



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“OBTENCIÓN DEL LIGANTE 2,9-DIFORMIL-1,10-FENANTROLINA Y SUS COMPUESTOS DE  
COORDINACIÓN CON METALES ESENCIALES DE LA PRIMERA SERIE DE TRANSICIÓN ( $d^7$ - $d^{10}$ )”

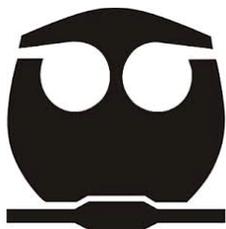
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA

LUIS ENRIQUE RAMOS GUTIÉRREZ



CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO 2018



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:**           **Profesor: Lena Ruiz Azuara**
- VOCAL:**                   **Profesor: Silvia Elena Castillo Blum**
- SECRETARIO:**           **Profesor: Luis Fernando Olguín Contreras**
- 1er. SUPLENTE:**       **Profesor: Paulino Guillermo Zerón Espinosa**
- 2° SUPLENTE:**         **Profesor: Luis Felipe Hernández Ayala**

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

LABORATORIO DE QUÍMICA INORGÁNICA MEDICINAL (210). DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA Y NUCLEAR, EDIFICIO B, FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

**ASESOR DEL TEMA:**

**DRA. LENA RUIZ AZUARA**

**SUSTENTANTE:**

**LUIS ENRIQUE RAMOS GUTIÉRREZ**

## Índice

<b>Resumen</b> .....	<b>1</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>3</b>
Química bioinorgánica .....	<b>3</b>
Metalofármacos .....	<b>7</b>
Uso de metalofármacos en el tratamiento de enfermedades .....	<b>8</b>
<b>Justificación</b> .....	<b>10</b>
<b>Hipótesis</b> .....	<b>13</b>
<b>Objetivo general</b> .....	<b>13</b>
Objetivos particulares .....	<b>13</b>
<b>Parte Experimental</b> .....	<b>14</b>
Caracterización .....	<b>14</b>
Análisis elemental .....	<b>14</b>
Conductividad .....	<b>14</b>
Momento magnético .....	<b>14</b>
Espectroscopía de Infrarrojo (IR) .....	<b>14</b>
Espectroscopía UV-Visible .....	<b>15</b>
Espectrometría de masas .....	<b>15</b>
Resonancia Magnética Nuclear (RMN) .....	<b>15</b>
Resonancia Paramagnética Electrónica (RPE) .....	<b>15</b>
Pruebas biológicas .....	<b>16</b>
Pruebas en <i>E.coli</i> .....	<b>16</b>
Preparación de medio LB .....	<b>16</b>
Preparación del cultivo .....	<b>16</b>

Pruebas con los compuestos .....	16
<b>Reactivos .....</b>	<b>17</b>
<b>Síntesis .....</b>	<b>17</b>
Obtención del dialdehído de la neocuproína [2,9-diformil-1,10-fenantrolina (neodial)] .....	17
Obtención de los compuestos de coordinación [M(neodial)] .....	19
<b>Resultados y discusión .....</b>	<b>20</b>
Caracterización del ligante 2,9-diformil-1,10-fenantrolina .....	20
Análisis elemental .....	20
Espectroscopía de IR .....	21
Espectroscopía UV-Vis .....	21
Espectrometría de masas .....	23
Resonancia magnética nuclear .....	25
<sup>1</sup> H RMN .....	25
<sup>13</sup> C RMN .....	27
Caracterización de los compuestos de coordinación .....	29
Análisis elemental .....	29
Conductividad .....	30
Espectroscopía de IR .....	31
Suceptibilidad magnética .....	33
Espectroscopía de UV-visible .....	36
Espectroscopía de UV-vis del compuesto de coordinación con cobalto, Co(neodial) .....	36
Espectroscopía de UV-vis del compuesto de coordinación con níquel, Ni(neodial) .....	38
Espectroscopía de UV-vis del compuesto de coordinación con cobre, Cu(neodial) .....	39

Espectroscopía de UV-vis del compuesto de coordinación con zinc, Zn(neodial) .....	41
Resonancia magnética nuclear del compuesto de coordinación con zinc, Zn(neodial) .....	42
<sup>1</sup> H RMN .....	42
<sup>13</sup> C RMN .....	44
Resonancia Paramagnética Electrónica del compuesto de coordinación con cobre, Cu(neodial) .....	46
Pruebas Biológicas .....	47
<b>Conclusiones</b> .....	<b>48</b>
<b>Bibliografía</b> .....	<b>51</b>
<b>Anexos</b> .....	<b>56</b>
Espectros de FTIR .....	56
Espectro FTIR de la materia prima neocuproína .....	56
Espectro FTIR del ligante neodial .....	56
Espectro FTIR del compuesto Co(neodial) .....	56
Espectro FTIR del compuesto Ni(neodial) .....	57
Espectro FTIR del compuesto Cu(neodial) .....	57
Espectro FTIR del compuesto Zn(neodial) .....	57
Recopilación de los datos obtenidos de los espectros de UV-visible .....	58
Espectros obtenidos de las mediciones de Resonancia Magnética Nuclear .....	58
Espectro HSQC del ligante (neodial) .....	58
Espectro HSQC del compuesto Zn(neodial) .....	59

## Resumen

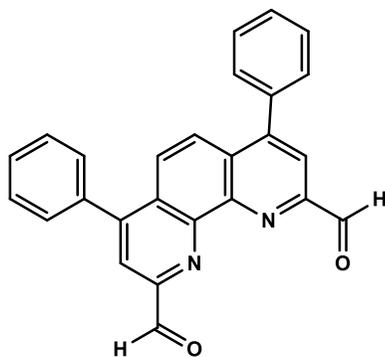
La química bioinorgánica se encarga de estudiar todos los procesos biológicos en los que están involucrados los metales y dentro de esta ciencia, una de las áreas más estudiadas al momento es la química inorgánica medicinal.

Actualmente, el diseño, la síntesis, caracterización y la evaluación de compuestos de coordinación en el tratamiento de varias enfermedades<sup>1,2,3,4</sup> como el cáncer y las relacionadas con parásitos, diabetes, etc. han mostrado cierta efectividad y una de las más recientes consideraciones en el diseño de estos compuestos para ser empleados en quimioterapia es el uso de metales esenciales como parte funcional de la molécula con motivo de disminuir los efectos adversos provocados en el paciente, ya que estos metales pueden ser metabolizados y eliminados con una menor toxicidad, considerándose a la gran mayoría de los metales de la primera serie de transición como candidatos que cumplen con esas características.

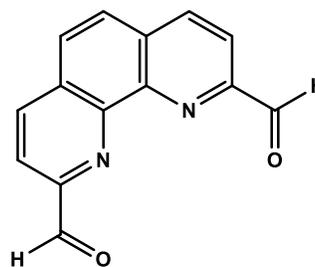
En particular, la interacción de compuestos de coordinación con ácidos nucleicos, que son unos de los principales blancos moleculares en este tipo de tratamientos, se ve favorecida con la inclusión de sistemas aromáticos tales como bipyridinas o fenantrolinas en la esfera de coordinación de los iones metálicos puesto que tienen la capacidad de interactuar con el ADN de manera intercalada.<sup>5</sup>

De acuerdo con esta información, toma relevancia el uso de compuestos de coordinación de metales esenciales con un ligante derivado de la 1,10-fenantrolina(fen), ya que además de tener las características antes mencionadas, con este tipo de ligantes se favorece un arreglo *cis* en torno a la esfera de coordinación del metal, permitiendo la posible coordinación de otros ligantes y que el metal pueda adoptar diferentes estructuras tridimensionales, lo cual hace que este tipo de compuestos sean bastante versátiles.

Tomando como referencia el trabajo realizado por Arturo Verduzco<sup>6</sup> con compuestos de coordinación análogos derivados de la 4,7-difenil, 1,10-fenantrolina, utilizando el ligante 2,9-diformil-4,7-difenil-1,10-fenantrolina ( $\phi_2$ dial), se planteó el estudio de compuestos que tuvieran en su estructura al ligante 2,9-diformil-1,10-fenantrolina (neodial) para analizar la forma en que afecta la ausencia de los grupos fenilo en la actividad biológica de estos compuestos.



2,9-diformil-4,7-difenil-1,10-fenantrolina ( $\phi_2$ dial)



2,9-diformil-1,10-fenantrolina (neodial)

En este trabajo, se realizó la síntesis del ligante neodial (2,9-diformil-1,10-fenantrolina) a partir de la neocuproína (2,9-dimetil-1,10-fenantrolina) mediante una modificación a la metodología informada por Chandler<sup>7</sup>. Se sintetizaron también los compuestos de coordinación del ligante neodial con metales de la primera serie de transición, del  $\text{Co}^{2+}$  al  $\text{Zn}^{2+}$ , realizando la caracterización de cada compuesto a través de diversas técnicas analíticas y espectroscópicas evidenciando su posible estructura química.

Tanto el ligante como los compuestos de coordinación fueron probados en la inhibición del crecimiento celular de *Escherichia coli* para determinar su efectividad referenciándolos a la actividad que presentaron los compuestos con grupos fenilo en su estructura<sup>6</sup> y se encontró que los compuestos carentes de fenilos tienen una menor actividad biológica.

## Introducción

### Química bioinorgánica

La química bioinorgánica ha sido de gran importancia para entender aspectos de diferentes procesos biológicos donde participan iones metálicos como parte de los grupos prostéticos de proteínas y enzimas, y el impacto de éstos en el medio ambiente, la toxicología, la farmacología y la medicina.

La química bioinorgánica se define como “la ciencia que trata el estudio de la reactividad química de los elementos y compuestos inorgánicos en los sistemas vivos”.<sup>8</sup> Esta ciencia se ha enfocado principalmente en estudiar el tipo de ambiente de coordinación que pueden llegar a adoptar los metales en las proteínas, así como la manera en la cual los iones metálicos entran al organismo, y cómo es que éste los integra para formar metaloenzimas, y finalmente busca utilizar los metales con una aplicación en la medicina.<sup>9</sup>

Once elementos (oxígeno, carbono, hidrógeno, nitrógeno, calcio, fósforo, potasio, azufre, sodio, magnesio y cloro) ocupan el 99.9% de la composición química del cuerpo humano; el porcentaje restante lo ocupan entre 10 y 15 elementos, denominados como metales esenciales y elementos vestigiales o traza, que son adquiridos mediante la alimentación y son indispensables para la vida humana, animal y vegetal.<sup>10</sup>

H																				He
Li	Be											B	C	N	O	F				Ne
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl				Ar
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br				Kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I				Xe
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At				Rn
Fr	Ra	Ac																		

Elemento mayoritario      Elemento traza      Esencialidad discutida

Figura 1. Tabla periódica de los bioelementos.

Es posible enumerar diversos ejemplos en los que se involucra la química bioinorgánica, tales como la transferencia de oxígeno, la detoxificación de radicales libres, o el uso de compuestos inorgánicos como agentes terapéuticos contra diversas enfermedades. La mayoría de estos procesos están determinados por la presencia de metales esenciales en los seres vivos.<sup>11</sup>

Diversos compuestos inorgánicos se han utilizado de manera efectiva en el tratamiento y diagnóstico de enfermedades. Por ejemplo, el tartrato de antimonio y potasio (tartrato emético) es utilizado en el tratamiento contra la leishmaniasis.<sup>12</sup> Otro ejemplo es el cobre, que es empleado en medicamentos para tratar la artritis. Sin embargo, todos estos compuestos pueden llegar a ser bastante tóxicos, dependiendo de la dosis en la cual se suministren. No obstante, en concentraciones bajas, pueden llegar a ser benéficos para la salud e incluso pueden llegar a ser utilizados como terapéuticos.

Algunos de los elementos que en exceso pueden llegar a ser mortales o causar enfermedades crónicas, se encuentran a nivel de vestigios dentro de los organismos vivos, como por ejemplo en el cofactor de molibdeno (MoCo), necesario para la actividad de algunas enzimas tales como la sulfito oxidasa, la xantina oxidoreductasa, y la nitrato reductasa.<sup>13,14</sup> (figura 2).

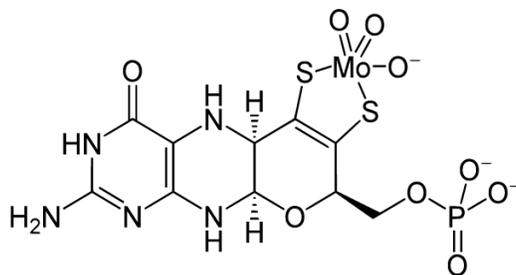


Figura 2. Estructura del cofactor de molibdeno (MoCo).

En la figura 3 se muestra el diagrama de Bertrand<sup>15</sup>, que representa la clasificación de los elementos según la relación dosis contra efecto fisiológico en el organismo.

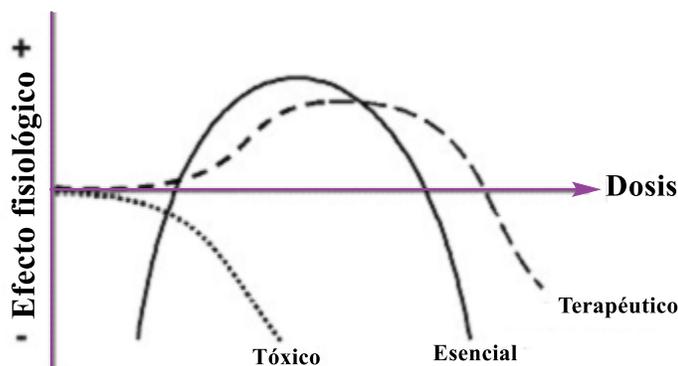


Figura 3: Diagrama de Bertrand<sup>15</sup>

Como es posible observar en la figura anterior, existe un intervalo de dosis en el cual los metales esenciales tienen un efecto positivo y después de ese intervalo se observa una caída del efecto hacia valores negativos sobre el estado fisiológico. Lo mismo ocurre con los terapéuticos, que a dosis muy altas empiezan a presentar efectos fisiológicos negativos.

Un elemento esencial es aquel que es indispensable para que se dé un correcto funcionamiento en el metabolismo de los organismos vivos.

La otra clasificación de elementos son los tóxicos, denominados así puesto que pueden alterar de manera seria el metabolismo de los organismos, generando intoxicación aguda e incluso crónica. La química bioinorgánica medicinal también se ha encargado de estudiar el posible mecanismo por el cual este tipo de elementos afectan al organismo, y en base a esto desarrollar posibles fármacos. Sin embargo, cabe recalcar que todos los elementos pueden llegar a ser tóxicos a concentraciones altas, tal como se mencionó con anterioridad.

Por último, los elementos terapéuticos son aquellos que muestran actividad en el tratamiento o en el diagnóstico para ciertas enfermedades por lo que son de gran interés farmacológico.

Los elementos metálicos implicados en las funciones biológicas han llamado mucho la atención generando mucha investigación al respecto.<sup>16</sup> Sin embargo, los iones metálicos a nivel vestigial no funcionan solos, sino que dependen de un entorno de coordinación. Un compuesto de coordinación está conformado por dos partes; en primera instancia, el ion metálico actúa como un ácido de Lewis, y por otra parte el ligante cumple la función de una base de Lewis, la cual debe tener pares de electrones libres para poder formar el enlace de coordinación<sup>17</sup>.

Los metales son bastante versátiles al adoptar un gran número de estructuras tridimensionales dependiendo de su número de coordinación<sup>17</sup>. Debido a esta capacidad de adoptar diferentes estructuras geométricas, así como la modulación de sus propiedades fisicoquímicas a través de los ligantes, los compuestos de coordinación tienen un gran número de funciones en el organismo. Por ejemplo, existen compuestos de coordinación que pueden llegar a tener funciones ya sea como enzimas (metaloenzimas) o como proteínas (metaloproteínas)<sup>8</sup>.

Debido a estas propiedades y a que pueden participar en reacciones redox e incluso de sustitución, se abre un gran campo de estudio en el diseño de fármacos que tengan la capacidad de interactuar con diferentes blancos moleculares, como proteínas o ácidos nucleicos<sup>18</sup>.

La búsqueda de blancos moleculares específicos para cada una de las enfermedades hace que el desarrollo de compuestos para su tratamiento no sea tarea fácil.

Esto ha llevado a muchos grupos de investigación a tratar de encontrar blancos moleculares que sean compartidos y aprovechar la investigación preclínica realizada para diversos compuestos en el tratamiento de una enfermedad en particular para poder aplicarlos en el tratamiento de aquellas enfermedades que compartan el blanco terapéutico<sup>19</sup>.

## Metalofármacos

Dentro del área de la química inorgánica medicinal se han utilizado diversos metales para tratar padecimientos y como agentes diagnósticos. Por ejemplo, metales como el arsénico, utilizado por Paul Ehrlich en 1910 para el tratamiento contra la sífilis (Arsfenamina)<sup>20</sup>, sales de bismuto usadas para terapia contra padecimientos gástricos (Subsalicilato de bismuto)<sup>21</sup>, compuestos coordinados de oro para el tratamiento contra la artritis (Auranofina)<sup>22</sup>, compuestos de vanadio y gadolinio usados en el diagnóstico a través de la imagenología o quizá el más importante de los ejemplos; el uso de cis-platino (cis-diaminodicloroplatino(II)) en el tratamiento de diversos tipos de cáncer.<sup>23, 24</sup>

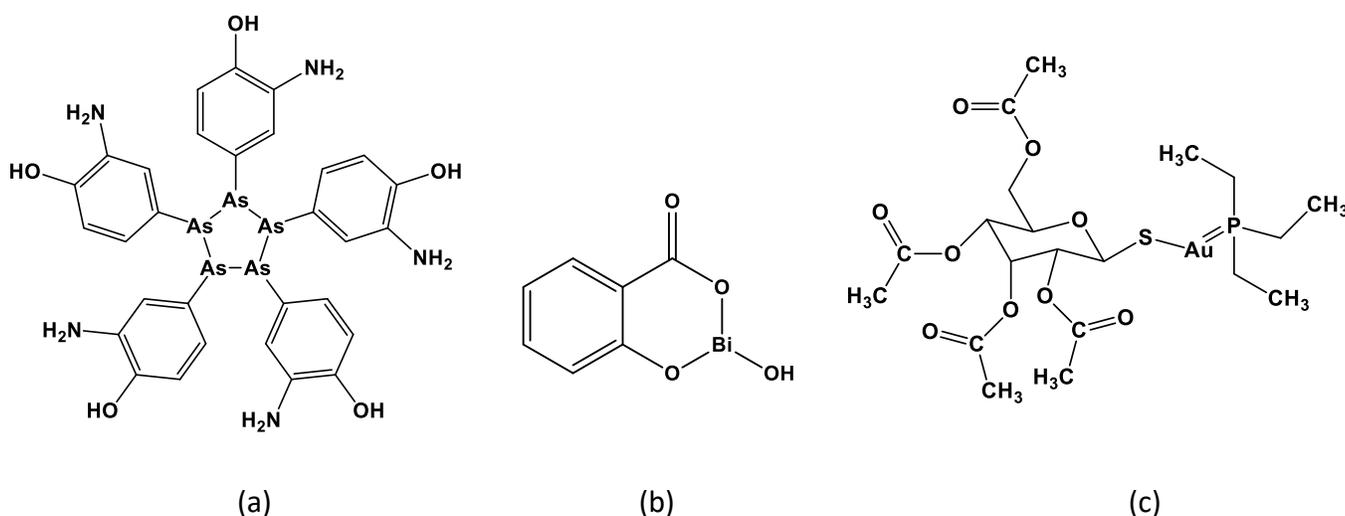


Figura 4: Ejemplos de compuestos con centros metálicos utilizados con fines terapéuticos;  
a) arsfenamina, b) subsalicilato de bismuto c) Auranofina.

Históricamente, los metales han sido utilizados dentro del ámbito de la medicina únicamente de forma empírica.

Con el paso del tiempo, se ha hecho uso del diseño de fármacos de manera más racional; esto implica buscar la relación de una estructura molecular con alguna respuesta o blanco molecular<sup>25</sup>. Esto representa un reto para la química de coordinación al tener que sintetizar compuestos que puedan ser biodirigidos.<sup>24</sup>

## Uso de metalofármacos en el tratamiento de enfermedades

Una de las áreas más importantes en donde se han utilizado metalofármacos es en el tratamiento contra el cáncer.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) el cáncer es definido como un proceso no controlado de crecimiento y diseminación de células<sup>26</sup>. Es la segunda causa de muerte a nivel mundial, con 8.8 millones de defunciones causadas en el 2015<sup>27</sup>. Por otra parte, en México, el cáncer en 2014 fue la tercera causa de muerte con alrededor de 120 mil defunciones<sup>28</sup>.

Dentro del arsenal de compuestos empleados en la quimioterapia para tratar el cáncer, son muy pocos los de origen inorgánico, como lo son el cisplatino y sus derivados (figura 5); carboplatino, oxaliplatino, nedaplatino y el lobaplatino, todos estos compuestos clasificados como agentes alquilantes (metalantes) y tienen al ADN como principal blanco molecular<sup>29</sup>.

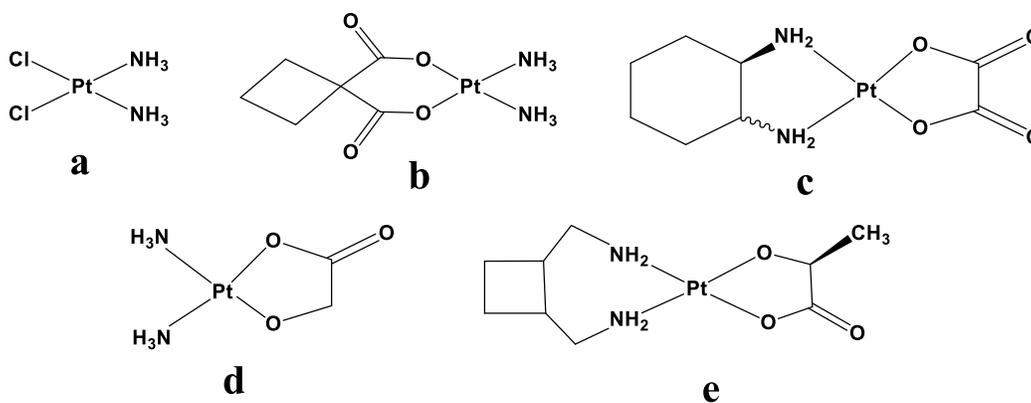


Figura 5: Principales compuestos derivados del *cis*-platino aprobados para uso comercial; a) *cis*-platino, b) carboplatino, c) oxaliplatino, d) nedaplatino, e) lobaplatino.

El compuesto  $\text{cis-}[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$  (cis-diaminodicloroplatino(II)), también denominado como sal de Peyrone (sintetizado por Peyrone en 1845) o comúnmente llamado cis-platino, es el compuesto más usado en el tratamiento contra diversas clases de tumores<sup>30</sup>, sin embargo se ha demostrado que este compuesto puede llegar a ser bastante tóxico, incluso carcinógeno y puede producir otros daños al organismo, como disfunción renal, alergias, sordera, cambios degenerativos, etc.<sup>31, 32</sup>. Así como este compuesto, muchos de los utilizados en quimioterapias presentan algún tipo de toxicidad y efectos secundarios bastante negativos. Es por esto por lo que se ha tratado de desarrollar metalofármacos que posean metales esenciales en su estructura, pues el organismo tiene varios mecanismos por los cuales desechar o incluso asimilar estos metales para generar metaloproteínas y/o metaloenzimas. De igual forma, se busca preferentemente que estos compuestos sean iónicos para así aumentar su solubilidad.

En particular, la interacción de compuestos de coordinación con ácidos nucleicos, que son uno de los principales blancos moleculares, se ve favorecida con la inclusión de sistemas aromáticos tales como bipyridinas o fenantrolinas en la esfera de coordinación de los iones metálicos. Estos sistemas tienen la capacidad de interactuar con el ADN de manera intercalada o intercalante<sup>4,5</sup>.

Este tipo de sistemas tienen la capacidad de interaccionar acoplándose con las bases púricas o pirimídicas del ADN de manera intercalante y, en algunos casos, muchos compuestos de este estilo pueden dañar al ADN produciendo especies reactivas de oxígeno (ERO) tales como  $\text{O}_2^-$ ,  $^-\text{OOH}$ ,  $^-\text{OH}$  o  $\text{H}_2\text{O}_2$  a través de reacciones redox que involucran a los metales<sup>33</sup>.

La generación de ERO puede causar una modificación oxidante de componentes celulares (lípidos, proteínas y ADN). De igual forma la sobreproducción de ERO es un iniciador de mecanismos de apoptosis que son los encargados de inducir la muerte celular programada<sup>18</sup>.

Otra de las ventajas al utilizar este tipo de ligantes es que son bidentados y esto favorece la coordinación *cis* al centro metálico, lo que proporciona estabilidad a la molécula,

restringiendo cambios en su estado de oxidación, haciendo más selectiva la coordinación del centro metálico, y de esta forma facilitando el transporte a través de las membranas celulares<sup>34</sup>.

Por otra parte, se ha observado que los ligantes modifican las propiedades de los metales, y de igual forma los metales potencializan las propiedades de los ligantes, que en algunos casos ya son fármacos, haciéndolos más efectivos en el tratamiento de las enfermedades<sup>35</sup>.

Con todas estas evidencias y tratando de sustituir aquellos compuestos que son demasiado tóxicos, se ha buscado el desarrollo de nuevos compuestos inorgánicos con gran potencial citotóxico en líneas tumorales mediante el uso de los metales esenciales, con ligantes bidentados que contengan anillos aromáticos, y otros ligantes que estabilicen al centro metálico. Se ha tratado de seguir esta línea, ya que el principal blanco molecular es el ADN.<sup>36</sup>

### **Justificación**

Se ha visto que cuando se utilizan compuestos de coordinación que poseen ligantes aromáticos, se puede llevar a cabo una interacción de tipo  $\pi$  con intercalación de éstos y las bases púricas o pirimídicas del ADN.

Al utilizar un ligante derivado de la fenantrolina, se favorece un arreglo *cis* en torno a la esfera de coordinación del metal, permitiendo de esta manera la posible coordinación de otros ligantes y que el metal pueda adoptar diferentes estructuras tridimensionales<sup>5</sup>. Así mismo, si se tiene un ligante donador de nitrógenos y oxígenos, que son los principales heteroátomos presentes en distintas macromoléculas de los seres vivos, los compuestos de coordinación podrían llegar a presentar una mayor biodisponibilidad.

El especial interés de trabajar con este tipo de ligantes, también va acompañado del uso de metales que son considerados como esenciales (Mn, Fe, Co, Ni, Cu y Zn), puesto que el organismo tiene mecanismos por los cuales asimilar estos metales o incluso desecharlos una vez que ya no se estén utilizando. Estos metales por sí solos poseen actividad redox y al estar coordinados, tanto estas propiedades como sus demás propiedades fisicoquímicas se ven modificadas. De igual forma es posible que los metales también modulen las propiedades fisicoquímicas del ligante.

En el ligante 2,9-diformil-1,10-fenantrolina, se tienen cuatro átomos donadores de densidad electrónica; dos átomos de nitrógeno y dos átomos de oxígeno. Estos átomos tienen diferentes fuerzas de enlace, cumpliendo de esta manera los requisitos para considerarse como un buen candidato para formar compuestos de coordinación con posible actividad biológica.

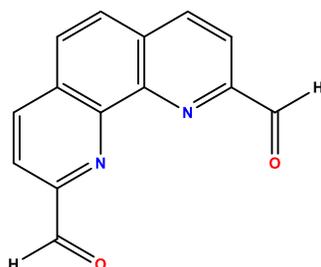


Figura 6: Estructura de la 2,9-diformil-1,10-fenantrolina

Este ligante ha sido utilizado como precursor en la síntesis de otros ligantes polidentados (como se muestra en la figura 7 y 8) con los cuales se han sintetizado compuestos de coordinación que presentan cierta actividad biológica como aquí se plantea.<sup>18,37</sup>

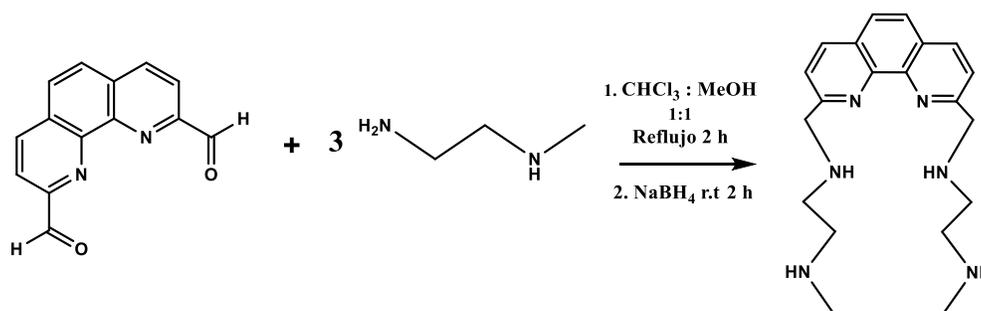


Figura7: Ejemplo de uso del ligante 2,9-diformil-1,10-fenantrolina como precursor del compuesto 2,9-bis-(2',5'-diazahexanil)-1,10-fenantrolina (N6)<sup>18</sup>

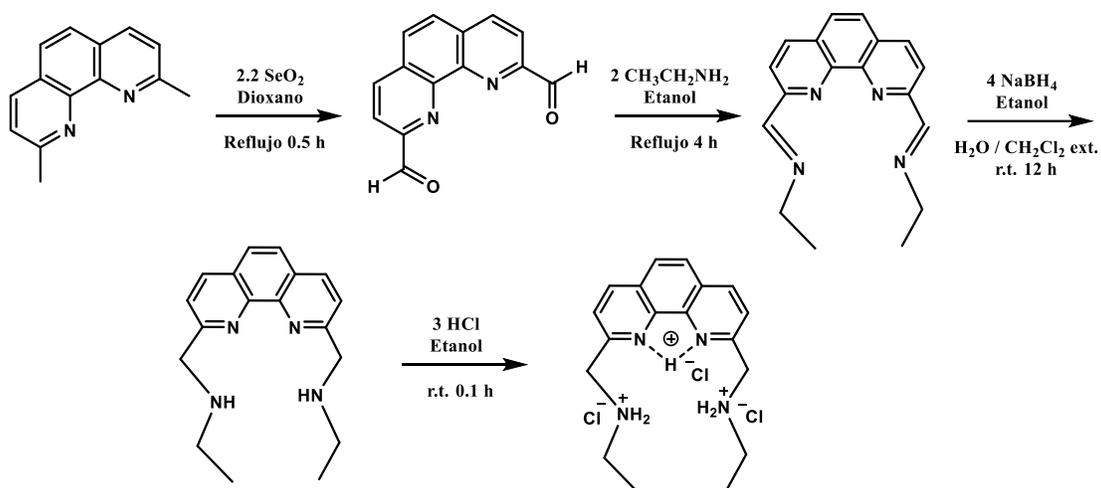


Figura 8: Ejemplo de uso del ligante 2,9-diformil-1,10-fenantrolina como precursor del compuesto 2,9-di(etilaminometil)-1,10-fenantrolina (N4) <sup>37</sup>

Existen también informes de la síntesis y la capacidad inhibitoria en la proliferación celular del ligante análogo 2,9-diformil-4,7-difenil-1,10-fenantrolina, así como de algunos de sus compuestos de coordinación ( $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ).<sup>6</sup>

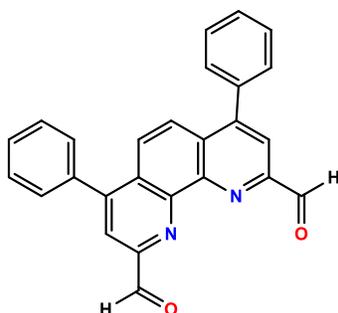


Figura 9: Estructura de la 2,9-diformil-4,7-difenil-1,10-fenantrolina

Sin embargo, en cuanto a la propia 2,9-diformil-1,10-fenantrolina no existe información de que se haya evaluado su capacidad inhibitoria en la proliferación celular, así como tampoco existe reporte de sus compuestos de coordinación por lo que se hace relevante este estudio para determinar la diferencia que presentan los compuestos de coordinación derivados del ligante sin fenilos frente a los compuestos derivados del ligante fenilado sobre la actividad biológica.

## **Hipótesis**

Tanto el ligante como los compuestos de coordinación derivados de la 2,9-diformil-1,10-fenantrolina deberían presentar una actividad biológica distinta a la que presentan los compuestos derivados de la 2,9-diformil-4,7-difenil-1,10-fenantrolina puesto que estos últimos poseen como sustituyentes adicionales dos grupos fenilo, sustituyentes aromáticos que estabilizan la densidad electrónica de la molécula y modulan la fuerza de enlace para los átomos donadores de electrones en los compuestos de coordinación.

## **Objetivo general**

Sintetizar el ligante 2,9-diformil-1,10-fenantrolina, así como sus compuestos de coordinación utilizando los metales cobalto (II), níquel (II), cobre (II) y zinc (II).

Caracterizar estos compuestos mediante diferentes técnicas analíticas y probar su capacidad inhibitoria en el crecimiento celular de *E.coli BL21* para determinar el efecto que tiene la ausencia de los grupos fenilo en este tipo de compuestos.

## **Objetivos particulares.**

- Proponer una ruta sintética para la síntesis del ligante 2,9-diformil-1,10-fenantrolina y optimizar esta síntesis
- Caracterizar este ligante mediante diferentes técnicas analíticas (IR, UV-visible, análisis elemental, espectrometría de masas, experimentos unidimensionales de RMN como  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN y experimentos bidimensionales de RMN como HSQC)
- Sintetizar los compuestos de coordinación del ligante con los metales Co, Ni, Cu y Zn en estado de oxidación 2+.
- Caracterizar estos compuestos de coordinación mediante diferentes técnicas analíticas (IR, UV-visible, análisis elemental, susceptibilidad magnética, conductividad, experimentos unidimensionales de RMN como  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN)

y experimentos bidimensionales de RMN como HSQC únicamente para el compuesto de coordinación de zinc).

- Probar la actividad biológica de los compuestos sintetizados y caracterizados en cultivos de *E.coli* BL21.

## **Parte Experimental**

### **Caracterización**

#### **Análisis elemental**

El análisis elemental se realizó con un equipo EAGER 200 (EAGER 200 chns/method). Los elementos que se determinaron fueron carbono, hidrógeno y nitrógeno.

#### **Conductividad**

Las mediciones de conductividad se realizaron con un Conductímetro-pHmetro Jenway 4330 en disoluciones  $10^{-3}$  M de los compuestos de coordinación en metanol a 25° C, conociendo el valor de la constante de celda y el peso molecular de los compuestos de coordinación.

#### **Momento magnético**

Las susceptibilidades magnéticas se determinaron con una balanza magnética Sherwood-Scientific modelo MK-I con una constante  $C=0.9980$  a una temperatura de 25° C (298.15 K) por el método de Gouy. Todas las muestras fueron medidas en sólido.

#### **Espectroscopía de Infrarrojo (IR)**

La espectroscopia de IR se efectuó con un espectrofotómetro Nicolet Avatar 320-FTIR en el intervalo de  $400-4000\text{cm}^{-1}$ . Las muestras fueron preparadas en pastillas de KBr grado espectroscópico y tratados con el programa EZ OMNIC para Windows.

### **Espectroscopía UV-Visible**

Los espectros de UV-visible se obtuvieron con un espectrofotómetro AGILENT 8453 de arreglo de diodos, en el intervalo 190-800 nm. Las muestras se prepararon en una concentración de  $10^{-3}$  M en metanol.

### **Espectrometría de masas**

La espectrometría de masas se realizó en un cromatógrafo de gases acoplado a espectrometría de masas. El cromatógrafo de gases es Thermo-Electron modelo Trace GC Ultra con columna capilar fase DB-5MS (5% Fenil-Metilsilicón) de dimensiones 30 m (largo) 0.25 mm (diámetro interno) y 0.1 micras (espesor de película). El espectrómetro de masas es Thermo-Electron Modelo DFS (DoubleFocus Sector) con analizador másico de doble sector (magnético y eléctrico geometría inversa). La técnica de ionización utilizada fue FAB+.

### **Resonancia Magnética Nuclear (RMN)**

Las mediciones fueron realizadas en el Instituto de Química, utilizando el equipo Bruker Avance III HD 500 MHz. Se disolvió 30 mg del ligante y 30 mg del compuesto coordinado con Zn(II) en 0.5 mL de Metanol- $d_4$  cada uno. Se obtuvieron espectros monodimensionales de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  al igual que la correlación bidimensional  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  (HSQC).

### **Resonancia Paramagnética Electrónica (RPE)**

Las mediciones de resonancia paramagnética electrónica se realizaron en tubos de cuarzo a 77 K en soluciones en MeOH  $3 \text{ mmol L}^{-1}$  utilizando un espectrómetro de RPE Jeol JES-TE300, en banda X a 100 KHz de frecuencia de modulación con una cavidad cilíndrica del modo  $\text{TE}_{011}$ . La calibración del campo magnético se realizó con un gaussometro de precisión Jeol ES-FC5. La adquisición y manipulación de espectros se llevó a cabo con el programa ES-IPRITS-TE de Jeol Ltd. Los espectros se reportan como la primera derivada de la curva de absorción. Estas mediciones fueron realizadas en el Instituto de Química.

## **Pruebas biológicas**

### **Pruebas en *E.coli***

#### **Preparación de medio LB**

Para preparar 200 mL de medio LB líquido se pesó: 2 g de peptona, 1 g de NaCl y 1 g de extracto de levadura. Esto se colocó en un frasco de vidrio con tapa y se añadieron 200 mL de agua destilada. Posteriormente, el frasco se colocó con la tapa enroscada en una autoclave a 120° C durante 20 minutos y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

#### **Preparación del cultivo**

Se tomaron 4 colonias recién cultivadas de *Escherichia coli* BL21 de una placa de Petri y se suspendieron en 200 µL de medio LB (Bact1). De ahí se tomaron 100 µL y se diluyeron con 900 µL de agua (Bact2) y se determinó la absorbancia en 600 nm haciendo uso de un espectrofotómetro dando una absorbancia de 0.1487 (esta absorbancia no debe ser superior a 1). Por lo tanto, al medio Bact1 le correspondería una  $A=1.487$ .

Con anterioridad se determinó que una absorbancia de 0.134 corresponde a  $3.2 \times 10^7$  UFC (unidades formadoras de colonias) por lo que en el medio Bact1 debería haber  $355.1 \times 10^6$  UFC, así que de esta suspensión se tomaron los µL necesarios para hacer 12 mL de una suspensión en medio LB con  $0.55 \times 10^6$  UFC de *E.coli*.

#### **Pruebas con los compuestos**

En una placa de 96 pozos se colocaron, en cada pozo, 90 µL de la suspensión con bacterias y se agregó por triplicado 10 µL de disoluciones en concentraciones de 33.3 µM, 100 µM, 333 µM y 1000 µM de cada uno de los compuestos sintetizados y como control se utilizó una disolución de ampicilina. Se incubó la placa durante toda la noche a 37° C y posteriormente se midió con ayuda de un espectrofotómetro la densidad óptica de cada pozo a 620 nm con motivo de determinar la  $CI_{50}$  para cada compuesto.

## **Reactivos**

Todas las síntesis se llevaron a cabo bajo condiciones ambientales.

El cloruro de cobalto (II) hexahidratado  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (98 %), el cloruro de níquel (II) anhidro  $\text{NiCl}_2$  (98%), el cloruro de cobre (II) anhidro  $\text{CuCl}_2$  (97%), el cloruro de zinc (II) anhidro  $\text{ZnCl}_2$  ( $\geq 97\%$ ), la neocuproína 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2$  ( $\geq 98\%$ ), el dióxido de selenio  $\text{SeO}_2$  (98%) y el metanol- $^{13}\text{C}, \text{d}_4$  (99%) fueron adquiridos en Sigma-Aldrich Co., el bromuro de potasio KBr (gado FT-IR 99%) se adquirió en J.T.Baker S.A. de C.V., el 1,4-dioxano  $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$  ( $\geq 99\%$ ) se adquirió en Reactivos Química Meyer y los disolventes acetona Q.P.  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  (99%), metanol Q.P.  $\text{CH}_3\text{OH}$  (99.5%), diclorometano  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  Q.P. ( $\geq 99.8\%$ ) y cloroformo Q.P.  $\text{CHCl}_3$  (99%) fueron adquiridos de Distribuidora Química Alvi. Todos los reactivos fueron utilizados sin purificación previa.

## **Síntesis**

### **Obtención del dialdehído de la neocuproína [2,9-diformil-1,10-fenantrolina (neodial)]**

La síntesis de este ligante se realizó mediante una modificación a la reacción informada por Chandler<sup>7</sup>, la cual refiere a la oxidación selectiva de metilos aromáticos con dióxido de selenio como agente oxidante. En un matraz bola se colocó 25 mmol de dióxido de selenio sólido en una mezcla de 50 mL de 1,4-dioxano y 1.5 mL de agua destilada. La disolución incolora se calentó a reflujo. Una vez disuelto el dióxido de selenio, se agregó gota a gota una disolución de 10 mmol de neocuproína (2,9-dimetil-1,10-fenantrolina) en 50 mL de 1,4-dioxano caliente. La mezcla de reacción tomó un color rojizo que pasó a ser color rojo ladrillo, y conforme fue avanzando la reacción, se formó selenio elemental de color negro brillante. Después de terminada la adición de la disolución de neocuproína, se dejó el sistema a reflujo durante 30 minutos más. Pasado este tiempo, la disolución caliente se filtró al vacío sobre una cama fina de celita y carbón activado con fin de filtrar las especies de selenio. Se concentró el producto y se volvió a filtrar para eliminar impurezas de color rojo.

El producto filtrado se redisolvió en diclorometano caliente y se filtró sobre carbón activado para recristalizarlo. Se dejó evaporar el disolvente y se filtró el precipitado, un polvo de color blanco con aspecto de algodón. El rendimiento de la reacción fue del 67%.

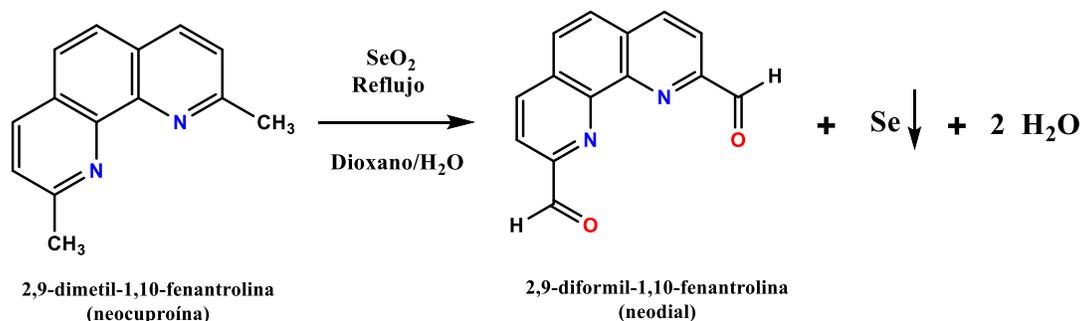


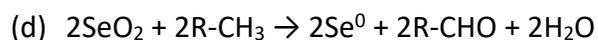
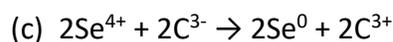
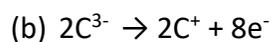
Figura 10: Síntesis de la 2,9-diformil-1,10-fenantrolina

Análisis elemental calculado para (C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 1.5H<sub>2</sub>O, 263.23g/mol) %C: 63.87, %H: 4.21, %N: 10.64.

Y el encontrado experimentalmente %C: 63.26, %H: 3.80, %N: 10.30.

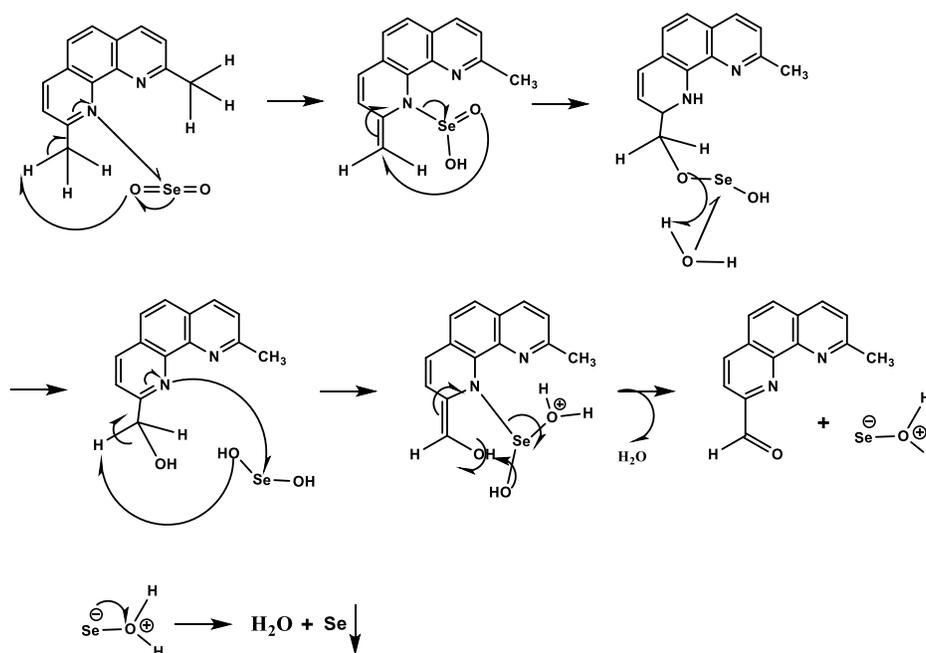
La síntesis de este compuesto involucra una reacción de tipo redox, en donde el SeO<sub>2</sub> actúa como agente oxidante y los metilos de la neocuproína actúan como reductores. El SeO<sub>2</sub> se reduce, llegando hasta su estado elemental en diferentes formas alotrópicas como Se<sup>0</sup> y Se<sub>8</sub>. Es posible comprobar esto ya que en las paredes del matraz de reacción se forman precipitados de color rojo y color gris metálico.

A continuación, se muestra la reacción global (d) junto con las semi-reacciones (a), (b), (c).



Cada molécula de neocuproína posee dos metilos (2R-CH<sub>3</sub>) y de acuerdo con la reacción global, para llevar a cabo una oxidación completa se requiere de dos equivalentes de SeO<sub>2</sub>. Para esta reacción se decidió utilizar un pequeño exceso de SeO<sub>2</sub> con motivo de reducir el tiempo de reacción y aumentar el rendimiento.

Propuesta de mecanismo de reacción:



-Esta ruta se repite para la oxidación del otro metilo.

### Obtención de los compuestos de coordinación [M(neodial)]

Se disolvió 1 mmol (263 mg) de neodial en metanol caliente y se adicionó gota a gota a una disolución en reflujo de 1 mmol de la sal (cloruro) del metal correspondiente de la primera serie de transición de igual forma en metanol. Al terminar la adición, se dejó la mezcla de reacción en agitación por 30 minutos más. Pasado el tiempo, se filtró la disolución, se destiló el disolvente con ayuda de un rotavapor y se filtró el sólido obtenido. Se realizaron lavados con cloroformo caliente, se recristalizó de metanol y se obtuvo el producto correspondiente.

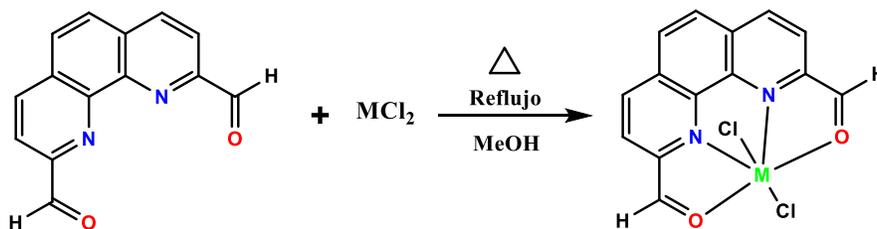


Figura 11: Síntesis de los compuestos de coordinación con la 2,9-diformil-1,10-fenantrolina

Co(neodial) polvo azul, rendimiento del 87%. Ni(neodial) polvo verde, rendimiento del 84%.

Cu(neodial) polvo amarillo, rendimiento del 60%. Zn(neodial) polvo blanco, rendimiento del 80%.

## **Resultados y discusión**

### **Caracterización del ligante 2,9-diformil-1,10-fenantrolina**

Al tratarse de un compuesto relativamente nuevo y poco estudiado, se realizó una caracterización espectroscópica para observar cómo es que sus propiedades se ven afectadas en función del metal que se coordine con este ligante.

### **Análisis elemental**

El resultado del análisis elemental experimental concuerda con el análisis calculado tomando en cuenta una molécula y media de agua de solvatación. Dentro de la estructura cristalina, por cada dos moléculas de ligante hay tres moléculas de agua. Estas moléculas se explican mediante la reacción química completa mostrada en la sección de síntesis del ligante 2,9-diformil-1,10-fenantrolina.

Tabla 1. Análisis Elemental para el ligante neodial					
Elemento	%Calculado	%Experimental	%Error	Fórmula mínima	Peso molecular
C	63.87	63.26	0.95	C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> · 1.5H <sub>2</sub> O	263.23g/mol
H	4.21	3.80	9.73		
N	10.64	10.30	3.19		

## Espectroscopía de IR

En la tabla 2 se muestran las principales frecuencias de absorción que se observaron en el espectro de IR realizado a este compuesto comparándolas con las de la materia prima 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina. En esta tabla se presentan las frecuencias de vibración de los enlaces ( $Csp^3$ ), (C=N), (C=C), (C-H) y (C=O). Los espectros se muestran en los anexos.

Tabla 2. Principales bandas de absorción de la materia prima y del compuesto obtenido						
Compuesto	$\nu(Csp^3)$	$\nu(C=O)$	$\nu(C=C)_{ar}$	$\nu(C=N)_{fen}$	$\nu(C=N)_{ar}$	$\nu(C-H)_{fueraapiano}$
2,9-dimetil-1,10-fenantrolina (neocuproína)	2921.77	-	1614.21	1591.06	781.07	732.85
2,9-diformil-1,10-fenantrolina (neodial)	-	1702.92	1616.13	1594.92	763.71	740.57

Como se puede apreciar, para el compuesto neodial la banda correspondiente a la vibración de carbonos alifáticos ( $Csp^3$ ) en 2921.77 nm desaparece y aparece una nueva banda en 1702.92 nm que corresponde a la vibración del grupo carbonilo (C=O) en el enlace aldehídico, además de que las señales de vibración para los demás enlaces se ven desplazadas. Esto indica y comprueba que efectivamente se está dando una correcta oxidación de los metilos en la reacción de formación del ligante.

## Espectroscopía UV-Vis

Para la región del ultravioleta se observan tres transiciones. Las transiciones que se encuentran a 203 y 231 nm corresponden a las transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  de la fenantrolina, mientras que la transición que se ve a 268 nm corresponde a la transición  $\pi \rightarrow \pi^*$  del grupo carbonilo. Por lo general este tipo de transiciones se presentan en la región del UV y dan señales intensas. En la región del visible no se observa ninguna transición.

En la tabla 3 se muestran los coeficientes de extinción molar y las longitudes de onda a la que aparece cada máximo de absorción.

Tabla 3: Longitudes de onda de los máximos y sus correspondientes coeficientes de extinción molar encontrados en la espectroscopía de UV-vis	
Longitud de onda-máximo (nm)	$\epsilon$ ( $M^{-1}cm^{-1}$ )
203	153113
231	35488
268	25533

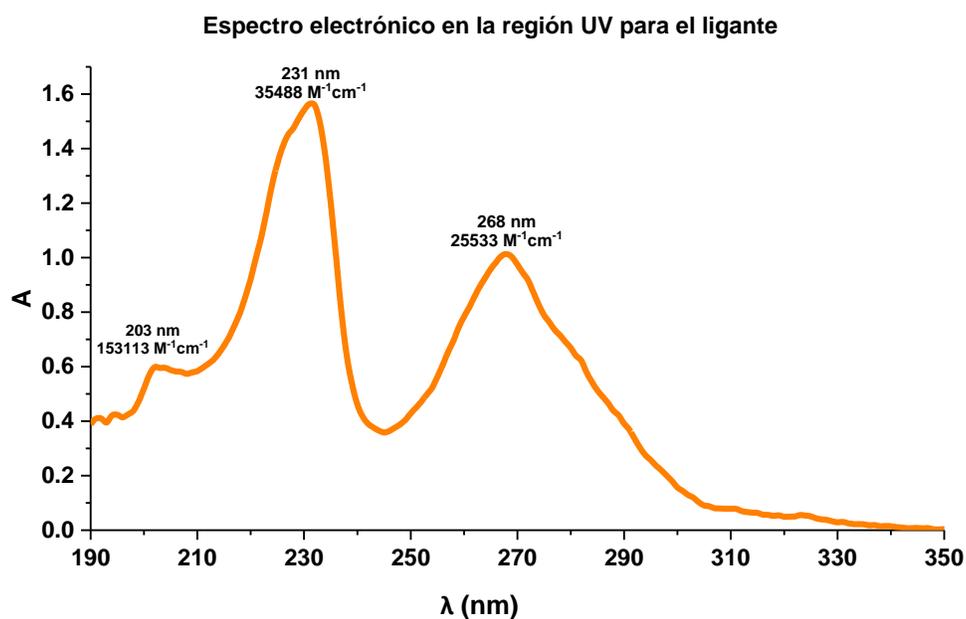


Figura 12: Espectro electrónico para el compuesto neodial en metanol en una concentración de  $3.5 \times 10^{-5} M$

## Espectrometría de masas

En las figuras 13 y 14 se muestran las espectrometrías de masas correspondientes al compuesto estudiado (neodial) y a la matriz utilizada para el experimento (alcohol nitrobenílico). En estos gráficos se puede observar que el ion molecular aparece en 237  $m/z^+$ , que es equivalente a la masa calculada del ligante sintetizado (236.23 g/mol) más un protón (Figura 13).

Existen otras dos señales de abundancia menor a la del ion molecular, que aparecen en 219  $m/z^+$  y 207  $m/z^+$  respectivamente. La diferencia que existe entre el ion molecular y el pico en 219  $m/z^+$  es de 18  $m/z^+$ , lo cual indica la pérdida de una molécula de agua. Por otro lado, la diferencia entre el ion molecular y el pico en 207  $m/z^+$  es de 30  $m/z^+$ , indicando la pérdida de un grupo formilo  $[M-CHO]^+$ .

En la tabla 4 se muestran las estructuras de las señales previamente mencionadas, así como el valor de  $m/z^+$  correspondiente a cada estructura.

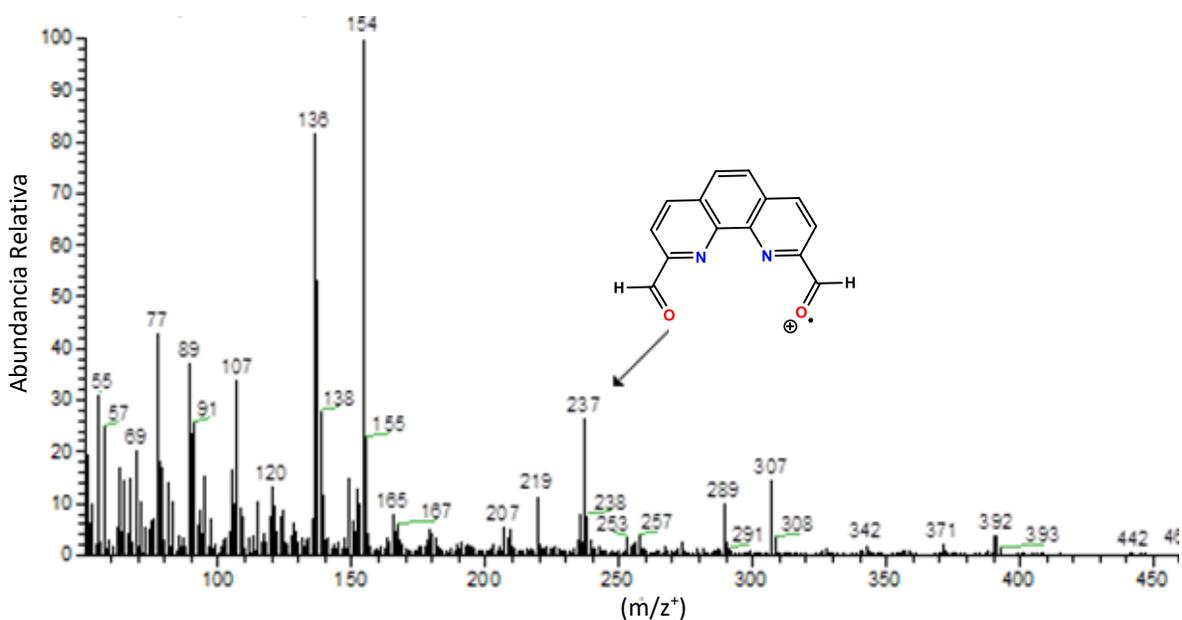


Figura 13. Espectrometría de masas FAB+ obtenida para el compuesto analizado más la matriz de alcohol nitrobenílico.

MATRIZ: ALCOHOL NITROBENCILICO

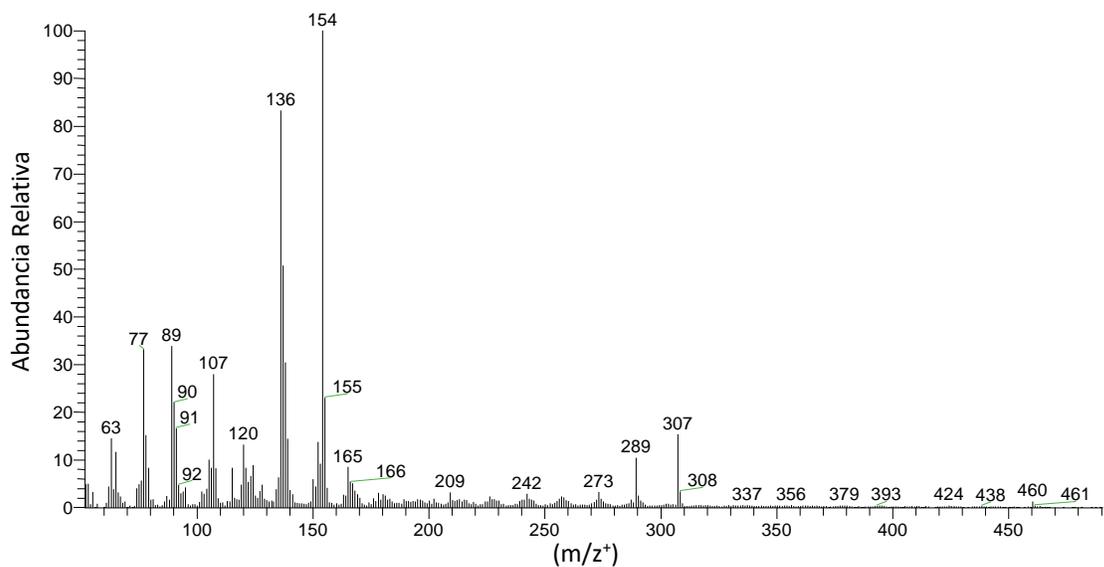


Figura 14. Espectrometría de masas FAB+ obtenida de la matriz de alcohol nitrobenzílico utilizada.

Tabla 4: Estructuras de los fragmentos moleculares, así como su valor de m/z <sup>+</sup>	
Estructura	m/z <sup>+</sup>
	Ion molecular *237 m/z <sup>+</sup>
	219 m/z <sup>+</sup>
	207 m/z <sup>+</sup>

## Resonancia magnética nuclear

Se obtuvieron los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  para el ligante.

Estos espectros se obtuvieron en  $\text{MeOH-d}_4$  a 500 MHz.

### $^1\text{H}$ RMN

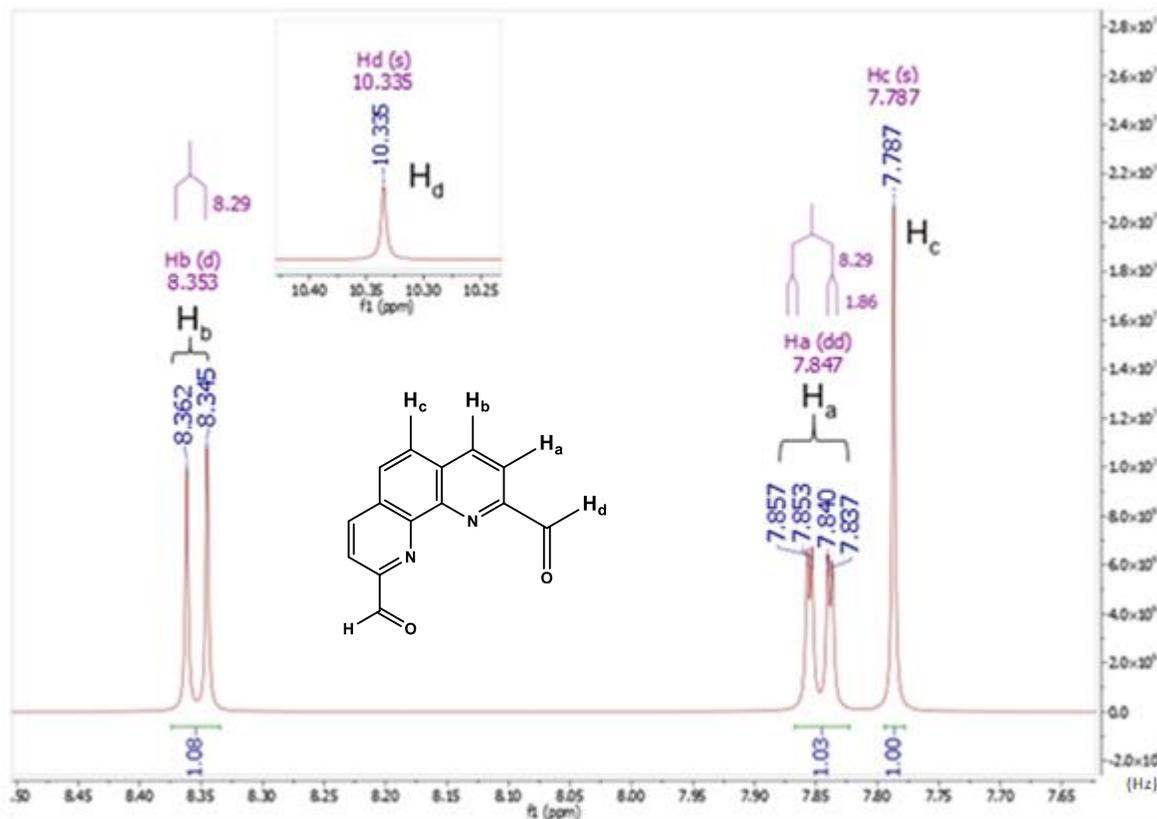


Figura 15: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN correspondiente al ligante en  $\text{MeOH-d}_4$  a 500 MHz.

A pesar de que en la molécula existen ocho átomos de H, en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observan únicamente cuatro señales. Esto es debido a que se trata de una molécula simétrica.

Con un desplazamiento químico de 7.78 ppm se encuentra una señal que pertenece a un singulete asociado a los protones  $\text{H}_c$  de la molécula. Muy cercana a esta señal se encuentra otra señal a 7.84 ppm, la cual corresponde a los protones  $\text{H}_a$  y que está conformada por un doble de dobles con señales correspondientes en 7.83, 7.84, 7.85 y 7.86 ppm debido al acoplamiento entre los protones  $\text{H}_a$  y  $\text{H}_b$ , así como a una posible interacción débil con los protones aldehídicos  $\text{H}_d$ .

La señal que se encuentra a 8.35 ppm se atribuye a un doblete con señales en 8.36 y 8.34 ppm correspondiente a los protones  $H_b$  de la molécula, los cuales tienen un acoplamiento con los protones  $H_a$ . Además de estas señales asociadas a los protones aromáticos de la fenantrolina, se encuentra otra señal más con un desplazamiento químico de 10.33 ppm correspondiente a un singulete que se puede asignar a los protones  $H_d$ . Esta señal es muy poco intensa y tiene una integración apenas de 0.12, esto quizá debido a que se esté dando algún tipo de interacción entre estos protones y algunas moléculas de disolvente.

Tabla 5: Desplazamiento, multiplicidad e integración para cada uno de los protones del ligante.				
Protón	Desplazamiento (ppm)	Multiplicidad	Integración	Constante de acoplamiento (Hz)
$H_a$	7.84	Doble de dobles	1.03	8.3,1.9
$H_b$	8.35	Doblete	1.08	8.3
$H_c$	7.78	Singulete	1.00	-
$H_d$	10.33	Singulete	0.12	-

## <sup>13</sup>C RMN

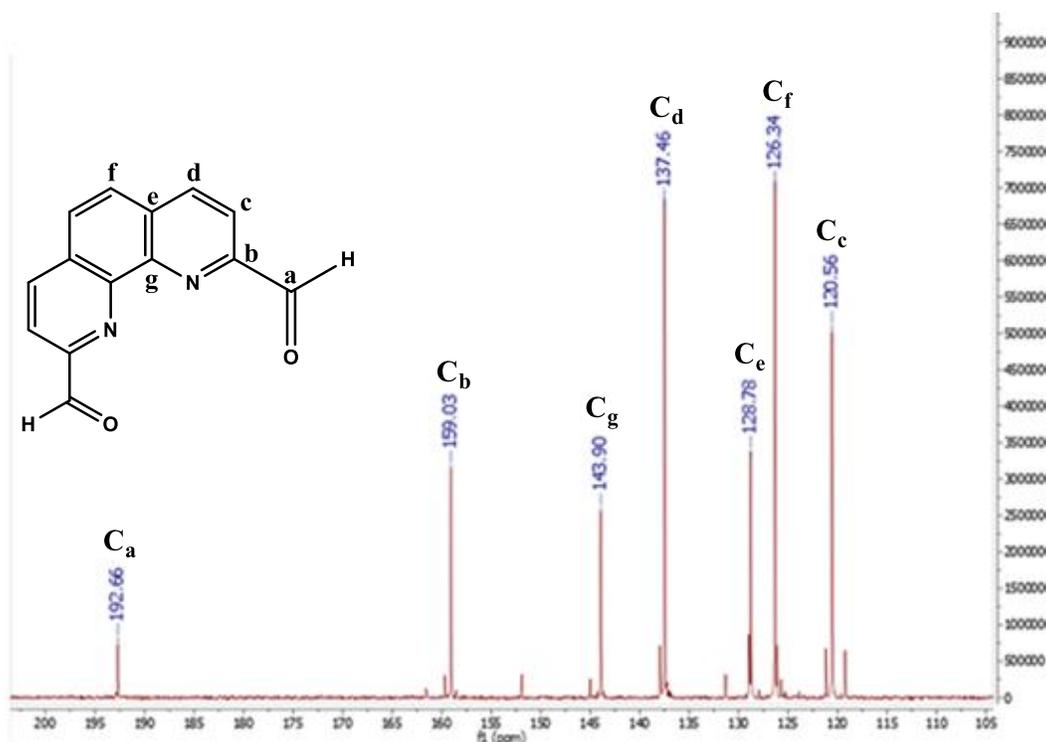


Figura 16: Espectro de <sup>13</sup>C RMN correspondiente al ligante en MeOH-d<sub>4</sub> a 500 MHz.

En este espectro de <sup>13</sup>C RMN sucede lo mismo que en el espectro de <sup>1</sup>H RMN, la molécula está compuesta por 14 átomos de carbono, sin embargo, únicamente se observan 7 señales debido a que es una molécula simétrica.

Se observan 6 señales correspondientes a la región aromática con un desplazamiento químico de 120.5, 126.3, 128.7, 137.4, 143.9 y 159.0 ppm que corresponden a los carbonos que conforman la fenantrolina; en el mismo espectro se observa también una señal en 192.66 ppm que corresponde al carbono aldehídico **a** del compuesto, aunque su intensidad es bastante baja.

Los carbonos cuaternarios **b**, **e** y **g** se ubican en desplazamientos químicos de 159.0, 128.7 y 143.9 ppm respectivamente. Se asignó el carbono **b** a la señal de 159.0 ppm debido al efecto electroattractor del grupo carbonilo adyacente, el cual tiende a desplazar las señales a campos menores. Se asignó el carbono **g** a la señal de 143.9 ppm tomando en cuenta el efecto electroattractor del átomo de nitrógeno de la fenantrolina así como la cercanía del

grupo carbonilo que igual ejerce un efecto electroatractor en este átomo de carbono. Por lo tanto, se asigna el carbono **e** a la señal de 128.7 ppm.

Las señales de los carbonos **c**, **d** y **f** se asignaron con ayuda del espectro de HSQC (ver anexos), correlacionando las señales en este espectro con las obtenidas en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN respectivamente. La señal de 120.5 ppm se asigna al carbono **c** que se encuentra acoplado al protón **H<sub>a</sub>** en 7.84 ppm. La señal de 137.4 ppm se asignó al carbono **d** asociado con el protón **H<sub>b</sub>** en 8.35 ppm. Y por último, se asignó la señal en 126.3 ppm al carbono **f** enlazado al protón **H<sub>c</sub>** en 7.78 ppm.

Carbono	Desplazamiento (ppm)
<b>a</b>	192.6
<b>b</b>	159.0
<b>c</b>	120.5
<b>d</b>	137.4
<b>e</b>	128.7
<b>f</b>	126.3
<b>g</b>	143.9

## Caracterización de los compuestos de coordinación

### Análisis elemental

En la tabla 7 se muestra la fórmula molecular obtenida para cada compuesto de coordinación. Se muestra el cálculo teórico realizado, así como el análisis encontrado experimentalmente.

Tabla 7: Análisis elemental teórico y experimental para cada compuesto de coordinación				
Compuesto de coordinación	Análisis elemental Exp (Cal) [%Err] %C, %H, %N	Fórmula molecular propuesta	PM (g/mol)	Color
Co(neodial)	37.91; (38.37); [1.19] 3.02; (3.68); [17.93] 6.19; (6.39); [3.12]	$[\text{Co}(\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2)\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]\text{Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	438.13	Azul
Ni(neodial)	38.07; (38.40); [0.85] 3.36; (3.68); [8.69] 6.34; (6.39); [0.78]	$[\text{Ni}(\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2)\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]\text{Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	437.89	Verde
Cu(neodial)	42.70; (43.26); [1.29] 2.56; (2.59); [1.15] 7.19; (7.21); [0.13]	$[\text{Cu}(\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2)\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})]$	388.69	Amarillo
Zn(neodial)	42.00; (42.08); [0.19] 2.05; (2.77); [25.99] 7.30; (7.01); [4.13]	$[\text{Zn}(\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2)\text{Cl}_2] \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$	399.51	Blanco

## Conductividad

Estas determinaciones se realizaron utilizando disoluciones  $10^{-3}$  M de cada compuesto de coordinación en metanol a  $25^{\circ}$  C, conociendo el valor de la constante de celda y el peso molecular de los compuestos de coordinación. En la tabla 8 se muestran los intervalos esperados de conductancia molar ( $\Lambda_M$ ) para diferentes tipos de electrolito en metanol de acuerdo con Geary W.J.<sup>38</sup>

Los resultados de las conductividades para cada uno de los compuestos estudiados se muestran en la tabla 9.

Tabla 8: Intervalos esperados de conductancia molar ( $\Lambda_M$ ) para electrolitos en concentración $10^{-3}$ M en MeOH a $25^{\circ}$ C	
Tipo de electrolito	Conductancia molar ( $\text{ohm}^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$ )
1:1	80-115
1:2	160-220

Tabla 9: Conductividad de los compuestos de coordinación en MeOH		
Compuesto	Conductividad ( $\mu\text{S}$ )	Tipo de electrolito
Co(neodial)	120.11	1:1
Ni(neodial)	129.61	1:1
Cu(neodial)	68.81	1:1
Zn(neodial)	64.91	1:1

Se puede observar que los valores obtenidos para los compuestos de coordinación de Co y Ni se encuentran a mitad de los intervalos correspondientes a electrolitos del tipo 1:1 y 1:2, sin embargo son más cercanos al intervalo correspondiente a electrolitos de tipo 1:1. En cuanto a los compuestos de Cu y Zn, los valores de conductividad que presentan se encuentran por debajo de los intervalos correspondientes a electrolitos del tipo 1:1, pero son algo mayores a cero por lo que se podría decir que igual tienen cierto carácter de electrolito 1:1.

Las variaciones en estos valores de conductividad se pueden deber a la diferencia en grado de disociación de los cloruros en los compuestos. En aquellos de Co y Ni, los cloruros se disocian más rápido que en los compuestos de Cu y Zn. Estos valores de conductividad que presentan pueden ser indicador de que en los compuestos de Co y Ni en disolución, solamente uno de los dos iones cloruro se encuentra dentro de la esfera de coordinación, mientras que para los compuestos de Cu y Zn es posible proponer que los dos iones cloruro se encuentran dentro de la esfera de coordinación, sin embargo, puede que exista un equilibrio entre los compuestos y algunas moléculas del disolvente, el cual puede llegar a desplazar al cloro y es por esto que presentan una ligera conductividad.

### **Espectroscopía de IR**

Comparando los espectros de IR de los compuestos de coordinación con el espectro del ligante libre, se observa que existen desplazamientos en los máximos de absorción. Las bandas principales que presentaron desplazamientos fueron las correspondientes a las vibraciones de los enlaces C=O, C=N, C-H que se encuentra fuera del plano de la fenantrolina y C=C. En la tabla 10 se muestran los máximos de las vibraciones correspondientes para el ligante libre y cada uno de los cuatro compuestos de coordinación analizados. Los espectros se muestran en los anexos.

Tabla 10: Principales bandas de absorción para el ligante libre y los compuestos de coordinación en IR (4000-400cm <sup>-1</sup> )					
Compuesto	v(C=O)	v(C=N) <sub>fen</sub>	v(C=C) <sub>ar</sub>	v(C=N) <sub>conf</sub>	v(C-H) <sub>fueraplano</sub>
neodial	1702.92	1616.13	1594.92	763.71	740.57
Co(neodial)	1706.78	1621.92	1591.06	783	740.57
Ni(neodial)	1706.78	1621.92	1587.21	784.92	742.50
Cu(neodial)	1702.92	1608.42	1585.28	784.92	740.57
Zn(neodial)	1712.56	1618.06	1598.78	781.07	738.64

Como se puede apreciar, para los compuestos de coordinación las señales de vibración del enlace C=N se desplazan con respecto a las del ligante libre ya que los nitrógenos de la fenantrolina actúan como bases de Lewis formando enlaces de coordinación con el centro metálico.

Por otro lado, también se observan desplazamientos para la vibración del enlace C=O. El oxígeno actúa, al igual que el nitrógeno, como una base de Lewis para formar un enlace de coordinación con el metal. Como puede apreciarse en la sección de espectros de IR en los anexos, la intensidad de la banda del carbonilo disminuye considerablemente con respecto a la del ligante libre. Para el ligante libre se observa que la intensidad de esta banda, correspondiente al grupo carbonilo, es alta ya que es un tipo de enlace bastante polar. Al coordinarse con los metales, este enlace se vuelve menos polar y se puede apreciar en la disminución de la intensidad de esta banda para los compuestos de coordinación.

En el caso del compuesto de Cu, esta vibración no se ve desplazada en comparación con la del ligante libre, por lo que es posible que para este compuesto no exista coordinación por parte de los grupos carbonilos en absoluto.

Con estos resultados obtenidos, es posible proponer que los metales en los compuestos de Co, Ni y Zn están formando, por lo menos cuatro enlaces de coordinación con el ligante, tanto con los nitrógenos de la fenantrolina como con los oxígenos de la parte aldehídica y para el compuesto de Cu se están formando únicamente dos enlaces de coordinación con los nitrógenos de la diimina.

### **Susceptibilidad magnética**

Esta técnica ayuda a determinar el posible estado de oxidación de los metales dentro del compuesto de coordinación y proponer una estructura para el compuesto en estado sólido.

Se calculó la susceptibilidad magnética por gramo y se convirtió a susceptibilidad molar con el fin de determinar el momento magnético efectivo (ecuación 1) de la molécula y de esa forma conocer el número de electrones desapareados que posee el metal en el compuesto de coordinación. La ecuación 2 es la llamada “sólo de espín” para determinar el momento magnético, puesto que únicamente considera los espines electrónicos del metal y no toma en cuenta la contribución del orbital. Todos los experimentos se realizaron a 28° C.

$$\mu_{\text{eff}} = 2.84(X_{\text{MM}}T)^{1/2} \quad \text{Donde T= Temperatura absoluta} \quad \text{Ecuación 1}$$

$$\mu_{\text{eff}} = \sqrt{n(n + 1)} \quad \text{Donde n= número de electrones desapareados} \quad \text{Ecuación 2}$$

En la tabla 11 se indican los valores de susceptibilidad magnética molar ( $X_{\text{MM}}$ ), los valores del momento magnético efectivo ( $\mu_{\text{eff}}$ ) y, por último, el número de electrones desapareados que tiene el compuesto de coordinación.

Tabla 11: Número de electrones desapareados de los compuestos de coordinación				
Compuesto	$\chi_{MM}$	$\mu_{eff}(MB)$	# de e <sup>-</sup> desapareados	Edo. de oxidación
Co(neodial)	$8.68 \times 10^{-3}$	4.638	3	+2
Ni(neodial)	$3.10 \times 10^{-3}$	2.824	2	+2
Cu(neodial)	$1.12 \times 10^{-3}$	1.778	1	+2
Zn(neodial)	$-1.55 \times 10^{-4}$	0.256	0	+2

Obteniendo el número de electrones desapareados para cada compuesto de coordinación es posible inferir que todos los metales se encuentran en un estado de oxidación +2 y con una configuración de alto espín (campo débil). En la tabla 12 se muestra la configuración electrónica de cada metal para un estado de oxidación +2.

Tabla 12: Configuración electrónica del metal en cada compuesto de coordinación	
Compuesto	Configuración electrónica
Co(neodial)	d <sup>7</sup>
Ni(neodial)	d <sup>8</sup>
Cu(neodial)	d <sup>9</sup>
Zn(neodial)	d <sup>10</sup>

De acuerdo con los resultados del análisis elemental, las mediciones de conductividad, la información obtenida del análisis espectroscópico de IR y los resultados de las pruebas de susceptibilidad magnética, es posible proponer que los compuestos de coordinación adoptan una geometría octaédrica o de pirámide de base cuadrada en el caso del Cu. Tomando en cuenta que los nitrógenos de la fenantrolina y los oxígenos del grupo carbonilo actúan como bases de Lewis formando un enlace N-M y O-M, es posible afirmar que el metal está enlazado a dos oxígenos y dos nitrógenos o en el caso del Cu únicamente a dos nitrógenos.

Como los contraiones utilizados para la síntesis de los compuestos son cloruros y tienen una alta capacidad coordinante, lo más probable es que se encuentren también enlazados al metal. En el caso del Co y Ni, de acuerdo con los resultados obtenidos en las mediciones de conductividad, parece que únicamente uno de los dos cloruros se encuentra enlazado al centro metálico, mientras que para el compuesto de Cu y el de Zn parece ser que ambos cloruros están coordinados al metal.

Según la información obtenida del análisis elemental y los espectros de IR, existen moléculas de agua en el entorno de los compuestos que pueden estar ocupando el sexto sitio de coordinación para los compuestos de Co y Ni y el quinto para el compuesto de Cu dando un número total de coordinación igual a seis y cinco para el Cu, lo que concordaría con estructuras octaédricas y de pirámide de base cuadrada generalmente observadas para estos metales.

El desdoblamiento de campo cristalino para un compuesto de coordinación con geometría octaédrica se muestra en la figura 17 y para un compuesto de coordinación con geometría de pirámide de base cuadrada en la figura 18.

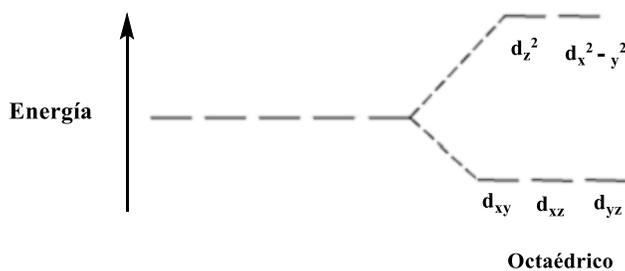


Figura 17. Desdoblamiento del campo cristalino de un compuesto de coordinación con geometría octaédrica.

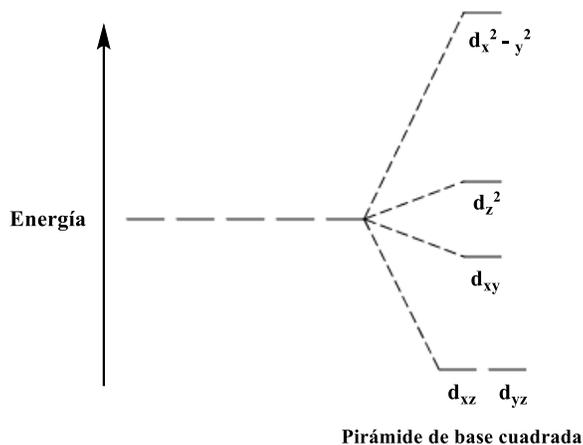


Figura 18. Desdoblamiento del campo cristalino para un compuesto de coordinación con geometría pirámide de base cuadrada.

En la tabla 13 se muestran las configuraciones electrónicas de los metales en los compuestos de coordinación junto con la energía de estabilización del campo cristalino (EECC).

Tabla 13: Configuraciones electrónicas y EECC			
Compuesto	Configuración electrónica	EECC	Geometría
Co(neodial)	$t^5_{2g}e^2_g$	$0.8 \Delta_o$	Oh
Ni(neodial)	$t^6_{2g}e^2_g$	$1.2 \Delta_o$	Oh
Cu(neodial)	$e^4_g b^2_{2g} b^2_{1g} a^1_g$	$0.6 \Delta_{pbc}$	pbc
Zn(neodial)	$t^6_{2g}e^4_g$	$0.0 \Delta_o$	Oh

Tomando en cuenta esto, es posible decir que el ligante corresponde a la región de alto espín dentro de la serie espectroquímica.

### **Espectroscopía de UV-visible**

Cada espectro de ultravioleta-visible fue obtenido en disolución utilizando metanol como disolvente. Los coeficientes de extinción molar para cada máximo se obtuvieron empleando la ecuación de Lambert-Beer (ecuación 3).

$$A = \epsilon l C \quad \text{Ecuación 3}$$

Donde  $A$  es la absorbancia para el máximo,  $\epsilon$  es el coeficiente de extinción molar,  $l$  es el paso óptico de la celda (1 cm) y  $C$  es la concentración de la disolución.

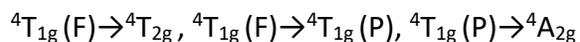
El valor del coeficiente de extinción molar se obtiene realizando una regresión lineal.

### **Espectroscopía de UV.vis del compuesto de coordinación con cobalto, Co(neodial)**

El compuesto de coordinación es de color azul en estado sólido y al disolverlo en metanol toma una coloración magenta, probablemente debido a efectos de solvatación que den lugar a un cambio conformacional.

En el espectro de UV-vis para el compuesto de coordinación de cobalto (figura 19) se aprecian seis máximos. Cuatro señales en la región del ultravioleta que corresponden a las tres transiciones tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  del ligante más una nueva transición que aparece en 294 nm que se podría asignar a una transferencia de carga metal  $\rightarrow$  ligante.

En la región visible, al tratarse de Co (II)  $d^7$  octaédrico, le corresponden tres transiciones de tipo  $d \rightarrow d$ :



Sin embargo, en este espectro únicamente se pueden apreciar con cierta claridad dos máximos que se asocian a transiciones de tipo  $d \rightarrow d$  del metal. Este tipo de transiciones al tener coeficientes de extinción molar tan bajos, es posible que con esta técnica sean difíciles de observar y diferenciar e incluso es posible también que las señales se traslapen, por lo que se observan señales bastante anchas en una misma área.

La transición de mayor longitud de onda y valor más alto de absorptividad molar observada (538 nm) es la que le confiere el color al compuesto en disolución. Al absorber en la región del color verde, el compuesto refleja una coloración magenta.

En la tabla 14 se muestran las longitudes de onda para los máximos encontrados junto con sus respectivos coeficientes de extinción molar.

Tabla 14: Longitudes de onda para los máximos en el espectro electrónico de UV-vis del compuesto de coordinación de cobalto, en MeOH, junto a sus respectivos coeficientes de extinción molar	
Longitud de onda(nm)	Coefficiente de extinción molar ( $M^{-1}cm^{-1}$ )
206	18590
230	23322
274	19274
538	14.056
575	12.182

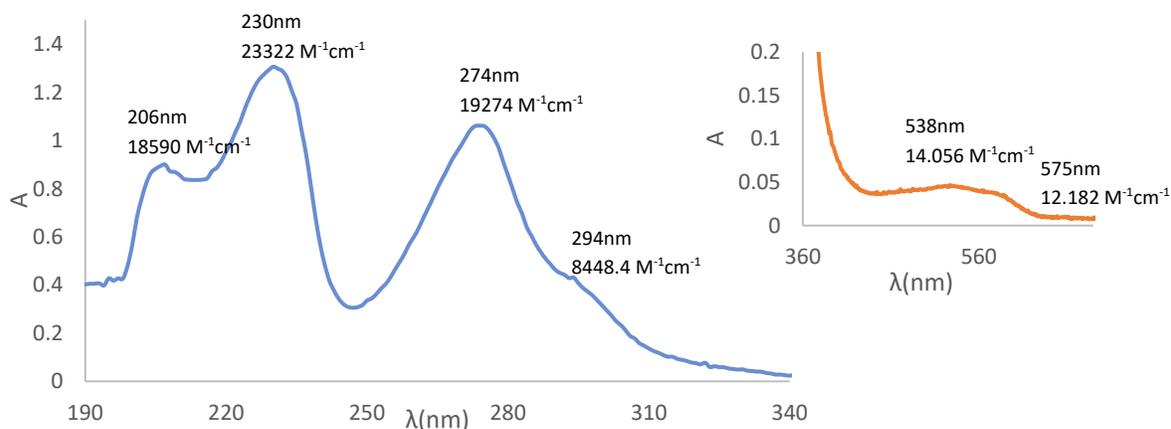


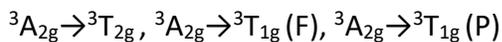
Figura 19: Espectro electrónico de UV-Visible para el compuesto de coordinación de cobalto en MeOH en concentración  $4.94 \times 10^{-5}$  M para la región UV y  $3.91 \times 10^{-3}$  M para la región visible.

### **Espectroscopía de UV-vis del compuesto de coordinación con níquel, Ni(neodial)**

El compuesto de coordinación de níquel es de color verde tanto en estado sólido como en disolución en metanol.

En este espectro (figura 20) se aprecian nuevamente los tres máximos correspondientes al ligante en la zona del ultravioleta, transiciones de tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$ . Se observa también un cuarto máximo en la región del ultravioleta a 293nm que podría considerarse como una transferencia de carga metal  $\rightarrow$  ligante.

En la región visible, al tratarse de Ni (II)  $d^8$  octaédrico, le corresponden tres transiciones de tipo  $d \rightarrow d$ :



En este espectro, sin embargo, se observa lo que parece ser sólo una señal, que según la zona en la que aparece y su bajo valor de coeficiente de extinción molar se trata de una transición de tipo  $d \rightarrow d$  del metal. Es posible que las otras dos transiciones que le corresponden no se alcancen a apreciar con claridad debido a su bajo coeficiente de extinción molar.

La transición en 690 nm es la que le confiere el color al compuesto de coordinación ya que, al absorber en la región del color rojo, el compuesto refleja un tono verdoso.

En la tabla 15 se muestran los valores de longitud de onda para los máximos, así como su respectivo coeficiente de extinción molar.

Tabla 15: Longitudes de onda para los máximos en el espectro electrónico de UV-vis del compuesto de coordinación de níquel, en MeOH, junto a sus respectivos coeficientes de extinción molar	
Longitud de onda(nm)	Coefficiente de extinción molar ( $M^{-1}cm^{-1}$ )
207	19451
230	23847
274	20914
239	8941.8
690	3.9367

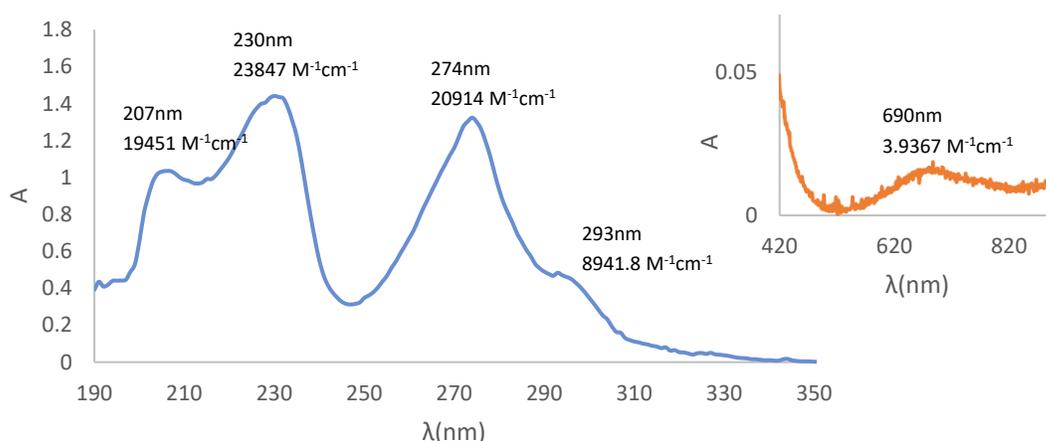


Figura 20: Espectro electrónico de UV-Visible para el compuesto de coordinación de níquel en MeOH en concentración  $4.97 \times 10^{-5}$  para la región UV y  $3.93 \times 10^{-3}$  para la región visible.

### **Espectroscopía de UV-vis del compuesto de coordinación con cobre, Cu(neodial)**

El compuesto de coordinación de cobre es de color amarillo tanto en estado sólido como en disolución en metanol.

En este espectro de UV-vis para el compuesto de coordinación de cobre (figura 21) se aprecian cinco máximos. Cuatro de los máximos se encuentran en la zona del ultravioleta, tres asociados a las transiciones tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  del ligante y el cuarto (296nm) asociado a una transferencia de carga metal  $\rightarrow$  ligante.

El cobre, al tener una configuración  $d^9$ , únicamente tiene una transición permitida debido a que sólo tiene un electrón desapareado. Esta transición electrónica  $d \rightarrow d$  a 858nm corresponde a  $^2a_{1g} \rightarrow ^2b_{1g}$  dentro de una geometría de pirámide de base cuadrada, y que al estar en esta longitud de onda correspondería a un  $Cu^{2+}$  con un número de coordinación cinco<sup>39</sup>, lo cual concuerda con un compuesto de de Cu (II)  $d^9$  pirámide de base cuadrada.

En la tabla 16 se muestran los valores de longitud de onda para los máximos, así como su respectivo coeficiente de extinción molar.

Tabla 16: Longitudes de onda para los máximos en el espectro electrónico de UV-vis del compuesto de coordinación de cobre, en MeOH, junto a sus respectivos coeficientes de extinción molar	
Longitud de onda(nm)	Coefficiente de extinción molar ( $M^{-1}cm^{-1}$ )
205	20063
229	24807
274	22365
858	30.668

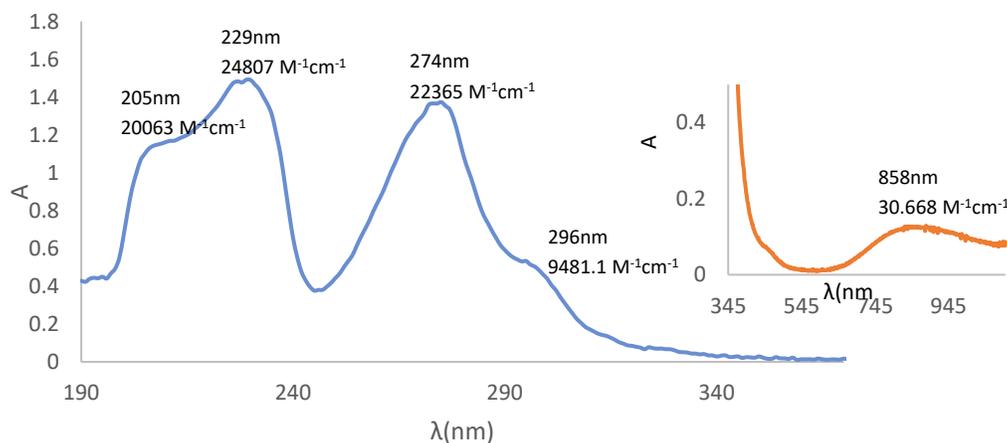


Figura 21: Espectro electrónico de UV-Visible para el compuesto de coordinación de cobre en MeOH en concentración  $4.96 \times 10^{-5}$  para la región UV y  $3.92 \times 10^{-3}$  para la región visible.

### **Espectroscopía de UV-vis del compuesto de coordinación con zinc, Zn(neodial)**

El compuesto de coordinación de zinc es de color blanco en estado sólido e incoloro en disolución en metanol.

En este espectro (figura 22) solamente se observan máximos en la región del ultravioleta, asociados a las transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  del ligante (206nm,230nm,275nm) y una posible transferencia de carga metal  $\rightarrow$  ligante (296nm).

Al tener una configuración  $d^{10}$ , el zinc no presenta transiciones de tipo  $d \rightarrow d$ .

En la tabla 17 se muestran los valores de longitud de onda para los máximos, así como su respectivo coeficiente de extinción molar.

Tabla 17: Longitudes de onda para los máximos en el espectro electrónico de UV-vis del compuesto de coordinación de zinc, en MeOH, junto a sus respectivos coeficientes de extinción molar	
Longitud de onda(nm)	Coficiente de extinción molar ( $M^{-1}cm^{-1}$ )
206	19476
230	25286
275	21267
296	9636

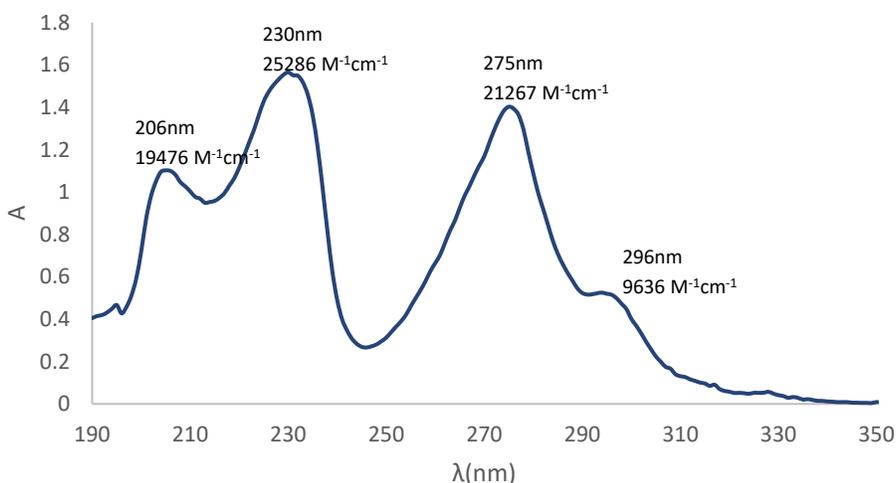


Figura 22: Espectro electrónico de UV-Visible para el compuesto de coordinación de zinc en MeOH en concentración  $5.08 \times 10^{-5}$  para la region UV.

## Resonancia magnética nuclear del compuesto de coordinación con zinc, Zn(neodial)

Se obtuvieron los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , para el compuesto de coordinación con  $\text{Zn}^{2+}$  únicamente ya que los compuestos de coordinación con los demás metales son paramagnéticos. Estos espectros se obtuvieron en  $\text{MeOH-d}_4$  a 500 MHz.

### $^1\text{H}$ RMN

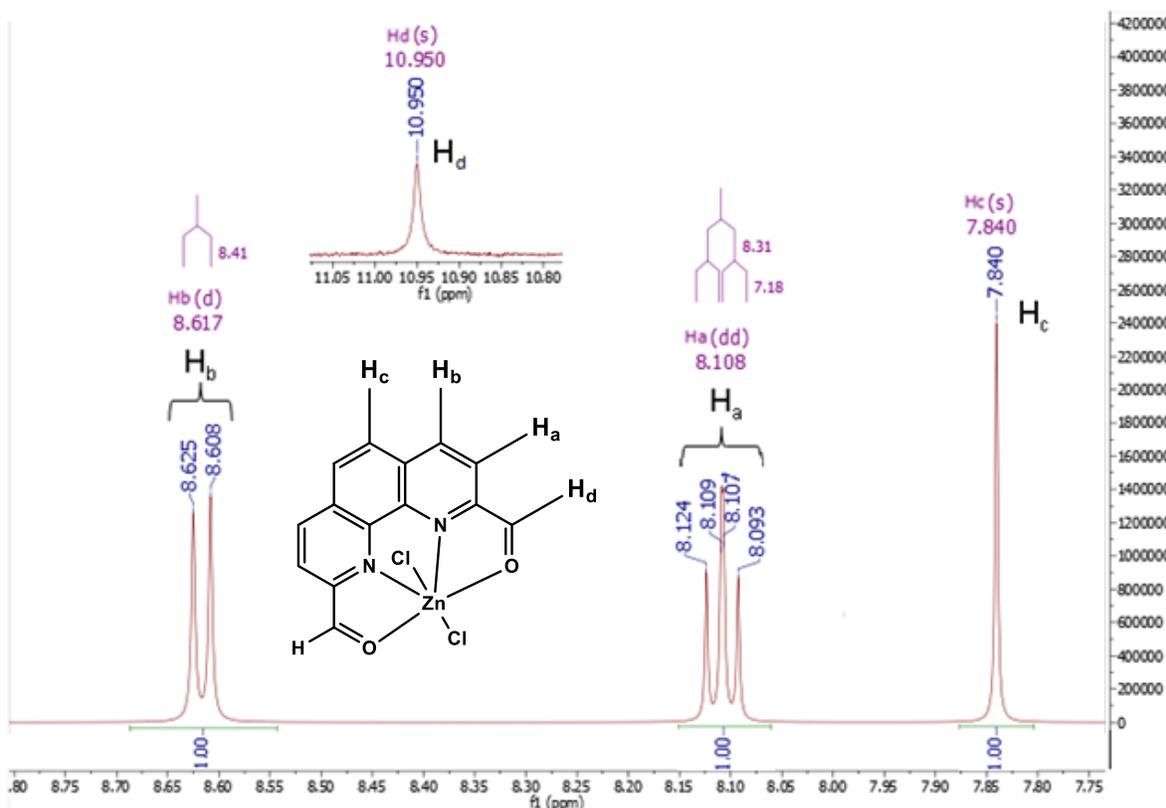


Figura 23: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  correspondiente al compuesto de coordinación con  $\text{Zn}^{2+}$  en  $\text{MeOH-d}_4$  a 500 MHz.

Al igual que sucede en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN del ligante libre, a pesar de que en esta molécula existen ocho átomos de H, se observan únicamente cuatro señales ya que se trata de una molécula simétrica.

Con un desplazamiento químico de 7.84 ppm se encuentra una señal que pertenece a un singlete asociado a los protones  $\text{H}_c$  de la molécula. Muy cercana a esta señal se encuentra otra señal a 8.11 ppm, la cual corresponde a los protones  $\text{H}_a$  y que está conformada por un doble de dobles con señales correspondientes en 8.12, 8.11, 8.10 y

8.09 debido al acoplamiento entre los protones  $H_a$  y  $H_b$ , así como a una posible interacción débil con los protones aldehídicos  $H_d$ . Comparando esta señal con la señal correspondiente a la molécula del ligante libre, se observa un mayor desplazamiento en los acoplamientos de estos protones, lo cual puede estar indicando una mayor interacción entre estos protones debido al enlace de coordinación con el Zn.

La señal que se encuentra a 8.62 ppm se atribuye a un doblete con señales en 8.62 y 8.61 ppm, doblete correspondiente a los protones  $H_b$  de la molécula, los cuales tienen un acoplamiento con los protones  $H_a$ .

Además de estas señales asociadas a los protones aromáticos de la fenantrolina, se encuentra otra señal más con un desplazamiento químico de 10.95 ppm correspondiente a un singulete que se puede asignar a los protones  $H_d$ . Esta señal es muy poco intensa y tiene una integración apenas de 0.06, la mitad de lo que presenta esta señal para el ligante libre. Esto probablemente se deba a que se esté dando algún tipo de interacción entre estos protones y algunas moléculas de disolvente.

Comparando estas señales con las encontradas para el ligante libre, se observa que existe un desplazamiento de 0.26 ppm para el protón  $H_a$ , 0.27 ppm para el protón  $H_b$ , 0.05 ppm para el protón  $H_c$  y 0.61 ppm para el protón aldehídico  $H_d$ , por lo cual es posible asegurar que se está dando la coordinación con el centro metálico de  $Zn^{2+}$ .

Tabla 18: Desplazamiento, multiplicidad e integración para cada uno de los protones del ligante.

Protón	Desplazamiento (ppm)	Multiplicidad	Integración	Constante de acoplamiento (Hz)
$H_a$	8.11	Doble de dobles	1.00	8.3,7.2
$H_b$	8.62	Doblete	1.00	8.4
$H_c$	7.84	Singulete	1.00	-
$H_d$	10.95	Singulete	0.06	-

## <sup>13</sup>C RMN

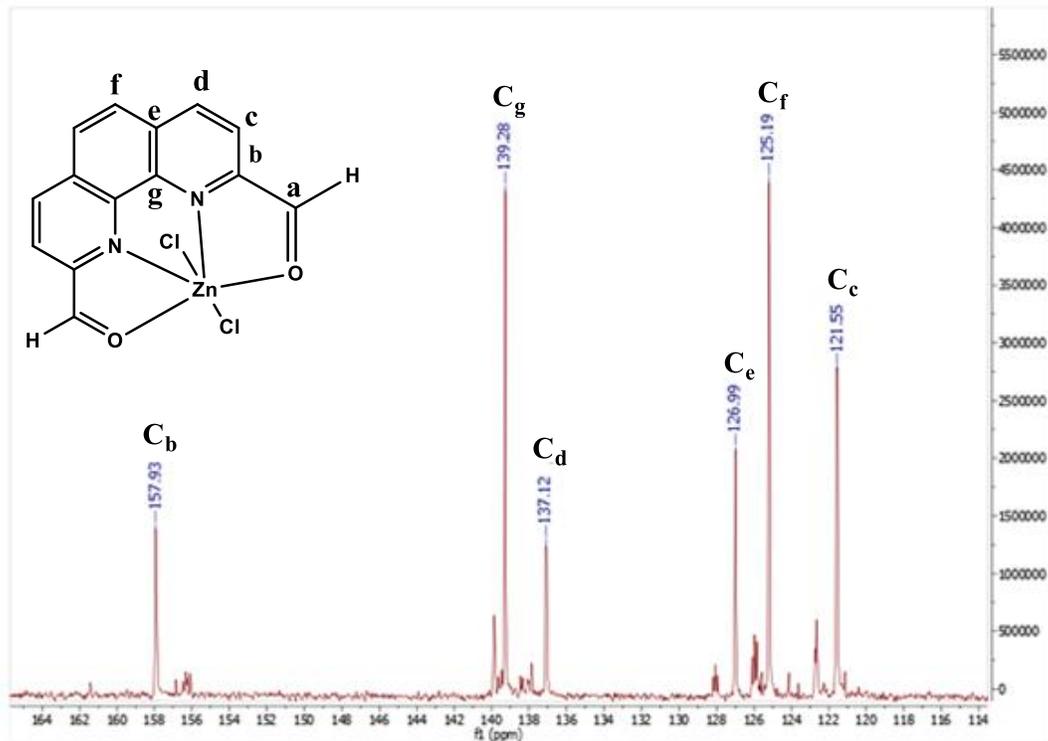


Figura 24: Espectro de <sup>13</sup>C RMN correspondiente al compuesto de coordinación con Zn<sup>2+</sup> en MeOH-d<sub>4</sub> a 500 MHz.

Esta molécula está compuesta por 14 átomos de carbono, y aunque se deberían observar 7 señales debido a su simetría, en este espectro de <sup>13</sup>C RMN se observan únicamente 6 señales.

Las seis señales que se observan son las correspondientes a la región aromática con un desplazamiento químico de 121.5, 125.2, 126.9, 137.1, 139.3 y 157.9 ppm que corresponden a los carbonos que conforman la fenantrolina.

La señal correspondiente al carbono aldehídico **a** del compuesto no se llega a observar en este espectro, probablemente debido a que se desplaza a campos mucho más bajos y disminuye su intensidad con la coordinación de los grupos carbonilo y el Zn<sup>2+</sup>.

Los carbonos cuaternarios **b**, **e** y **g** se ubican en desplazamientos químicos de 157.9, 126.9 y 139.3 ppm respectivamente. Se asignó el carbono **b** a la señal de 157.9 ppm debido al

efecto electroattractor del grupo carbonilo adyacente, el cual tiende a desplazar las señales a campos menores. Se asignó el carbono **g** a la señal de 139.3 ppm tomando en cuenta el efecto electroattractor del átomo de nitrógeno de la fenantrolina así como la cercanía del grupo carbonilo que igual ejerce un efecto electroattractor en este átomo de carbono. Por lo tanto, se asigna el carbono **e** a la señal de 126.9 ppm.

Las señales de los carbonos **c**, **d** y **f** se asignaron con ayuda del espectro de HSQC (ver anexos), correlacionando las señales en este espectro con las obtenidas en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN respectivamente. La señal de 121.5 ppm se asigna al carbono **c** que se encuentra acoplado al protón **H<sub>a</sub>** en 8.11 ppm. La señal de 137.1 ppm se asignó al carbono **d** asociado con el protón **H<sub>b</sub>** en 8.62 ppm. Y por último, se asignó la señal en 125.2 ppm al carbono **f** enlazado al protón **H<sub>c</sub>** en 7.84 ppm.

Tabla 19: Desplazamiento para cada uno de los carbonos del ligante.	
Carbono	Desplazamiento (ppm)
<b>a</b>	-
<b>b</b>	157.9
<b>c</b>	121.5
<b>d</b>	137.1
<b>e</b>	126.9
<b>f</b>	125.2
<b>g</b>	139.3

**Resonancia Paramagnética Electrónica del compuesto de coordinación con cobre, Cu(neodial).**

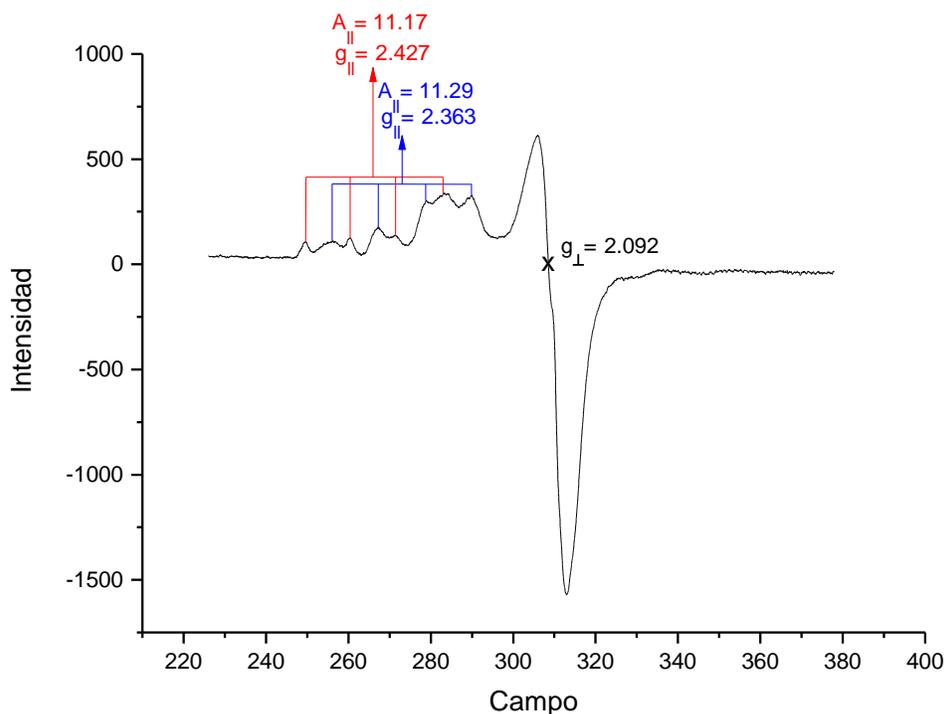


Figura 25: Espectro de RPE correspondiente al compuesto de coordinación con  $\text{Cu}^{2+}$  en MeOH.

De este estudio es posible determinar con certeza es que existen entidades paramagnéticas de  $\text{Cu}^{2+}$ . Se observan dos distintas especies de Cu en este compuesto, que probablemente se traten de isómeros de disociación. Puede que en disolución exista un equilibrio en donde se esté disociando uno de los grupos cloro y esto favorezca la coordinación de uno de los oxígenos al centro metálico.

Se determinaron la A y la g paralelas para cada especie presente en el compuesto, así como la g perpendicular. Estos datos se presentan en la tabla 20.

Tabla 20: Parámetros determinados para las diferentes especies de Cu en el compuesto			
Especie	$A_{  }$	$g_{  }$	$g_{\perp}$
Especie 1	11.17	2.427	2.092
Especie 2	11.29	2.363	2.092

## Pruebas biológicas

Tabla 21: $Cl_{50}$ de los compuestos con 2,9-diformil-1,10-fenantrolina probados contra <i>E.coli</i> vs $Cl_{50}$ de los compuestos con 2,9-diformil-4,7-difenil-1,10-fenantrolina <sup>36</sup>			
Compuestos con 2,9-diformil-1,10-fenantrolina (neodial)		Compuestos con 2,9-diformil-4,7-difenil-1,10-fenantrolina <sup>6</sup> ( $\phi_2$ dial)	
Compuesto	$Cl_{50}$ ( $\mu$ M)	Compuesto	$Cl_{50}$ ( $\mu$ M)
Ampicilina	<3.33	Ampicilina	1.23
neodial	114.42	$\phi_2$ dial	19.95
Co(neodial)	387.49	Co( $\phi_2$ dial)Cl <sub>2</sub>	12.16
Ni(neodial)	191.67	Ni( $\phi_2$ dial)Cl <sub>2</sub>	10.78
Cu(neodial)	198.03	Cu( $\phi_2$ dial)Cl <sub>2</sub>	8.80
Zn(neodial)	194.08	Zn( $\phi_2$ dial)Cl <sub>2</sub>	5.52

La ampicilina se utilizó como control positivo ya que es comúnmente utilizada en el tratamiento contra la infestación de *E.coli* en humanos.

En esta tabla es posible observar que la actividad que presentan los compuestos de la 2,9-diformil-1,10-fenantrolina es mucho menor que la del compuesto de referencia ampicilina, así como la que presentan los compuestos de la 2,9-diformil-4,7-difenil-1,10-fenantrolina. De acuerdo con estos datos es posible decir que los compuestos de la 2,9-diformil-1,10-fenantrolina, por lo menos para el caso de la *E.coli*, no son tan efectivos como antibióticos ya que presentan una actividad biológica bastante más baja que la ampicilina. Todos los compuestos de la 2,9-diformil-1,10-fenantrolina presentan una  $Cl_{50}>100 \mu$ M.

Se observa que de entre los compuestos sintetizados en este trabajo de la 2,9-diformil-1,10-fenantrolina, es el mismo ligante el que presenta una mayor actividad relativa ( $Cl_{50}=114.42$ ) y el compuesto menos activo es el compuesto con cobalto ( $Cl_{50}=387.49$ )

## Conclusiones

-Se logró sintetizar el compuesto 2,9-diformil-1,10-fenantrolina con un rendimiento del 67% a partir de una modificación a la síntesis reportada en la literatura. Así mismo se pudo caracterizar este ligante mediante diferentes técnicas espectroscópicas y analíticas.

-De igual forma se logró sintetizar y caracterizar los compuestos de coordinación de este ligante con los metales esenciales  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$ .

-De acuerdo con el análisis de los resultados obtenidos en la caracterización de los compuestos, es posible proponer que los compuestos de coordinación de Co, Ni y Zn presentan una geometría octaédrica. Los espectros de IR indican que tanto los nitrógenos de la fenantrolina como los oxígenos de los grupos carbonilo actúan como bases de Lewis para formar enlaces de coordinación del tipo N-M y O-M con los metales. Las transiciones encontradas en los espectros de Uv-visible para estos compuestos corresponden a geometrías octaédricas y tanto el análisis elemental como las mediciones de susceptibilidad magnética corresponden a metales en estado de oxidación 2+.

-Para el compuesto de Cu se propone una geometría de pirámide de base cuadrada. De acuerdo con el análisis del espectro de IR, este compuesto forma enlaces de coordinación con los nitrógenos del ligante, pero no con los oxígenos de los grupos carbonilo. Y según lo obtenido en el espectro de Uv-visible, la transición a 858nm corresponde a un  $\text{Cu}^{2+}$  con un número de coordinación cinco.

-La coordinación de los grupos cloro se designó tomando en cuenta los resultados de las mediciones de conductividad. Para los compuestos de Co y Ni en MeOH se tiene claramente una conductividad correspondiente a electrolitos de tipo 1:1 por lo que sólo uno de los grupos cloro estaría coordinado al metal, mientras que para el compuesto de Cu y el de Zn esta conductividad es significativamente más baja, acercándose a cero, por lo que puede que en estado sólido se encuentren coordinados ambos Cl al centro metálico y en disolución con MeOH se dé una leve disociación de estos grupos por el mismo ambiente polar del disolvente por lo cual no presentan una conductividad igual a cero.

-Según la información obtenida del análisis elemental y los espectros de IR, existen moléculas de agua en el entorno de los compuestos, que para los compuestos de Co y Ni pueden estar ocupando el sexto sitio de coordinación y para el compuesto de Cu el quinto.

Estructuras propuestas para cada compuesto de coordinación sintetizado:

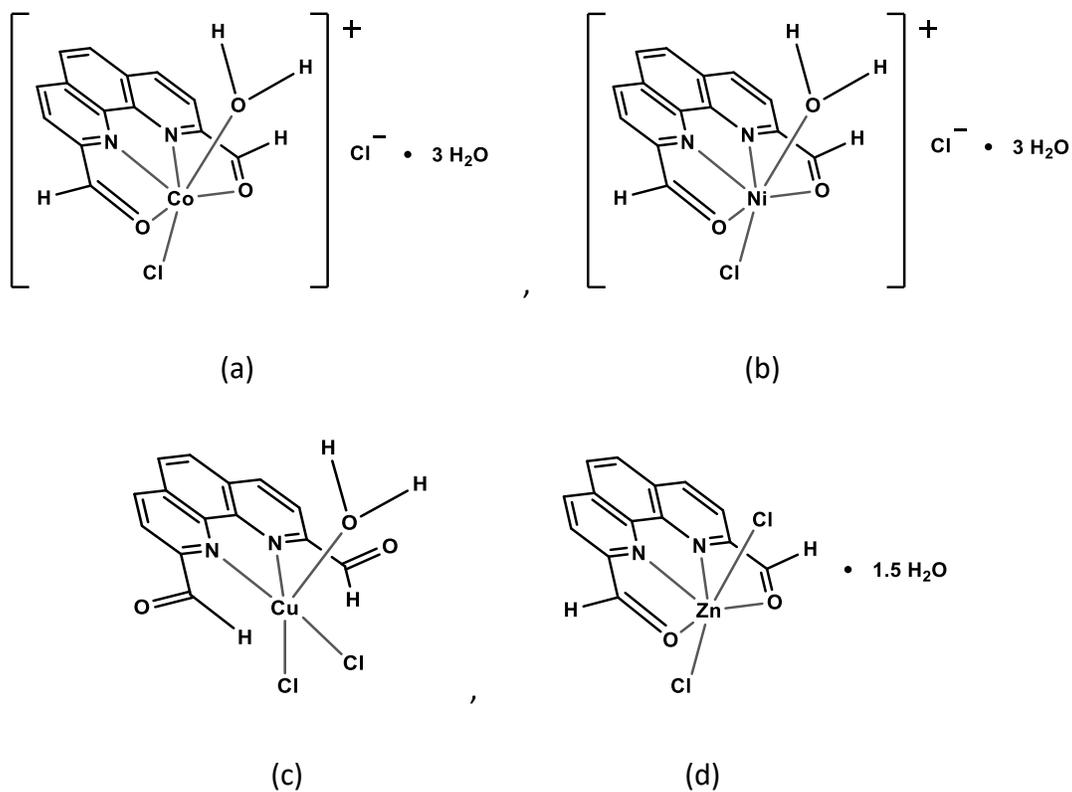


Figura 26: Estructuras geométricas propuestas para los compuestos de coordinación;

a) Co(neodial)  $[Co(C_{14}H_8N_2O_2)Cl(H_2O)]Cl \cdot 3H_2O$ , b) Ni(neodial)  $[Ni(C_{14}H_8N_2O_2)Cl(H_2O)]Cl \cdot 3H_2O$ ,

c) Cu(neodial)  $[Cu(C_{14}H_8N_2O_2)Cl_2(H_2O)]$ , d) Zn(neodial)  $[Zn(C_{14}H_8N_2O_2)Cl_2] \cdot 1.5H_2O$

-Para las pruebas en la inhibición del crecimiento celular de *Escherichia coli*, se observó que los compuestos de la 2,9-diformil-1,10-fenantrolina no son tan efectivos como antibióticos para esta cepa de bacterias, puesto que presentan una actividad biológica bastante más baja que la ampicilina y presentan una actividad mucho menor que la que presentan los compuestos de la 2,9-diformil-4,7-difenil-1,10-fenantrolina.

- De entre los compuestos sintetizados de la 2,9-diformil-1,10-fenantrolina, es el mismo ligante el que presenta una mayor actividad relativa ( $CI_{50}=114.42$ ) y el compuesto menos activo es el compuesto con cobalto ( $CI_{50}=387.49$ ).

-De acuerdo con los resultados obtenidos y comparando los datos de los compuestos sintetizados de neodial con los datos de los compuestos de  $\phi_2$ dial es posible plantear que la actividad biológica de este tipo de ligantes, así como la de sus compuestos de coordinación se ve favorecida y potencializada con la inclusión de grupos fenilo en su estructura.

## **Bibliografía**

- <sup>1</sup> T.W. Hambley, *Science, Metal-Based Therapeutics*, 2007, 318, 1392
- <sup>2</sup> M.B. Tarallo, C. Urquiola, A. Monge, B. Parajon Costa, R.R. Ribeiro, R. C. Mercader, F. R. Pavan, C.Q. F. Leite, M.H. Torre and D. Gambino, *J. Inorg. Biochem.*, Design of novel iron compounds as potential therapeutic agents against tuberculosis, 2010, 104, 1164
- <sup>3</sup> a) H. Aguilar-Díaz, M. Díaz-Gallardo, J. P. Laclette and J. C. Carrero, *PLoS Negl. Trop. Dis.*, In vitro induction of *Entamoeba histolytica* cyst-like structures from trophozoites, 2010, 4 e607; b) V. T. Heussler, P. Kuenzi and S. Rottenberg, *Int. J. Parasitology.*, Inhibition of apoptosis by intra cellular protozoan parasites, 2001, 31, 1166; (c) C. G. Luder, U. Gross and M. F. Lopes, *Trends Parasitol.*, Intra cellular protozoan parasites and apoptosis: diverse strategies to modulate parasite-host interactions, 2001, 17, 480
- <sup>4</sup> (a) R. Alemón- Medina, M. Breña-Valle, J. L. Muñoz-Sánchez, M. I. Gracia-Mora and L. Ruiz-Azuara, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, Induction of oxidative damage by copper-base dantineoplastic drugs (Casiopeínas), 2007, 60, 219; (b) C. Trejo- Solis, G. Palencia, S. Zuniga, A. Rodríguez-Ropón, L. Osorio- Rico, S. T. Luvia, I. Gracia-Mora, L. Marquez-Rosado, A. Sanchez, M. E. Moreno-García, A. Cruz, M. E. Bravo-Gómez, L- Ruiz-Ramírez, S. Rodríguez-Enríquez and J. Sotelo, *Neoplasia*, Cas IIgly induces apoptosis in glioma C6 cells in vitro and in vivo through caspase-dependent and caspase-independent mechanisms, 2005, 7, 563; (c) F. Carvallo-Chaigneaud, C. Trejo- Solis, C. Gómez-Ruiz, E. Rodríguez-Aguilera, L. Macías-Rosales, E. Cortés-Berberena C. Cedillo-Peláez, I. Gracia-Mora, L- Ruiz-Azuara, V. Madrid-Marina and F. Constantino-Casas, *BioMetals*, Casiopeina III-ia induces apoptosis in HCT-15 cells in vitro through caspase-dependent mechanisms and has anti tumor effect in vivo, 2008, 21, 17.
- <sup>5</sup> P. G. Sammes and G. Yahioglu, *Chem. Soc. Rev.*, 1,10-Phenanthroline: a versatile ligand, 1994, 23, 327.

- <sup>6</sup> Arturo Verduzco-Ramírez, Silvia Graciela Manzanilla-Dávila, María Eugenia Morales-Guillén, Juan Carlos García-Ramos, Yanis Toledano-Magaña, Armando Marín-Becerra, Marcos Flores-Álamo, Luis Antonio Ortiz-Frade, Luis Fernando Olguín-Contreras and Lena Ruiz-Azuara. Essential Metal-based drugs: Correlation between Redox Potential and Biological Activity of  $M^{2+}$  with a  $N_2O_2$  Ligand. *J. Mex. Chem. Soc.* 2017, 61(2), 109-119]
- <sup>7</sup> C. J. Chandler, L. W. Deady and J. A. Reiss, *J. Heterocycl. Chem.*, 1981, 18, 599.
- <sup>8</sup> J. Casas, V. Moreno, A. Sánchez, J. Sordo; *Química Bioinorgánica*, Ed. Síntesis, España, 2002
- <sup>9</sup> Farrel, N., *Biomedical uses and applications of inorganic chemistry. An overview.* *Coord. Chem. Rev.*, 2002. 232: p.1-4
- <sup>10</sup> Crichton. R. *Biological Inorganic: A New Introduction to Molecular Structure and Function.* Second Edition. Elsevier.B.V. 2012. 1-18.
- <sup>11</sup> Lippard, S.J., *Bioinorganic chemistry: a maturing frontier.* *Science*, 1993. 261. 5122: 699-700.
- <sup>12</sup> Eric S. Gil, Luiz C. Cunha, Aurélia L.S. Gonçalves, Aparecido R. Souza & Ana C. Valderrama Negrón, *Importancia de los Compuestos Inorgánicos en el Tratamiento de la Leishmaniasis* *Lat. Am. J. Pharm.*, 2007. 26 (3): 454
- <sup>13</sup> Schwarz G., *Molybdenum cofactor biosynthesis and deficiency.* *Cell. Mol. LifeSci.* 2005. 62 (23): 2792-810.
- <sup>14</sup> Arely Pérez-González, Juan Iván Gómez-Peralta, Ariadna Garza-Ortiz, Noráh Barba-Behrens, *Importancia del molibdeno en los sistemas biológicos y su papel en enzimas mononucleares como parte del cofactor Moco*, *Educ. quím.*, publicado en línea el 15 de noviembre de 2011, Universidad Nacional Autónoma de México, ISSNE 1870-8404.
- <sup>15</sup> Bertrand G., *On the role of trace substances in agriculture.* 8<sup>th</sup> Int. Congr. Appl. Chem 28 (1912) 30.

- <sup>16</sup>Yannone S. M., Hartung S., Menon A. L., Adams M. W., Trainer John. A., *Metals in biology: defining metalloproteomes* Curr. Opin. In Biotechnology. 2012. 23 (1) p. 89-95
- <sup>17</sup>Huheey, J. E.; Keitar, E. A.; Keitar, R. L. *Química Inorgánica. Principios de Estructura y Reactividad*. Cuarta Edición. Oxford University Press. México D.F. 1997
- <sup>18</sup> García-Ramos J. C., Toledano-Magaña Y., Talavera-Contreras L. G., Flores-Álamo M., Ramírez-Delgado V., Morales-León E., Ortiz-Frade L., Grizett Gutiérrez A., Vázquez-Aguirre A., Mejía C., Carrero J. C., Laclette J. P, Moreno-Esparza R., and Ruiz-Azuara L. Potential cytotoxic and amoebicide activity of first row transition metal compounds with 2,9-bis-(2',5'-diazahexanyl)-1,10 phenanthroline (L1). Dalton Trans. 2012, 41, 10164.
- <sup>19</sup> A. Jemal, F. Bray, M. M. Center, J. Ferlay, E. Ward and D. Forman, Global cancer statistics., CA Cancer J. Clin , 2011, 61, 69
- <sup>20</sup> Bosch, Fèlix; Rosich, Laia; The contributions of Paul Ehrlich to pharmacology: a tribute on the occasion of the centenary of his Nobel Prize. Pharmacology 82 (3): 2008. 171-179.
- <sup>21</sup> Gorbach, SL; Bismuth therapy in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*. 1990. 99 (3): 863-75
- <sup>22</sup> Felix-Davies, A. M. Stewart, B. R. Wilkinson, J. R. Bateman, J. P. Delamere; A 12-month comparative trial of auranofin and D-penicillamine in rheumatoid arthritis. The American journal of medicine. 1983. Vol. 75 6A pp. 138-41
- <sup>23</sup> Crichton. R. Biological Inorganic: A New Introduction to Molecular Structure and Function. Second Edition. Elsevier.B.V. 2012. 415-432.
- <sup>24</sup> Barry. Nicolas. P. E, Sadler. Peter.J., Exploration of the medical periodic table: towards new targets. Chem. Commun., 2013, 49, 5106-5131.
- <sup>25</sup> Katzung, B. Basic and clinical pharmacology. 7° Edition. Stanford: Appleton & Lange. 1998. 90-103.

<sup>26</sup> <http://www.who.int/topics/cancer/es/> (Última vez consultada el 13/11/2018 a las 15:35)

<sup>27</sup> a) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/> (Última vez consultada el 12/11/2018 a las 19:40)

b) <http://www.who.int/cancer/media/AccionMundialCancerfull.pdf> (Última vez consultada el 12/11/2018 a las 19:40)

<sup>28</sup> Inegi, “Estadísticas a propósito del día mundial contra el cancer (4 de febrero)”, datos nacionales, 2017.

<sup>29</sup> a) L. Kelland, Nat. Rev. Cancer, The resurgence of platinum- based cancer chemotherapy, 2007, 7, 573; (b) J. A. McClevert and T.J. Meyer, Comprehensive Coordination Chemistry II, From Biology to Nanotechnology, 2004, vol. 9

<sup>30</sup> Guo Z., S.P.J., Feliu J., Metals in medicine. Angewandte Chemie International., 1999. 38, 1521-1531.

<sup>31</sup> Yalaxmi R. R.; Hernández C. R.; Avances recientes en la determinación analítica del cisplatino y sus productos de hidrólisis Revista CENIC Ciencias Químicas, 40, (1), 2009, 3-10

<sup>32</sup> Kui, W., L. Jingfen, and L. Ronchang., The events that occur when cisplatin encounters cells. Coordination Chemistry Reviews, 1996. 151: p. 53-88

<sup>33</sup> (a) Bravo-Gómez, María Elena, Dávila-Manzanilla, Silvia, Flood-Garibay, Jessica, Muciño-Hernández, Miguel Ángel, Mendoza, Ángel, García Ramos, Juan Carlos, Moreno-Esparza, Rafael, & Ruiz-Azuara, Lena. (2012). Secondary Ligand Effects on the Cytotoxicity of Several Casiopeína's Group II Compounds. *Journal of the Mexican Chemical Society*, 56(1), 85-92. Recuperado el 13 de noviembre de 2018, de:

[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-249X2012000100014&lng=es&tlng=en.](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-249X2012000100014&lng=es&tlng=en)

(b) R. Kachadourian, H. M. Brechbul, L. Ruiz-Azuara, I. Gracia-Mora and B. J. Day, Toxicology, Casiopeína Ilgly-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction in human lung cancer A549 and H157 cells, 2010,268, 176.

<sup>34</sup> Institute of Medicine (U.S). Panel of Micronutrients., *DRI: dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc: a report of the Panel on Micronutrients... and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board. Institute of Medicine.* National Academy Press: Washington, D.C., 2001; p xxii, 773 p.

<sup>35</sup> Lippard, S. J., Berg, J. M., *Principles of bioinorganic chemistry.* University Science Books: Mill Valley, Calif., 1994; p xvii, 411 p.

<sup>36</sup> Isolda Romero-Canelón and Peter J. Sadler, Next-Generation Metal Anticancer Complexes: Multitargeting via Redox Modulation. *Inorganic Chemistry* **2013** 52 (21), 12276-12291.

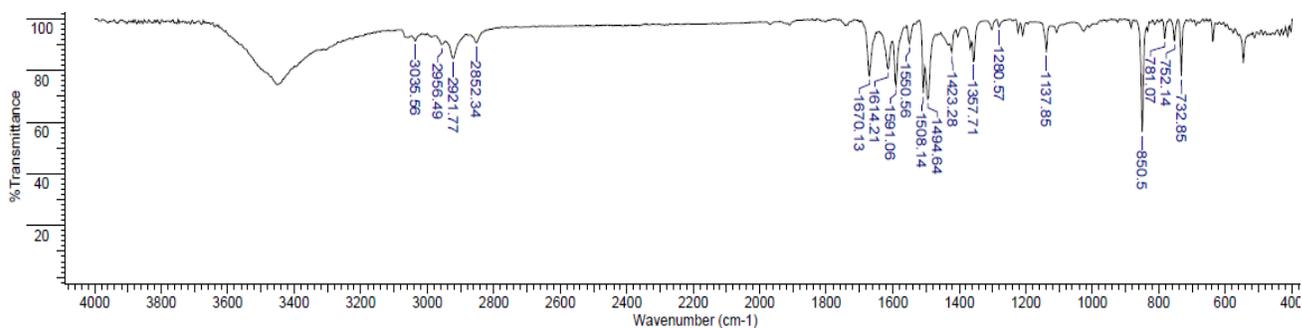
<sup>37</sup> Hernández-Ayala Luis Felipe, Flores-Álamo Marcos, Escalante-Tovar Sigfrido, Galindo-Murillo Rodrigo, García-Ramos Juan Carlos, García-Valdés Jesús, Gómez-Vidales Virginia, Reséndiz-Acevedo Karen, Toledano-Magaña Yanis, Ruiz-Azuara Lena, Synthesis, characterization, theoretical studies and biological activity of coordination compounds with essential metals containing N4-donor ligand 2,9-di(ethylaminomethyl)-1,10-phenanthroline, *Inorganica Chimica Acta*, 2018, vol. 470, 187-196.

<sup>38</sup> Geary, W.J. *Coordination chemistry Reviews.* 1971. 7. 81.

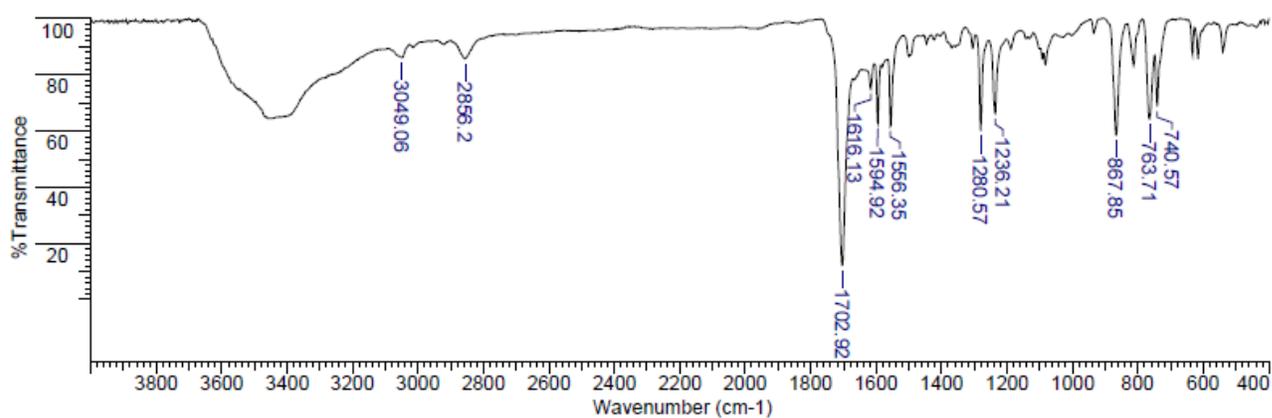
<sup>39</sup> A.Pasquarello et. Al., *Science* 291 (2001) 856

## Anexos

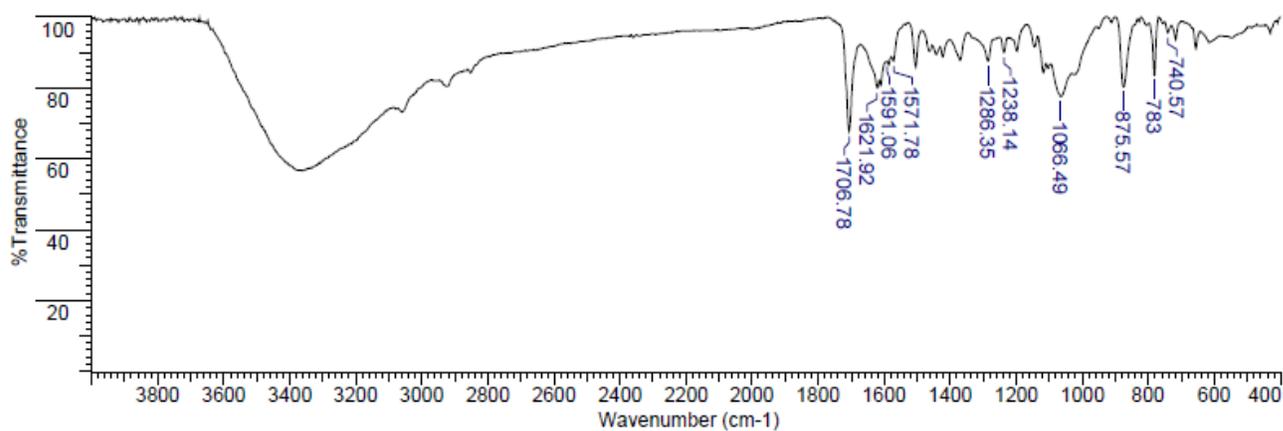
### Espectros de FTIR



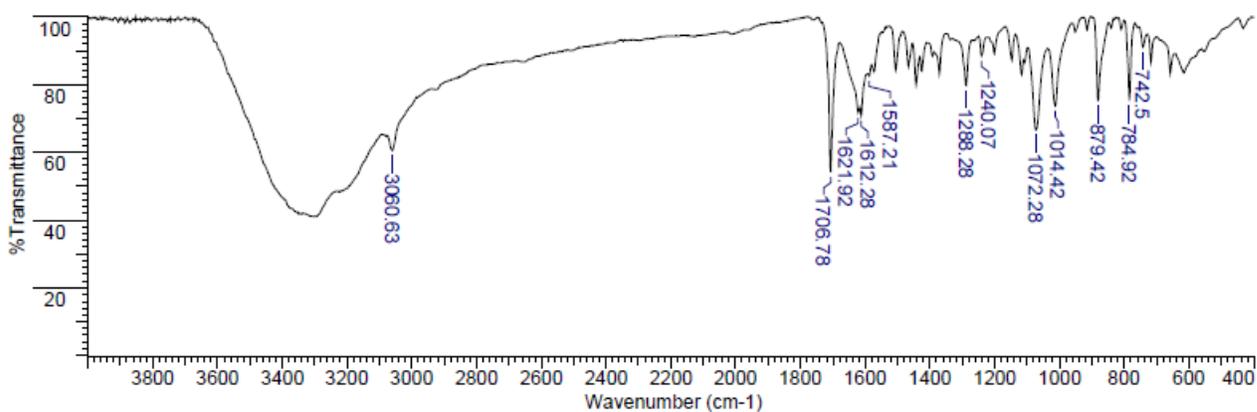
Espectro FTIR de la materia prima neocuproína



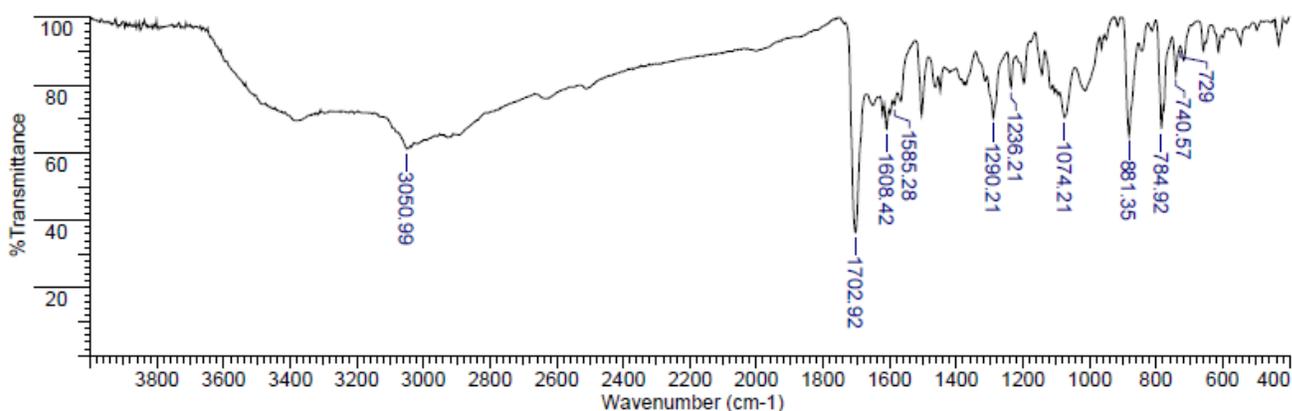
Espectro FTIR del ligante neodial



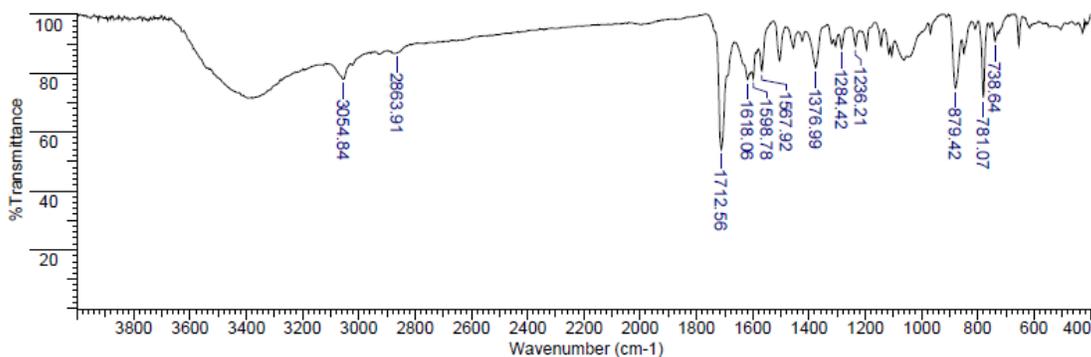
Espectro FTIR del compuesto Co(neodial)



Espectro FTIR del compuesto Ni(neodial)



Espectro FTIR del compuesto Cu(neodial)



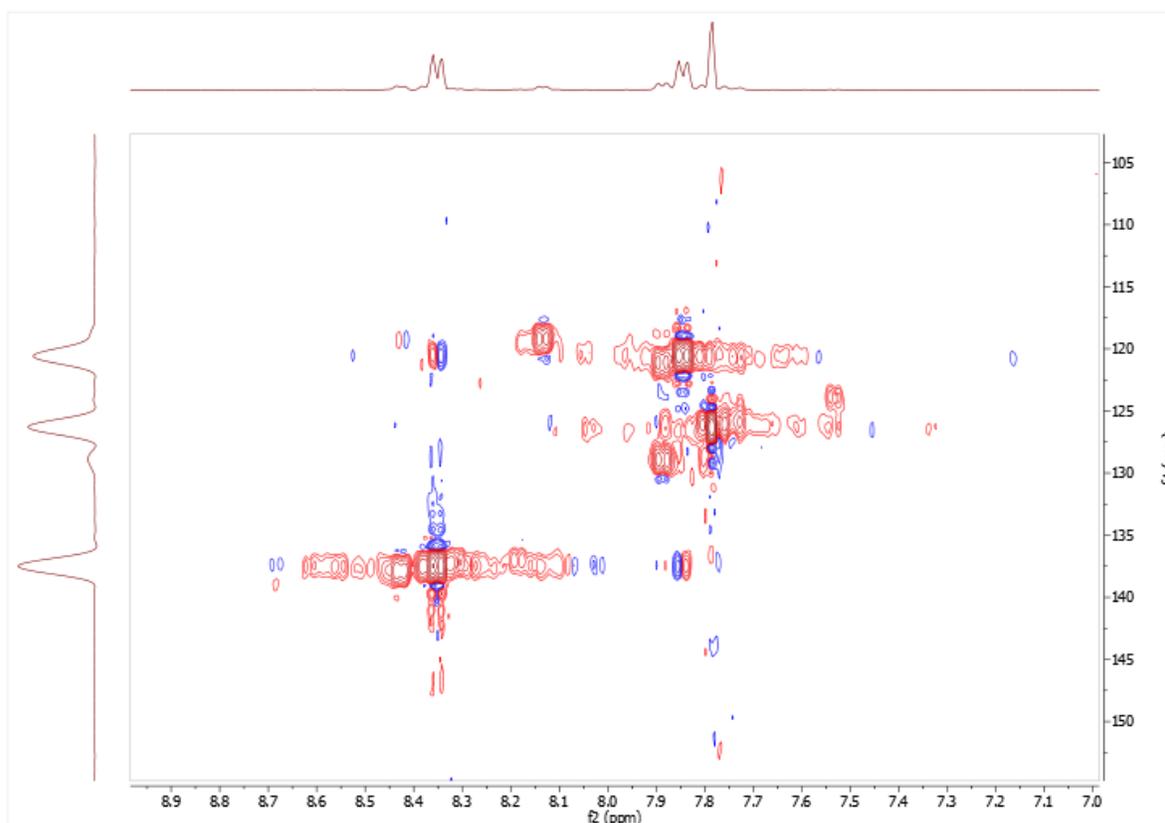
Espectro FTIR del compuesto Zn(neodial)

## Recopilación de los datos obtenidos de los espectros de UV-visible

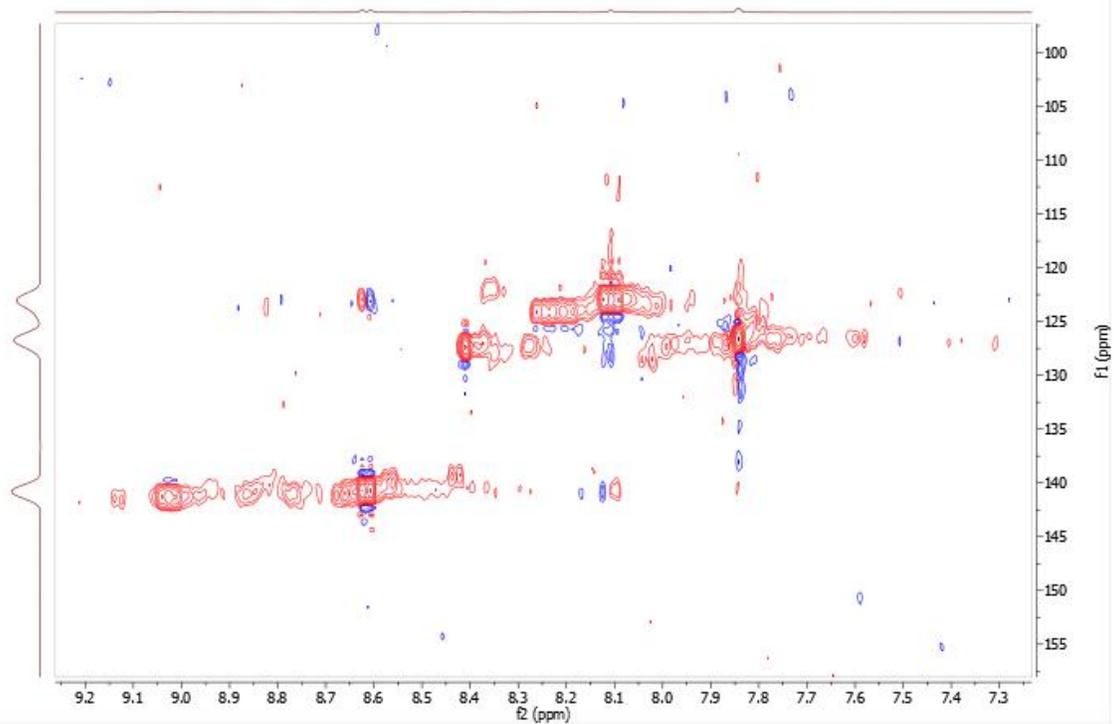
Datos obtenidos de los espectros de UV-Visible

Compuesto	$\lambda$ máximo (nm) [ $\epsilon$ ( $M^{-1}cm^{-1}$ )]					
neodial	203[153113]	231[35488]	268[25533]	-	-	-
Co(neodial)	206[19226]	230[23322]	274[19274]	294[8448.4]	538[14.056]	575[12.182]
Ni(neodial)	207[19451]	230[23847]	274[20914]	293[8941.8]	-	690[3.9367]
Cu(neodial)	205[20063]	229[24807]	274[22365]	296[9481.1]	-	858[30.668]
Zn(neodial)	206[19476]	230[25286]	275[21267]	296[9636]	-	-

## Espectros obtenidos de las mediciones de Resonancia Magnética Nuclear



Espectro HSQC del ligante (neodial).



Espectro HSQC del compuesto Zn(neodial).