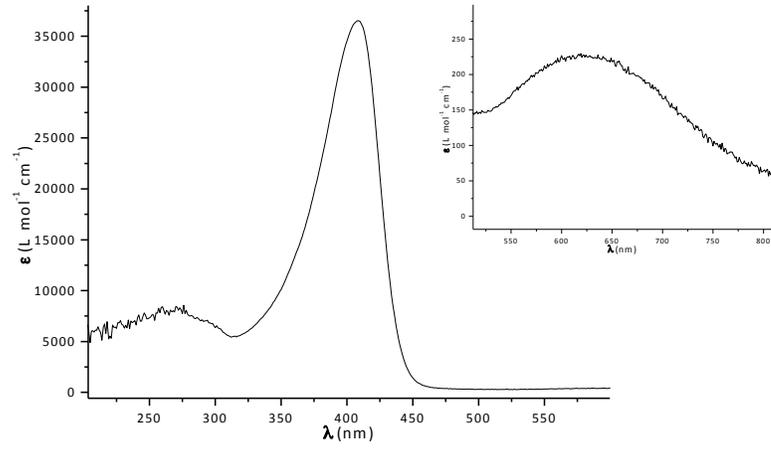


Figura II.XXI. Espectro electrónico de Cu(5-NO₂-H₄salbu) en DMSO.

Anexo III. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C

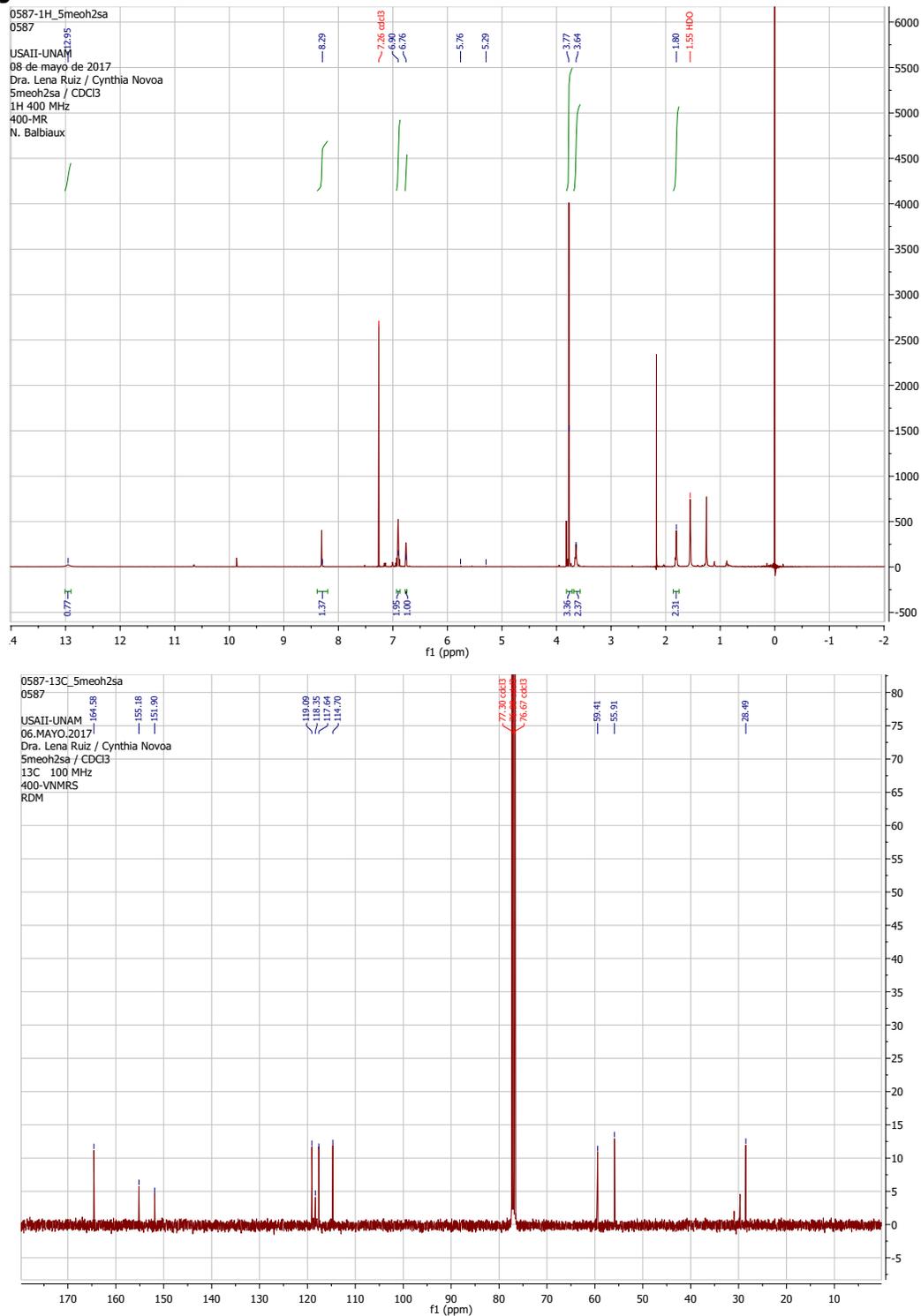


Figura III.I. Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (arriba) y ^{13}C (abajo) de 5-MeO- H_2salbu en cloroformo.

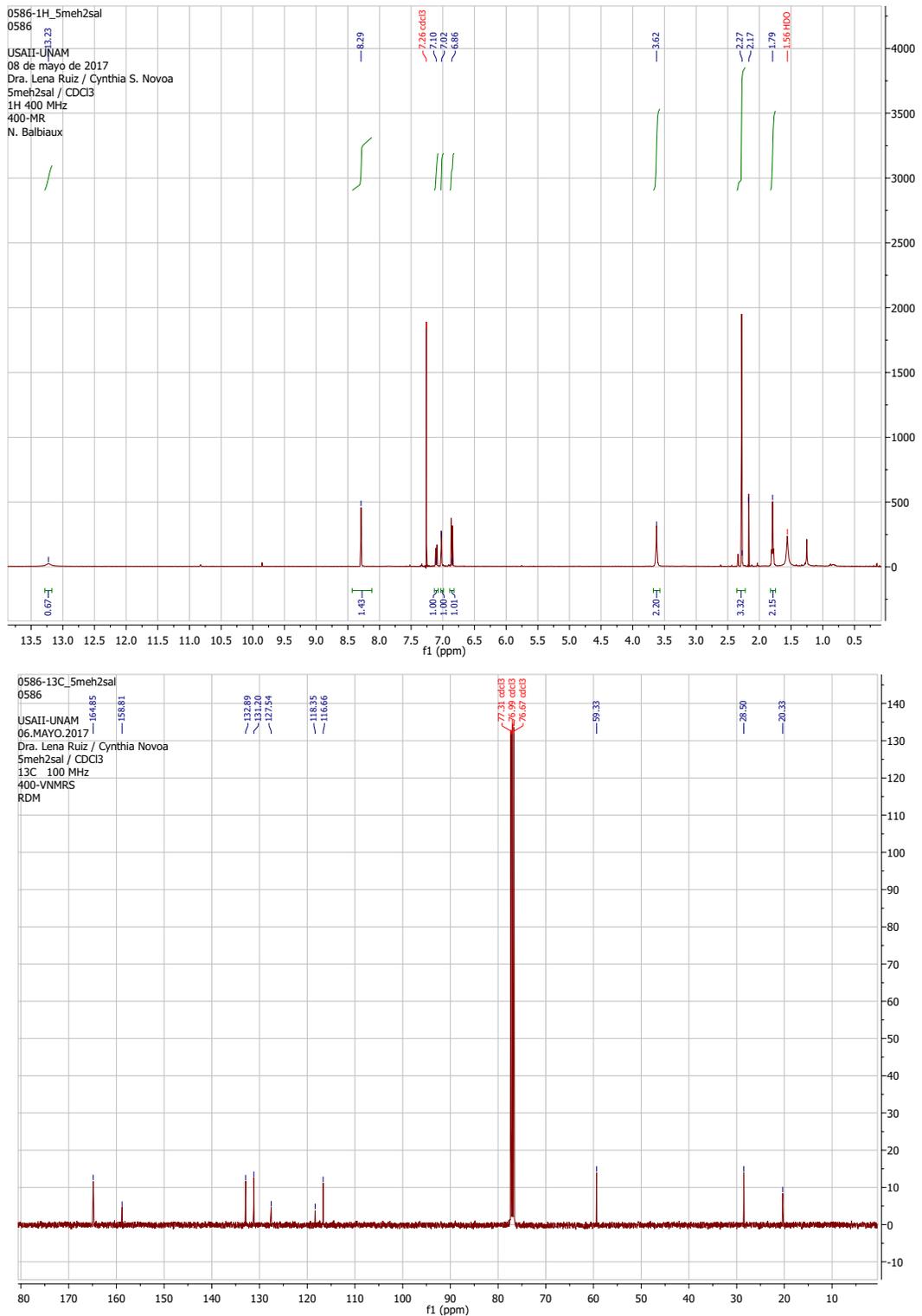


Figura III.II Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (arriba) y ^{13}C (abajo) de 5-Me- H_2sal en cloroformo.

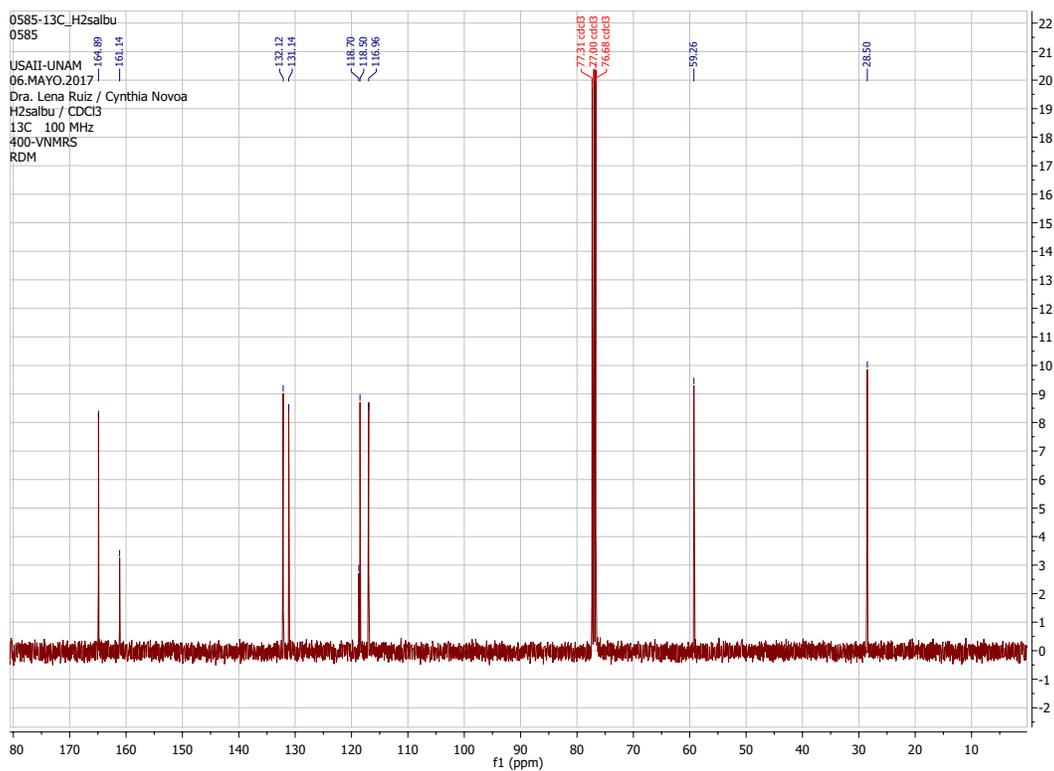
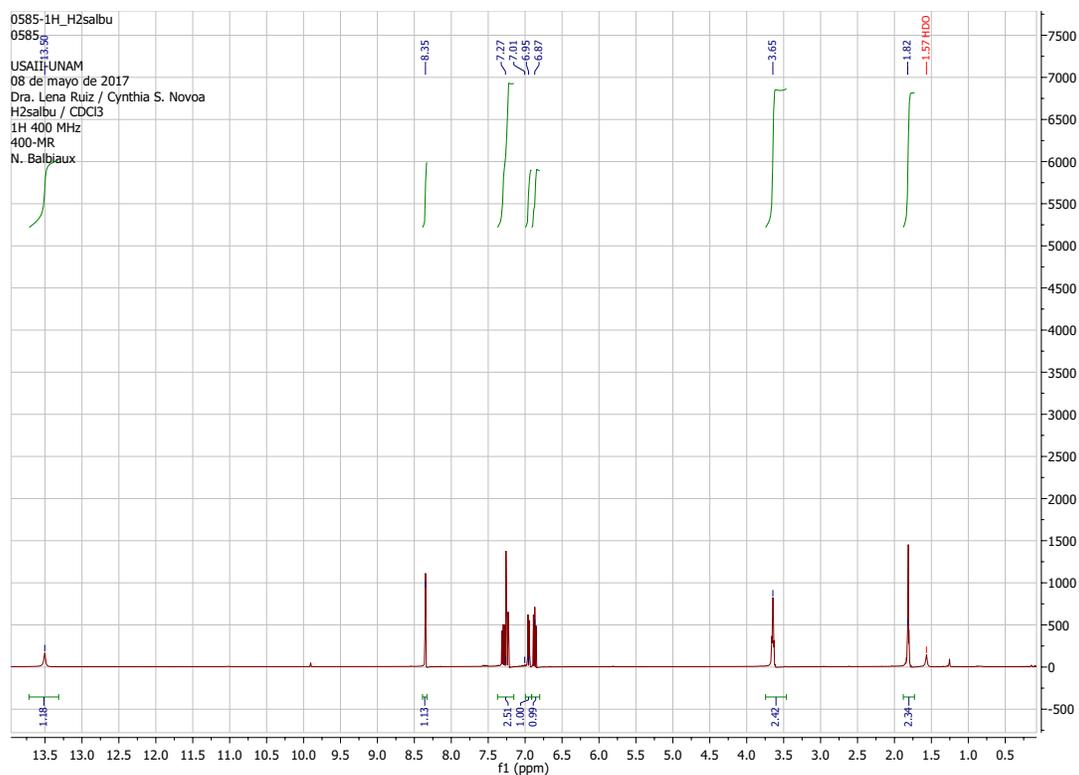


Figura III.III Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (arriba) y ^{13}C (abajo) de H_2salbu en cloroformo.

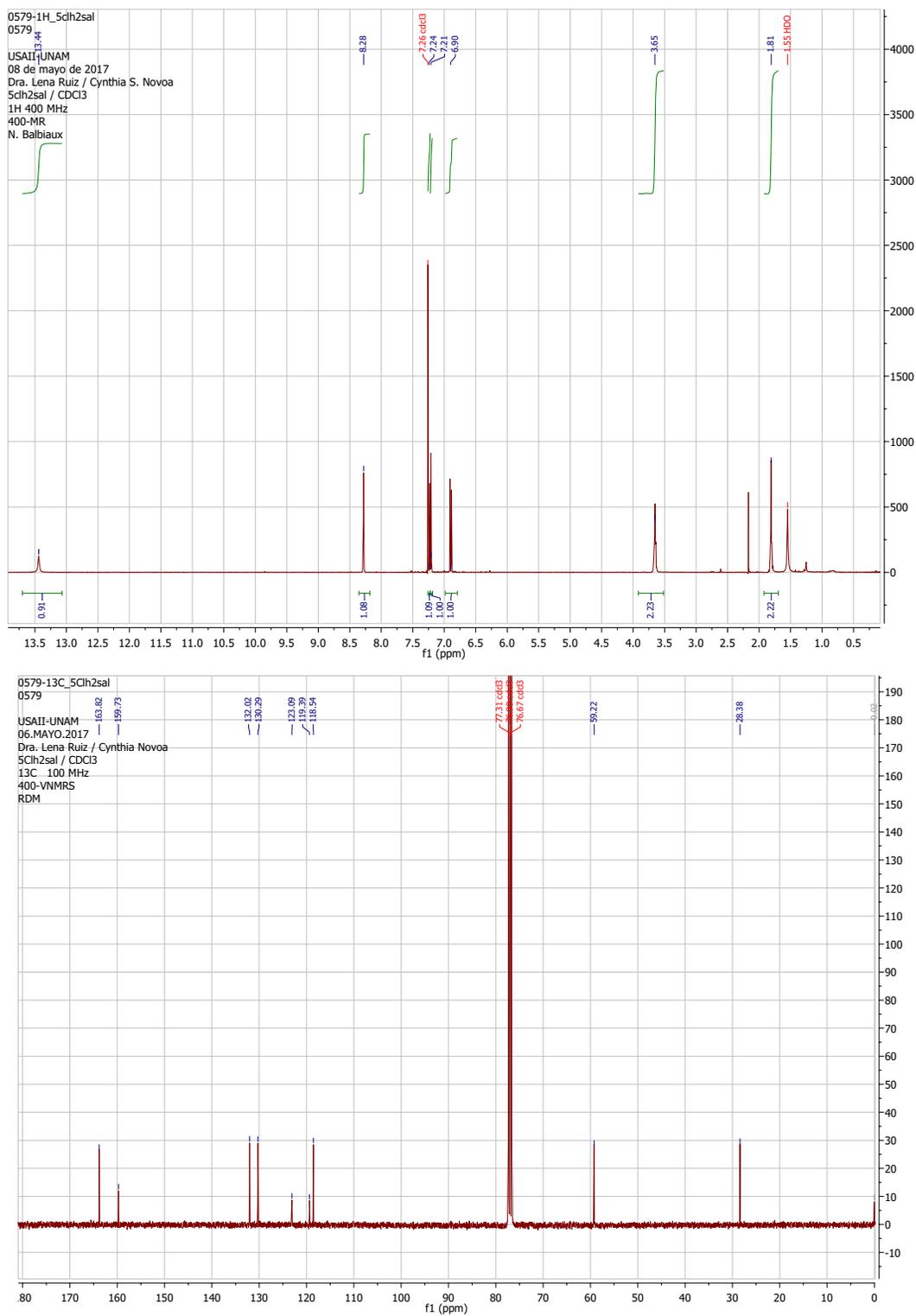


Figura III.IV Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (arriba) y ^{13}C (abajo) de 5-Cl- H_2salbu en cloroformo.

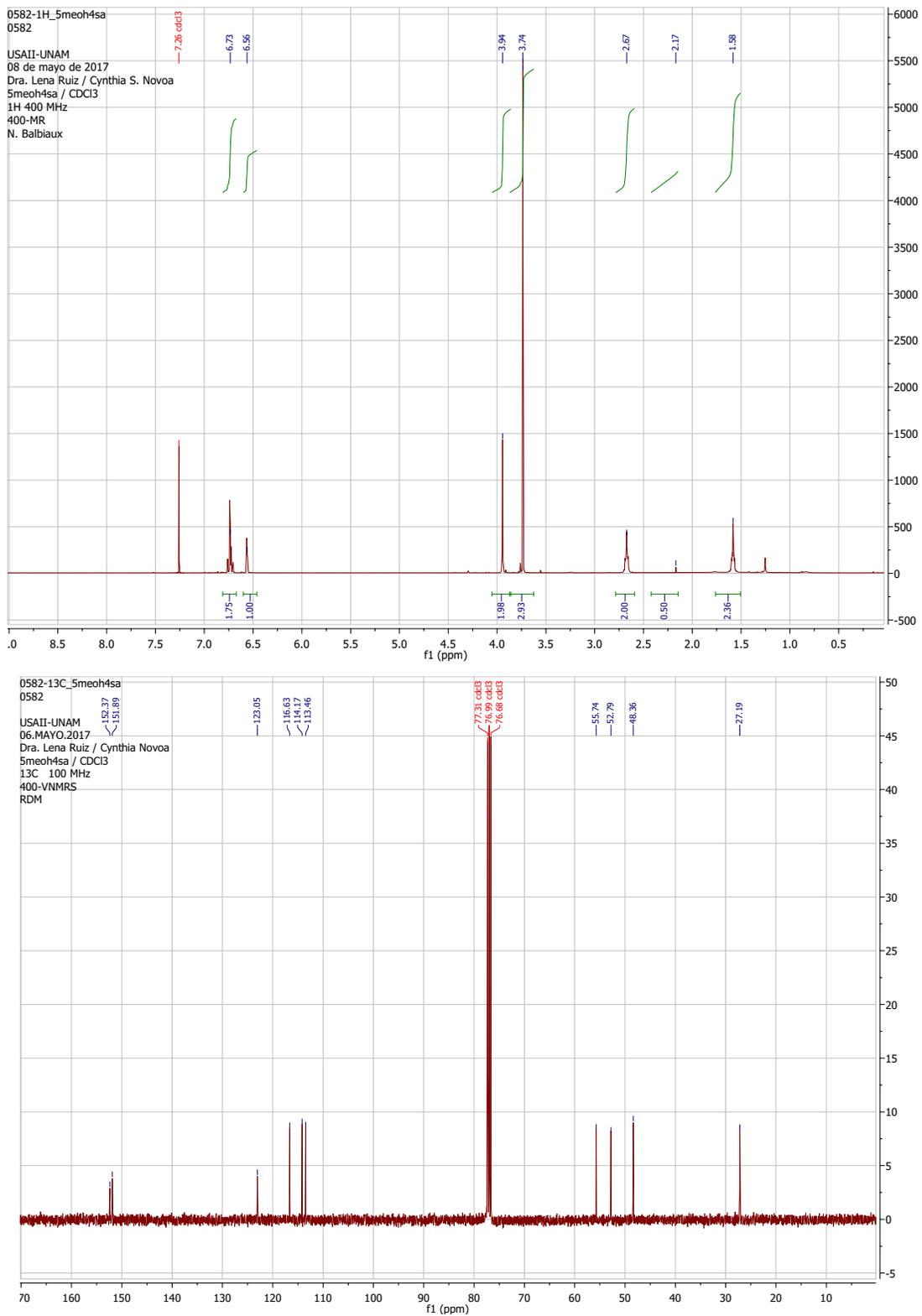


Figura III.V Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (arriba) y ^{13}C (abajo) de 5-MeO- H_4salbu en cloroformo.

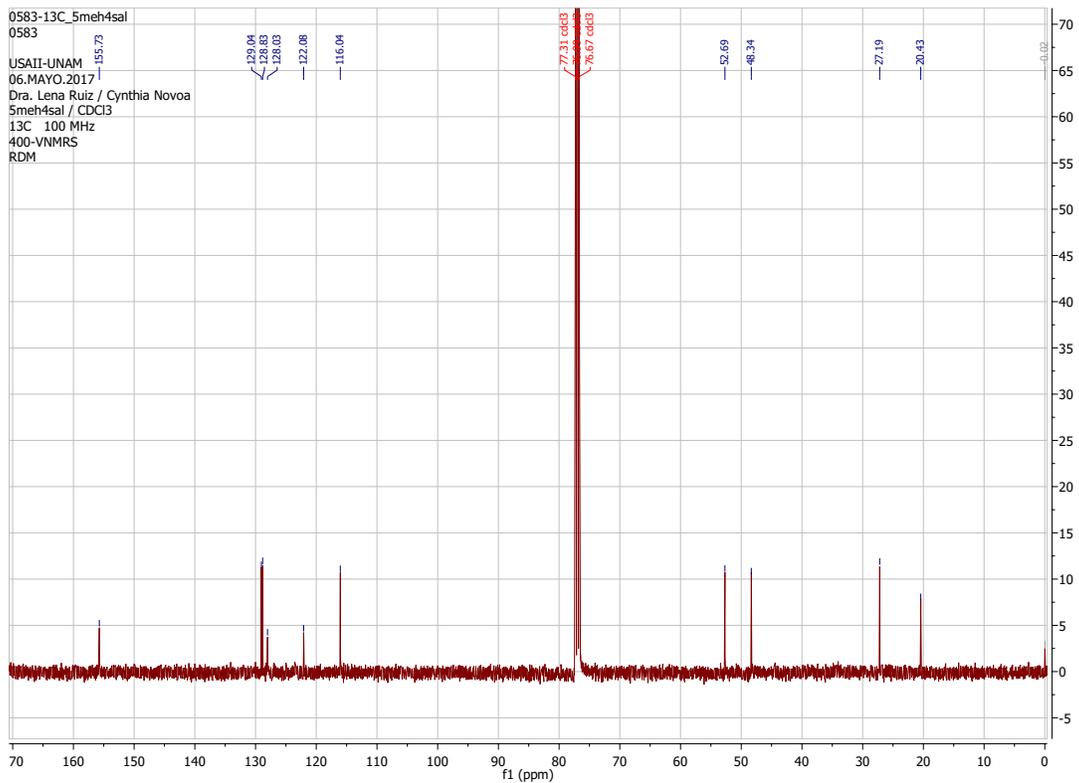
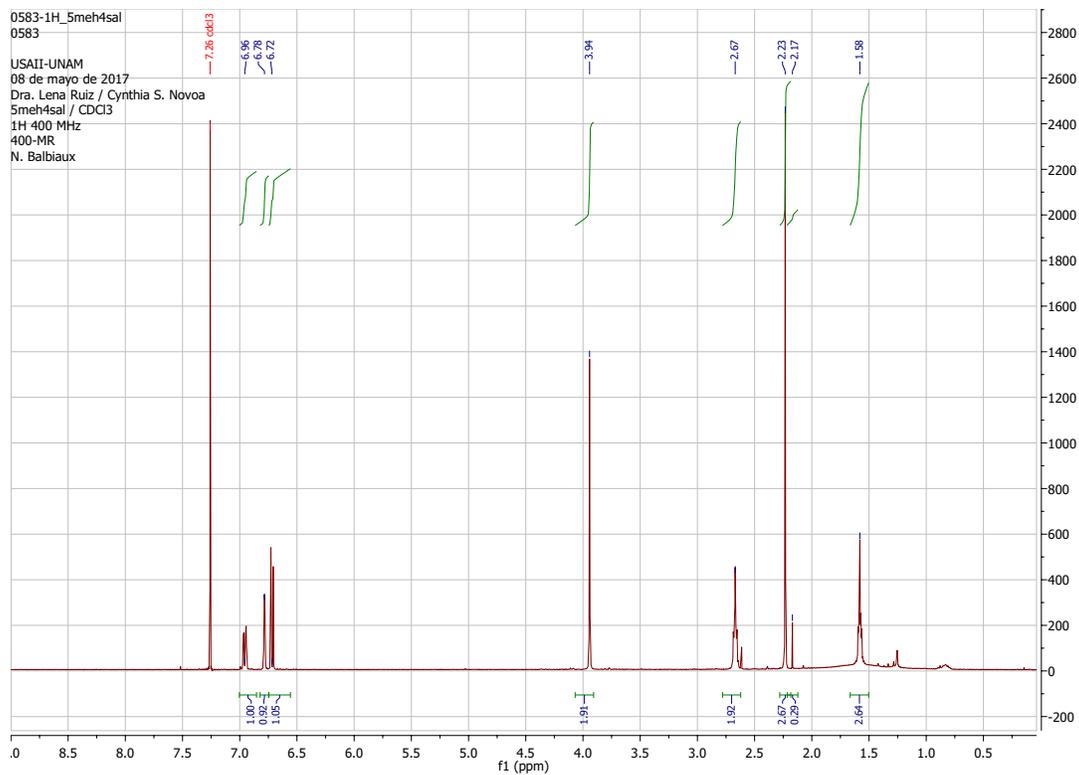


Figura III.VI Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (arriba) y ^{13}C (abajo) de 5-Me-H₄salbu en cloroformo.

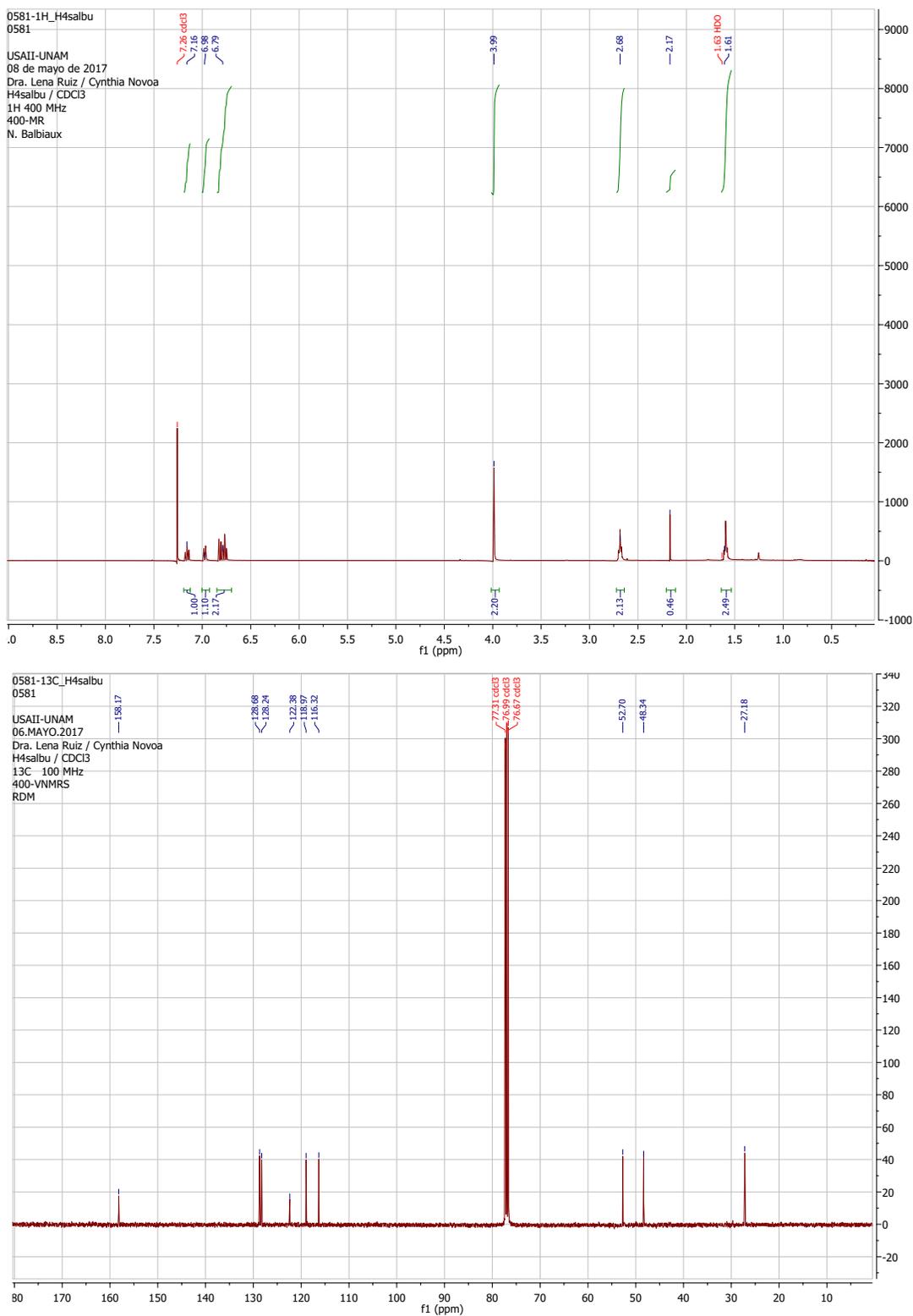


Figura III.VII Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (arriba) y ^{13}C (abajo) de H₄salbu en cloroformo.

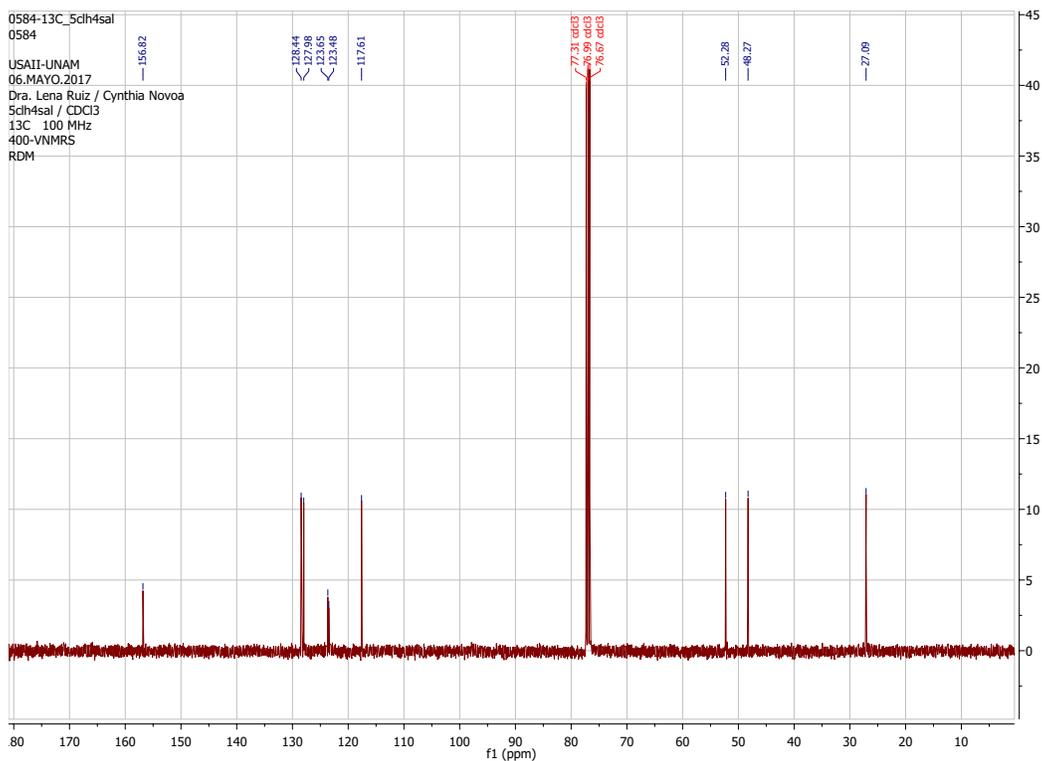
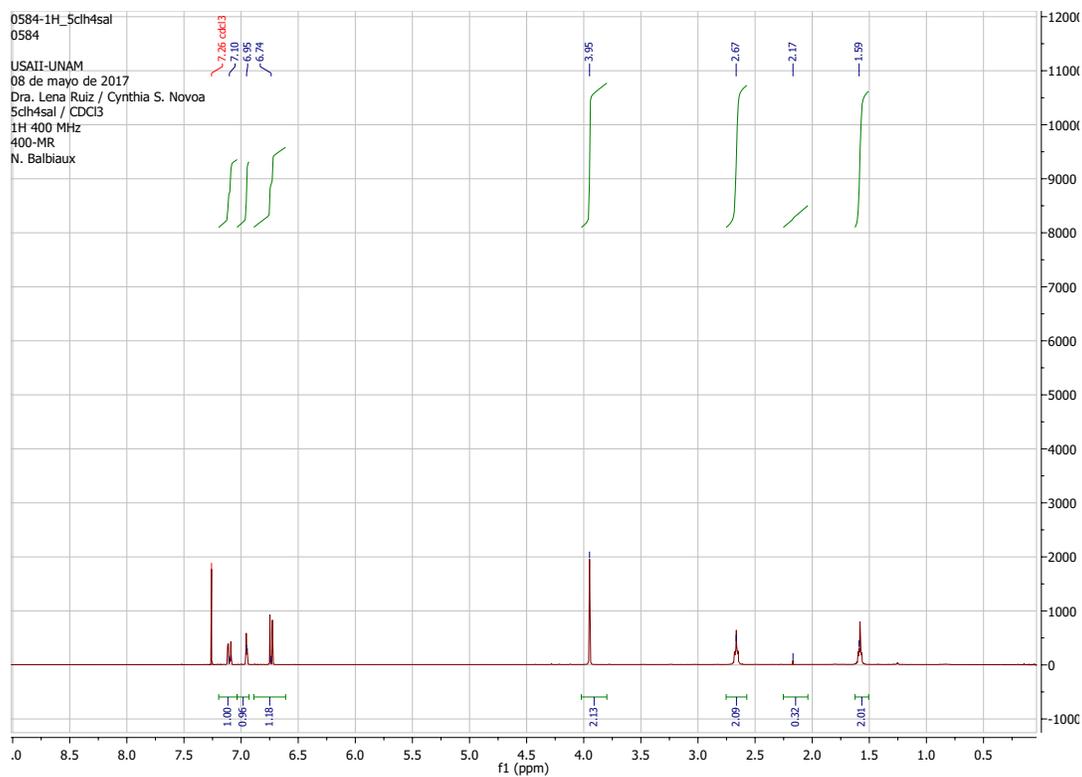


Figura III.VIII Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (arriba) y ^{13}C (abajo) de 5-Cl-H₄salbu en cloroformo.

Anexo IV. Espectros de Resonancia Paramagnética Electrónica en Sólido

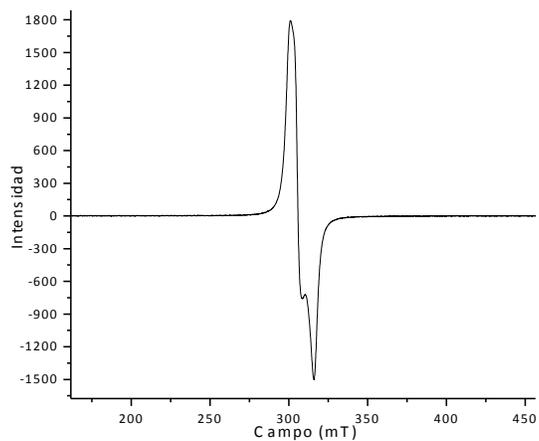


Figura IV.I. Espectro resonancia paramagnética electrónica de $[\text{Cu}_2(5\text{-MeO-H}_2\text{salbu})_2]$.

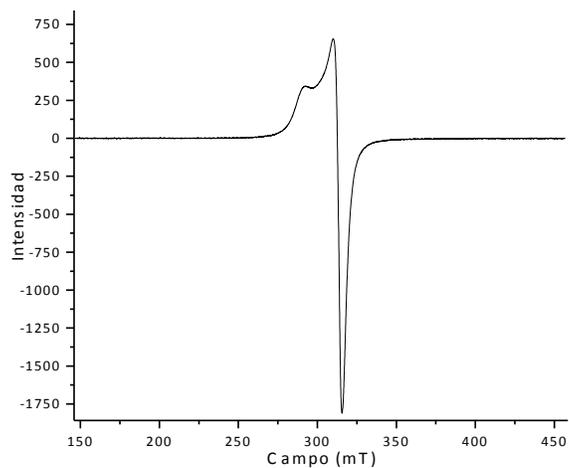


Figura IV.II. Espectro resonancia paramagnética electrónica de $[\text{Cu}_2(5\text{-Me-H}_2\text{salbu})_2]$.

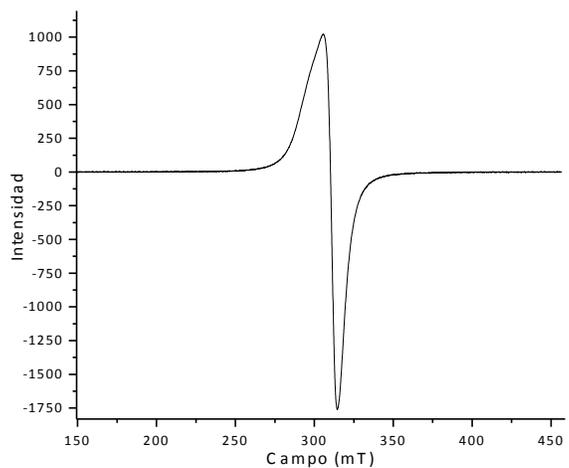


Figura IV.III. Espectro resonancia paramagnética electrónica de $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{salbu})]$.

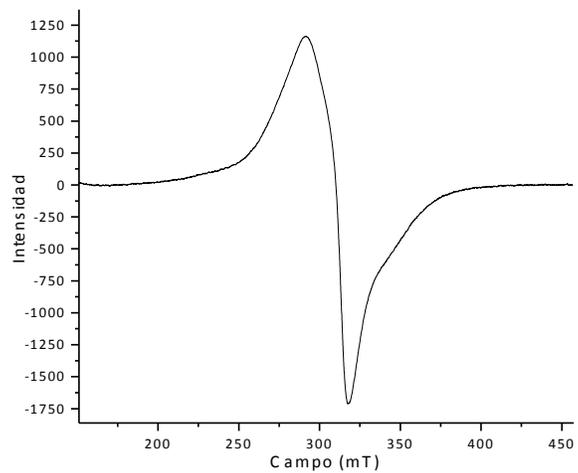


Figura IV.VI. Espectro resonancia paramagnética electrónica de [Cu(5-Cl-H₂salbu)].

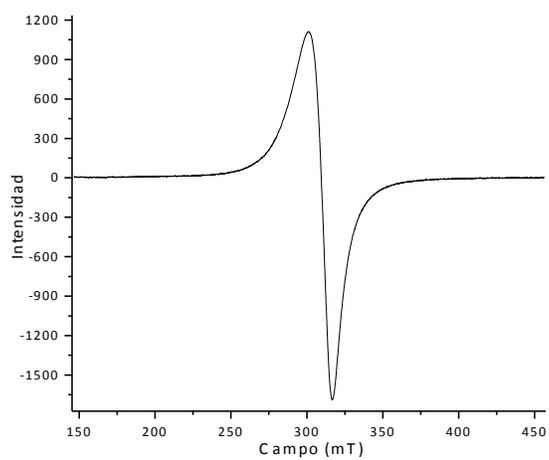


Figura IV.V. Espectro resonancia paramagnética electrónica de [Cu(5-NO₂-H₂salbu)].

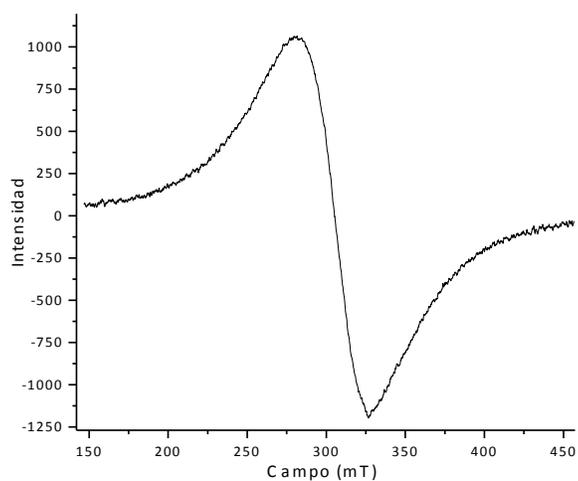


Figura IV.VI. Espectro resonancia paramagnética electrónica de [Cu(5-MeO-H₄salbu)].

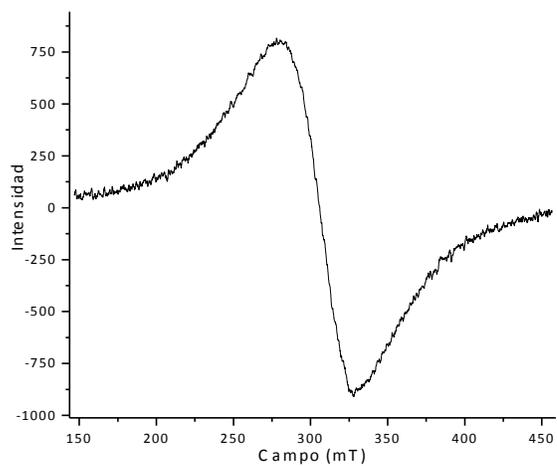


Figura IV.VII. Espectro resonancia paramagnética electrónica de [Cu(5-Me-H₄salbu)].

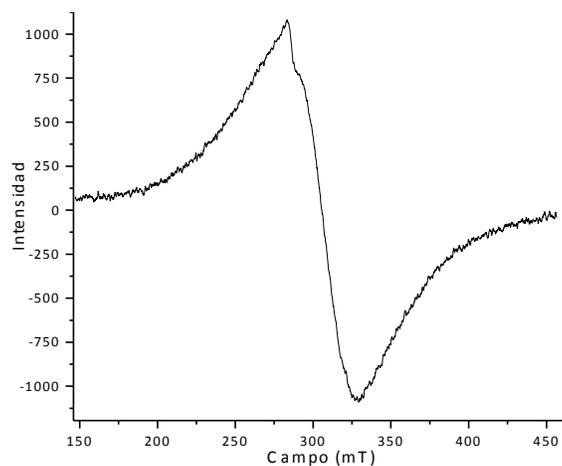


Figura IV.VIII. Espectro resonancia paramagnética electrónica de [Cu(H₄salbu)].

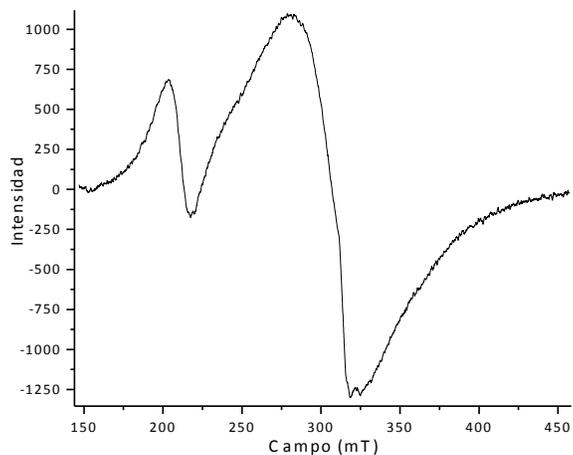


Figura IV.XI. Espectro resonancia paramagnética electrónica de [Cu(5-Cl-H₄salbu)].

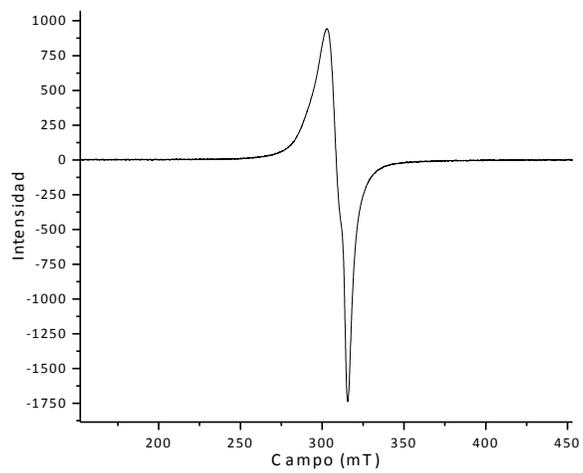


Figura IV.X. Espectro resonancia paramagnética electrónica de [Cu(5-NO₂-H₄salbu)].

Anexo V. Espectros de Resonancia Paramagnética Electrónica en Disolución y su Simulación Teórica

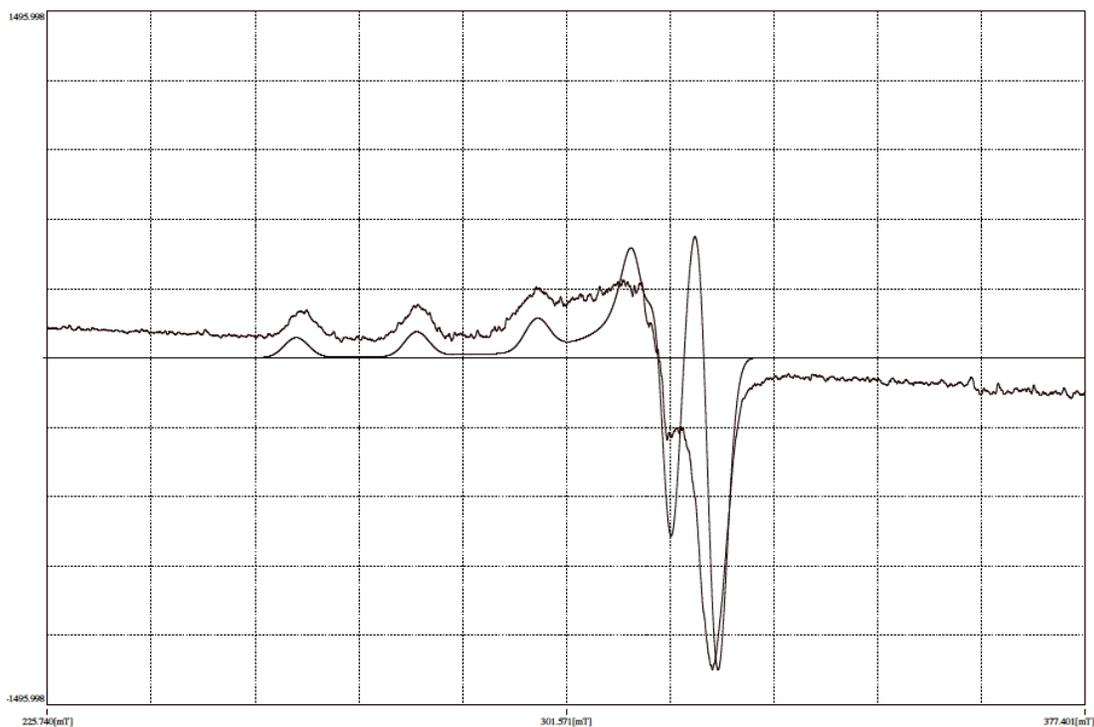


Figura V.I. Espectro resonancia paramagnética electrónica de $[\text{Cu}_2(5\text{-MeO-H}_2\text{salbu})_2]$ en DMSO.

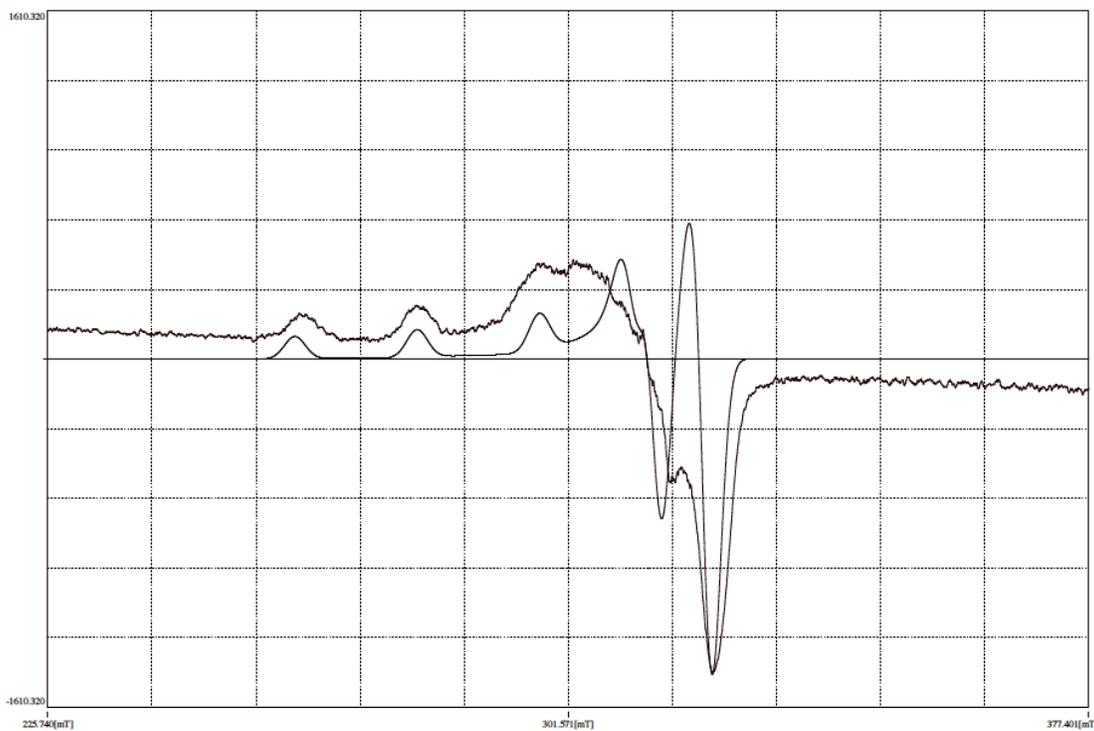


Figura V.II. Espectro resonancia paramagnética electrónica de $[\text{Cu}_2(5\text{-Me-H}_2\text{salbu})_2]$ en DMSO.

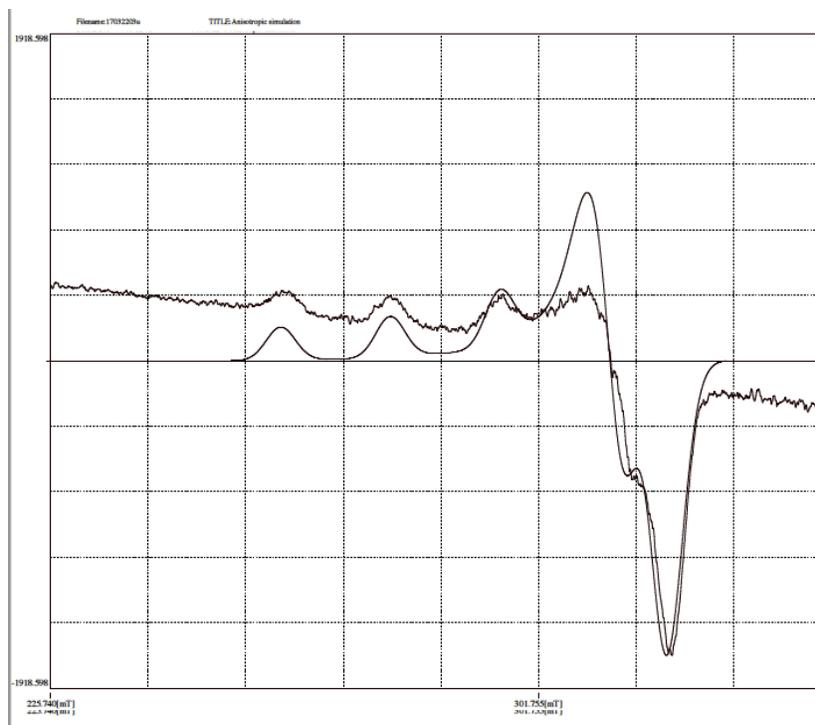


Figura V.III. Espectro resonancia paramagnética electrónica de $[Cu(H_2salbu)]$ en DMSO.

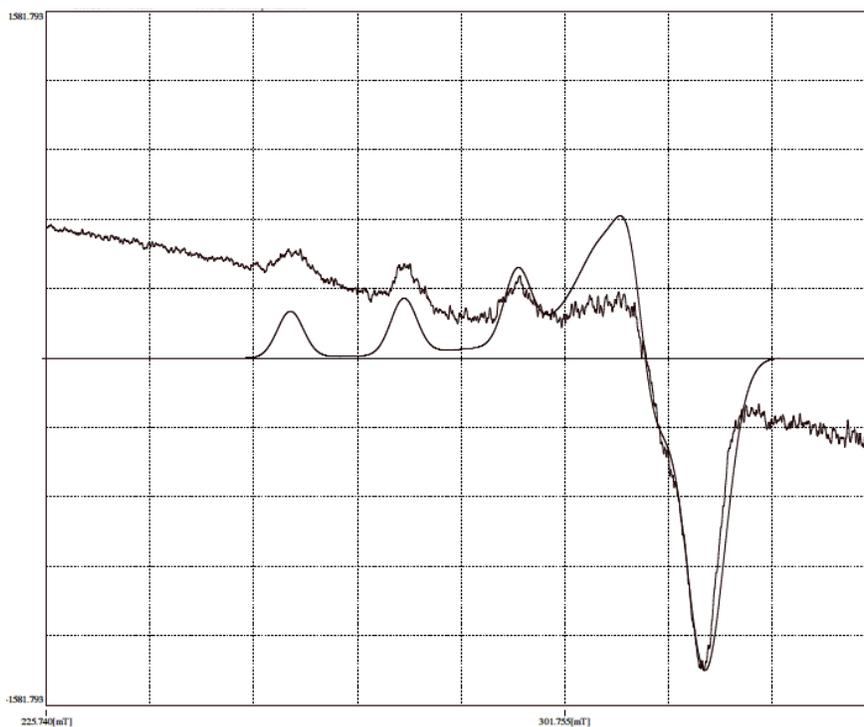


Figura V.VI. Espectro resonancia paramagnética electrónica de $[Cu(5-Cl-H_2salbu)]$ en DMSO.

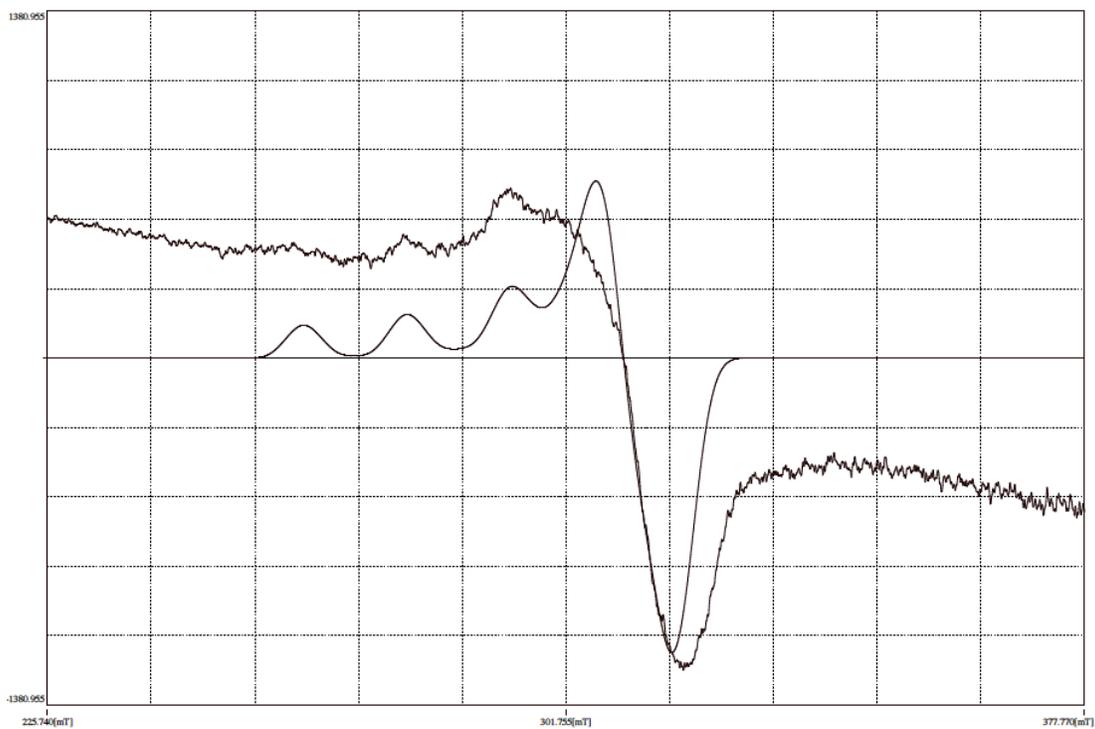


Figura V.V. Espectro resonancia paramagnética electrónica de [Cu(5-NO₂-H₂salbu)] en DMSO.

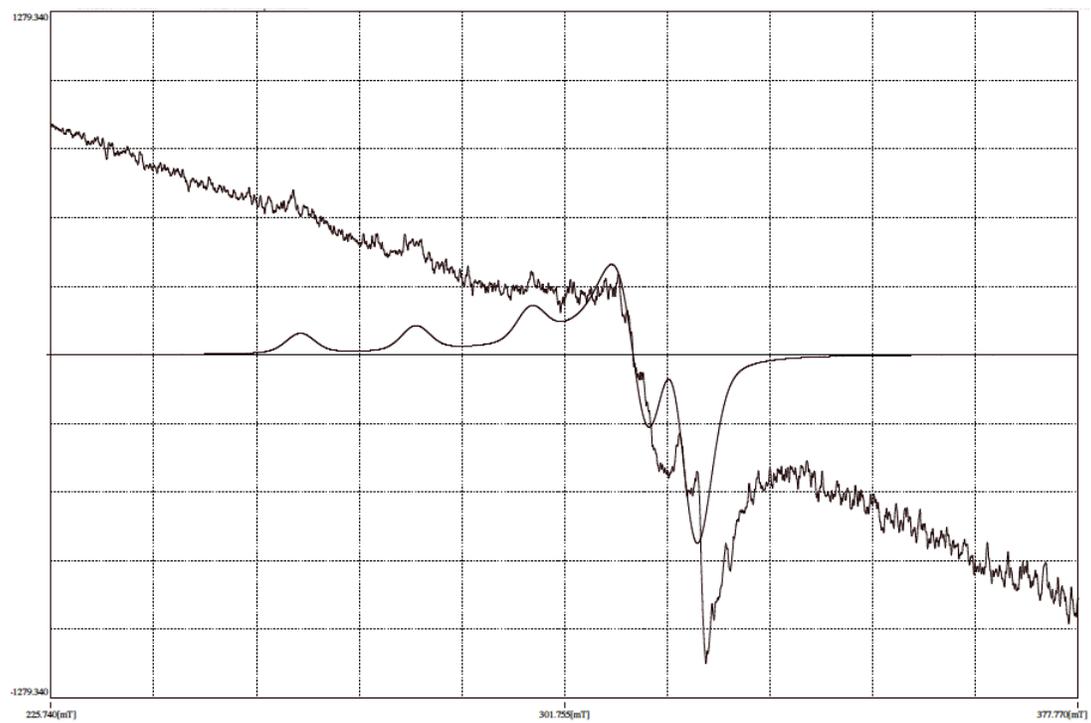


Figura V.VI. Espectro resonancia paramagnética electrónica de [Cu(5-MeO-H₄salbu)] en DMSO.

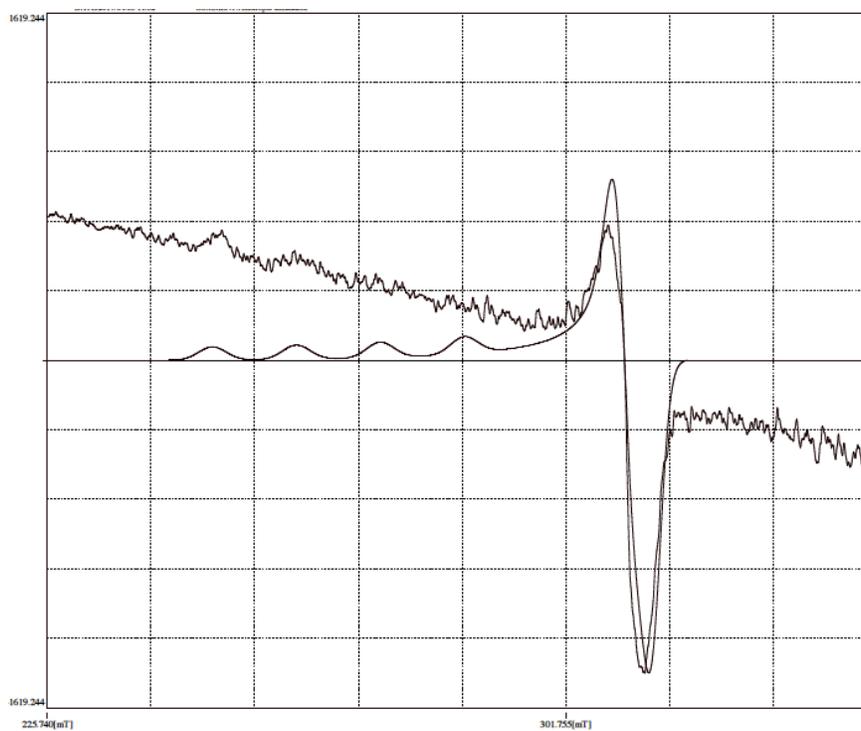


Figura V.VII. Espectro resonancia paramagnética electrónica de $[Cu(5-Me-H_4salbu)]$ en DMSO.

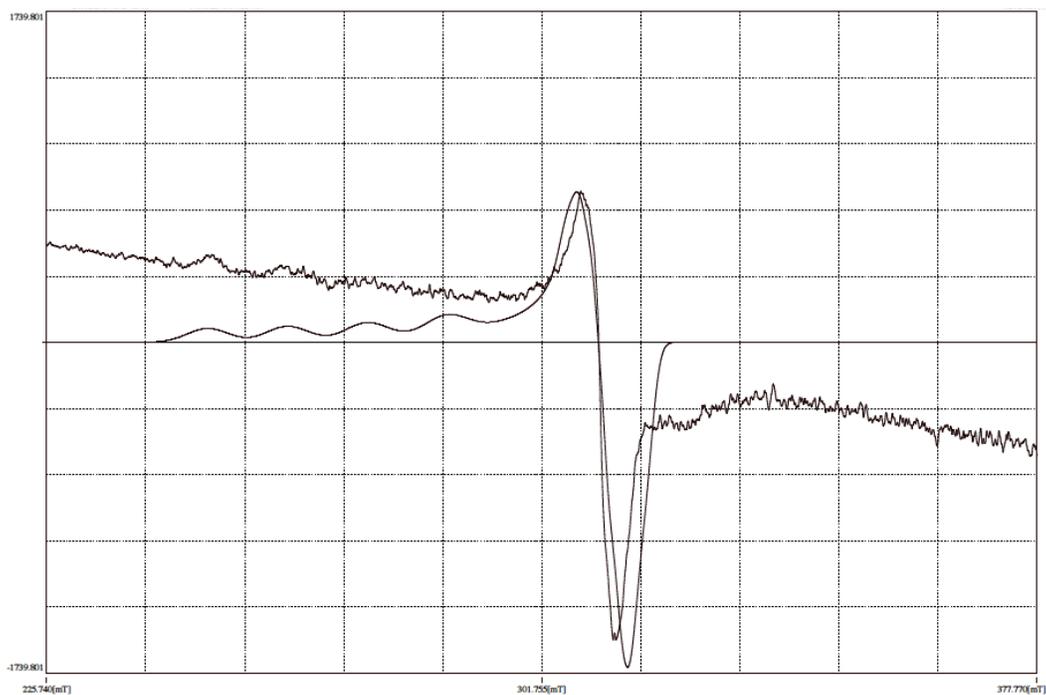


Figura V.VIII. Espectro resonancia paramagnética electrónica de $[Cu(H_4salbu)]$ en DMSO.

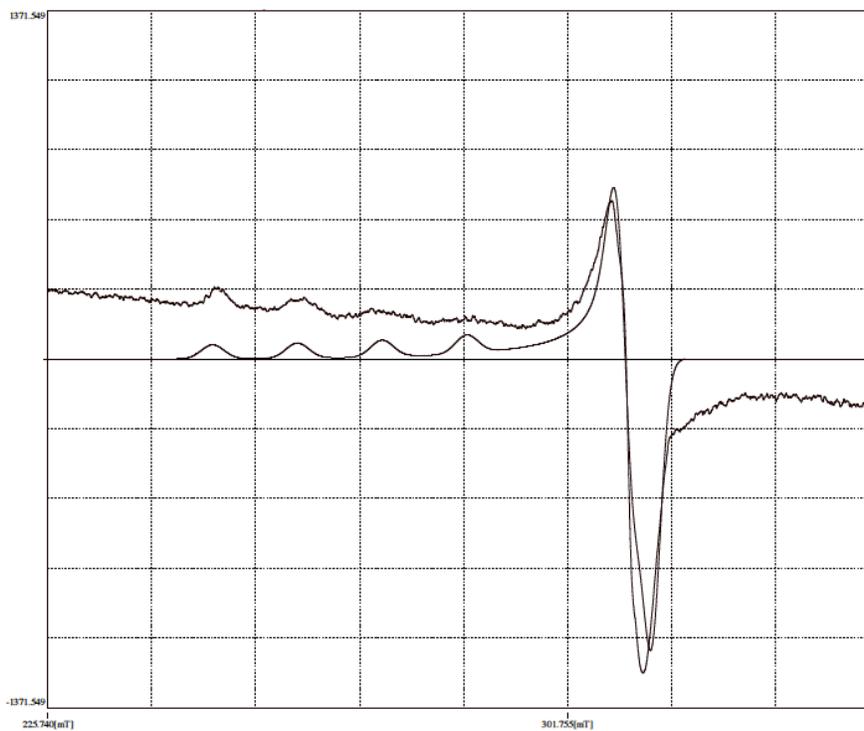


Figura V.IX. Espectro resonancia paramagnética electrónica de [Cu(5-Cl-H₄salbu)] en DMSO.

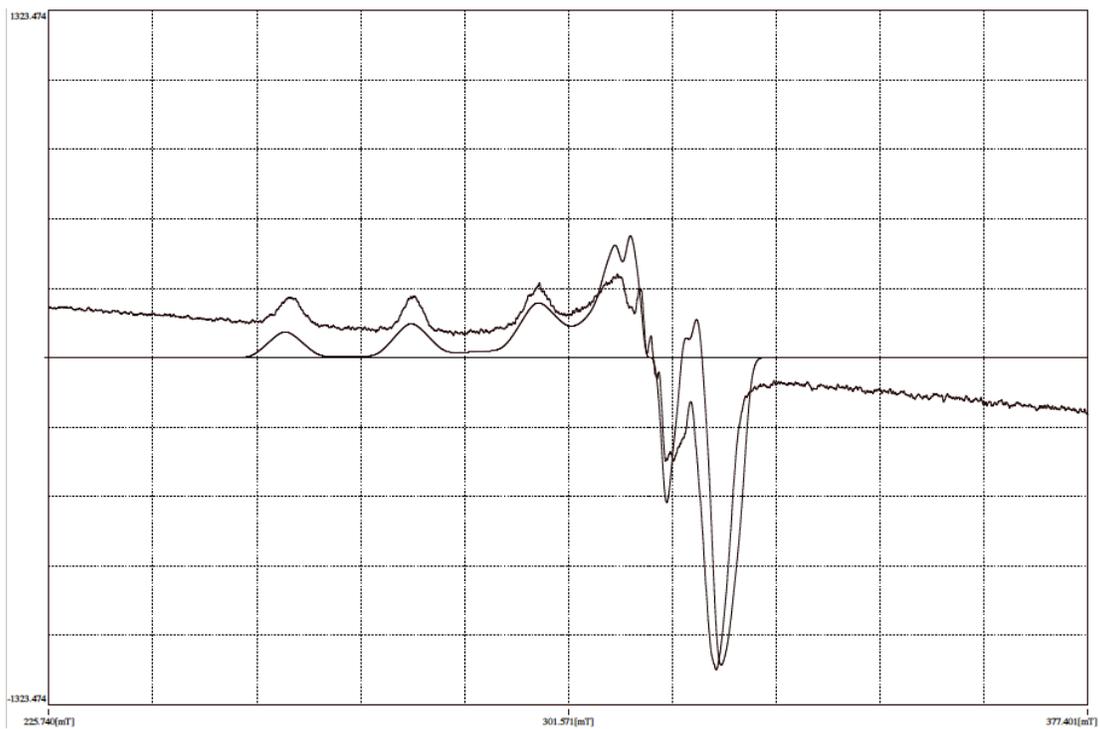


Figura V.X. Espectro resonancia paramagnética electrónica de [Cu(5-NO₂-H₄salbu)] en DMSO.

Anexo VI. Difracción de Rayos X

Bond precision: C-C = 0.0038 Å Wavelength=0.71073

Cell: a=11.0485(14) b=6.0802(8) c=13.970(2)
 alpha=90 beta=104.039(15) gamma=90

Temperature: 130 K

	Calculated	Reported
Volume	910.4(2)	910.4(2)
Space group	P 21	P 21
Hall group	P 2yb	P 2yb
Moiety formula	C20 H24 N2 O4	?
Sum formula	C20 H24 N2 O4	C20 H24 N2 O4
Mr	356.41	356.41
Dx, g cm ⁻³	1.300	1.300
Z	2	2
Mu (mm ⁻¹)	0.091	0.091
F000	380.0	380.0
F000'	380.18	
h,k,lmax	15,8,19	15,8,19
Nref	5164 [2811]	3625
Tmin,Tmax	0.974,0.987	0.970,0.987
Tmin'	0.955	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.970 Tmax=0.987
 AbsCorr = ANALYTICAL

Data completeness= 1.29/0.70 Theta(max)= 29.647

R(reflections)= 0.0456(3098) wR2(reflections)= 0.1137(3625)

S = 1.072 Npar= 243

Figura VI.I. Información cristalográfica de 5-MeO-H₂salbu.

Bond precision: C-C = 0.0059 Å Wavelength=0.71073

Cell: a=10.0823(9) b=14.3165(9) c=26.3805(17)
 alpha=90 beta=97.590(7) gamma=90

Temperature: 130 K

	Calculated	Reported
Volume	3774.5(5)	3774.5(5)
Space group	P 21	P 21
Hall group	P 2yb	P 2yb
Moiety formula	C40 H44 Cu2 N4 O8	?
Sum formula	C40 H44 Cu2 N4 O8	C80 H88 Cu4 N8 O16
Mr	835.89	1671.74
Dx, g cm ⁻³	1.471	1.471
Z	4	2
Mu (mm ⁻¹)	1.185	1.185
F000	1736.0	1736.0
F000'	1739.20	
h,k,lmax	14,20,37	14,19,37
Nref	22098 [11461]	15478
Tmin,Tmax	0.688,0.798	0.704,0.826
Tmin'	0.639	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.704 Tmax=0.826
 AbsCorr = ANALYTICAL

Data completeness= 1.35/0.70 Theta(max)= 30.039

R(reflections)= 0.0367(14002) wR2(reflections)= 0.0779(15478)

S = 1.033 Npar= 982

Figura VI.II. Información cristalográfica de [Cu₂(5-MeO-H₂salbu)₂].

Anexo VII. Espectro de Masas

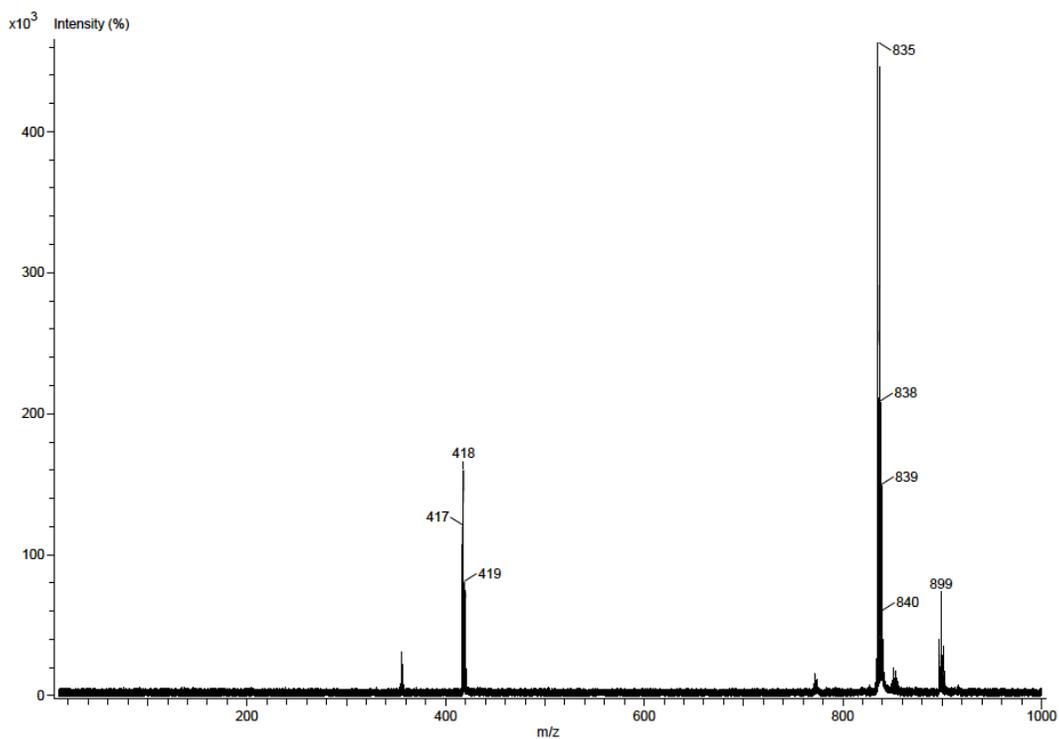


Figura VII.I. Espectro de masas de $[\text{Cu}_2(5\text{-MeO-H}_2\text{salbu)}_2]$.

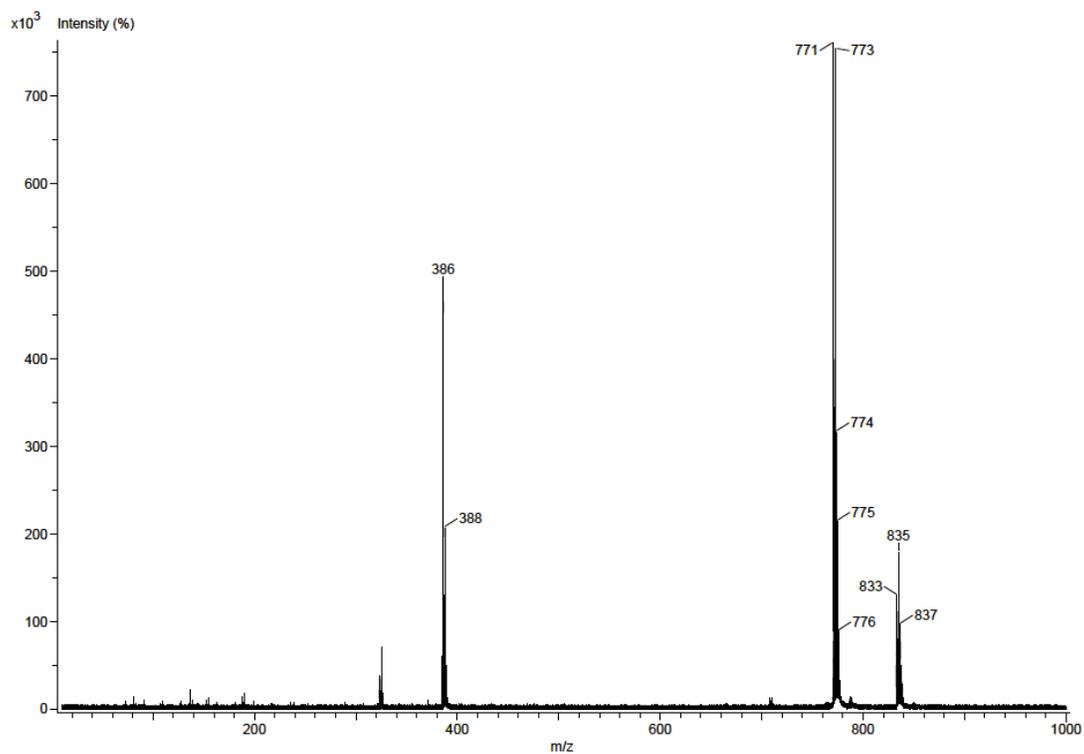


Figura VII.II. Espectro de masas de $[\text{Cu}_2(5\text{-Me-H}_2\text{salbu)}_2]$.

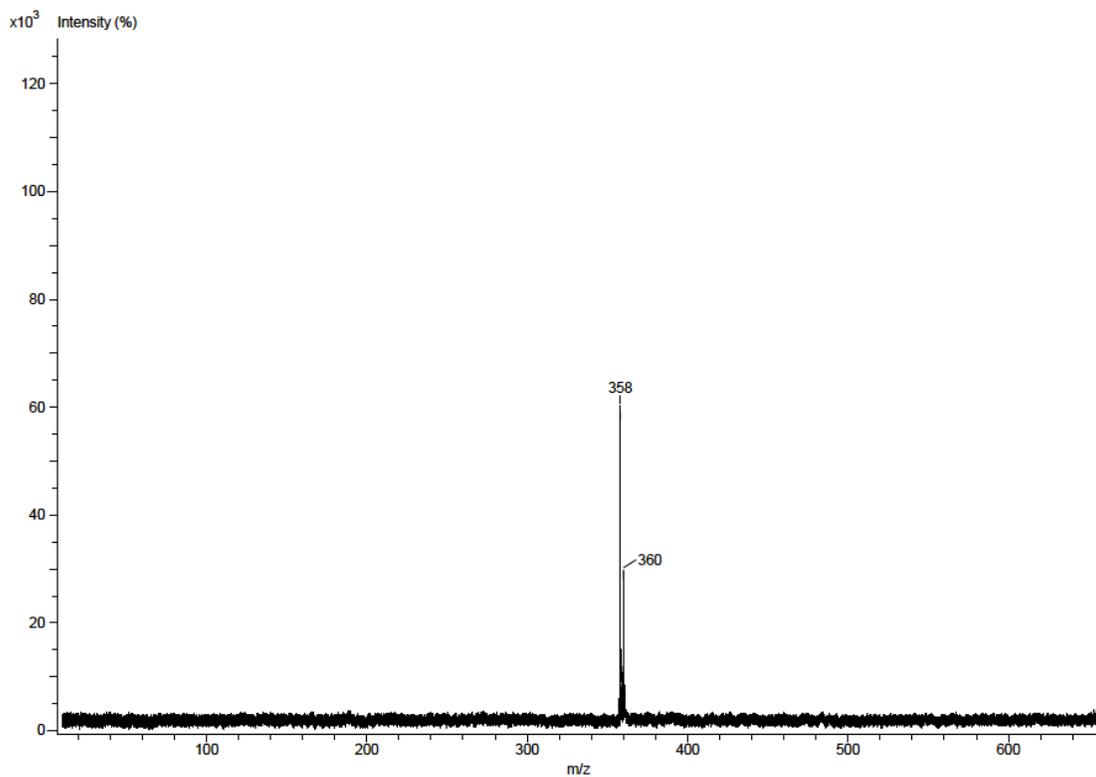


Figura VII.III. Espectro de masas de [Cu(H₂salbu)].

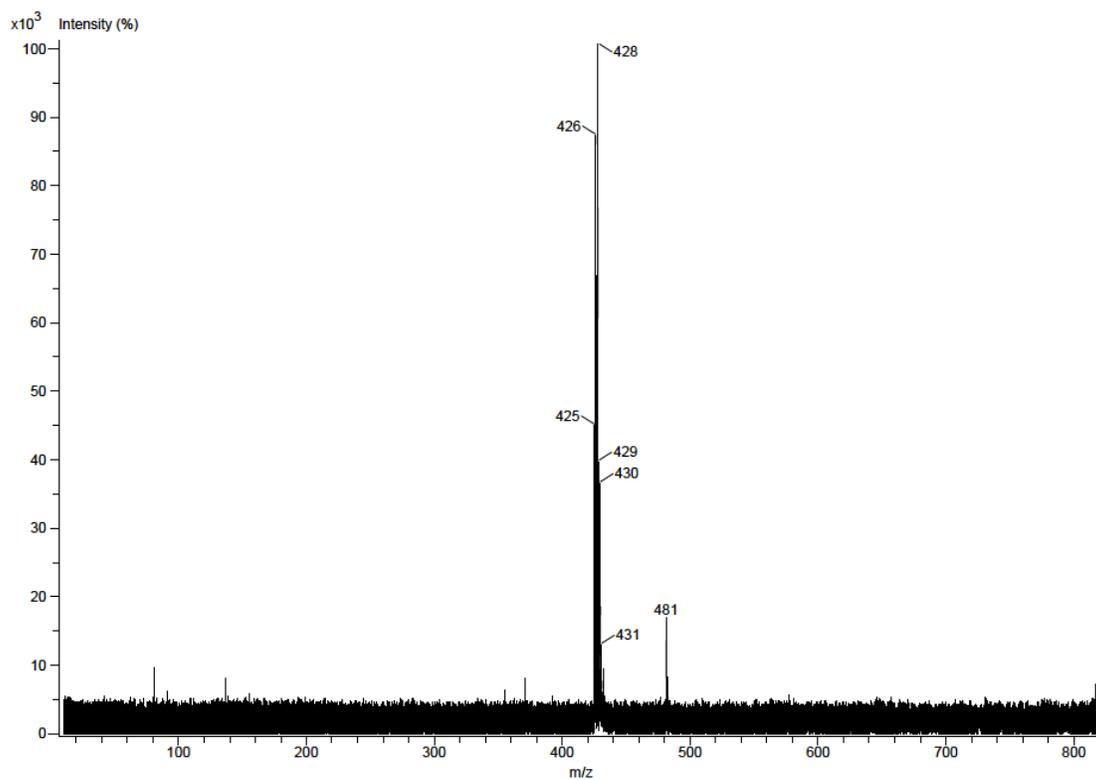


Figura VII.IV. Espectro de masas de [Cu(5-Cl-H₂salbu)].

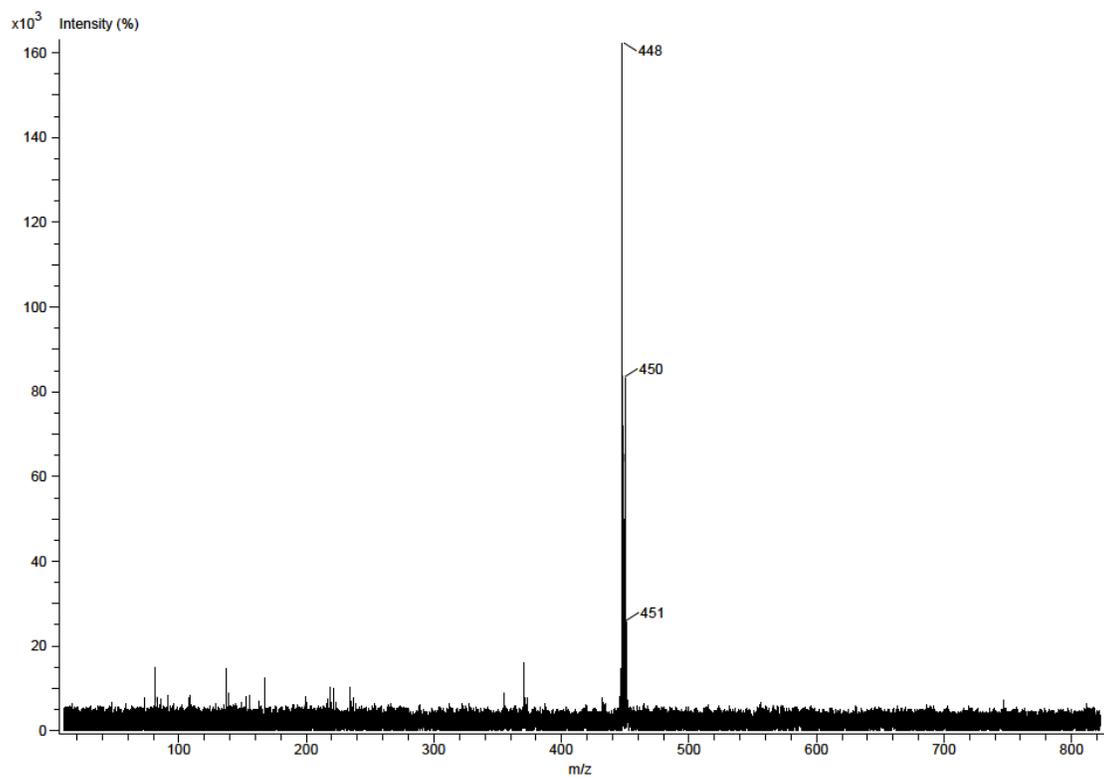


Figura VII.V. Espectro de masas de [Cu(5-NO₂-H₂salbu)].

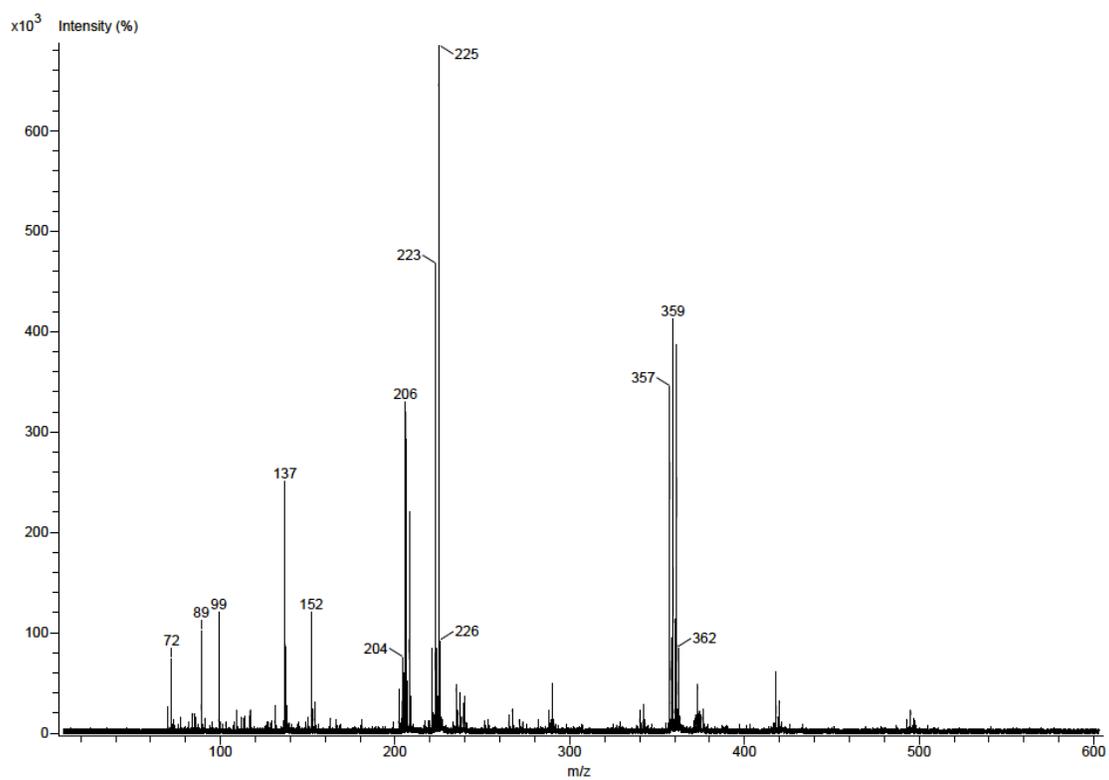


Figura VII.VI. Espectro de masas de [Cu(5-MeO-H₄salbu)].

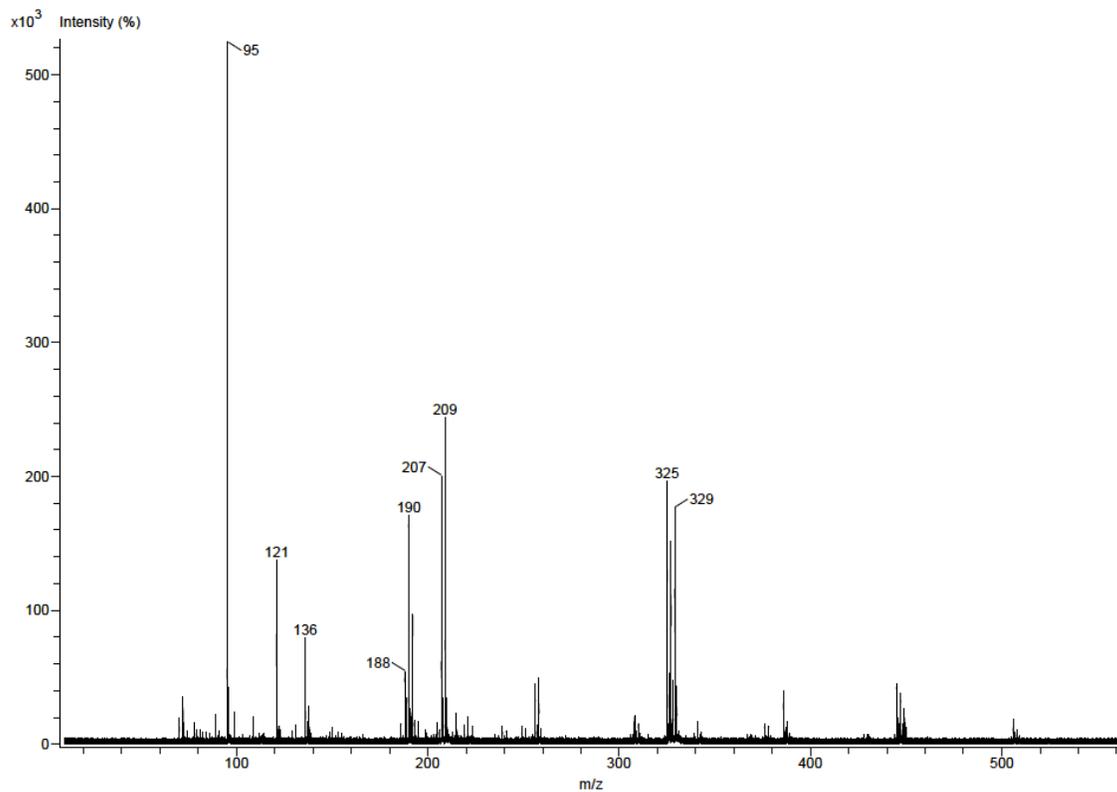


Figura VII.VII. Espectro de masas de [Cu(5-Me-H₄salbu)].

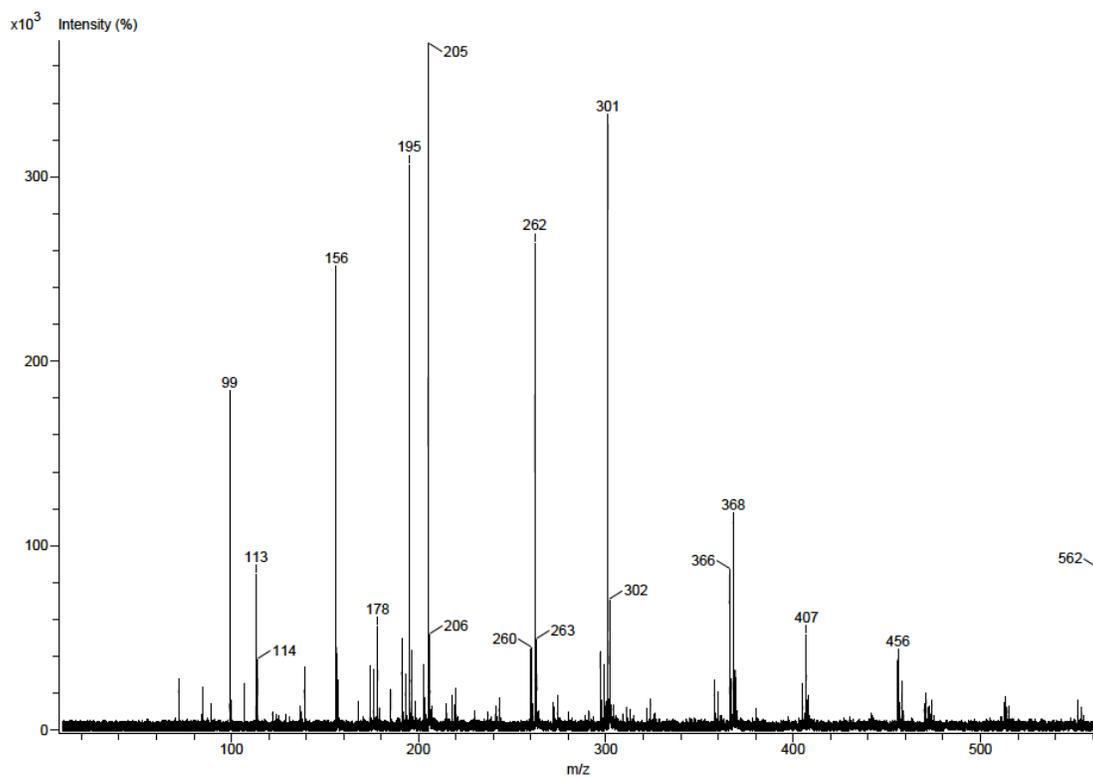


Figura VII.VIII. Espectro de masas de [Cu(H₄salbu)].

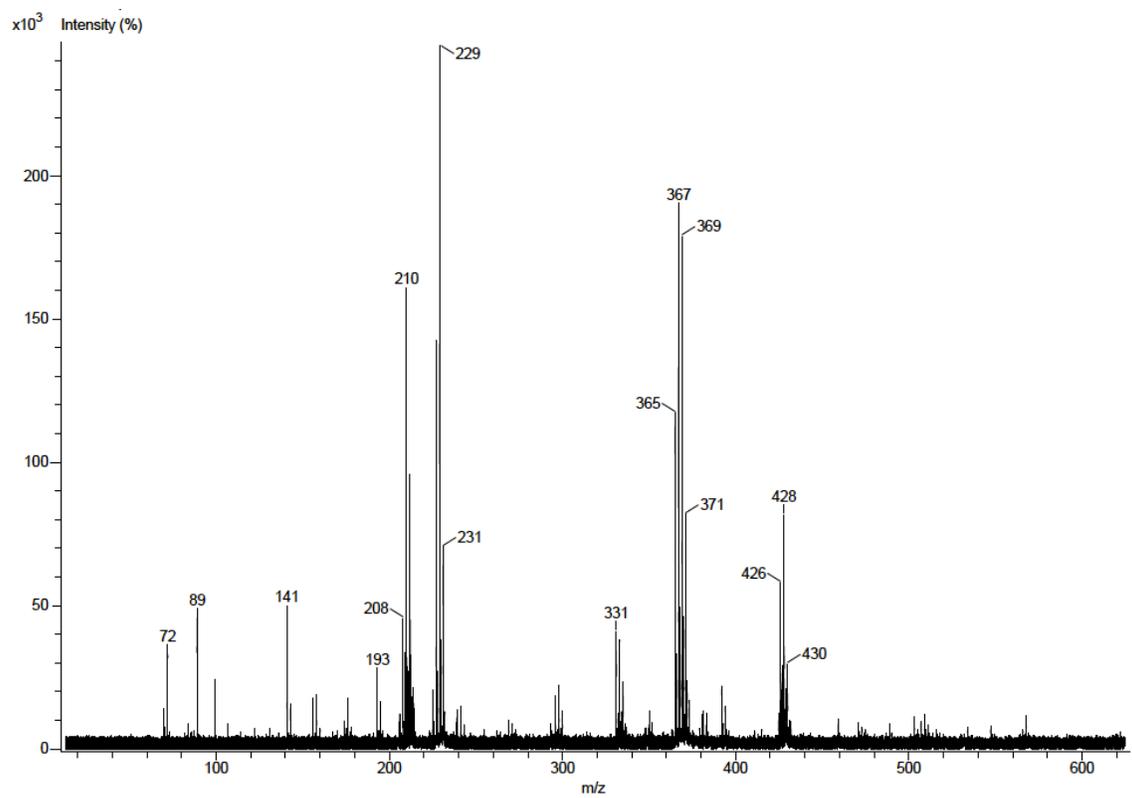


Figura VII.IX. Espectro de masas de [Cu(5-Cl-H₄salbu)].

Anexo VIII. Voltamperometría Cíclica

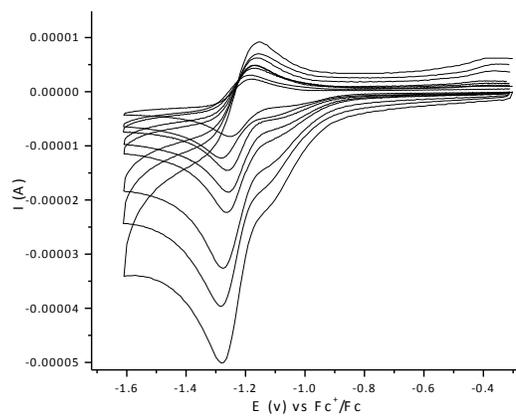


Figura VIII.I. Voltamperograma de [Cu₂(5-MeO-H₂salbu)₂] en DMSO.

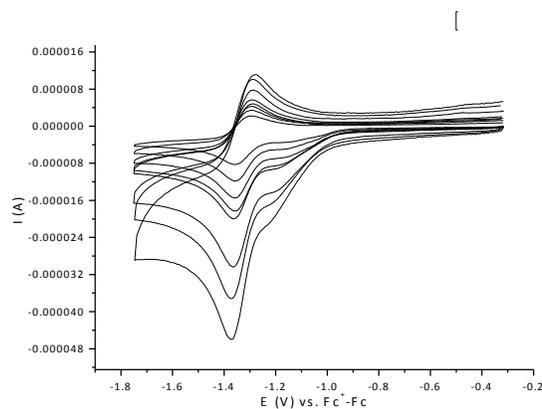


Figura VIII.II. Voltamperograma de [Cu₂(5-Me-H₂salbu)₂] en DMSO.

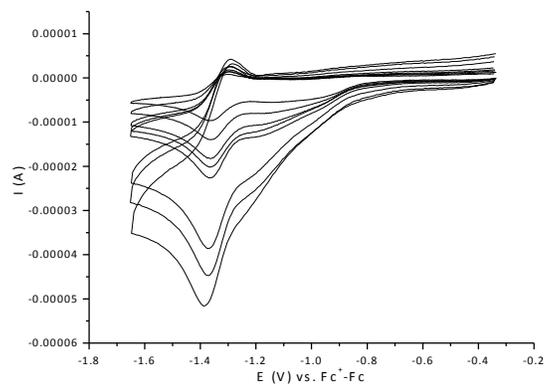


Figura VIII.III. Voltamperograma de [Cu(H₂salbu)] en DMSO.

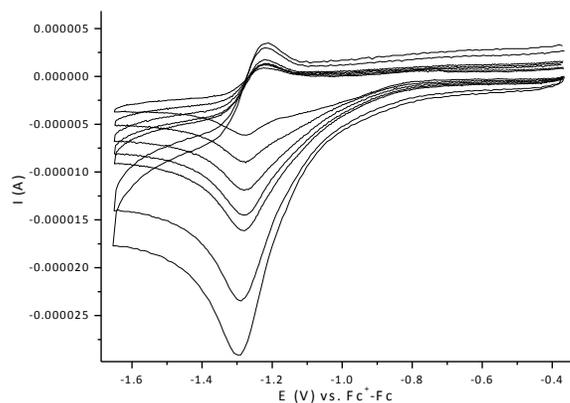


Figura VIII.IV. Voltamperograma de [Cu(5-Cl-H₂salbu)] en DMSO.

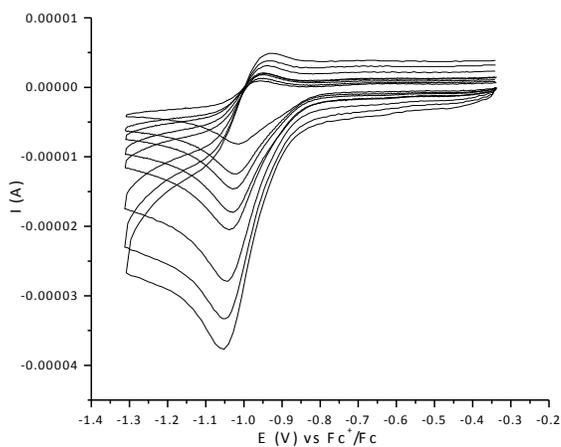


Figura VIII.V. Voltamperograma de [Cu(5-NO₂-H₂salbu)] en DMSO.

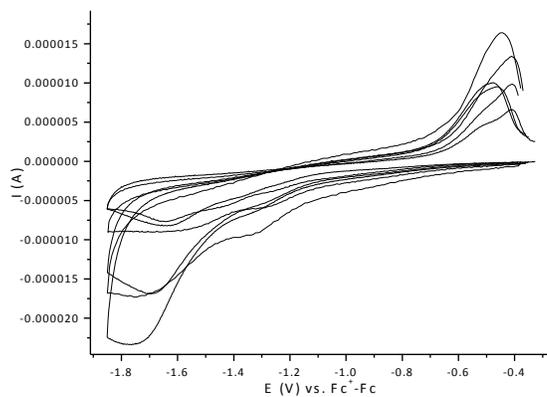


Figura VIII.VI. Voltamperograma de [Cu(5-MeO-H₄salbu)] en DMSO.

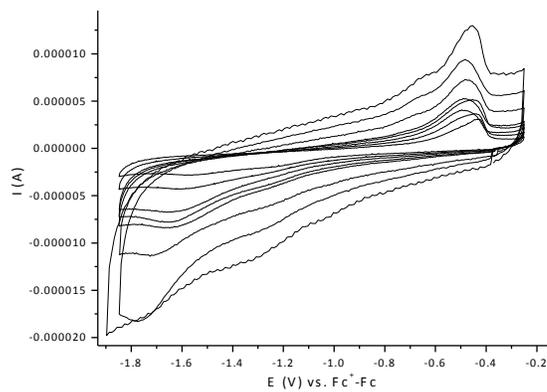


Figura VIII.VII. Voltamperograma de [Cu(5-Me-H₄salbu)] en DMSO.

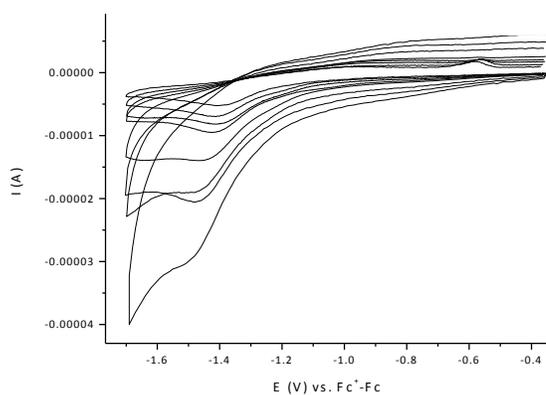


Figura VIII.VIII. Voltamperograma de [Cu(H₄salbu)] en DMSO.

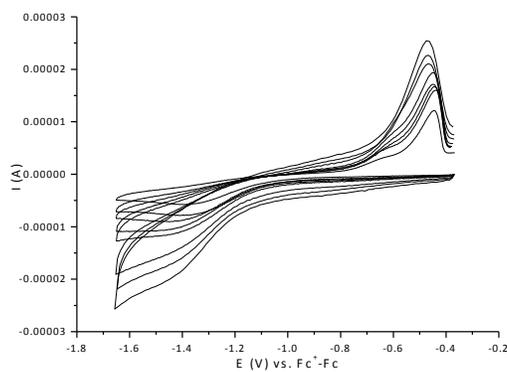


Figura VIII.XI. Voltamperograma de [Cu(5-Cl-H₄salbu)] en DMSO.

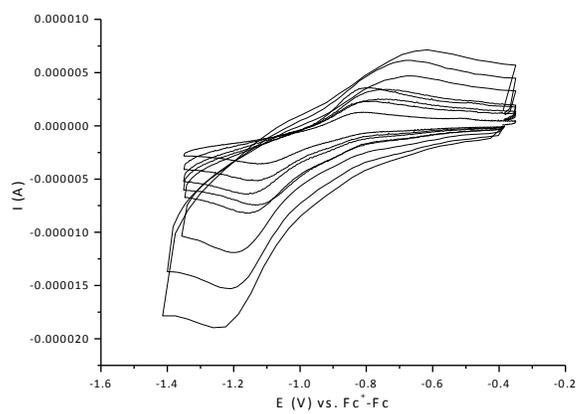


Figura VIII.X. Voltamperograma de [Cu(5-NO₂-H₄salbu)] en DMSO.