



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE LIGANTES
DERIVADOS DE N-(4-HIDROXIFENIL)ACETAMIDA
(PARACETAMOL) FRENTE A Ni(II), Cu(II) Y Zn(II).
EVALUACIÓN DE SU ACTIVIDAD BIOLÓGICA”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO

PRESENTA:

ESTEBAN VEGA DE LEÓN



MÉXICO, CDMX.

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: José Manuel Méndez Stivalet.

VOCAL: Profesor: David Morales Morales.

SECRETARIO: Profesor: Marcos Flores Álamo.

1° SUPLENTE: Profesor: José Manuel Germán Acacio.

2° SUPLENTE: Profesora: Carmela Crisóstomo Lucas

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

El presente trabajo se llevó a cabo en el Laboratorio III del Departamento de Química Inorgánica, ubicado en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

ASESOR DEL TEMA:

Dr. David Morales Morales

Supervisor Técnico:

Dra. Carmela Crisóstomo Lucas

SUSTENTANTE:

Esteban Vega De León



"Il faut faire de la vie un rêve et faire d'un rêve une réalité"

Pierre Curie

Es necesario hacer de la vida un sueño y hacer de un sueño una realidad.

*“Estudio de la Reactividad de Ligantes Derivados de
N-(4-hidroxifenil)acetamida (Paracetamol) frente a Ni(II), Cu(II) y Zn(II).
Evaluación de su Actividad Biológica”*

CONTENIDO.

| | |
|--|-----------|
| CONTENIDO..... | 1 |
| ÍNDICE DE FIGURAS. | 5 |
| ÍNDICE DE ESQUEMAS..... | 18 |
| ÍNDICE DE TABLAS..... | 19 |
| ÍNDICE DE ECUACIONES..... | 25 |
| INDICE DE COMPUESTOS..... | 26 |
| ABREVIATURAS..... | 28 |
| INTRODUCCIÓN..... | 32 |
| ANTECEDENTES: | 35 |
| Dolor y fiebre: señalizadores homeostáticos. | 35 |
| Tratamiento del dolor y de la fiebre. | 35 |
| Medicamentos antiinflamatorios no esteroídales (AINE). | 40 |
| Mecanismo de acción del Paracetamol | 41 |
| Compuestos de coordinación con Paracetamol..... | 45 |
| HIPÓTESIS: | 50 |
| OBJETIVOS:..... | 51 |
| SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN: | 53 |
| Ligantes | 53 |
| Síntesis. | 53 |
| Rendimiento de reacción y punto de fusión. | 55 |
| Caracterización. | 59 |
| Resonancia Magnética Nuclear (RMN). | 60 |
| Resonancia Magnética Nuclear ^1H | 61 |
| Resonancia Magnética Nuclear $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ | 68 |
| Resonancia Magnética Nuclear en dos dimensiones HSQC. | 72 |
| Espectroscopia Infrarroja (IR)..... | 78 |
| Espectrometría de masas (EM). | 86 |

| | |
|---|------------|
| Análisis Elemental (AE)..... | 91 |
| Compuestos de coordinación..... | 92 |
| Síntesis..... | 92 |
| Rendimiento y punto de descomposición..... | 93 |
| Caracterización:..... | 94 |
| Espectroscopia Infrarroja (IR)..... | 96 |
| Espectrometría de masas (EM)..... | 101 |
| Análisis Elemental (AE)..... | 103 |
| Espectroscopia (UV-VIS-NIR)..... | 105 |
| ESTUDIO CRISTALOGRAFICO..... | 107 |
| Características estructurales del ligante L1..... | 107 |
| Características estructurales del ligante L2..... | 110 |
| Características estructurales de los ligantes L3 y L4..... | 117 |
| Características estructurales del ligante L6..... | 121 |
| ESTUDIO OXIDO-REDUCCION..... | 125 |
| Reducción del radical DPPH..... | 125 |
| Ligantes..... | 125 |
| Compuestos de coordinación:..... | 128 |
| Estudio Voltamperométrico (VC)..... | 130 |
| Voltamperometría Cíclica en DMSO.(VC-DMSO)..... | 130 |
| Ligantes:..... | 131 |
| Compuestos de coordinación..... | 135 |
| Voltamperometría Cíclica en Pasta de Carbono (VC-EPC)..... | 137 |
| Ligantes:..... | 138 |
| Compuestos de coordinación..... | 141 |
| ESTUDIOS BIOLÓGICOS..... | 145 |
| Pruebas de susceptibilidad Microbiana:..... | 145 |
| (Kirby-Bauer)..... | 145 |
| Ligantes..... | 146 |
| Compuestos de coordinación..... | 147 |
| Estudios de citotoxicidad..... | 148 |

| | |
|--|------------|
| Ligantes:..... | 148 |
| Compuestos de coordinación..... | 152 |
| CONCLUSIONES : | 157 |
| PERSPECTIVAS FUTURAS. | 159 |
| EXPERIMENTAL: | 161 |
| Síntesis y Caracterización: | 161 |
| Reactivos, disolventes e instrumentación: | 161 |
| Síntesis. | 163 |
| Caracterización. | 169 |
| Estudio cristalográfico. | 174 |
| Estudio Óxido-Reducción. | 175 |
| Reducción de radical DPPH. | 175 |
| Reactivos, disolventes e instrumentación..... | 175 |
| Procedimiento para la determinación de la reducción de DPPH. | 175 |
| Cuantificación de la reducción del radical DPPH..... | 176 |
| Determinación del porcentaje de reducción del radical DPPH. | 177 |
| Voltamperometría cíclica. | 178 |
| Reactivos, disolventes e instrumentación..... | 178 |
| Construcción de Celda Electroquímica..... | 178 |
| Procedimiento para la obtención de voltamperogramas..... | 179 |
| Obtención de ciclo voltamperométrico de analitos. | 181 |
| Estudios Biológicos. | 183 |
| Pruebas de susceptibilidad microbiana. | 183 |
| Reactivos, disolventes e instrumentación..... | 183 |
| Procedimiento para ensayos de susceptibilidad microbiana. | 184 |
| Determinación del diámetro de inhibición microbiana..... | 186 |
| Pruebas de citotoxicidad en líneas celulares con cáncer. | 187 |
| Reactivos, disolventes e instrumentación..... | 187 |
| Procedimiento para la determinación del porcentaje de inhibición celular. | 187 |
| Cuantificación del porcentaje de inhibición celular. | 189 |
| Determinación del porcentaje de inhibición celular..... | 190 |

| | |
|--|------------|
| APÉNDICES: | 191 |
| Apéndice A. Punto de fusión y rendimiento. (PFR) | 192 |
| Apéndice B. Resonancia Magnética Nuclear (RMN) | 193 |
| Apéndice C. Espectroscopia Infrarroja (IR) | 217 |
| Apéndice D. Espectrometría de Masas (EM) | 228 |
| Apéndice E. Análisis Elemental (AE) | 239 |
| Apéndice F. Espectroscopia Ultravioleta-Visible (UV-VIS-NIR) | 240 |
| Apéndice G. Difracción de Rayos X de monocristal (DRX) | 242 |
| Apéndice H. Reducción del radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH) | 285 |
| Apéndice I. Voltamperometría Cíclica en disolución (VC-DMSO) | 288 |
| Apéndice J. Voltamperometría Cíclica Electrodo Pasta de Carbono (VC-EPC) | 303 |
| Apéndice K. Susceptibilidad Microbiana (SM) | 318 |
| Apéndice L. Pruebas de citotoxicidad en líneas celulares con cáncer (CCC) | 319 |
| REFERENCIAS | 320 |

ÍNDICE DE FIGURAS.

| | |
|---|-----------|
| ANTECEDENTES: | 35 |
| Figura I.1. Estructura químicas de a) Prostaglandina PGE2 b) Ácido Araquidónico y c) Ácido Linoleico. | 36 |
| Figura I.2. Estructura de Ciclooxygenasa COX 1. Obtenida de Protein data Bank.4O1Z | 37 |
| Figura I.3. Estructura de Ciclooxygenasa COX 2. Obtenida de Protein data Bank.4PH9..... | 38 |
| Figura I.4. Estructuras de fármacos comunes en el tratamiento del dolor..... | 40 |
| Figura I.5. Estructuras de compuestos de coordinación de Paracetamol. | 45 |
| Figura I.6. Compuestos derivados de isómeros de Paracetamol. | 46 |
| Figura I.7. Estructuras químicas de medicamentos basados en centros metálicos de platino..... | 47 |
| | |
| SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN: | 53 |
| Figura II.1. a) Híbridos de resonancia para el sistema piridina. b) comparación entre los sistemas bencílicos presentes en los ligantes L1 y L2. | 57 |
| Figura II.2. a) Interacciones tipo puente de hidrógeno del Paracetamol. b) interacciones puente de hidrógeno de ligante L3. | 58 |
| Figura II.3. Híbridos de resonancia del grupo amida. | 59 |
| Figura II.4. Desplazamiento químico de protón H ₅ para el Paracetamol y ligantes L1, L5 y L7. | 61 |
| Figura II.5. Esquema representativo de los protones H ₆ -H ₉ observados en RMN ¹ H para la serie no simétrica. | 64 |

| | |
|--|----|
| Figura II.6. Esquema representativo de protones H ₆ -H ₉ observados en RMN ¹ H para la serie simétrica. L5-L7. | 65 |
| Figura II.7. Esquema representativo de protones H ₁ -H ₄ observados en RMN ¹ H para el Paracetamol y Ligantes L1-L7. | 65 |
| Figura II.8. Espectros de RMN ¹ H en DMSO-d ₆ a 300 MHz y T.A. para el Paracetamol y los ligantes no simétricos L1-L4. | 66 |
| Figura II.9. Espectros de RMN ¹ H en DMSO-d ₆ a 300 MHz y T.A. para el Paracetamol y los ligantes simétricos L5-L7. | 67 |
| Figura II.10. Esquema representativo de los carbonos C ₇ observados en RMN ¹³ C{ ¹ H} para los Ligantes L1-L7. | 68 |
| Figura II.11. Espectros de RMN ¹³ C{ ¹ H} en DMSO-d ₆ a 75.42 MHz y T.A. para el Paracetamol y los ligantes no simétricos L1-L4. | 70 |
| Figura II.12. Espectros de RMN ¹³ C{ ¹ H} en DMSO-d ₆ a 75.42 MHz y T.A. para el Paracetamol y los ligantes simétricos L5-L7. | 71 |
| Figura II.13. Esquema representativo de la correlacionC ₇ -H ₅ para los Ligantes L1-L7. | 72 |
| Figura II.14. Espectros de RMN en 2D HSQC en DMSO-d ₆ a 300 MHz y T.A. para el Paracetamol. | 74 |
| Figura II.15. Espectros de RMN en 2D HSQC en DMSO-d ₆ a 300 MHz y T.A. para Ligante L1. | 75 |
| Figura II.16. Espectros de RMN en 2D HSQC en DMSO-d ₆ a 300 MHz y T.A. para Ligante L2. | 75 |
| Figura II.17. Espectros de RMN en 2D HSQC en DMSO-d ₆ a 300 MHz y T.A. para Ligante L3. | 76 |
| Figura II.18. Espectros de RMN en 2D HSQC en DMSO-d ₆ a 300 MHz y T.A. para Ligante L4. | 76 |
| Figura II.19. Espectros de RMN en 2D HSQC en DMSO-d ₆ a 300 MHz y T.A. para Ligante L5. | 77 |
| Figura II.20. Espectros de RMN en 2D HSQC en DMSO-d ₆ a 300 MHz y T.A. para Ligante L6. | 77 |
| Figura II.21. Espectros de RMN en 2D HSQC en DMSO-d ₆ a 300 MHz y T.A. para Ligante L7. | 78 |
| Figura II.22. Espectros de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona v 3500-2600 cm ⁻¹ . Paracetamol y ligantes sintetizados L1-L7. | 81 |
| Figura II.23. Espectros de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona v 1700-1200 cm ⁻¹ . Paracetamol y ligantes sintetizados L1-L7. | 83 |
| Figura II.24. Espectros de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona v 1200-900 cm ⁻¹ . Paracetamol y ligantes sintetizados L1-L7. | 84 |

| | |
|--|-----|
| Figura II.25. Espectros de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona v 1200-650 cm ⁻¹ . Paracetamol y ligantes L3 y L4..... | 85 |
| Figura II.26. Resultados de la espectrometría de masas para el Paracetamol (C ₈ H ₉ NO ₂)..... | 86 |
| Figura II.27. Resultados de la espectrometría de masas para ligante L1 (C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂)..... | 87 |
| Figura II.28. Resultados de la espectrometría de masas para ligante L2 (C ₁₅ H ₁₅ NO ₂)..... | 87 |
| Figura II.29. Resultados de la espectrometría de masas para ligante L3 (C ₁₅ H ₁₄ NO ₂ Br)..... | 88 |
| Figura II.30. Resultados de la espectrometría de masas para ligante L4 (C ₁₅ H ₁₄ NO ₂)..... | 88 |
| Figura II.31. Resultados de la espectrometría de masas para ligante L5 (C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₄)..... | 89 |
| Figura II.32. Resultados de la espectrometría de masas para ligante L6 (C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₄)..... | 89 |
| Figura II.33. Resultados de la espectrometría de masas para ligante L7 (C ₄₂ H ₄₂ N ₄ O ₈)..... | 90 |
| Figura II.34. Diferentes formas de coordinación entre el ligante L1 y cationes metálicos, Ni(II), Cu(II), y Zn(II)..... | 95 |
| Figura II.35. Diagrama ABDB para ligante L1 y cationes metálicos de Ni(II), Cu(II) y Zn(II)..... | 96 |
| Figura II.36. Espectros de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona 3500-2600 cm ⁻¹ . Ligante L1 y complejos C1-C3..... | 98 |
| Figura II.37. Espectros de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona 1700-1200 cm ⁻¹ . Ligante L1 y complejos C1-C3..... | 99 |
| Figura II.38. Espectros de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona 1200-900 cm ⁻¹ . Ligante L1 y complejos C1-C3..... | 100 |
| Figura II.39. Resultados de la espectrometría de masas para complejo C1 [NiCl ₂ (C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂)(H ₂ O) ₂].H ₂ O..... | 101 |
| Figura II.40. Resultados de la espectrometría de masas para complejo C2 [CuCl ₂ (C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂)]H ₂ O..... | 102 |
| Figura II.41. Resultados de la espectrometría de masas para complejo C3..... | 102 |
| Figura II.42. Espectros de UV-VIS-NIR para: ligante L1, compuesto C1 [NiCl ₂ (C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂)(H ₂ O) ₂].H ₂ O y NiCl ₂ | 105 |
| Figura II.43. Espectros de UV-VIS-NIR para: ligante L1, compuesto C2 [CuCl ₂ (C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂)]H ₂ O y CuCl ₂ | 106 |

| | |
|---|------------|
| ESTUDIO CRISTALOGRÁFICO..... | 107 |
| Figura III.1. Estructura molecular del ligante L1. Los elipsoides son mostrados al 40%. | 107 |
| Figura III.2 Representación de las interacciones N-H...O generando un arreglo lineal a lo largo de eje c. | 108 |
| Figura III.3. Interacción C-H...N _{Py} generando un arreglo lineal. | 109 |
| Figura III.4. Representación de la interacción C11-H11...O1. | 109 |
| Figura III.5. Estructura molecular del compuesto L2. Polimorfo monoclinico. Los elipsoides son mostrados al 40%. | 111 |
| Figura III.6. Estructura molecular del ligante L2. Polimorfo triclinico. Los elipsoides son mostrados al 40%. | 111 |
| Figura III.7. Arreglo lineal generado por la interacción N1-H1...O1 a lo largo del eje b para el ligante L2(M) polimorfo monoclinico. | 112 |
| Figura III.8. Representación de la interacción C-H...π. Ligante L2(M) Polimorfo monoclinico. | 113 |
| Figura III.9. Representación de la interacción C-H...π a mayor panorama, para el Ligante L2(M) Polimorfo monoclinico. | 113 |
| Figura III.10. Interacciones C15-H15...O2 y C14-H14...π _(C10-C15) . Ligante L2(M) polimorfo monoclinico. | 114 |
| Figura III.11. Representación del arreglo lineal a lo largo del eje b. para el ligante L2 polimorfo triclinico. | 115 |
| Figura III.12. Interacciones identificadas que forman dímeros de las moléculas A, para el polimorfo triclinico del ligante L2. | 115 |
| Figura III.13. Interacciones identificadas que forman dímeros de las moléculas B, para el polimorfo triclinico del ligante L2. | 116 |
| Figura III.14. Estructura molecular del ligante L3. Los elipsoides son mostrados al 30%. | 117 |
| Figura III.15. Estructura molecular del ligante L4. Los elipsoides son mostrados al 30%. | 117 |
| Figura III.16. Interacciones N-H...O generando arreglo a lo largo del eje a, para los ligantes orto-sustituídos. Ejemplo: L3. | 119 |
| Figura III.17. Representación de la interacción C-H...O a lo largo del eje a, para los ligantes orto-sustituídos. Ejemplo: L3. | 119 |
| Figura III.18. Interacción C-H...O entre el oxígeno del carbonilo y el grupo metilo. | 120 |

| | |
|--|------------|
| Figura III.19. Estructura molecular del ligante L6. Los elipsoides son mostrados al 40%. | 122 |
| Figura III.20. Representación de las interacciones N1-H1...O34, N31-H31...O3, C22-H22C...O34 y C54-H54C...O3. | 122 |
| Figura III.21. Representación de enlaces de hidrógeno encontrados en L6. | 123 |
| ESTUDIO OXIDO-REDUCCION | 125 |
| Figura IV.1. Porcentaje de neutralización del radical DPPH para el Paracetamol y los ligantes sintetizados L1-L7 a concentración de 1 μ M. | 126 |
| Figura IV.2. Porcentaje de neutralización del radical DPPH para el Paracetamol y los ligantes sintetizados L1-L7 a concentraciones de 10 μ M. | 126 |
| Figura IV.3. Porcentaje de neutralización del radical DPPH para el Paracetamol y los ligantes sintetizados L1-L7 a concentraciones de 100 μ M. | 127 |
| Figura IV.4. Porcentaje de neutralización del radical DPPH para el ligante L1 y los compuestos de coordinación C1-C3 a concentraciones de 1 μ M. | 128 |
| Figura IV.5. Porcentaje de neutralización del radical DPPH para el ligante L1 y los compuestos de coordinación C1-C3 a concentraciones de 10 μ M. | 128 |
| Figura IV.6. Porcentaje de neutralización del radical DPPH para el ligante L1 y los compuestos de coordinación C1-C3 a concentraciones de 100 μ M. | 129 |
| Figura IV.7. Voltamperometría cíclica en disolución de DMSO para el electrólito soporte TBAP 0.1 M, Paracetamol y ligantes no simétricos L1-L4. | 132 |
| Figura IV.8. Resultados de la voltamperometría cíclica en disolución de DMSO para ligantes simétricos L5-L7. | 133 |
| Figura IV.9. Reacción electroquímica del Paracetamol. Obtención del NAPQI. | 134 |
| Figura IV.10. Voltamperometría cíclica en disolución de DMSO para las sales metálicas: NiCl ₂ , CuCl ₂ , ZnCl ₂ y compuestos de coordinación C1-C3. | 136 |
| Figura IV.11. Resultados de la voltamperometría cíclica en pasta de carbono para electrólito soporte KNO ₃ y Paracetamol. | 138 |
| Figura IV.12. Resultados de la voltamperometría cíclica en pasta de carbono para ligantes L3-L6. | 139 |
| Figura IV.13. Resultados de la voltamperometría cíclica en pasta de carbono para ligante L7. | 140 |
| Figura IV.14. Resultados de la voltamperometría cíclica en pasta de carbono para las sales metálicas: NiCl ₂ , CuCl ₂ , ZnCl ₂ y los complejos C1-C3. | 142 |

Figura IV.15. Comparación de los resultados de la neutralización de DPPH y voltamperometría Cíclica en DMSO para los compuestos sintetizados. **144**

ESTUDIOS BIOLÓGICOS..... 145

Figura V.1. Porcentaje de inhibición del crecimiento celular de células con cáncer (U-251) para ligantes L1-L7. **148**

Figura V.2. Porcentaje de inhibición del crecimiento celular de células con cáncer (SKLU-1) para ligantes L1-L7..... **149**

Figura V.3. Porcentaje de inhibición del crecimiento celular de células con cáncer (PC-3) para ligantes L1-L7..... **149**

Figura V.4. Porcentaje de inhibición del crecimiento celular de células con cáncer (MCF-7) para ligantes L1-L7..... **150**

Figura V.5. Porcentaje de inhibición del crecimiento celular de células con cáncer (K-562) para ligantes L1-L7..... **150**

Figura V.6. Porcentaje de inhibición del crecimiento celular de células con cáncer (HCT-15) para ligantes L1-L7..... **151**

Figura V.7. Porcentaje de inhibición del crecimiento celular de células con cáncer (U-251) para el ligante L1 y complejos C1-C3..... **152**

Figura V.8. Porcentaje de inhibición del crecimiento celular de células con cáncer (SKLU-1) para el ligante L1 y complejos C1-C3..... **153**

Figura V.9. Porcentaje de inhibición del crecimiento celular de células con cáncer (PC-3) para el ligante L1 y complejos C1-C3..... **153**

Figura V.10. Porcentaje de inhibición del crecimiento celular de células con cáncer (MCF-7) para el ligante L1 y complejos C1-C3. **154**

Figura V.11. Porcentaje de inhibición del crecimiento celular de células con cáncer (K-562) para el ligante L1 y complejos C1-C3. **154**

Figura V.12. Porcentaje de inhibición del crecimiento celular de células con cáncer (HCT-15) para el ligante L1 y complejos C1-C3. **155**

EXPERIMENTAL:..... 161

Figura VI.1. Construcción de celda electroquímica para la obtención de voltamperogramas..... **179**

Figura VI.2. Construcción de electrodo de carbono. **180**

| | |
|--|------------|
| Figura VI.3. Empacado de pasta de grafito en electrodo de carbono. | 180 |
| Figura VI.4. a) Sembrado de microorganismos. b) Diagrama de ensayos de susceptibilidad microbiana. | 186 |
| APÉNDICES: | 191 |
| Apéndice B. Resonancia Magnética Nuclear (RMN) | 193 |
| Figura VII.B.1 Espectro de RMN ^1H en DMSO- d_6 a 300 MHz y T.A. del Paracetamol. | 193 |
| Figura VII.B.2. Espectro de RMN ^1H en DMSO- d_6 a 300 MHz y T.A. ligante L1. | 194 |
| Figura VII.B.3. Espectro de RMN ^1H en DMSO- d_6 a 300 MHz y T.A. ligante L2. | 195 |
| Figura VII.B.4. Espectro de RMN ^1H en DMSO- d_6 a 300 MHz y T.A. ligante L3. | 196 |
| Figura VII.B.5. Espectro de RMN ^1H en DMSO- d_6 a 300 MHz y T.A. ligante L4. | 197 |
| Figura VII.B.6. Espectro de RMN ^1H en DMSO- d_6 a 300 MHz y T.A. ligante L5. | 198 |
| Figura VII.B.7. Espectro de RMN ^1H en DMSO- d_6 a 300 MHz y T.A. ligante L6. | 199 |
| Figura VII.B.8. Espectro de RMN ^1H en DMSO- d_6 a 300 MHz y T.A. ligante L7. | 200 |
| Figura VII.B.9. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en DMSO- d_6 a 75.42 MHz y T.A. del Paracetamol. | 201 |
| Figura VII.B.10. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en DMSO- d_6 a 75.42 MHz y T.A. Ligante L1. | 202 |
| Figura VII.B.11. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en DMSO- d_6 a 75.42 MHz y T.A. Ligante L2. | 203 |
| Figura VII.B.12. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en DMSO- d_6 a 75.42 MHz y T.A. Ligante L3. | 204 |
| Figura VII.B.13. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en DMSO- d_6 a 75.42 MHz y T.A. Ligante L4. | 205 |
| Figura VII.B.14. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en DMSO- d_6 a 75.42 MHz y T.A. Ligante L5. | 206 |

| | |
|--|------------|
| Figura VII.B.15. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en DMSO- d_6 a 75.42 MHz y T.A. Ligante L6. | 207 |
| Figura VII.B.16. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en DMSO- d_6 a 75.42 MHz y T.A. Ligante L7. | 208 |
| Figura VII.B.17. Espectro de RMN en 2D HSQC en DMSO- d_6 a 300 MHz y T.A. Paracetamol. | 209 |
| Figura VII.B.18. Espectro de RMN en 2D HSQC en DMSO- d_6 a 300 MHz y T.A. Ligante L1. | 210 |
| Figura VII.B.19. Espectro de RMN en 2D HSQC en DMSO- d_6 a 300 MHz y T.A. Ligante L2. | 211 |
| Figura VII.B.20. Espectro de RMN en 2D HSQC en DMSO- d_6 a 300 MHz y T.A. Ligante L3. | 212 |
| Figura VII.B.21. Espectro de RMN en 2D HSQC en DMSO- d_6 a 300 MHz y T.A. Ligante L4. | 213 |
| Figura VII.B.22. Espectro de RMN en 2D HSQC en DMSO- d_6 a 300 MHz y T.A. Ligante L5. | 214 |
| Figura VII.B.23. Espectro de RMN en 2D HSQC en DMSO- d_6 a 300 MHz y T.A. Ligante L6. | 215 |
| Figura VII.B.24. Espectro de RMN en 2D HSQC en DMSO- d_6 a 300 MHz y T.A. Ligante L7. | 216 |
| Apéndice C. Espectroscopia Infrarroja (IR)..... | 217 |
| Figura VII.C.1. Espectro de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona 3500-400 cm^{-1} . Paracetamol. | 217 |
| Figura VII.C.2. Espectro de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona 3500-400 cm^{-1} . Ligante L1. | 218 |
| Figura VII.C.3. Espectro de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona 3500-400 cm^{-1} . Ligante L2. | 219 |
| Figura VII.C.4. Espectro de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona 3500-400 cm^{-1} . Ligante L3. | 220 |
| Figura VII.C.5. Espectro de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona 3500-400 cm^{-1} . Ligante L4. | 221 |
| Figura VII.C.6. Espectro de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona 3500-400 cm^{-1} . Ligante L5. | 222 |
| Figura VII.C.7. Espectro de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona 3500-400 cm^{-1} . Ligante L6. | 223 |

| | |
|---|------------|
| Figura VII.C.8. Espectro de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona 3500-400 cm ⁻¹ . Ligante L7. | 224 |
| Figura VII.C.9. Espectro de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona 3500-400 cm ⁻¹ . Complejo C1 [NiCl ₂ (C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂)(H ₂ O) ₂].H ₂ O. | 225 |
| Figura VII.C.10. Espectro de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona 3500-400 cm ⁻¹ . Complejo C2 [CuCl ₂ (C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂)]H ₂ O. | 226 |
| Figura VII.C.11. Espectro de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona 3500-400 cm ⁻¹ . Complejo C3 [ZnCl ₂ (C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂)]H ₂ O. | 227 |
| Apéndice D. Espectrometría de Masas (EM). | 228 |
| Figura VII.D.1. Resultados de la espectrometría de masas. Paracetamol (C ₈ H ₉ NO ₂). | 228 |
| Figura VII.D.2. Resultados de la espectrometría de masas. Ligante L1 (C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂). | 229 |
| Figura VII.D.3. Resultados de la espectrometría de masas. Ligante L2 (C ₁₅ H ₁₅ NO ₂). | 230 |
| Figura VII.D.4. Resultados de la espectrometría de masas. Ligante L3 (C ₁₅ H ₁₄ NO ₂ Br). | 231 |
| Figura VII.D.5. Resultados de la espectrometría de masas. Ligante L4 (C ₁₅ H ₁₄ NO ₂ l). | 232 |
| Figura VII.D.6. Resultados de la espectrometría de masas. Ligante L5 (C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₄). | 233 |
| Figura VII.D.7. Resultados de la espectrometría de masas. Ligante L6 (C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₄). | 234 |
| Figura VII.D.8. Resultados de la espectrometría de masas. Ligante L7 (C ₄₂ H ₄₂ N ₄ O ₈). | 235 |
| Figura VII.D.9. Resultados de la espectrometría de masas. Complejo C1 [NiCl ₂ (C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂)(H ₂ O) ₂].H ₂ O. | 236 |
| Figura VII.D.10. Resultados de la espectrometría de masas. Complejo C2 [CuCl ₂ (C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂)]H ₂ O. | 237 |
| Figura VII.D.11. Resultados de la espectrometría de masas. Complejo C3 [ZnCl ₂ (C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂)]H ₂ O. | 238 |

| | |
|---|------------|
| Apéndice F. Espectroscopia Ultravioleta Visible cercana al Infrarrojo. (UV-VIS-NIR) | 240 |
| Figura V.II.F.1. Espectros de UV-VIS-NIR para: ligante L1, compuesto C1 y NiCl ₂ | 240 |
| Figura V.II.F.2. Espectros de UV-VIS-NIR para: ligante L1, compuesto C2 y CuCl ₂ | 241 |
| Apéndice G. Difracción de Rayos X de monocristal (DRX) | 242 |
| Figura VII.G.1. Estructura molecular del ligante L1. Los elipsoides son mostrados al 40%. | 247 |
| Figura VII.G.2. Representación de las interacciones N-H...O generando un arreglo lineal a lo largo de eje c. Ligante L1. | 247 |
| Figura VII.G.3. Interacción C-H...N _{Py} generando un arreglo lineal. Ligante L1. | 248 |
| Figura VII.G.4. Representación de la interacción C11-H11...O1. Ligante L1. | 248 |
| Figura VII.G.5. Estructura molecular del compuesto L2. Polimorfo monoclinico. Los elipsoides son mostrados al 40%. | 258 |
| Figura VII.G.6. Estructura molecular del ligante L2. Polimorfo triclinico. Los elipsoides son mostrados al 40%. | 258 |
| Figura VII.G.7. Arreglo lineal generado por la interacción N1-H1...O1 a lo largo del eje b para el ligante L2 (M) polimorfo monoclinico. | 258 |
| Figura VII.G.8. Representación de la interacción C-H...π. Ligante L2 (M) Polimorfo monoclinico. | 259 |
| Figura VII.G.9. Representación de la interacción C-H...π a mayor panorama, para el Ligante L2 (M) Polimorfo monoclinico. | 259 |
| Figura VII.G.10. Interacciones C15-H15...O2 y C14-H14...π _(C10-C15) . Ligante L2(M) polimorfo monoclinico. | 260 |
| Figura VII.G.11. Representación del arreglo lineal a lo largo del eje b. para el ligante L2 polimorfo triclinico. | 260 |
| Figura VII.G.12. Interacciones identificadas que forman dímeros de las moléculas A, para el polimorfo triclinico del ligante L2..... | 261 |
| Figura VII.G.13. Interacciones identificadas que forman dímeros de las moléculas B, para el polimorfo triclinico del ligante L2..... | 261 |
| Figura VII.G.14. Estructura molecular del ligante L3. Los elipsoides son mostrados al 30%. | 267 |
| Figura VII.G.15. Interacciones N-H...O generando arreglo a lo largo del eje a, para los ligantes orto-sustituídos. Ejemplo: L3. | 267 |

| | |
|--|------------|
| Figura VII.G.16. Representación de la interacción C-H...O a lo largo del eje a, para los ligantes orto-sustituídos. Ejemplo: L3. | 268 |
| Figura VII.G.17. Interacción C-H...O entre el oxígeno del carbonilo y el grupo metilo. Ligante L3. | 268 |
| Figura VII.G.18. Estructura molecular del ligante L4. Los elipsoides son mostrados al 30%. | 273 |
| Figura VII.G.19. Estructura molecular del ligante L6. Los elipsoides son mostrados al 40%. | 283 |
| Figura VII.G.20. Representación de las interacciones N1-H1...O34, N31-H31...O3, C22-H22C...O34 y C54-H54C...O3. | 283 |
| Figura VII.G.21. Representación de enlaces de hidrógeno encontrados en L6. | 284 |
| Apéndice H. Reducción del radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH). | 285 |
| Figura VII.H.1. Porcentaje de neutralización del radical DPPH para el Paracetamol y los ligantes sintetizados L1-L7 a concentración de 1µM. | 285 |
| Figura VII.H.2. Porcentaje de neutralización del radical DPPH para el Paracetamol y los ligantes sintetizados L1-L7 a concentraciones de 10µM. | 285 |
| Figura VII.H.3. Porcentaje de neutralización del radical DPPH para el Paracetamol y los ligantes sintetizados L1-L7 a concentraciones de 100 µM. | 286 |
| Figura VII.H.4. Porcentaje de neutralización del radical DPPH para el ligante L1 y los compuestos de coordinación C1-C3 a concentraciones de 1µM. .. | 286 |
| Figura VII.H.5. Porcentaje de neutralización del radical DPPH para el ligante L1 y los compuestos de coordinación C1-C3 a concentraciones de 10µM. | 287 |
| Figura VII.H.6. Porcentaje de neutralización del radical DPPH para el ligante L1 y los compuestos de coordinación C1-C3 a concentraciones de 100µM. | 287 |
| Apéndice I. Voltamperometría Cíclica en disolución (VC-DMSO). | 288 |
| Figura VII.I.1. Voltamperometría cíclica en disolución de DMSO electrólito soporte TBAP 0.1 M. | 288 |
| Figura VII.I.2. Voltamperometría cíclica en disolución de DMSO. Electrólito soporte TBAP 0.1 M y Paracetamol.0.02 M | 289 |
| Figura VII.I.3. Voltamperometría cíclica en disolución de DMSO. Electrólito soporte TBAP 0.1 M, Paracetamol.0.02 M y Ligante L1 0.02 M. | 290 |
| Figura VII.I.4. Voltamperometría cíclica en disolución de DMSO. Electrólito soporte TBAP 0.1 M, Paracetamol.0.02 M y Ligante L2 0.02 M. | 291 |

| | |
|---|------------|
| Figura VII.I.5. Voltamperometría cíclica en disolución de DMSO. Electrólito soporte TBAP 0.1 M, Paracetamol.0.02 M y Ligante L3 0.02 M. | 292 |
| Figura VII.I.6. Voltamperometría cíclica en disolución de DMSO. Electrólito soporte TBAP 0.1 M, Paracetamol.0.02 M y Ligante L4 0.02 M. | 293 |
| Figura VII.I.7. Voltamperometría cíclica en disolución de DMSO. Electrólito soporte TBAP 0.1 M, Paracetamol.0.02 M y Ligante L5 0.02 M. | 294 |
| Figura VII.I.8. Voltamperometría cíclica en disolución de DMSO. Electrólito soporte TBAP 0.1 M, Paracetamol.0.02 M y Ligante L6 0.02 M. | 295 |
| Figura VII.I.9. Voltamperometría cíclica en disolución de DMSO. Electrólito soporte TBAP 0.1 M, Paracetamol.0.02 M y Ligante L7 0.02 M. | 296 |
| Figura VII.I.10. Voltamperometría cíclica en disolución de DMSO. Electrólito soporte TBAP 0.1 M y NiCl ₂ *6H ₂ O 0.02 M. | 297 |
| Figura VII.I.11. Voltamperometría cíclica en disolución de DMSO. Electrólito soporte TBAP 0.1 M y CuCl ₂ 0.02 M. | 298 |
| Figura VII.I.12. Voltamperometría cíclica en disolución de DMSO. Electrólito soporte TBAP 0.1 M y ZnCl ₂ 0.02 M. | 299 |
| Figura VII.I.13. Voltamperometría cíclica en disolución de DMSO. Electrólito soporte TBAP 0.1 M, ligante L1, NiCl ₂ y complejo C1 0.02 M. | 300 |
| Figura VII.I.14. Voltamperometría cíclica en disolución de DMSO. Electrólito soporte TBAP 0.1 M, ligante L1, CuCl ₂ y complejo C2 0.02 M. | 301 |
| Figura VII.I.15. Voltamperometría cíclica en disolución de DMSO. Electrólito soporte TBAP 0.1 M, ligante L1, ZnCl ₂ y complejo C3 0.02 M. | 302 |
| Apéndice J. Voltamperometría Cíclica en Electrodo Pasta de Carbono (VC-EPC)..... | 303 |
| Figura VII.J.1. Voltamperometría cíclica en electrodo pasta de carbono electrólito soporte KNO ₃ 0.1 M. | 303 |
| Figura VII.J.2. Voltamperometría cíclica en electrodo pasta de carbono electrólito soporte KNO ₃ 0.1 M y Paracetamol 0.01 mol. | 304 |
| Figura VII.J.3. Voltamperometría cíclica en electrodo pasta de carbono. Electrólito soporte KNO ₃ 0.1 M, Paracetamol 0.01 mol y ligante L1 0.01 mol. ... | 305 |
| Figura VII.J.4. Voltamperometría cíclica en electrodo pasta de carbono. Electrólito soporte KNO ₃ 0.1 M, Paracetamol 0.01 mol y ligante L2 0.01 mol. ... | 306 |
| Figura VII.J.5. Voltamperometría cíclica en electrodo pasta de carbono. Electrólito soporte KNO ₃ 0.1 M, Paracetamol 0.01 mol y ligante L3 0.01 mol. ... | 307 |
| Figura VII.J.6. Voltamperometría cíclica en electrodo pasta de carbono. Electrólito soporte KNO ₃ 0.1 M, Paracetamol 0.01 mol y ligante L4 0.01 mol. ... | 308 |

Figura VII.J.7. Voltamperometría cíclica en electrodo pasta de carbono. Electrólito soporte KNO_3 0.1 M, Paracetamol 0.01 mol y ligante L5 0.01 mol. ... **309**

Figura VII.J.8. Voltamperometría cíclica en electrodo pasta de carbono. Electrólito soporte KNO_3 0.1 M, Paracetamol 0.01 mol y ligante L6 0.01 mol. ... **310**

Figura VII.J.9. Voltamperometría cíclica en electrodo pasta de carbono. Electrólito soporte KNO_3 0.1 M, Paracetamol 0.01 mol y ligante L7 0.01 mol. ... **311**

Figura VII.J.10. Voltamperometría cíclica en electrodo pasta de carbono. Electrólito soporte KNO_3 0.1 M, y $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 0.01 mol. **312**

Figura VII.J.11. Voltamperometría cíclica en electrodo pasta de carbono. Electrólito soporte KNO_3 0.1 M, y CuCl_2 0.01 mol. **313**

Figura VII.J.12. Voltamperometría cíclica en electrodo pasta de carbono. Electrólito soporte KNO_3 0.1 M, y ZnCl_2 0.01 mol. **314**

Figura VII.J.13. Voltamperometría cíclica en electrodo pasta de carbono. Electrólito soporte KNO_3 0.1 M, ligante L1, NiCl_2 y complejo C1 0.01 mol. **315**

Figura VII.J.14. Voltamperometría cíclica en electrodo pasta de carbono. Electrólito soporte KNO_3 0.1 M, ligante L1, CuCl_2 y complejo C2 0.01 mol. **316**

Figura VII.J.15. Voltamperometría cíclica en electrodo pasta de carbono. Electrólito soporte KNO_3 0.1 M, ligante L1, ZnCl_2 y complejo C3 0.01 mol. **317**

ÍNDICE DE ESQUEMAS.

| | |
|---|-----------|
| ANTECEDENTES: | 35 |
| Esquema I.1. Rutas metabólicas y eliminación del Paracetamol. | 43 |
| SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN: | 53 |
| Esquema II.1: Condiciones de reacción y estructuras para la síntesis de los ligantes no simétricos L1-L4 | 54 |
| Esquema II.2: Condiciones de reacción y estructuras para la síntesis de los ligantes simétricos L5-L6 | 54 |
| Esquema II.3: Condiciones de reacción y estructura para la síntesis del ligante tetrasustituido L7 | 55 |
| Esquema II.4: Condiciones de reacción y estructuras para la síntesis de los complejos C1-C3 | 92 |

ÍNDICE DE TABLAS.

| | |
|--|------------|
| SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN: | 53 |
| Tabla II.1. Rendimiento de reacción y punto de fusión para el Paracetamol y los ligantes sintetizados L1-L7. | 56 |
| Tabla II.2. Desplazamientos químicos observados en RMN ¹ H a 300 MHz y T.A. para el Paracetamol y los ligantes sintetizados L1-L7..... | 62 |
| Tabla II.3. Número de protones teóricos y experimentales en RMN ¹ H para el Paracetamol y los ligantes L1-L7. | 63 |
| Tabla II.4. Desplazamientos químicos observados en RMN ¹³ C{ ¹ H} a 75.42 MHz y T.A. para el Paracetamol y los ligantes sintetizados L1-L7. .. | 69 |
| Tabla II.5. Desplazamientos químicos observados en RMN HSQC en DMSO-d ₆ a 300 MHz y T.A. para el Paracetamol y los ligantes L1-L7. | 73 |
| Tabla II.6. Resultados de IR obtenidos por la técnica de Pastilla en KBr como blanco a T.A. Paracetamol y serie no simétrica L1-L4..... | 79 |
| Tabla II.7. Resultados de IR, obtenidos por la técnica de Pastilla en KBr como blanco a T.A. Paracetamol y serie simétrica L5-L7. | 80 |
| Tabla II.8. Resultados del Análisis Elemental para la materia prima y los ligantes L1-L7. | 91 |
| Tabla II.9. Rendimiento de reacción y punto de fusión para ligante L1 y compuestos de coordinación C1-C3. | 93 |
| Tabla II.10. Resultados de IR, obtenidos por la técnica de Pastilla en KBr como blanco a T.A. Ligante L1 y complejos C1-C3. | 97 |
| Tabla II.11. Resultados del Análisis Elemental para ligante L1 y compuestos C1-C3..... | 104 |

| | |
|---|------------|
| ESTUDIO CRISTALOGRÁFICO..... | 107 |
| Tabla III.1. Datos cristalográficos de ligante L1..... | 110 |
| Tabla III.2. Datos cristalográficos de los polimorfos del ligante L2: L2(M) y L2(T). | 111 |
| Tabla III.3. Valores de distancias (Å) y ángulos (°) para los enlaces de hidrógeno en los compuestos L2 (M) y L2(T). | 116 |
| Tabla III.4. Datos cristalográficos de los compuestos L3 y L4. | 118 |
| Tabla III.5. Valores de distancias (Å) y ángulos (°) para los enlaces de hidrógeno en los ligantes L3 y L4. | 120 |
| Tabla III.6. Datos cristalográficos del ligante L6. | 121 |
| Tabla III.7. Valores de distancias (Å) y ángulos (°) para los enlaces de hidrógeno en el ligante L6. | 124 |
| | |
| ESTUDIO OXIDO-REDUCCION | 125 |
| Tabla IV.1. Resultados de voltamperometría cíclica en disolución no acuosa DMSO para el Paracetamol y los ligantes L1-L7. | 131 |
| Tabla IV.2. Resultados de voltamperometría cíclica en disolución no acuosa DMSO para el ligante L1, sales metálicas y complejos C1-C3. | 135 |
| Tabla IV.3. Resultados de voltamperometría cíclica en pasta de carbono para el Paracetamol y ligantes L1-L7. | 138 |
| Tabla IV.4. Resultados de voltamperometría cíclica en pasta de carbono para el ligante L1, sales metálicas y complejos C1-C3. | 141 |
| | |
| ESTUDIOS BIOLÓGICOS..... | 145 |
| Tabla V.1. Microorganismos y antibióticos empleados en las pruebas de susceptibilidad microbiana..... | 146 |
| Tabla V.2. Líneas celulares con cáncer empleadas en los ensayos de citotoxicidad..... | 148 |

| | |
|---|------------|
| EXPERIMENTAL: | 161 |
| Tabla VI.1. Equivalentes molares para la obtención de ligantes (L1-L7). | 163 |
| Tabla VI.2 Cantidades de compuesto para la obtención de voltamperogramas en disolución no acuosa (DMSO) para concentración 0.02 M. . | 182 |
| Tabla VI.3. Cantidades de compuesto para la obtención de voltamperogramas en pasta de carbono (EPC) 0.01 moles de analito. | 182 |
| Tabla VI.4. Líneas celulares con cáncer empleadas en pruebas de citotoxicidad. | 188 |
| Ecuación VI.3. Cálculo para la determinación del porcentaje de inhibición del crecimiento celular. | 190 |
| APÉNDICES: | 191 |
| Apéndice A. Punto de fusión y rendimiento. (PFR) | 192 |
| Tabla VII.A.1. Resultados de punto de fusión y rendimiento para los compuestos sintetizados. L1-L7 y compuestos C1-C3..... | 192 |
| Apéndice E. Análisis Elemental (AE) | 239 |
| Tabla VII.E.1. Resultados del Análisis Elemental. Paracetamol, ligantes L1-L7 y compuestos C1-C3..... | 239 |
| Apéndice G. Difracción de Rayos X de monocristal (DRX) | 242 |
| Table VII.G.1. Crystal data and structure refinement for L1. | 242 |
| Table VII.G.2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for L1. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.for L1 | 243 |
| Table VII.G.3. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for L1. | 243 |

| | |
|---|------------|
| Table VII.G.4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for L1. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \square^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$ | 245 |
| Table VII.G.5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for L1. | 245 |
| Table VII.G.6. Hydrogen bonds for L1 [\AA and $^\circ$]. | 246 |
| Table VII.G.7. Crystal data and structure refinement for L2 (M). | 249 |
| Table VII.G.8. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for L2 (M). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor. | 250 |
| Table VII.G.9. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for L2 (M). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor. | 250 |
| Table VII.G.10. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for L2 (M). | 251 |
| Table VII.G.11. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for L2 (M). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \square^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$ | 252 |
| Table VII.G.12 Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for L2 (M). | 252 |
| Table VII.G.13. Hydrogen bonds for L2 (M) [\AA and $^\circ$]. | 252 |
| Table VII.G.14. Crystal data and structure refinement for L2 (T). | 253 |
| Table VII.G.15. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for L2 (T). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor. | 254 |
| Table VII.G.16. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for L2 (T). | 254 |

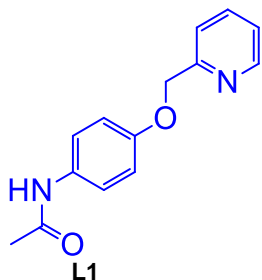
| | |
|--|------------|
| Table VII.G.17. Anisotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for L2 (T). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\left[h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12} \right]$ | 256 |
| Table VII.G.18. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for L2 (T)..... | 256 |
| Table VII.G.19. Hydrogen bonds for L2 (T) [Å and $^\circ$]. | 257 |
| Table VII.G.20. Crystal data and structure refinement for L3..... | 262 |
| Table VII.G.21. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for L3. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor. | 263 |
| Table VII.G.22. Bond lengths [Å] and angles [$^\circ$] for L3. | 264 |
| Table VII.G.23. Anisotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for L3. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\left[h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12} \right]$ | 265 |
| Table VII.G.24. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for L3. | 265 |
| Table VII.G.25. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for L3. | 266 |
| Table VII.G.26. Hydrogen bonds for L3 [Å and $^\circ$]. | 266 |
| Table VII.G.27. Crystal data and structure refinement for L4..... | 269 |
| Table VII.G.28. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for L4. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor. | 270 |
| Table VII.G.29. Bond lengths [Å] and angles [$^\circ$] for L4. | 270 |

| | |
|---|------------|
| Table VII.G.30. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for L4. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\sigma^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$ | 272 |
| Table VII.G.31. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for L4. | 272 |
| Table VII.G.32. Hydrogen bonds for L4 [\AA and $^\circ$]. | 273 |
| Table VII.G.33. Crystal data and structure refinement for L6. | 274 |
| Table VII.G.34. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) For L6 $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor. | 275 |
| Table VII.G.35. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for L6. | 277 |
| Table VII.G.36. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for L6. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\sigma^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$ | 279 |
| Table VII.G.37. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for L6 | 281 |
| Table VII.G.38. Hydrogen bonds for L6 [\AA and $^\circ$]. | 282 |
| Apéndice K. Pruebas biológicas. Susceptibilidad Microbiana (SM) | 318 |
| Tabla VII.K.1. Resultados de Susceptibilidad microbiana. Paracetamol, ligantes L1-L7 y compuestos C1-C3. | 318 |
| Apéndice L. Pruebas biológicas. Pruebas de citotoxicidad en líneas celulares con cáncer (CCC) | 319 |
| Tabla VII.L.1. Resultados de pruebas de citotoxicidad en líneas celulares con cáncer. Ligantes L1-L7 y compuestos C1-C3. | 319 |

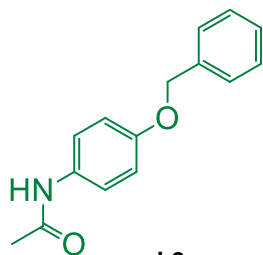
ÍNDICE DE ECUACIONES.

| | |
|--|-----|
| EXPERIMENTAL: | 161 |
| Ecuación VI.1. Cálculo para la determinación del porcentaje de reducción del radical DPPH. | 177 |
| Ecuación VI.2. Cálculo para la determinación del porcentaje de inhibición del crecimiento microbiano. | 186 |
| Ecuación VI.3. Cálculo para la determinación del porcentaje de inhibición del crecimiento celular. | 190 |

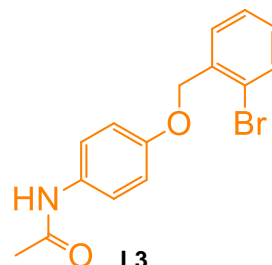
INDICE DE COMPUESTOS.



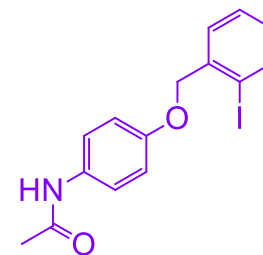
L1
N-(4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)acetamida
(C₁₅H₁₄NO₂)
367.18 /mol



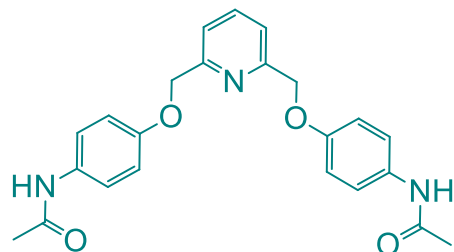
L2
N-(4-(benciloxi)fenil)acetamida
(C₁₅H₁₅NO₂)
241.29 g/mol



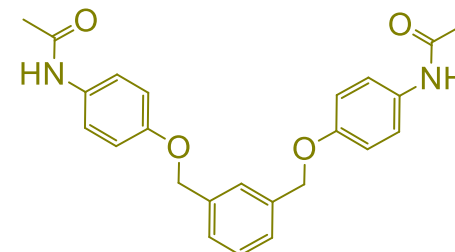
L3
N-(4-((2-bromobencil)oxi)fenil)acetamida
(C₁₅H₁₄NO₂Br)
320.18 g/mol



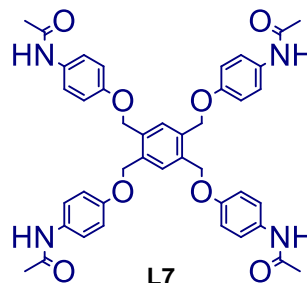
L4
N-(4-((2-iodobencil)oxi)fenil)acetamida
(C₁₅H₁₄NO₂I)
367.18 /mol



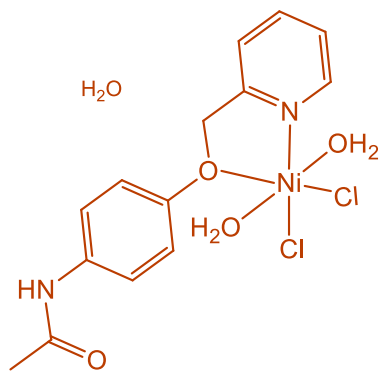
L5
N,N'-(((piridin-2,6-dilbis(metilen))bis(oxi))bis(4,1-fenilen))diacetamida
(C₂₃H₂₃N₃O₄)
405.44 g/mol



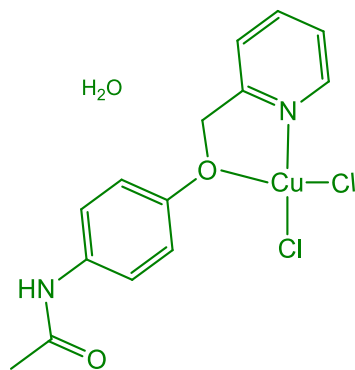
L6
N,N'-(((1,3-fenilenbis(metilen))bis(oxi))bis(4,1-fenilen))diacetamida
(C₂₄H₂₄N₂O₄)
404.46 g/mol



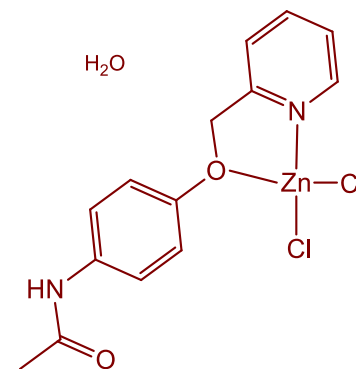
L7
N,N',N'',N'''-(((bencen-1,2,4,5-tetrailtetrakis(metilen))tetrakis(oxi))tetrakis(bencen-4,1-dil))tetraacetamida
(C₄₂H₄₂N₄O₈)
730.31 g/mol



C1
 triacuodiclora(N-(4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)acetamida)niquel(II)
 $[\text{NiCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_2]\text{H}_2\text{O}$
 425.27 g/mol



C2
 acuodiclora(N-(4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)acetamida)cobre(II)
 $[\text{CuCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$
 394.74 g/mol



C3
 acuodiclora(N-(4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)acetamida)zinc(II)
 $[\text{ZnCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$
 396.57 g/mol

ABREVIATURAS.

| | |
|--|---------------------------------|
| Acetonitrilo | CH ₃ CN |
| Ácido etildiaminotetraacético | EDTA |
| Ácido tricloroacético | TCA |
| Ácido desoxirribonucleico | ADN |
| Análisis DIRECTO EN TIEMPO REAL | DART |
| Análisis elemental | AE |
| Angstrom | Å |
| Anti-Inflamatorios No Esteroidales | AINE |
| Aproximadamente | ~ |
| Cantidad de materia | mol |
| Centímetro | cm |
| Ciclooxigenasa 1 | COX-1 |
| Ciclooxigenasa 2 | COX-2 |
| Ciclooxigenasa 3 | COX-3 |
| Citocromo P-450 | P-450 |
| Coherencia heteronuclear de cuántica sencilla | HSQC |
| Colección americana de tipos de cultivos | ATCC |
| Comité nacional de Normas de Laboratorios Clínicos | CNNLC |
| Constante de acoplamiento hidrógeno-hidrógeno | J _{H-H} |
| Densidad óptica | DO |
| Desplazamiento químico | δ |
| Diclorometano | CH ₂ Cl ₂ |
| Difracción de Rayos X | DRX |
| Dimetilsulfóxido deuterado | DMSO-d ₆ |
| Dinoprostona | PGE ₂ |
| Dióxido de carbono | CO ₂ |
| Doble de dobles | dd |
| Doblete | d |
| Electrodo auxiliar | EA |

| | |
|--|------------------|
| Electrodo de referencia | ER |
| Electrodo de trabajo | ET |
| Espectrometría de masas | EM |
| Espectroscopia infrarroja | IR |
| Experimental | exp |
| Grados centígrados | °C |
| Grados centígrados por minuto | °C/min |
| Gramo | g |
| Gramo por mol | g/mol |
| Hertz | Hz |
| Inhibición del crecimiento celular | ICC |
| Inhibición del crecimiento microbiano | ICM |
| Ion molecular | [M] ⁺ |
| Ionización electrospray | ESI |
| Leucemia mieloblástica crónica | K-562 |
| Línea celular de colon | HCT-15 |
| Línea celular de glía del sistema nervioso central | U-251 |
| Línea celular de mama | MCF-7 |
| Línea celular de próstata | PC-3 |
| Línea celular de pulmón | SKLU-1 |
| Litro | L |
| longitud de onda | λ |
| Megahercio | MHz |
| Metal | M' |
| Micro amperes | μ A |
| Micro litros | μ L |
| Micro molar | μ M |
| Miligramo | mg |
| Miligramo por mililitro | mg/mL |
| Mililitro | mL |
| Milímetro | mm |

| | |
|--|--------------------------------------|
| Mili mol | mmol |
| Milivolt | mV |
| Milivolt por minuto | mV/min |
| Minuto | min |
| Molar | M |
| Multiplete | m |
| N-acetil-para-benzoquinonaimina | NAPQI |
| Nanómetro | nm |
| No citotóxico | NC |
| Numero de onda en centímetros a la menos uno | cm ⁻¹ |
| Organización mundial de la salud | OMS |
| Paracetamol | Par |
| Partes por millón | ppm |
| Perclorato de tetrabutilamonio | TBAP |
| Peso molecular | P.M. |
| Porcentaje | % |
| Potencial | E |
| Potencial de pico anódico | E _{pa} |
| Potencial de pico catódico | E _{pc} |
| Relación masa carga | m/z |
| Resonancia magnética nuclear | RMN |
| Resonancia magnética nuclear de carbono | RMN ¹³ C{ ¹ H} |
| Resonancia magnética nuclear de protón | RMN ¹ H |
| Síndrome de inmunodeficiencia adquirida | SIDA |
| Singulete | s |
| Sistema nervioso central | SNC |
| Sulforodamina B | SBR |
| Sustitución nucleofílica bimolecular | SN ₂ |
| Temperatura ambiente | T.A. |
| Teoría ácido débil base débil | ABDB |
| Teórico | teo |

| | |
|---|------------|
| Triple de dobles | td |
| Triplete | t |
| Ultravioleta visible cerca al infrarrojo | UV-VIS-NIR |
| Virus de inmunodeficiencia humana | VIH |
| Voltamperometría cíclica | VC |
| Voltamperometría cíclica Electrodo Pasta de Carbono | VC-EPC |
| Voltamperometría cíclica en DMSO | VC-DMSO |
| 2 dimensiones | 2D |
| 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo | DPPH |

INTRODUCCIÓN.

El empleo de moléculas cada vez más especializadas en una función determinada ha llevado a realizar un arduo estudio en el entendimiento de las propiedades que muestran determinados grupos funcionales. La combinación de sus características químicas, junto con la necesidad del mejoramiento de las ya existentes, forman parte de una red de investigación dedicada a la generación de nuevos productos químicos, capaces de hacer frente a las necesidades de la sociedad.

Lo anterior tiene gran presencia en el campo de la salud. En la actualidad la mayor parte de las personas pueden esperar vivir hasta setenta años e incluso más. No obstante, un factor que condiciona la calidad de vida es la salud. Cifras de la OMS indican que a pesar del aumento de la esperanza de vida, la aparición de enfermedades cada vez más invasoras y mortales derivadas del modo de vivir y del uso desmedido de productos sintéticos forma parte de la actual mortalidad ^[63].

Por otro lado, la fiebre y el dolor han sido reconocidos desde la antigüedad como señales corporales indicadoras de enfermedad y/o daños dentro del organismo. La presencia de estos puntadores biológicos y su consideración en el tratamiento de un padecimiento es un tema de amplio estudio por especialistas en medicina y química ^[10,11, 13, 17, 21-24].

Enfermedades cardiovasculares, bacterianas y virales, así como el cáncer, la obesidad y el VIH/SIDA perfilan como las más comunes y las causantes de un mayor número de muertes [44, 63].

Debido a que en dichos padecimientos, el dolor físico y mental tienen un valor importante, se busca la implementación de técnicas y productos que además de ser compatibles en el combate de la enfermedad reduzcan esta carga en el paciente. No obstante, la poca selectividad y la relativa actividad en el cuerpo de algunas moléculas llevan al diseño de nuevos medicamentos con mayor selectividad y actividad biológica, capaces de suplir a los viejos fármacos que presentan un mayor número de efectos secundarios.

El Paracetamol, Acetaminofén o bien N-(4-hidroxifenil)acetamida, una molécula relativamente sencilla que es profusamente empleada como medicamento en el tratamiento del dolor y la fiebre. A diferencia de muchos medicamentos este fármaco puede ser administrado sin prescripción médica, ya que posee una mayor seguridad cuando es usado adecuadamente, provocando un menor número de efectos secundarios.

Bajo este contexto, en este trabajo de investigación, se presenta la síntesis y caracterización de compuestos derivados del Paracetamol, un medicamento de gran uso en el mundo, y sus correspondientes compuestos de coordinación.

Con la finalidad, por una parte, de la elaboración de nuevas estructuras químicas que sirvan como indicadores en investigaciones posteriores, y por otro, la evaluación de su reactividad frente a metales de transición, cuya relevancia es común en el tratamiento de enfermedades como el cáncer de alta incidencia en México y el combate contra microorganismos.

ANTECEDENTES:

Dolor y fiebre: señalizadores homeostáticos.

Los mecanismos de defensa y alerta del organismo son dianas de valiosa importancia para el tratamiento de un padecimiento. El dolor y la fiebre han sido considerados como efectos secundarios del desequilibrio homeostático. Estas señales son en ocasiones, los únicos indicios que sirven al médico para diagnosticar una enfermedad determinada [21-24, 63]. No obstante, aun cuando la problemática no ha sido localizada y analizada, siempre es buscada la reducción de estas señales con la finalidad de que el paciente se encuentre más cómodo y logre mejorar.

Tratamiento del dolor y de la fiebre.

Una de las metodologías empleadas para el control del dolor y la fiebre es la inhibición de la síntesis enzimática de las prostaglandinas [27, 29-32, 37]. Estas estructuras químicas son composiciones lipídicas de veinte carbonos que constituyen una de las familias más importantes como mediadores celulares, las cuales provienen de ácidos grasos eicosanoides, como el ácido araquidónico obtenido a partir del ácido linoleico de la dieta [27,32, 33, 37].(Figura I.1).

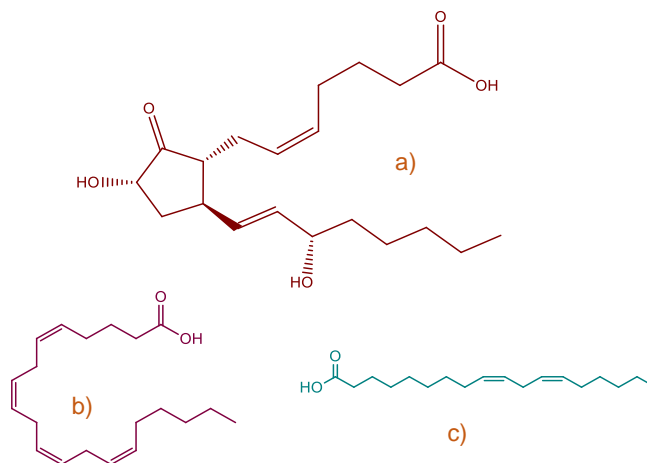


Figura I.1. Estructura químicas de a) Prostaglandina PGE2 b) Ácido Araquidónico y c) Ácido Linoleico.

Las prostaglandinas son producidas por las enzimas ciclooxigenasas que además de sintetizar estos metabolitos, generan estructuras denominadas tromboxanos [24,27,32,33,37]. Son mediadoras importantes en la sensibilización de los nociceptores del dolor y reguladoras de la temperatura corporal. Sin embargo, existe una gran variedad de estas que participan en múltiples funciones en el organismo tales como: la regulación del sueño, la presión y coagulación sanguínea, los procesos inflamatorios y tienen presencia en numerosas mucosas. Debido a estas propiedades, al ser inhibidas indirectamente se produce un conjunto de efectos colaterales en el organismo [32, 36-38].

Existen tres iso-estructuras enzimáticas de las enzimas ciclooxigenasas conocidas como: COX-1, COX-2 y COX-3. Estos complejos enzimáticos poseen características y propiedades compartidas. Sin embargo, poseen funcionalidades diferentes en el organismo, por lo que al ser bloqueadas se produce un resultado distinto en el bloqueo o activación de las sustancias biológicas que sintetizan.

Por una parte, la COX-1 es una enzima constitutiva del tracto digestivo, de endotelios y músculo liso. (Figura I.2). La inhibición de la COX-1 además de producir efectos secundarios de índole renal, plaquetario y de ocasionar fibrinólisis, produce una desprotección gastrointestinal debido a que esta enzima está encargada de la síntesis de las prostaglandinas protectoras de las mucosas gástricas, por tanto cuando son empleados en gran medida fármacos que interaccionan con esta enzima llegan a producir úlceras gástricas y una grave desprotección intestinal [29, 30, 32, 38].



Figura I.2. Estructura de Ciclooxygenasa COX 1. Obtenida de Protein data Bank.4O1Z

Por otro lado la COX-2 se encuentra principalmente en el cerebro, corazón, ovarios y en músculos estriados; pero esta puede expresarse ante estímulos como la inflamación y dolor, es decir, es inducible. (Figura I.3). Al ser inhibida, se reducen los mecanismos de inflamación dolorosa y la febril [24,27,29,30,38]. Así, en determinados procesos patológicos, como en las inflamaciones y en las neoplasias, existe una sobreexpresión de la enzima COX-2, que cataliza prostaglandinas como PGE2, estimulante de la angiogénesis y la progresión tumoral [19,25,31,34,35,38,].

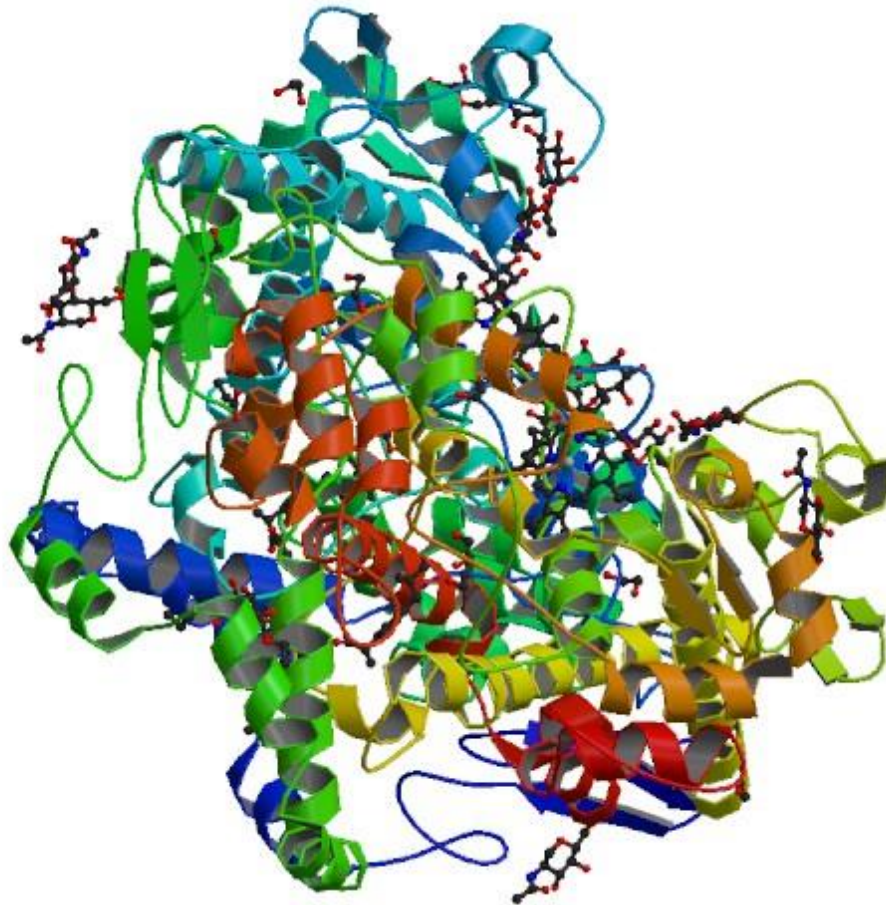


Figura I.3. Estructura de Ciclooxygenasa COX 2. Obtenida de Protein data Bank.4PH9.

Finalmente, la COX-3 a pesar de no haber sido elucidada su estructura a través de la difracción por rayos X, fue descubierta por medio de la técnica Northern en la corteza cerebral de perro [23,26,28]. Se encuentra abundantemente en la corteza cerebral de humanos y aunque su papel en el dolor, inflamación y fiebre no es claro todavía, se sabe que actúa en la inhibición de prostaglandinas como la PGE2. Por tanto, es un blanco de estudio en el tratamiento del dolor, ya que sus sitios activos son susceptibles de interacción con el fármaco ampliamente utilizado: **Acetaminofén o Paracetamol.**

El uso de fármacos que inhiban la sensación de dolor es la metodología más común y de menor invasión, y más si esta se realiza selectivamente. Se han logrado diseñar medicamentos capaces de inhibir la sensación dolorosa de manera más eficaz, con mayor calidad y una mayor selectividad. Sin embargo, pueden llegar a ser demasiado costosos para el paciente y en ocasiones pueden llegar a ser más tóxicos en comparación con sus análogos los fármacos tradicionales [41].

De entre los medicamentos más comunes en el tratamiento del dolor crónico se encuentran el Paracetamol un medicamento que no requiere una prescripción médica y ampliamente usado a nivel mundial, y los bien conocidos antiinflamatorios no esteroídeos AINE, tales como: el ácido acetil salicílico, el ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, piroxicam, etc. [1-7,24, 40-42]. (Figura I.4)

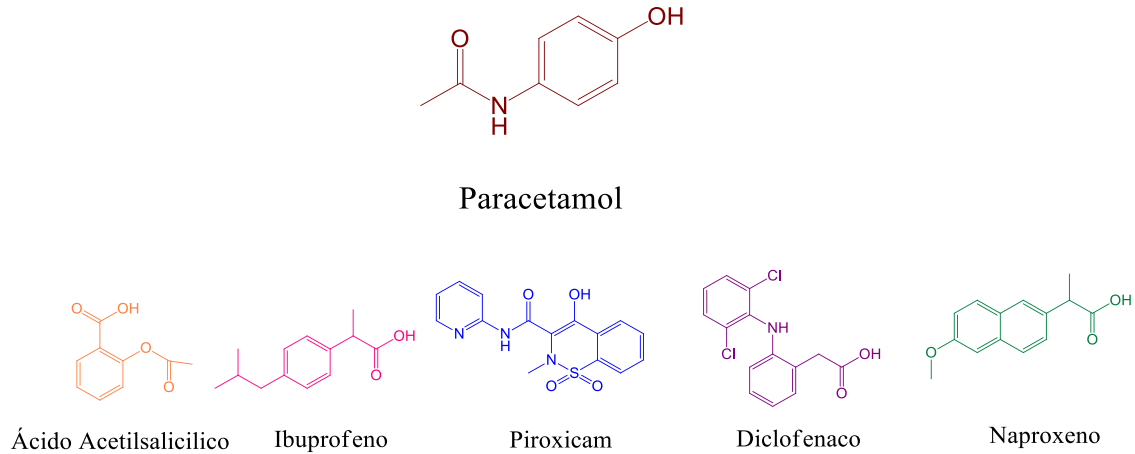


Figura I.4. Estructuras de fármacos comunes en el tratamiento del dolor.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroídales (AINE).

Por un lado, los AINE clásicos constituyen un grupo de fármacos de gran número y químicamente heterogéneos, ampliamente usados debido a que a diferencia de los fármacos opioides no alteran la percepción y tienen efectos secundarios menores [40-42].

Estos AINE interactúan con dos variantes enzimáticas de la ciclooxigenasa. Obstaculizando por una parte, los sitios activos de la COX-2, inhibiendo así la síntesis de la PGE₂, o también conocida como dinoprostona; la prostaglandina causante de la construcción de nuevos vasos sanguíneos a partir de los ya existentes y participante en los procesos febriles [24]. Sin embargo, al interactuar con la enzima COX-1 ocasionan una desprotección gástrica al inhibir la síntesis de prostaglandinas de la mucosa gástrica, produciendo efectos secundarios como vómito, náuseas, alergias en la piel, efectos gastrointestinales como úlceras y gastritis, así como algunos efectos plaquetarios.

En la actualidad existen medicamentos AINE selectivos de la COX-2 tan eficaces como el ácido acetilsalicílico. No obstante, algunos de ellos como el rocoxib y el valdecoxib fueron retirados en algunos países debido a que son potenciales riesgos para el paciente al causar efectos cardiovasculares importantes^[40-42].

Mecanismo de acción del Paracetamol

En cuanto al Paracetamol, Acetaminofén o bien N-(4-hidroxifenil)acetamida es un fármaco empleado profusamente en los Estados Unidos y la Unión Europea debido a su gran biodisponibilidad en el organismo (~100%)^[16]. Es empleado para el dolor de cabeza, el dolor de espalda; en el tratamiento posterior a la cirugía, así como en la reducción de la fiebre asociada a infecciones bacterianas y virales ya que posee propiedades antipiréticas. Bioquímicamente el Acetaminofén actúa en la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas participantes en mecanismos de dolor y fiebre sobre las ciclooxigenasas COX-2 y COX-3^[14-19].

Este medicamento es usado cuando existe alguna contraindicación en pacientes a los cuales no se les es posible administrar los analgésicos no esteroídeos comunes, tales como el Naproxeno, el Ibuprofeno, el Tramadol y el Ketorolaco, así como en los casos en los que el paciente posee asma, enfermedades de úlcera péptica, hemofilia y sensibilidad al salicilato^[39-42]. Algunos autores clasifican al Paracetamol como un fármaco AINE, sin embargo, este medicamento no posee propiedades antiinflamatorias importantes^[42].

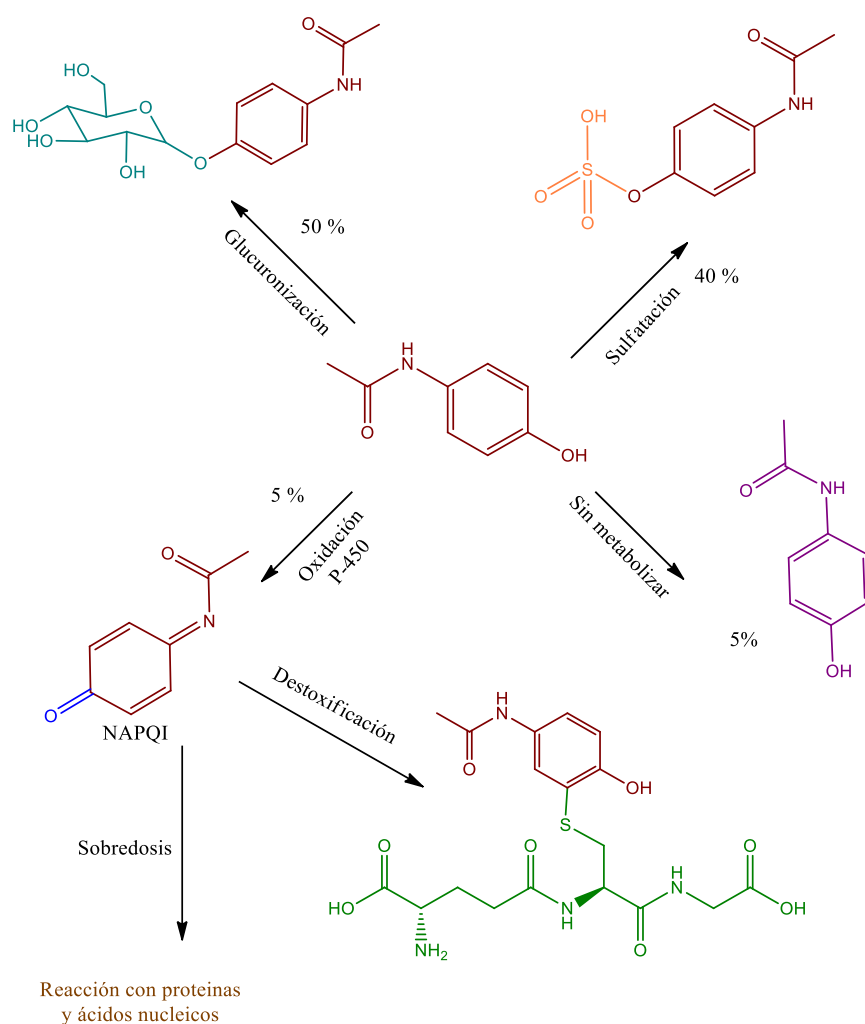
Este compuesto está clasificado en la escala analgésica como un primer medicamento en el tratamiento del dolor, es decir, de baja intensidad ^[35]. Aunque este medicamento ofrece una protección intestinal al no interactuar con la COX-1, también posee efectos adversos, cuando es empleado sin responsabilidad.

El Acetaminofén posee riesgos debido a su toxicidad en el hígado. La mayor parte de la dosis introducida al organismo se metaboliza en el hígado (90 %), primeramente mediante la conjugación de su grupo hidroxilo con sulfatos (40 %) y el ácido glucurónico (50 %). Dada esta razón, el Paracetamol es muy seguro cuando es empleado en dosis terapéuticas. En adultos, la principal vía de metabolización es la glucuronización, mientras que en niños es la sulfatación. Eliminándose estas formas conjugadas en la orina ^[12,16].

El 5 % del total consumido, igualmente en las células hepáticas, es convertido por el sistema de oxidación del citocromo P-450 en un metabolito altamente activo llamando N-acetil-para-benzoquinonaimina (**NAPQI**) ^[12].

A dosis terapéuticas del Paracetamol, la pequeña cantidad de metabolito activo producido se destoxifica mediante conjugación con glutatión reducido y es eliminada en la orina como conjugados no tóxicos de cisteína y ácido mercaptúrico ^[3-5]. En el paciente con sobredosis, la cantidad de metabolito activo formada por la vía del citocromo P-450 se ve incrementada por las grandes cantidades en el hígado.

Cuando el aumento es lo suficiente como para disminuir el glutatión un 70 % o más, y éste no es adecuadamente regenerado, la NAPQI no es totalmente detoxificada por esta vía. Produciendo por lo tanto, enlaces covalentes entre la NAPQI y las proteínas macromoleculares de la célula, originando una necrosis hepática. Otra pequeña fracción del 5 % del Acetaminofén es eliminada directamente por vía renal sin sufrir cambio alguno, ni conjugación ni oxidación. Esquema I.1



Esquema I.1. Rutas metabólicas y eliminación del Paracetamol.

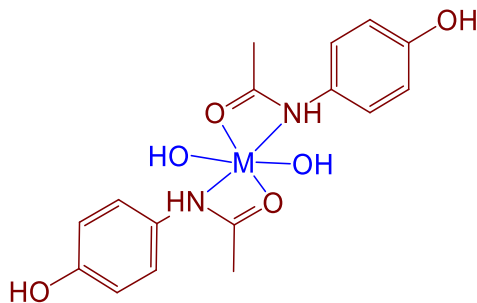
Paralelamente, antecedentes de los últimos años demuestran que los tratamientos con fármacos selectivos con la COX-2 previenen el cáncer, tales como el cáncer de mama, de colon y próstata. Al ser selectivos sobre la COX-2 inhiben la elaboración de PGE2 un pilar importante en la angiogénesis, un proceso fundamental en la evolución tumoral. Logrando de igual manera, una reducción en los efectos secundarios e impactos en el organismo [35].

Por otro lado, el Paracetamol es considerado a ser un pobre inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas en sistemas de células rotas. No obstante, estudios demuestran que el Acetaminofén presenta un comportamiento similar a los inhibidores selectivos de la COX-2 en sistemas con células vivas, lo cual lo hace un potencial medicamento en el tratamiento del cáncer mediante la quimioterapia [25].

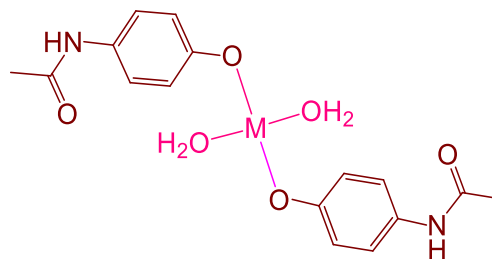
Aunado a lo anterior, la posibilidad del empleo de metales de transición acompañados de ligantes especializados que doten de efectos estéricos y electrónicos al centro metálico he tenido gran desarrollo en muchos campos de la química industrial y farmacológica, como ejemplo: la catálisis y la actividad biológica frente a microorganismos, enfermedades como el cáncer y el VIH [43-46,69].

Compuestos de coordinación con Paracetamol.

Se ha publicado una variedad de compuestos de coordinación del Paracetamol con ciertos iones metálicos, tales como Ni^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Al^{3+} , Cd^{2+} , Hg^{2+} , Pb^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Ba^{2+} , Sr^{2+} [47-56]. Estos estudios han evaluado los compuestos de coordinación del Paracetamol como potenciales compuestos fungicidas y bactericidas en pruebas de susceptibilidad microbiana, mostrando actividad inhibitoria relevante. En donde se han propuesto algunas de sus estructuras. (Figura I.5).



M= Mg(II), Ca(II), Ba(II), Sr(II),
Fe(II), Cr(II), Mn(II), Co(II)



M= Cd(II), Hg(II), Pb(II)

Figura I.5. Estructuras de compuestos de coordinación de Paracetamol.

En donde se ha observado que la coordinación del Paracetamol al centro metálico puede ocurrir a través de los grupos amida, formando compuestos octaédricos o bien, mediante la coordinación con los grupos fenolato del Paracetamol y moléculas de agua en la esfera de coordinación en un compuesto tetraédrico.

Así mismo, se han reportado compuestos de coordinación con metales de transición de Cu(II) y Zn(II) con derivados de isómeros del Paracetamol, los cuales son parte de investigaciones en química supramolecular y reconocimiento molecular [20].

(Figura I.6).

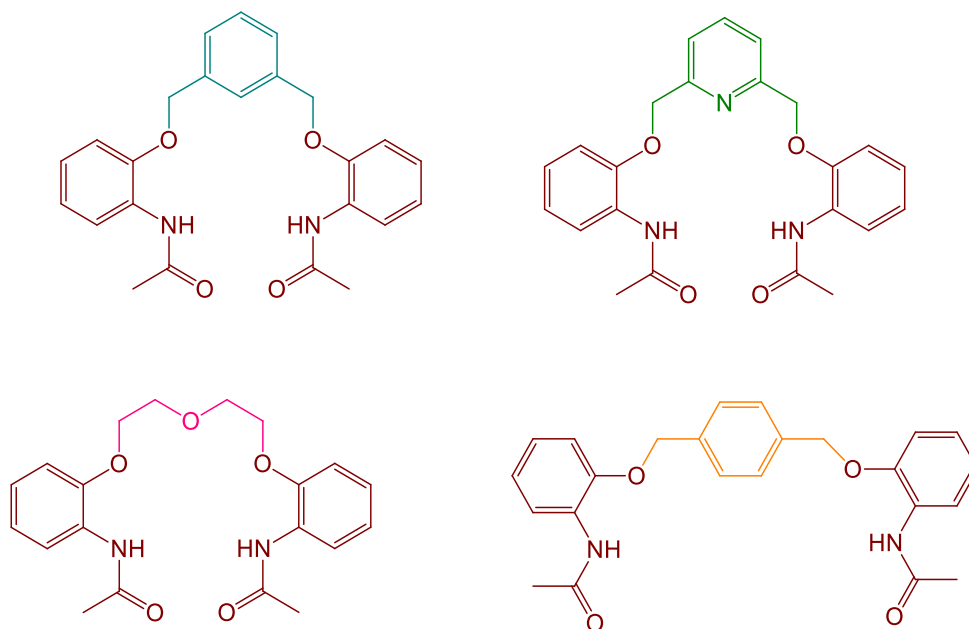


Figura I.6. Compuestos derivados de isómeros de Paracetamol.

Por otro lado, la coordinación con metales como Ni(II), Ru(II), Pd(II) y Pt(II) al Paracetamol, tienen potencial aplicación como anticancerígenos, y catalizadores ya que al modificar las propiedades de este medicamento, por un lado pueden presentar propiedades similares a los compuestos bien conocidos en el tratamiento quimioterapéutico, como el carboplatino, oxaliplatino, y el cisplatino [46, 69] y por otro como potenciales catalizadores (Figura I.7).

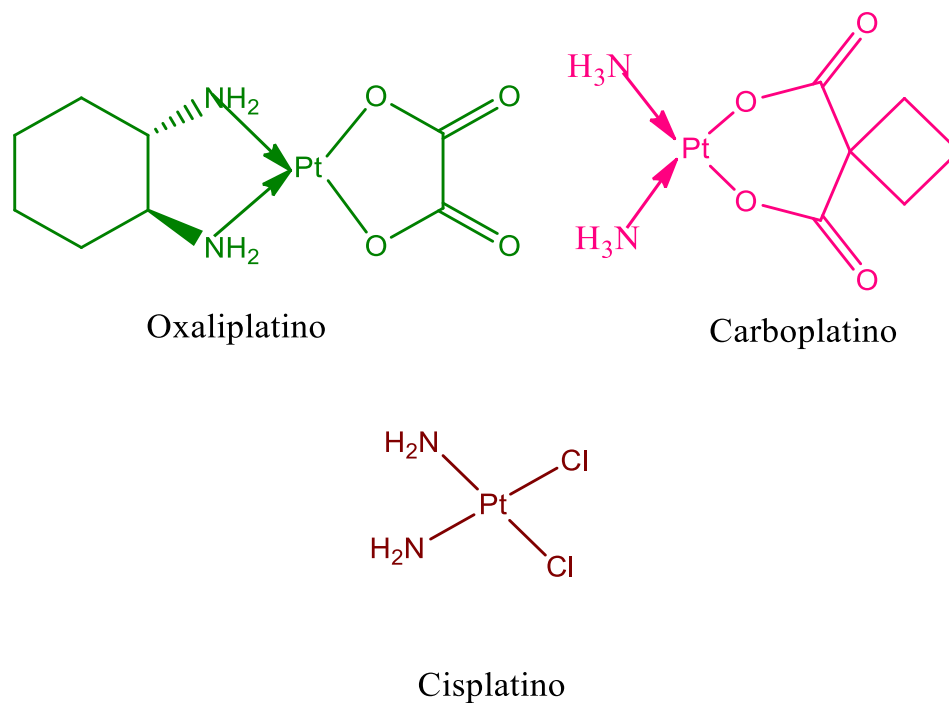


Figura I.7. Estructuras químicas de medicamentos basados en centros metálicos de platino

Importancia de potencial redox en los compuestos contra el cáncer

Por otro lado, el uso de antioxidantes en la prevención del cáncer es muy conocido, [62]. Se ha estimado que el estrés oxidativo contribuye al desarrollo de múltiples enfermedades degenerativas tales como la artritis, el cáncer, cataratas y algunas condiciones cardiacas, así como problemas en los sistemas inmunológico y nervioso [59, 62,64]. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que el uso de antioxidantes lejos de ser un camino de apoyo en el combate contra el cáncer pueden producir un daño mayor como lo es la metástasis [62].

El consumo de antioxidantes en personas sanas no tiene un efecto contradictorio, ya que evita la interacción de los radicales con las bases nitrogenadas del ADN. No obstante, el escenario es distinto cuando se trata de un paciente con cáncer.

Cuando una célula cancerosa logra viajar en el torrente sanguíneo esta tiene pocas posibilidades de sobrevivir por el ataque de metabolitos, hormonas, macrófagos, y radicales libres, sin embargo, el consumo de antioxidantes localizados en la sangre proveen de una protección adicional, con lo cual las células degeneradas pueden sobrevivir un mayor tiempo y localizarse más tarde en algún otro órgano, produciendo así una metástasis [62].

Los flavonoides son considerados como los principales antioxidantes, encontrados principalmente en la naturaleza en una gran gama de frutos. Estos flavonoides tienen en sus estructuras grupos fenólicos responsables de dichas propiedades antioxidantes. La molécula del Paracetamol posee un grupo fenólico capaz de actuar como oxidante por lo cual tiene ciertas propiedades antioxidantes, por otro lado, este mismo grupo funcional es participe en la formación de la NAPQI cuando el Paracetamol se encuentra en cantidades elevadas en el organismo.

Por tanto, al modificar la molécula del Paracetamol en su componente fenólico puede minimizarse el efecto antioxidante de esta molécula disminuyendo por un lado, el estrés oxidativo sufrido en el hígado y por otro la actividad antioxidante en el tratamiento de las enfermedades de cáncer.

Bajo esta premisa la modificación del Acetaminofén con distintos grupos funcionales, en particular con derivados de halogenuros de bencilo de fácil sustitución, proporciona una línea de investigación sobre la reactividad frente a metales de transición con medicamentos de uso cotidiano para evaluar sus propiedades tóxicas y apoyo en el tratamiento de enfermedades crónico-degenerativas.

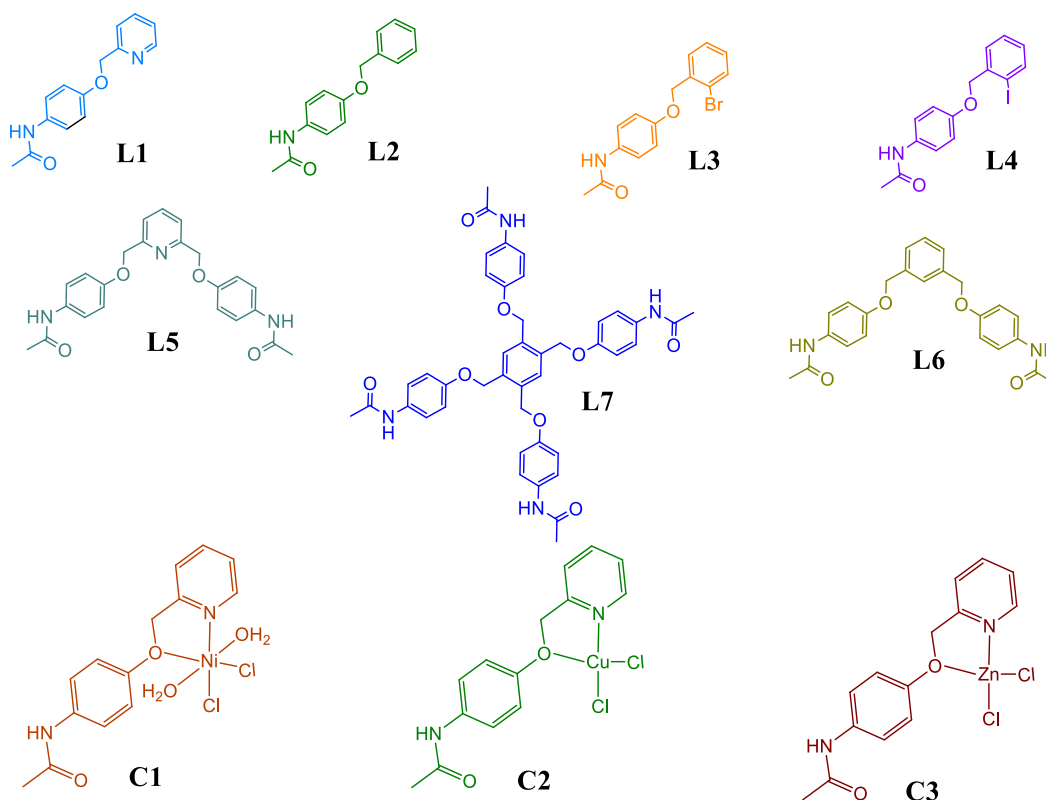
Dichos antecedentes junto con la actividad farmacológica del Acetaminofén son una pauta que funge como justificación de este proyecto de investigación con lo cual se generan los siguientes objetivos para esta investigación.

HIPÓTESIS:

Será posible sintetizar y caracterizar compuestos derivados del Paracetamol a través de la síntesis de Williamson, una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular (SN_2). Estos Compuestos funcionaran como ligantes coordinándose con metales tales como Ni(II), Cu(II) y Zn(II).

OBJETIVOS:

- ✓ Llevar a cabo la síntesis de una serie homóloga de ligantes de derivados de Paracetamol mediante la sustitución nucleofílica bimolecular con halogenuros de bencilo de fácil sustitución y sus correspondientes compuestos de coordinación.



- ✓ Llevar a cabo la caracterización de los compuestos derivados de Paracetamol a través de técnicas espectroscópicas: Resonancia Magnética Nuclear (**RMN**) de los núcleos ^1H , $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ y en dos dimensiones (**HSQC**), espectroscopía infrarroja (**IR**), espectrometría de masas (**EM**), (en su modalidad: DART y ESI), análisis elemental (**AE**), espectroscopia ultravioleta

visible cercana a infrarrojo (**UV-VIS-NIR**), cuando sea posible, realizar su análisis por difracción de rayos X de cristal único (**DRX-M**)

- ✓ Evaluar la actividad microbiana de la serie de compuestos derivados de Paracetamol y sus correspondientes complejos en pruebas de susceptibilidad microbiana con los microorganismos: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Saccharomyces cerevisiae* y *Candida albicans*.

- ✓ Evaluar la actividad citotóxica de la serie de compuestos derivados de Paracetamol y sus correspondientes complejos con diversas líneas celulares de cáncer con alta incidencia en México, como son U-251 (glía de sistema nervioso central), PC-3 (próstata), K-562 (leucemia mieloblástica crónica), HCT-15 (colon), MCF-7 (mama) y SKLU-1 (pulmón), empleando el protocolo de sulforodamina B.

- ✓ Realizar un estudio preliminar de la actividad antioxidante de esta serie de compuestos derivados de Paracetamol y sus correspondientes complejos mediante su comportamiento oxido-reductor en curvas I/E de voltamperometría, así como en el estudio de reducción del radical libre DPPH.

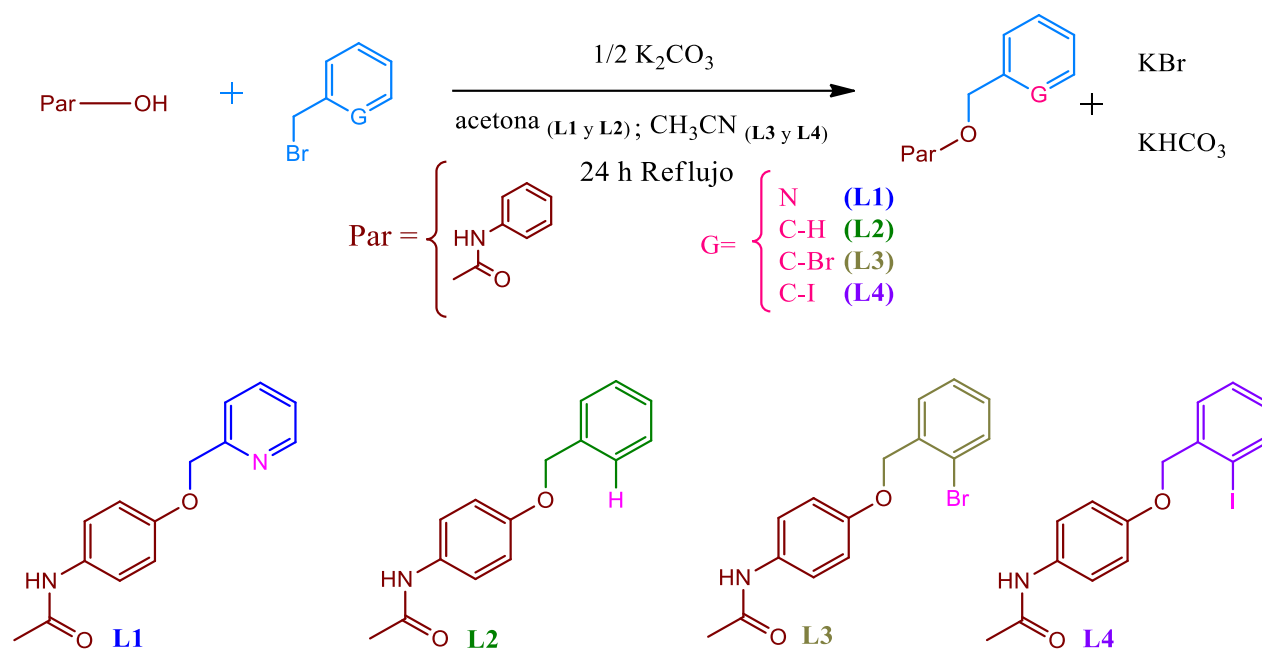
SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN:

A continuación se presentan los resultados de la obtención y caracterización de los ligantes derivados de Paracetamol y de los correspondientes compuestos de coordinación.

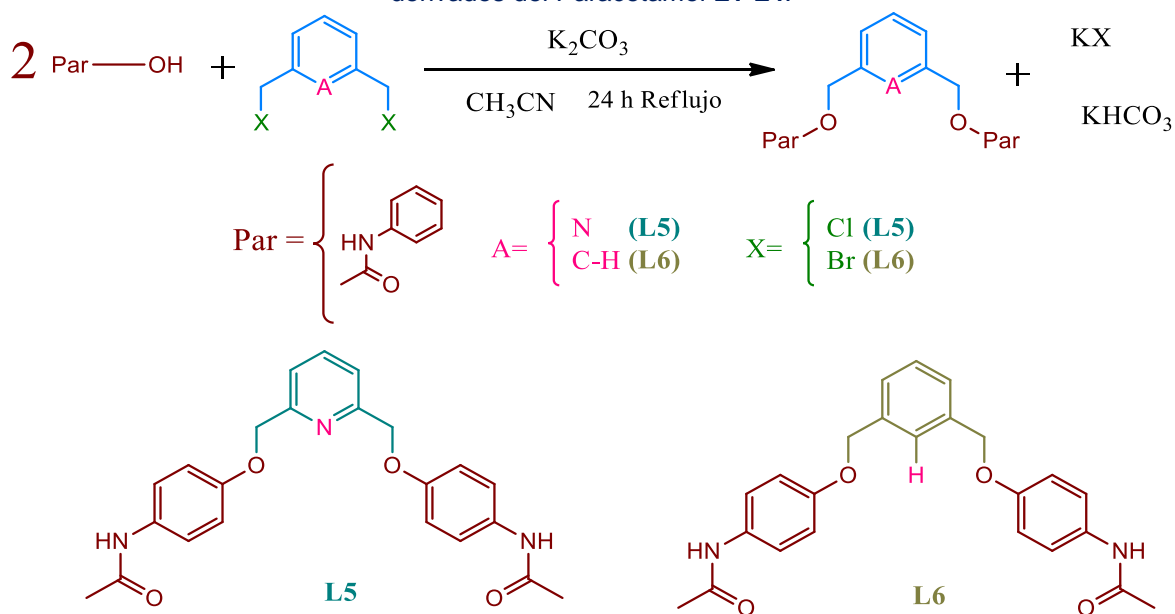
Ligantes.

Síntesis.

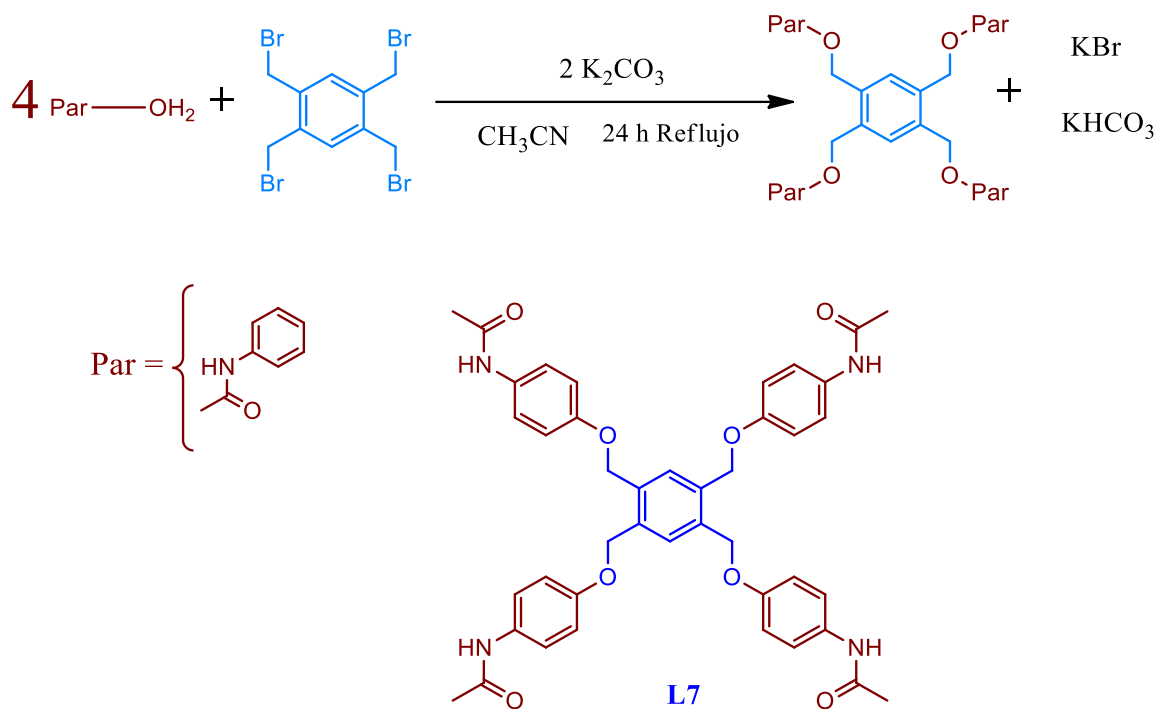
La síntesis general de los ligantes (**L1-L7**) se llevó a cabo a través de una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular SN_2 , mediante agitación, reflujo de CH_3CN o acetona durante 24 h. En esta reacción, el Paracetamol funcionó como nucleófilo mientras que el correspondiente halogenuro de bencilo como el componente electrofílico. Con la finalidad de favorecer esta sustitución bimolecular, la reacción fue llevada a cabo empleando una base inorgánica, K_2CO_3 . Activando así el Paracetamol, siendo más reactivo y mejor nucleófilo y un disolvente polar aprótico para favorecer la polarización intrínseca del enlace C-X. Obteniendo así, los compuestos del intercambio nucleofílico, un éter y una sal. En los siguientes esquemas de reacción se muestran las condiciones de reacción para la obtención de los compuestos no simétricos (**L1-L4**) y simétricos (**L5-L7**), así como las estructuras de los mismos.



Esquema II.1: Condiciones de reacción y estructuras para la síntesis de los ligantes no simétricos derivados del Paracetamol **L1-L4**.



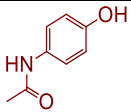
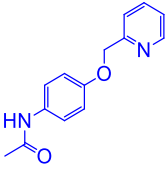
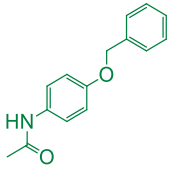
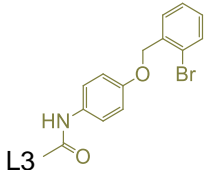
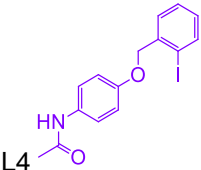
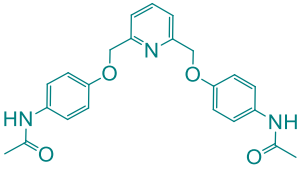
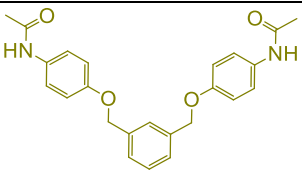
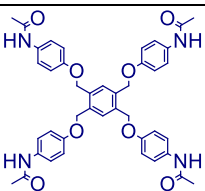
Esquema II.2: Condiciones de reacción y estructuras para la síntesis de los ligantes simétricos derivados del Paracetamol **L5-L6**.

Esquema II.3: Condiciones de reacción y estructura para la síntesis del ligante tetrasustituido **L7**.

Rendimiento de reacción y punto de fusión.

Los ligantes fueron purificados por recristalización en el disolvente de síntesis, observándose para todos ellos punto de fusión y rendimiento similar. El rendimiento de reacción para la obtención de los derivados del Paracetamol (**L1-L7**) y el punto de fusión que mostraron estos compuestos se muestra en la [tabla II.1](#).

Tabla II.1. Rendimiento de reacción y punto de fusión para el Paracetamol y los ligantes sintetizados L1-L7.

| Compuesto | Peso molecular g/mol | Fórmula Molecular | Color | Cristales | Rendimiento (%) | Punto de fusión °C |
|---|----------------------|---|----------|--------------|-----------------|--------------------|
| Par  | 151.16 | C ₈ H ₉ NO ₂ | blanco | agujas finas | --- | 167.5 |
| L1  | 242.27 | C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂ | amarillo | agujas | 84 | 153.4 |
| L2  | 241.29 | C ₁₅ H ₁₅ NO ₂ | beige | agujas | 75 | 126.5 |
| L3  | 320.18 | C ₁₅ H ₁₄ NO ₂ Br | beige | agujas | 79 | 137.3 |
| L4  | 367.18 | C ₁₅ H ₁₄ NO ₂ I | beige | agujas | 82 | 145.5 |
| L5  | 405.44 | C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₄ | blanco | agujas finas | 71 | 229.6 |
| L6  | 404.46 | C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₄ | blanco | agujas | 63 | 197.4 |
| L7  | 730.81 | C ₄₂ H ₄₂ N ₄ O ₈ | blanco | ----- | 45 | 245.1 * |

* Punto de descomposición.

Como se muestra en la tabla II.1, el rendimiento de reacción de los ligantes no simétricos es generalmente mayor comparado con los ligantes simétricos. Esto se debe principalmente al efecto estérico sobre la estructura del halogenuro de bencilo, las cuales poseen un número distinto de sitios de sustitución donde es incorporada la molécula del Paracetamol; dos sitios en los compuestos **L5-L6** y cuatro sitios en el compuesto **L7** en comparación con los no simétricos **L1-L4** con un sólo sitio. Por otro lado, el rendimiento de reacción para los ligantes **L1 (84 %)**, **L3 (79 %)** y **L4 (82 %)** es mayor ya que tienen átomos electronegativos en el anillo aromático, en comparación con los ligantes análogos **L2 (75 %)**, **L6 (63 %)** y **L7 (45 %)**, los cuales poseen un anillo aromático de benceno en su estructura.

Este rendimiento es probablemente promovido por una deficiencia electrónica del anillo, ya que la electronegatividad del sustituyente *orto* al grupo bencilo ocasiona una polarización en este, que adicionalmente, por efecto inductivo atrae dicha densidad electrónica, polarizando el enlace C-X bencílico (figura II.1), presentando una mayor electrofília y como consecuencia un rendimiento mayor en los ligantes **L1, L3, L4 y L5**.

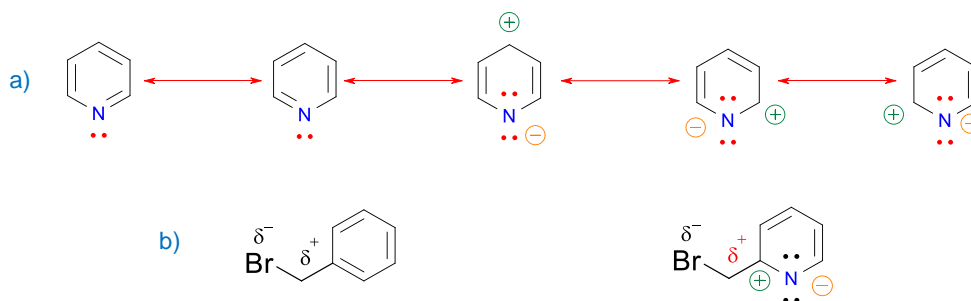


Figura II.1. a) Híbridos de resonancia para el sistema piridina. b) comparación entre los sistemas bencílicos presentes en los ligantes **L1** y **L2**.

A pesar de que los halógenos son capaces de introducir densidad electrónica al anillo por efecto de resonancia, esta no es equiparable a la polarización que causan. De igual manera, los valores del punto de fusión mostrados en la [tabla II.1](#) muestran que los ligantes no simétricos **L1-L4** presentan un punto de fusión menor al de la materia prima.

Esto se debe a que los grupos amida junto con el grupo OH de la molécula del Paracetamol generan puentes de hidrógeno fuertes entre las moléculas, dando lugar al arreglo cristalino adecuado en estado sólido. Sin embargo, en estos ligantes, estas interacciones se ven disminuidas por la incorporación del grupo bencilo, ya que el grupo éter es menos polar y el impedimento estérico del grupo bencilo así como el libre giro de este disminuyen la formación de puentes de hidrógeno provocando que presenten menor punto de fusión, como se muestra en la [Figura II.2](#).

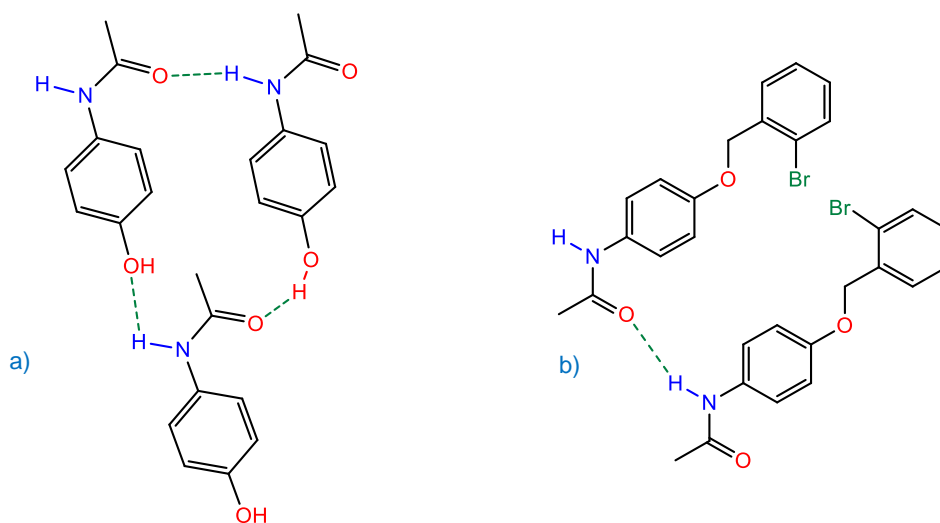


Figura II.2. a) Interacciones tipo puente de hidrógeno del Paracetamol. b) interacciones puente de hidrógeno de ligante **L3**.

No obstante, los ligantes simétricos (**L5-L7**) tienen un punto de fusión mayor que los ligantes no simétricos, esto debido al aumento de las interacciones de tipo puente de hidrógeno y la planaridad del grupo amida. (Figura II.3), así como de los anillos aromáticos que le confieren cierta rigidez adicional a estos compuestos.

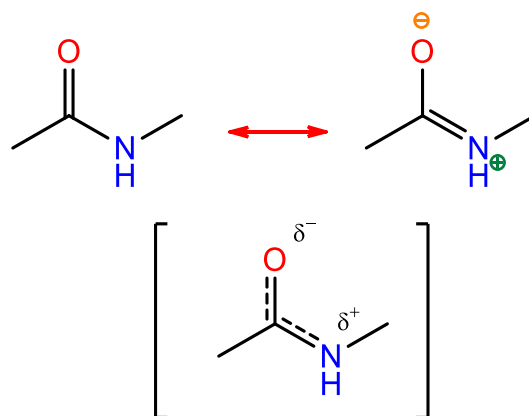


Figura II.3. Híbridos de resonancia del grupo amida.

Caracterización.

La caracterización de los ligantes sintetizados derivados del Paracetamol se comparó con la materia prima de partida que fue el Acetaminofén. Con la finalidad de hacer una adecuada caracterización se purificaron dichos productos por recristalización en el disolvente de síntesis.

Las técnicas de análisis empleadas para la caracterización fueron: Resonancia Magnética Nuclear (**RMN**) de los núcleos ^1H , $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ y en dos dimensiones (**HSQC**), espectroscopía infrarroja (**IR**), espectrometría de masas (**EM**), (en su modalidad: DART y ESI), análisis elemental (**AE**) y cuando fue posible, se realizó su análisis por difracción de rayos X de cristal único (**DRX-M**).

A continuación, se presenta la caracterización de los ligantes derivados del Paracetamol en las diversas técnicas de análisis. Al tratarse de una serie análoga se exhibe los resultados generales de manera comparativa entre la materia prima y los derivados (no simétricos y simétricos). Finalmente los resultados espectroscópicos de los ligantes pueden ser consultados en los apéndices A -F.

Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

Se muestra a continuación los resultados obtenidos y el análisis espectroscópico de Resonancia Magnética Nuclear de los núcleos ^1H y ^{13}C $\{^1\text{H}\}$. Adicionalmente experimentos de correlación C-H a través de RMN en dos dimensiones HSQC, con el propósito de efectuar una correcta asignación de las señales en RMN de una dimensión. Todas ellas utilizando DMSO- d_6 como disolvente.

Dentro de las evidencias de obtención de la serie de compuestos, el número de señales tanto en RMN ^1H y RMN ^{13}C , las integrales e intensidades relativas muestran la simetría de la molécula obtenida. Siendo el ligante **L7** el de mayor simetría, seguido de los ligantes disustituidos **L5** y **L6**. Mientras que para los ligantes no simétricos el orden de simetría es mayor para el ligante **L2** seguido de los ligantes **L1**, **L3** y **L4**.

Resonancia Magnética Nuclear ^1H .

Al comparar los espectros de RMN ^1H de los ligantes sintetizados con el del Paracetamol, se observa en este un singulete en δ 9.11 ppm, correspondiente al hidrógeno fenólico marcado como H_5 , señal que no está presente en los compuestos sintetizados. (Figura II.4 y tabla II.2). No obstante, se observa en los espectros de los ligantes (L1-L7), una señal como singulete en el intervalo δ 4.99-5.18 ppm; dicha señal es atribuida al protón del grupo bencilo denotado como H_5 , el cual corresponde al grupo metileno enlazado con el oxígeno para la formación de la función éter (O-CH₂). (Figura II.4 y tabla II.2). El valor de esta señal es un indicativo de la formación del producto esperado.

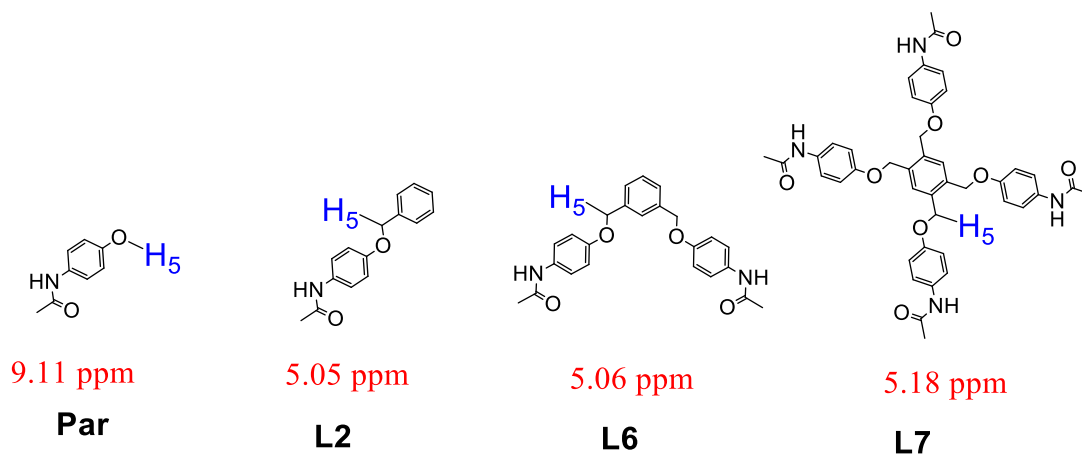
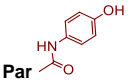
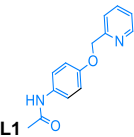
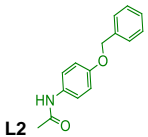
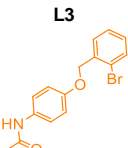
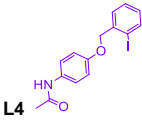
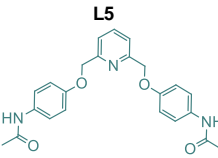
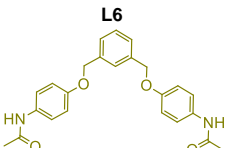
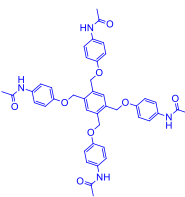


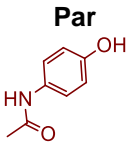
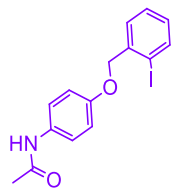
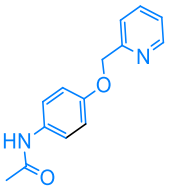
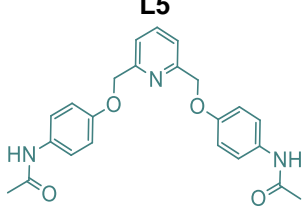
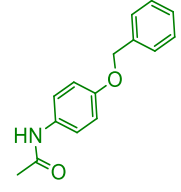
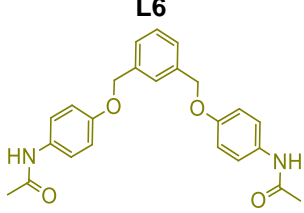
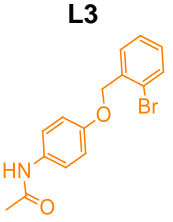
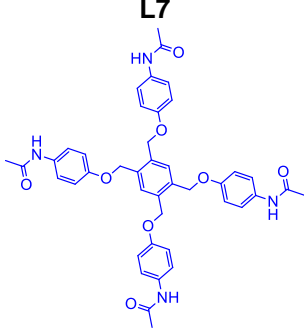
Figura II.4. Desplazamiento químico de protón H_5 para el Paracetamol y ligantes L1, L5 y L7.

Tabla II.2. Desplazamientos químicos observados en RMN ¹H a 300 MHz y T.A. para el Paracetamol y los ligantes sintetizados L1-L7.Resonancia Magnética Nuclear de ¹H δ (ppm)

| Compuesto | |  |  |  |  |  |  |  |  | |
|---|------|---|---|---|--|---|---|---|---|--------------------|
| Señales procedentes del Paracetamol | H1 | δ (ppm) (H enlace) J _{H-H} (HZ) | s, 1.98 * | s, 2.00 * | s, 2.01 * | s, 2.01 * | s, 2.01 * | s, 2.01 * | s, 2.00 * | |
| | | Integral | 2.94 (3H) | 2.95 (3H) | 3.03 (3H) | 3.02 (3H) | 3.00 (3H) | 5.97 (6H) | 5.96 (6H) | 11.72 (12H) |
| | H2 | δ (ppm) (H enlace) J _{H-H} (HZ) | s, 9.62 * | s, 9.80 * | s, 9.77 * | s, 9.81 * | s, 9.82 * | s, 9.82 * | s, 9.79 * | s, 9.80 * |
| | | Integral | 0.90 (1H) | 0.97 (1H) | 0.93 (1H) | (1.00) 1H | (0.97) 1H | 1.90 (1H) | 1.95 (2H) | 3.85(4H) |
| Señales procedentes del Halogenuro de Bencilo | H3 | δ (ppm) (H enlace) J _{H-H} (HZ) | d, 7.33 (3) 8.82 * | m, 7.48 * | d, 7.48 (3)9.01 * | d, 7.50 (3) 9.10 * | d, 7.50 (3)6.78 * | d, 7.49 (3)4.90 * | m, 7.49 * | d, 7.47 (3) 9.01 * |
| | | Integral | 1.98 (2H) | 2.98 (2H- ₃ 1H- ₆) | 1.99 (2H) | 1.98 (2H) | 1.97 (2H) | 3.89 (4H) | 4.91 (4H- ₃ , 1H- ₇) | 7.82 (8H) |
| Señales procedentes del Halogenuro de Bencilo | H4 | δ (ppm) (H enlace) J _{H-H} (HZ) | d, 6.67 (3) 8.88 * | d, 6.96 (3) 4.9 * | d, 6.94 (3)9.02 * | d, 6.96 (3)9.09 * | d, 6.95 (3)9.05 * | d, 6.97 (3)9.09 * | d, 6.95 (3) 8.94 * | d, 6.95 (3) 9.04 * |
| | | Integral | 2.00 (2H) | 2.00 (2H) | 2.02 (2H) | 2.00 (2H) | 1.99 (2H) | 4.07 (4H) | 4.11(4H) | 7.89 (8H) |
| | H5 | δ (ppm) (H enlace) J _{H-H} (HZ) | s, 9.11 * | s, 5.13 * | s, 5.05 * | s, 5.07 * | s, 4.99 * | s, 5.14 * | s, 5.06 * | s, 5.18 * |
| | | Integral | 0.98 (1H) | 2.00 (2H) | 2.00 (2H) | 2.00 (2H) | 2.00 (2H) | 4.00 (4H) | 4.00 (4H) | 8.00 (8H) |
| Señales procedentes del Halogenuro de Bencilo | H6 | δ (ppm) (H enlace) J _{H-H} (HZ) | * | m, 7.48 * | m, 7.38 * | dd, 7.57 (3)7.60, (4)1.73 | d, 7.57 (3) 1.64 | d, 7.45 (3) 7.82 | s, 7.39 * | s, 7.66 * |
| | | Integral | * | 2.98 (2H- ₃ 1H- ₆) | 4.99 (2H- ₆ 2H- ₇ 1H- ₈) | 0.98 (1H) | 0.97 (1H) | 1.90 (2H) | 3.06 (2H- ₆ 1H- ₈) | 1.75 (2H) |
| | H7 | δ (ppm) (H enlace) J _{H-H} (HZ) | * | td, 7.82 (3)7.71, (3)7.69, (4)1.77 * | m, 7.38 * | td, 7.42 (3)7.54, (3)7.49, (4)1.27 * | td, 7.42 (3)7.55, (3)7.49, (4)1.08 * | t, 7.86 (3)7.75, (3)7.75 | m, 7.49 * | * |
| | | Integral | * | 0.98 (1H) | 4.99 (2H- ₆ 2H- ₇ 1H- ₈) | 1.00 (1H) | 1.01 (1H) | 0.98 (1H) | 4.91 (4H- ₃ , 1H- ₇) | * |
| Señales procedentes del Halogenuro de Bencilo | H8 | δ (ppm) (H enlace) J _{H-H} (HZ) | * | td, 7.33 (3)4.5, (3)3.0 * | m, 7.38 * | td, 7.30 (3)7.68, (3)7.60, (4)1.80 * | td, 7.11 (3)7.63, (3)7.60, (4)1.72 * | * | s, 7.39 * | * |
| | | Integral | * | 1.07 (1H) | 4.99 (2H- ₆ 2H- ₇ 1H- ₈) | 1.00 (1H) | 1.00 (1H) | * | 3.06 (2H- ₆ 1H- ₈) | * |
| Disolvente deuterado | H9 | δ (ppm) (H enlace) J _{H-H} (HZ) | * | dd, 8.56 (3)2.8, (4)2.0 * | * | dd, 7.67 (3)7.92, (4)1.21 * | dd, 7.91 (3)7.85, (4)0.96 * | * | * | * |
| | | Integral | * | 0.95 (1H) | * | 0.94 (1H) | 0.98 (1H) | * | * | * |
| Disolvente deuterado | DMSO | δ (ppm) (H enlace) J _{H-H} (HZ) | m, 2.5 * | m, 2.5 * | m, 2.5 * | td, 2.5 * | m, 2.5 * | m, 2.5 * | s, 2.5 * | m, 2.5 * |
| | | Integral | * | * | * | * | * | * | * | * |
| Disolvente deuterado | HDO | δ (ppm) (H enlace) J _{H-H} (HZ) | s, 3.39 * | s, 3.39 * | s, 3.37 * | s, 3.40 * | s, 3.36 * | s, 3.37 * | s, 3.37 * | s, 3.38 * |
| | | Integral | * | * | * | * | * | * | * | * |

De igual forma, las integrales de los ligantes concuerdan con el número de protones considerados en la estructura química. Presentando el siguiente número de protones en el espectro. [Tabla II.3.](#)

Tabla II.3. Número de protones teóricos y experimentales en RMN ^1H para el Paracetamol y los ligantes L1-L7.

| Compuesto | Fórmula Molecular | H exp. | H teo. | Compuesto | Fórmula Molecular | H exp. | H teo. |
|--|--|--------|--------|---|--|--------|--------|
|  <p>Par</p> | $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$ | 8.98 | 9 |  <p>L4</p> | $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{I}$ | 13.8 | 14 |
|  <p>L1</p> | $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ | 13.9 | 14 |  <p>L5</p> | $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ | 22.71 | 23 |
|  <p>L2</p> | $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ | 14.96 | 15 |  <p>L6</p> | $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ | 23.98 | 24 |
|  <p>L3</p> | $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{Br}$ | 13.92 | 14 |  <p>L7</p> | $\text{C}_{42}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_8$ | 42.56 | 42 |

La correcta asignación de las señales observadas en los espectros de los ligantes se obtuvo gracias al número de protones identificados en las integrales en RMN ^1H , a la multiplicidad característica de cada señal y con ayuda de la RMN en 2D HSQC.

Para los compuestos no simétricos, en las señales pertenecientes a la variación estructural de los halogenuros de bencilo, se observa H_6 : como un múltiplete (**m**) para los ligantes **L1** y **L2** al estar empalmada con H_3 (ligante **L1**), y H_7 y H_8 (compuesto **L2**), como un doble de dobles (**dd**) para el ligante **L3**, y un doblete (**d**) para **L4**; para H_7 y H_8 : un triple de dobles (**td**) en los ligantes **L1**, **L3** y **L4**, así como un múltiplete para el ligante **L2**, empalme con señal H_6 ; en cuanto a H_9 se presentó como un doble de dobles (**dd**) en los ligantes **L1**, **L3** y **L4**. (Figura II.5 y tabla II.2).

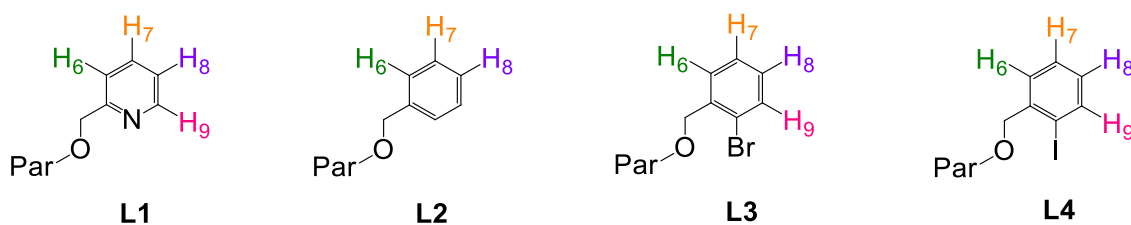


Figura II.5. Esquema representativo de los protones H_6 - H_9 observados en RMN 1H para la serie no simétrica.

Para las señales de los compuestos simétricos, H_6 se visualizó para el compuesto **L5** como un doblete, mientras que para el ligante **L6** como un singulete al estar estrechamente empalmada con la señal H_8 , así como para el ligante **L7** como un singulete. Por último, para H_7 , la señal correspondiente al ligante **L5** se presentó como un triplete (**t**), y para el ligante **L6** como un múltiplete al estar empalmada con H_3 . (Figura II.6 y tabla II.2).

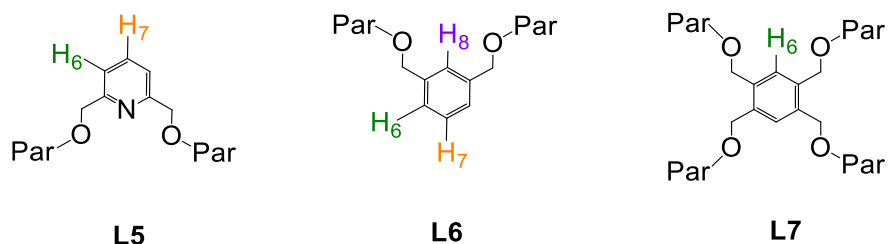


Figura II.6. Esquema representativo de protones H₆-H₉ observados en RMN ¹H para la serie simétrica. **L5-L7**.

Finalmente, en lo que corresponde a las señales características del Paracetamol unido a la estructura del halogenuro de bencilo se presentó para todos los derivados: un singulete perteneciente al metilo adyacente al carbonilo, marcado como H₁; un singulete para H₂, referente a la función N-H, mientras que para los hidrógenos del anillo *para*-sustituido: un doblete para H₄, así como un doblete para H₃, con excepción de las señales de los ligantes **L1** y **L6** que se encontraron como múltipletes al estar empalmadas con las señales H₆ (ligante **L1**) y H₇ (ligante **L6**). (Figura II.7 y Tabla II.2).

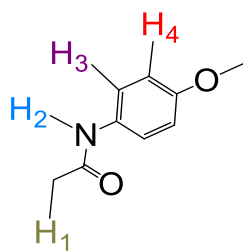
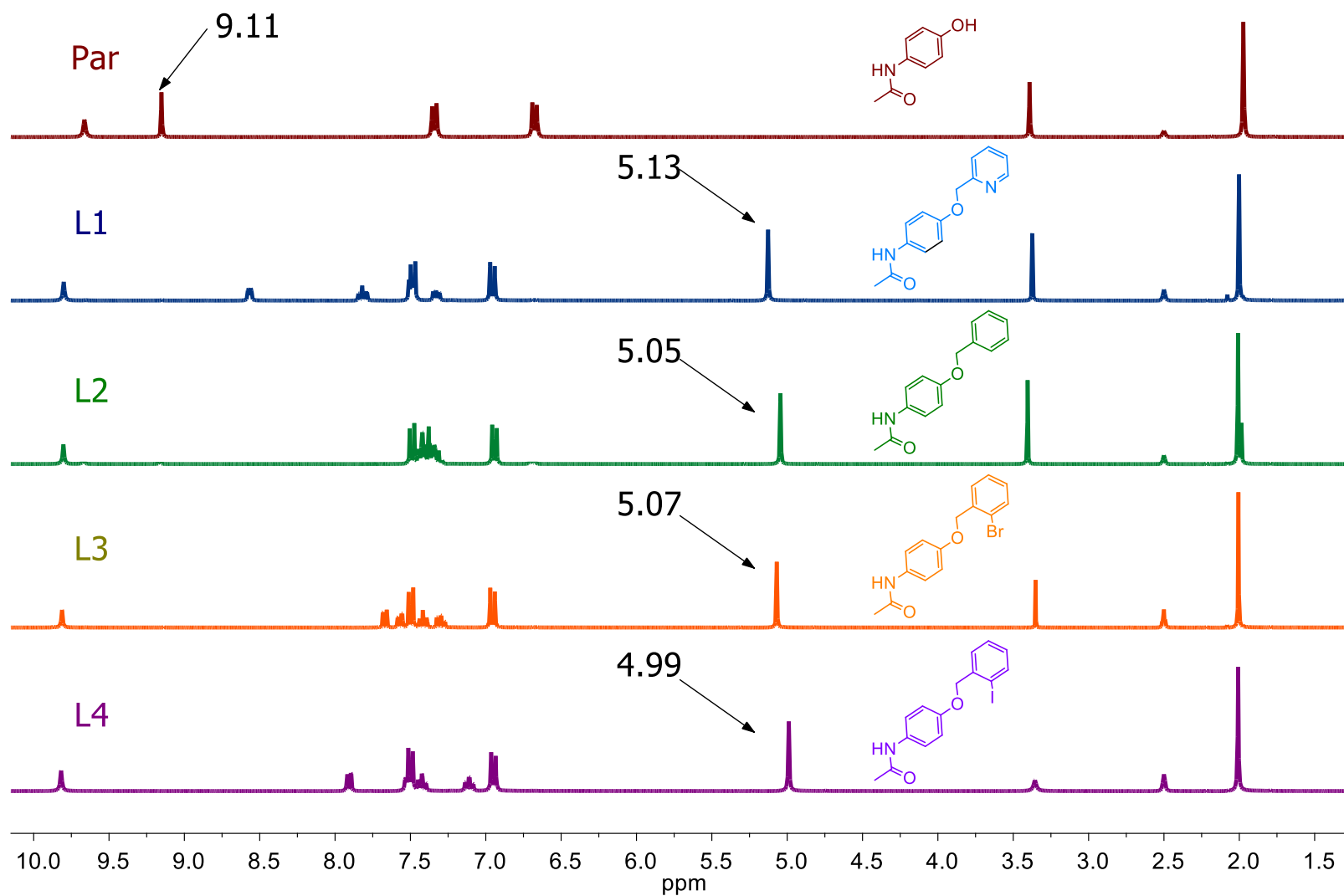
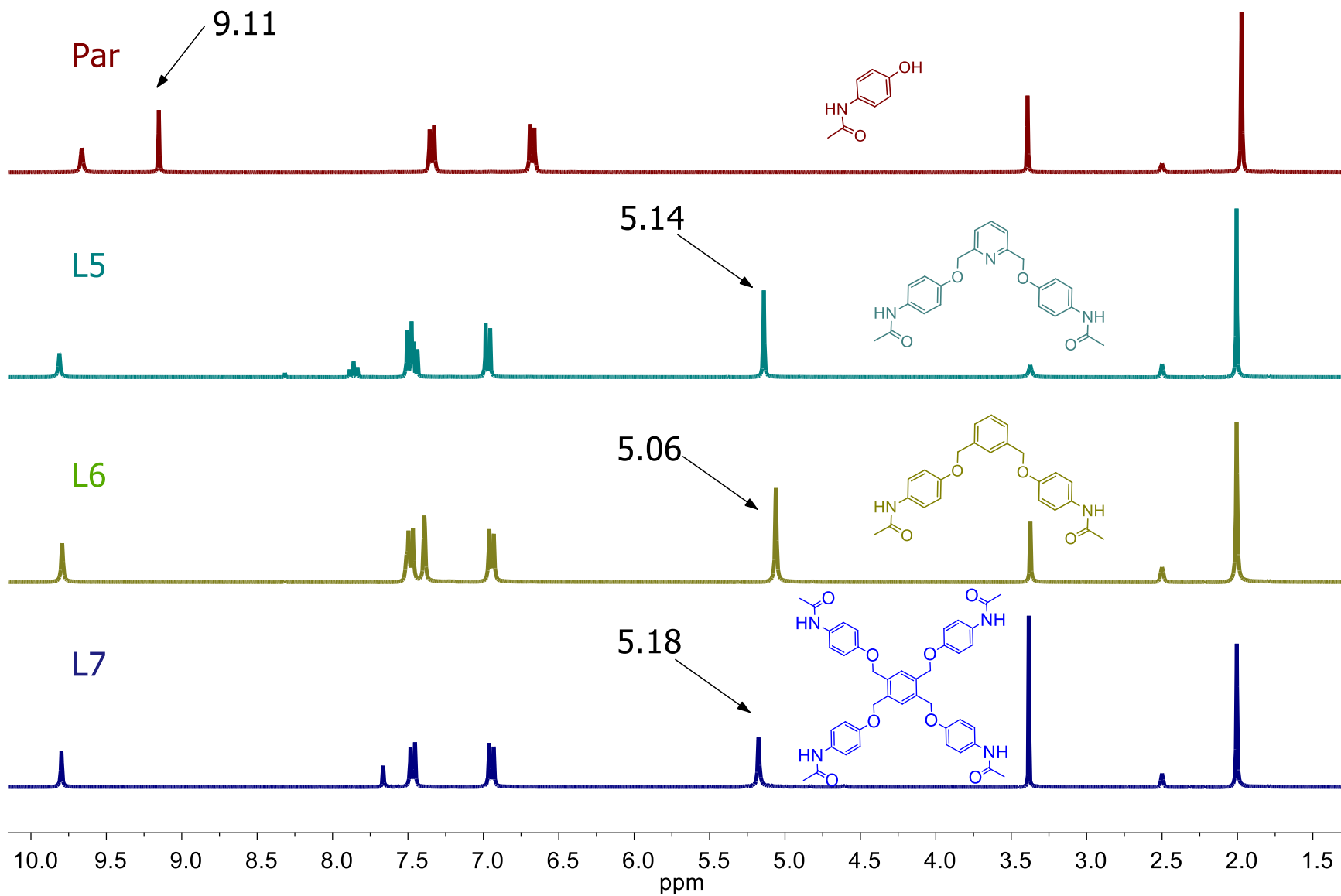


Figura II.7. Esquema representativo de protones H₁-H₄ observados en RMN ¹H para el Paracetamol y Ligantes **L1-L7**.

A continuación, se presentan los resultados de los espectros de RMN ¹H del Paracetamol, los ligantes de la serie no simétrica **L1-L4** (Figura II.8) y la serie simétrica **L5-L7**. (Figura II.9). Se omiten los desplazamientos químicos, dándole mayor enfoque a aquellas señales cuya relevancia sintética es mayor.

Figura II.8. Espectros de RMN ^1H en DMSO- d_6 a 300 MHz y T.A. para el Paracetamol y los ligandos no simétricos L1-L4.

Figura II.9. Espectros de RMN ^1H en DMSO- d_6 a 300 MHz y T.A. para el Paracetamol y los ligantes simétricos L5-L7.

Resonancia Magnética Nuclear $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

En los espectros de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los ligantes derivados del Paracetamol, se presenta una señal como singulete en el intervalo de δ 66.98-73.47 ppm, marcada como C₇, cuyo desplazamiento corresponde al carbono bencílico del halogenuro; unido a un heteroátomo, como lo es el oxígeno en la función éter. (Figura II.10) Señal que no tiene aparición en el espectro de la materia prima. Por lo que se corrobora la obtención de los compuestos sintetizados. De igual manera en esta espectroscopia se observaron todas las señales correspondientes a los distintos carbonos con diferente ambiente químico, los valores de dichas señales se presentan en la tabla II.4 y en las figuras II.11 y II.12.

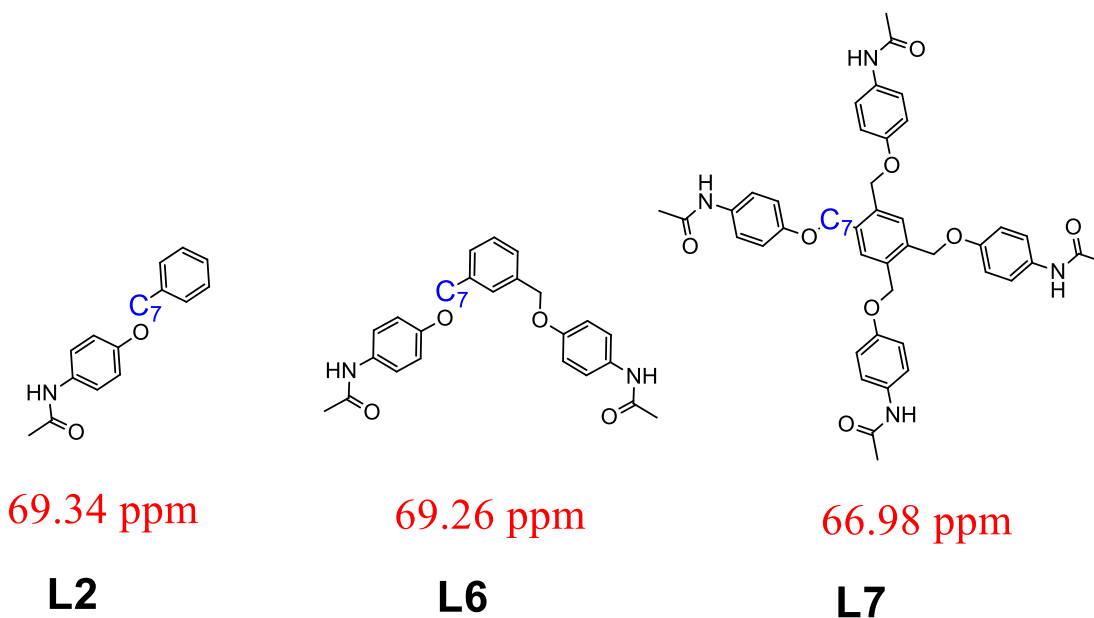
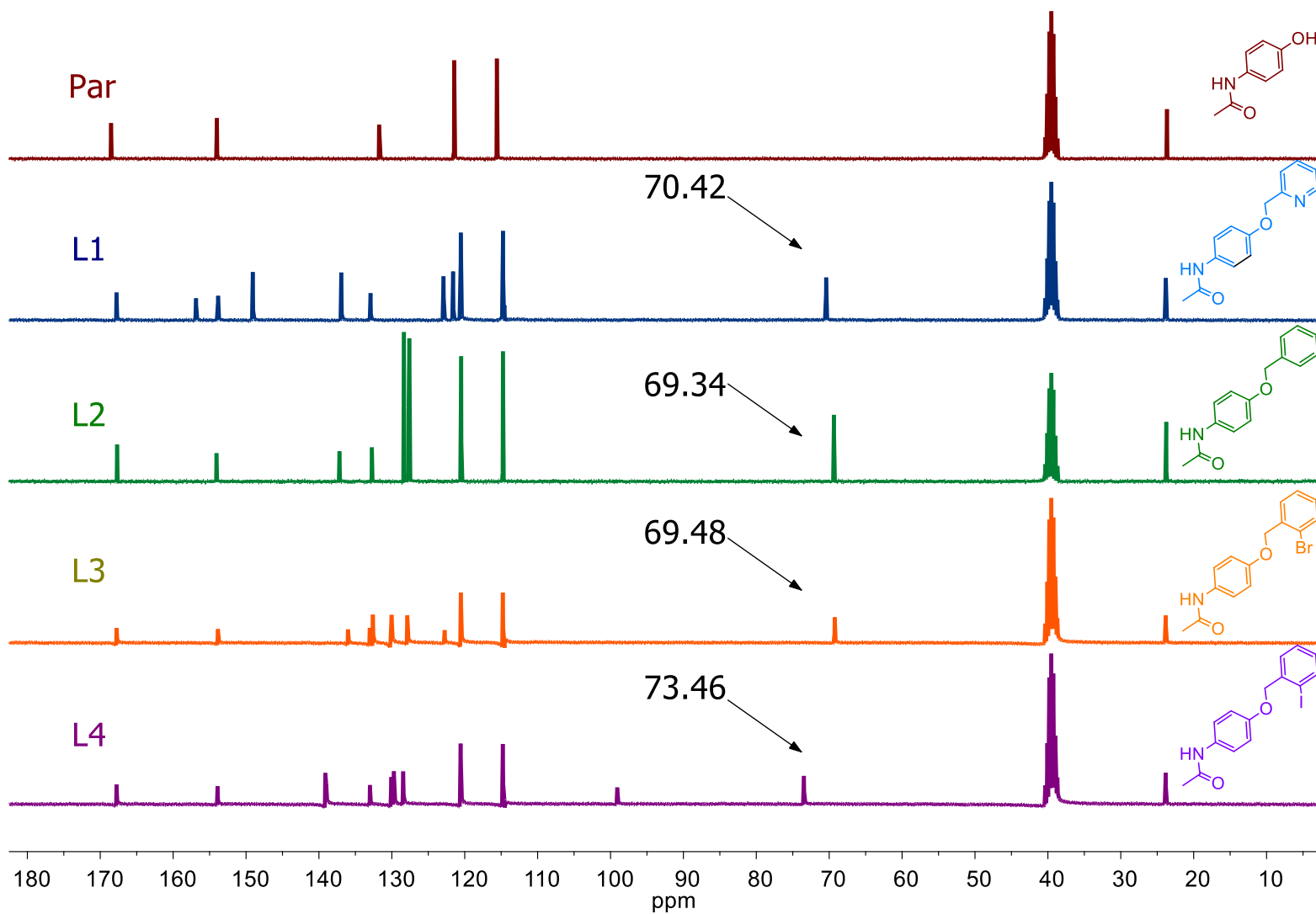
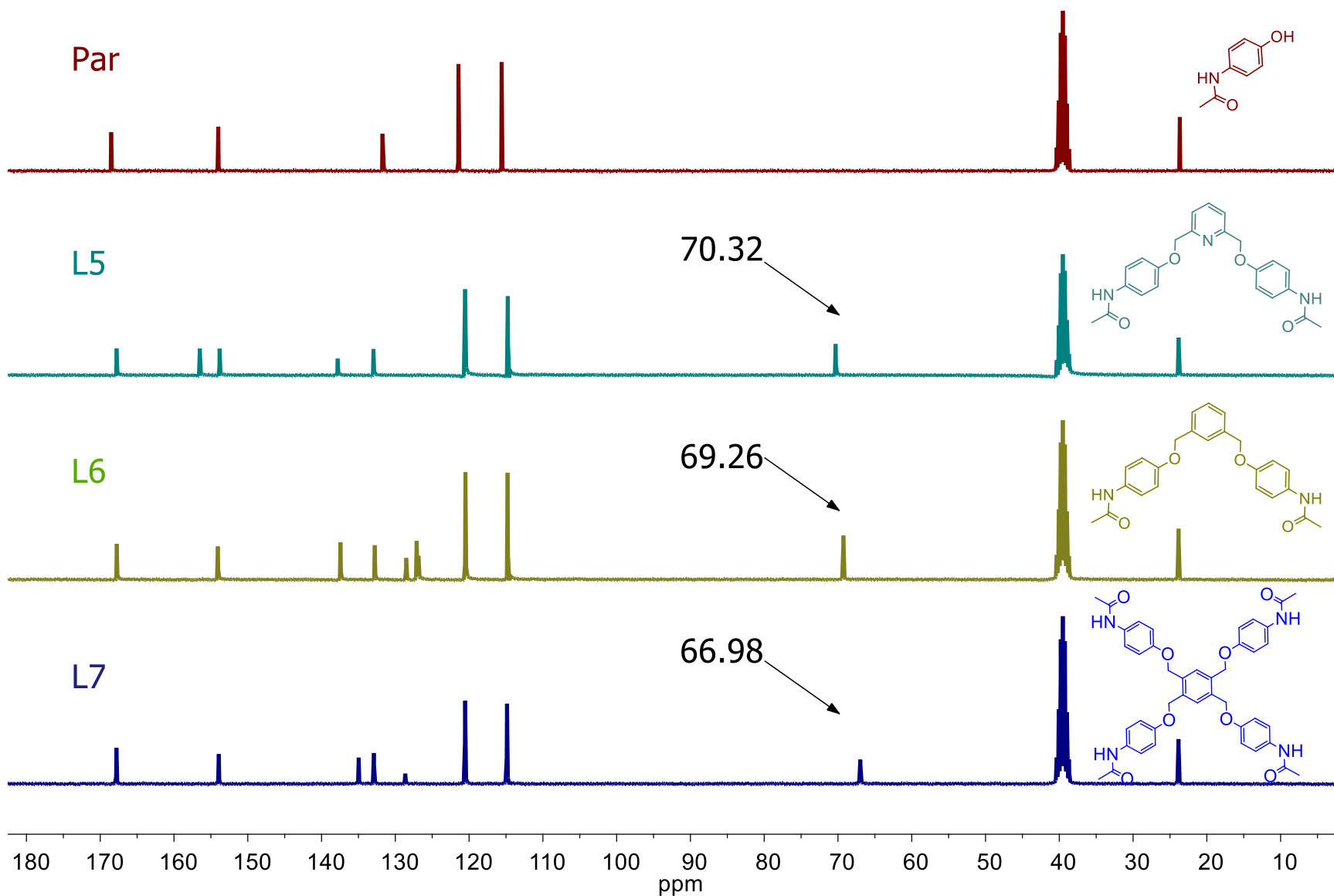


Figura II.10. Esquema representativo de los carbonos C₇ observados en RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para los Ligantes L1-L7.

Tabla II.4. Desplazamientos químicos observados en RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 75.42 MHz y T.A. para el Paracetamol y los ligantes sintetizados L1-L7.

| | | Resonancia Magnética Nuclear de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ δ (ppm) | | | | | | | | |
|---|---------|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--|
| Compuesto | Carbono | Par | L1 | L2 | L3 | L4 | L5 | L6 | L7 | |
| Señales procedentes del Paracetamol | C1 | 23.7 | 23.82 | 23.75 | 23.72 | 23.82 | 23.83 | 23.83 | 23.84 | |
| | C2 | 168.48 | 167.77 | 167.68 | 168.79 | 167.76 | 167.79 | 167.76 | 167.8 | |
| | C3 | 131.01 | 132.92 | 132.73 | 133.75 | 133 | 132.97 | 132.79 | 132.9 | |
| | C4 | 120.82 | 120.54 | 120.47 | 121.18 | 120.55 | 120.62 | 120.5 | 120.54 | |
| | C5 | 114.97 | 114.75 | 114.75 | 115.36 | 114.76 | 114.76 | 114.78 | 114.86 | |
| | C6 | 153.1 | 156.86 | 154.05 | 154.74 | 153.9 | 156.51 | 154.06 | 153.93 | |
| | C7 | * | 70.42 | 69.34 | 69.48 | 73.46 | 70.32 | 69.26 | 66.98 | |
| Señales procedentes halogenuro de Bencilo | C8 | * | 153.84 | 137.18 | 136.77 | 138.99 | 153.83 | 137.43 | 134.97 | |
| | C9 | * | 121.59 | 127.59 | 130.89 | 129.72 | 120.55 | 127.12 | 128.65 | |
| | C10 | * | 136.94 | 128.33 | 128.57 | 128.44 | 137.82 | 126.86 | * | |
| | C11 | * | 122.9 | 127.7 | 130.75 | 130.08 | * | 128.53 | * | |
| | C12 | * | 149.08 | * | 133.33 | 139.13 | * | * | * | |
| | C13 | * | * | * | 123.41 | 99.07 | * | * | * | |
| Disolvente deuterado | DMSO | 39.52 | 39.52 | 39.52 | 39.52 | 39.52 | 39.52 | 39.52 | 39.52 | |

Figura II.11. Espectros de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en DMSO- d_6 a 75.42 MHz y T.A. para el Paracetamol y los ligandos no simétricos L1-L4.

Figura II.12. Espectros de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en DMSO- d_6 a 75.42 MHz y T.A. para el Paracetamol y los ligantes simétricos L5-L7.

Resonancia Magnética Nuclear en dos dimensiones HSQC.

En cuanto al análisis de la espectroscopia en dos dimensiones, se observan las correspondientes correlaciones C-H de las diferentes señales. Como fue mencionado, esta espectroscopia fue de gran utilidad para la correcta asignación de los desplazamientos en cada uno de los espectros en una dimensión. [Tabla II.5.](#)

La asignación más importante es la del grupo metileno, observando una correlación entre el carbono marcado como C₇ y el hidrógeno H₅, la cual tiene un intervalo en el desplazamiento químico de δ 5.00-5.18 ppm para RMN ¹H y de δ 66.64-73.08 ppm para RMN ¹³C{¹H}, estos intervalos son congruentes con el ambiente químico del grupo metileno enlazado con el átomo de oxígeno ^[67] dada la interacción de enlace con el oxígeno del Paracetamol. [\(Figura II.13\).](#)

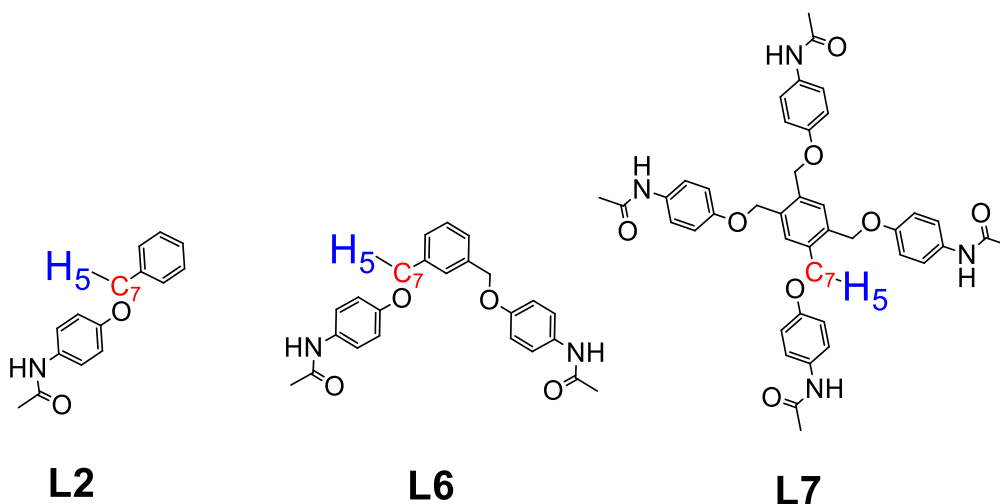


Figura II.13. Esquema representativo de la correlación C₇-H₅ para los Ligantes L1-L7.

Tabla II.5. Desplazamientos químicos observados en RMN HSQC en DMSO-d₆ a 300 MHz y T.A. para el Paracetamol y los ligantes sintetizados L1-L7.

Resonancia Magnética Nuclear de dos dimensiones HSQC δ (ppm)

| Compuesto | Correlación | Par | L1 | L2 | L3 | L4 | L5 | L6 | L7 |
|---|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Señales provenientes del Paracetamol | H1, C1 | 1.98, 23.71 | 2.01, 23.40 | 2.00, 23.69 | 2.00, 23.70 | 2.01, 23.39 | 2.00, 23.69 | 2.01, 23.41 | 2.01, 23.4 |
| | H3, C4 | 7.37, 120.94 | 7.49, 120.40 | 7.49, 120.65 | 7.50, 120.71 | 7.51, 120.44 | 7.56, 120.77 | 7.49, 120.36 | 7.47, 120.39 |
| | H4, C5 | 6.70, 115.10 | 6.96, 114.57 | 6.95, 114.87 | 6.95, 114.88 | 6.97, 114.57 | 6.97, 114.86 | 6.96, 114.60 | 6.96, 114.64 |
| Señales provenientes de Halogenuro de Bencilo | H5, C7 | * | 5.14, 70.11 | 5.05, 69.34 | 5.07, 69.21 | 5.00, 73.08 | 5.14, 70.27 | 5.07, 68.95 | 5.18, 66.64 |
| | H6, C9 | * | 7.51, 121.48 | 7.43, 127.86 | 7.56, 130.32 | 7.53, 129.57 | 7.48, 120.73 | 7.39, 127.13 | 7.68, 128.55 |
| | H7, C10 | * | 7.83, 136.84 | 7.38, 128.54 | 7.42, 128.04 | 7.44, 128.33 | 7.86, 137.95 | 7.51, 126.84 | * |
| | H8, C11 | * | 7.34, 122.72 | 7.33, 127.96 | 7.30, 130.17 | 7.13, 129.89 | * | 7.39, 128.60 | * |
| | H9, C12 | * | 8.58, 148.92 | * | 7.68, 132.62 | 7.92, 138.88 | * | * | * |
| Disolvente Deuterado | DMSO | 2.50, 39.52 | 2.50, 39.52 | 2.50, 39.52 | 2.50, 39.52 | 2.50, 39.52 | 2.50, 39.52 | 2.50, 39.52 | 2.50, 39.52 |

En lo siguiente, se presenta la zona correspondiente a la correlación C₇-H₅ en la RMN en 2D en su modalidad HSQC para el Paracetamol y los distintos ligantes sintetizados, para la serie no simétrica y la serie simétrica.

Observando como es evidente, el Acetaminofén no presenta desplazamientos químicos en esta zona espectroscópica correspondientes a la correlación C₇-H₅, debido a que no está presente la unión del oxígeno al carbono bencílico. Por otro lado, en todos los ligantes se manifiesta esta correlación. Siendo nuevamente corroborada la obtención de los ligantes. (Figuras II.14-II.21).

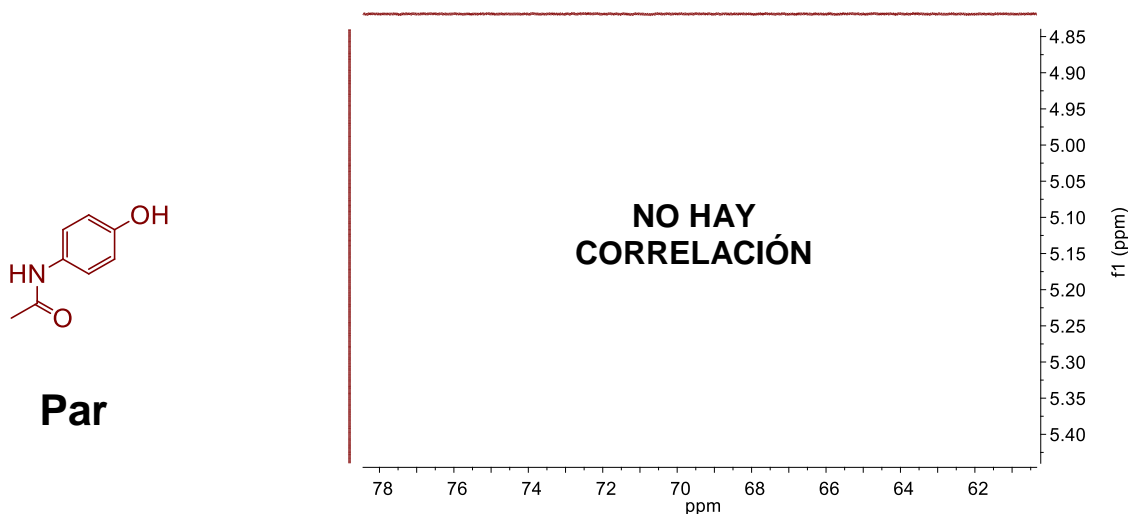
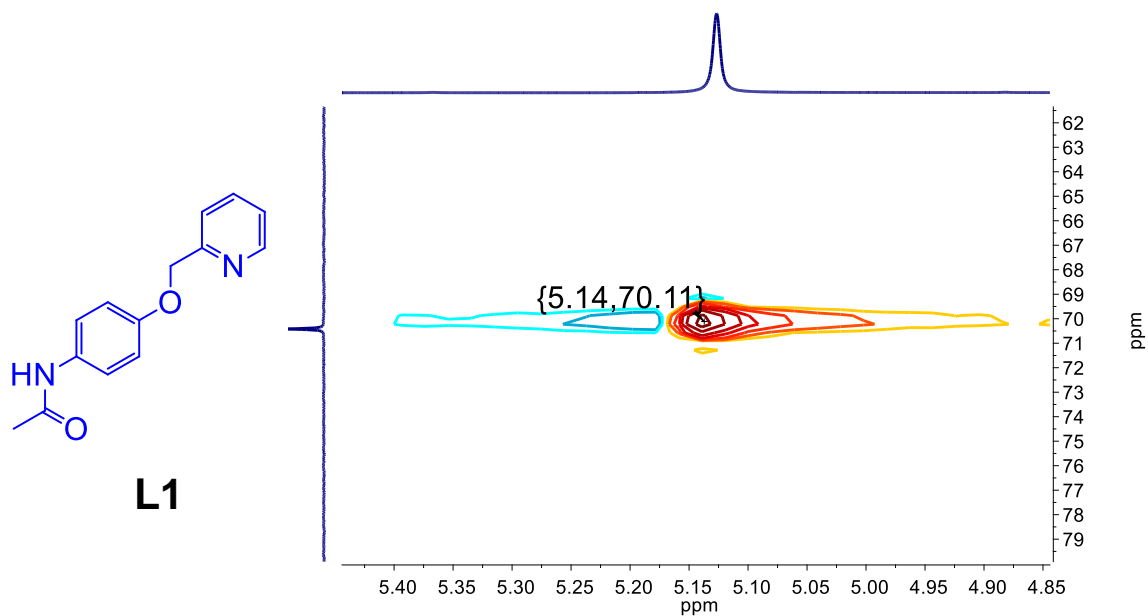
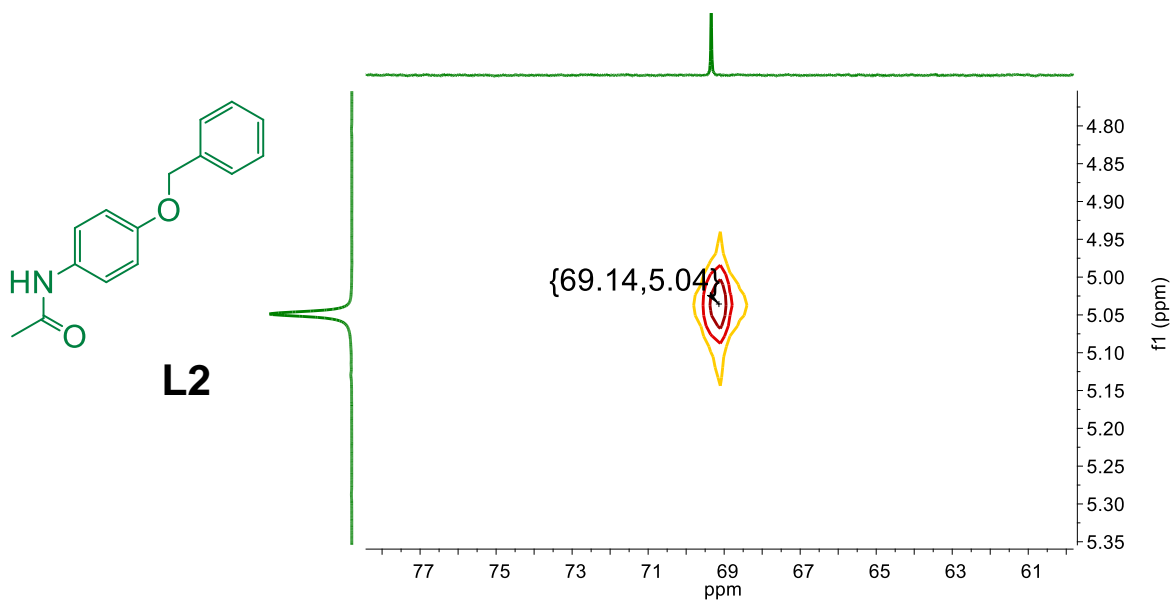
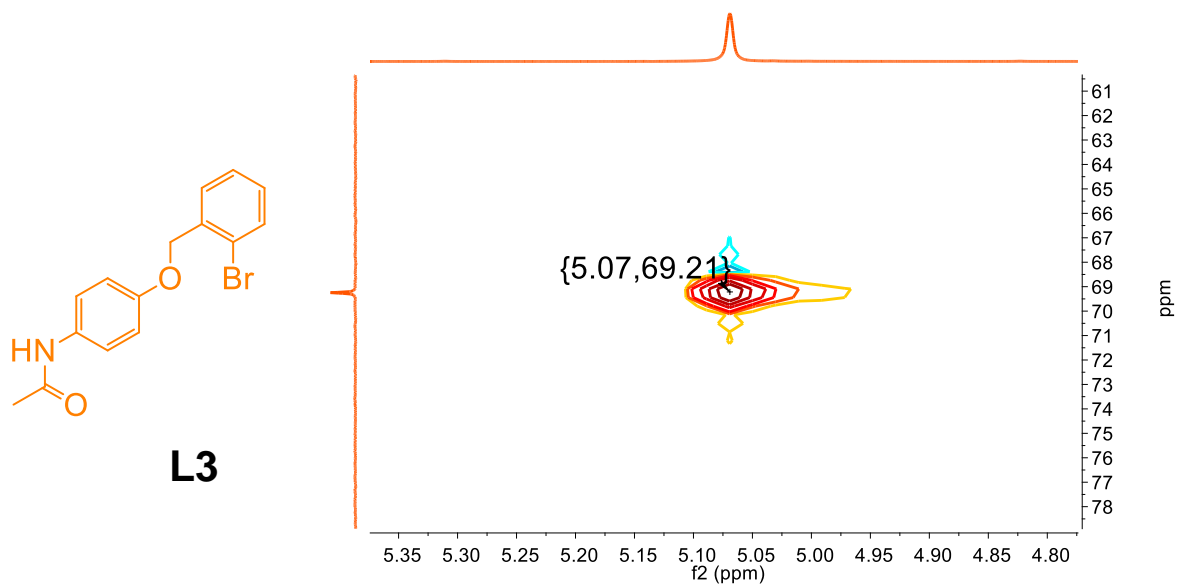
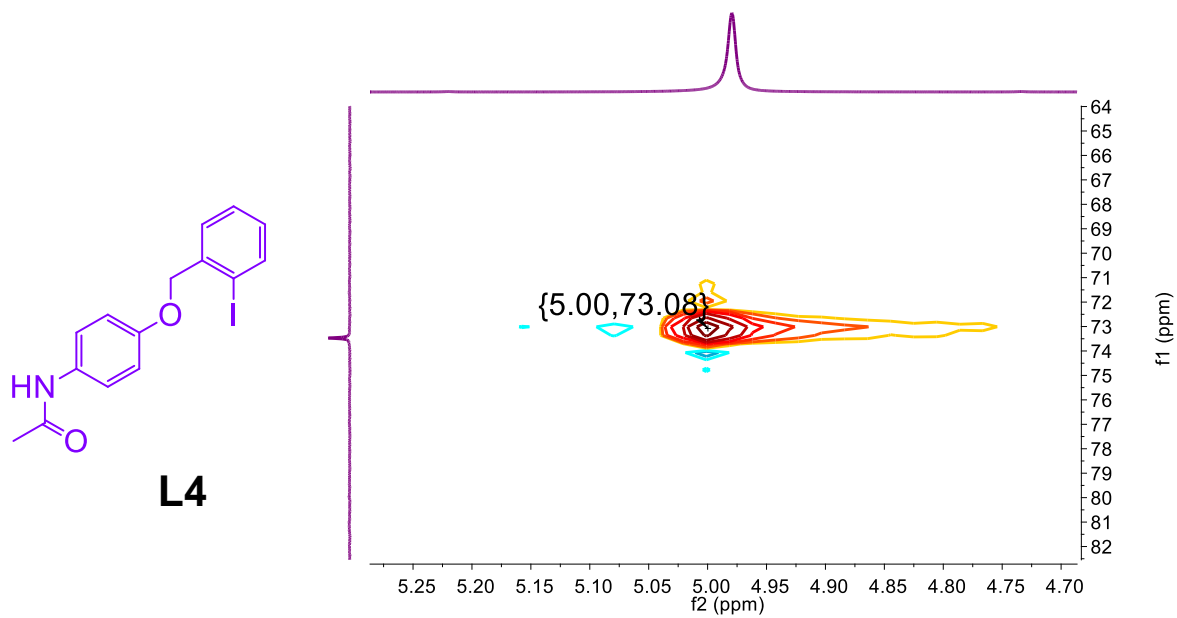
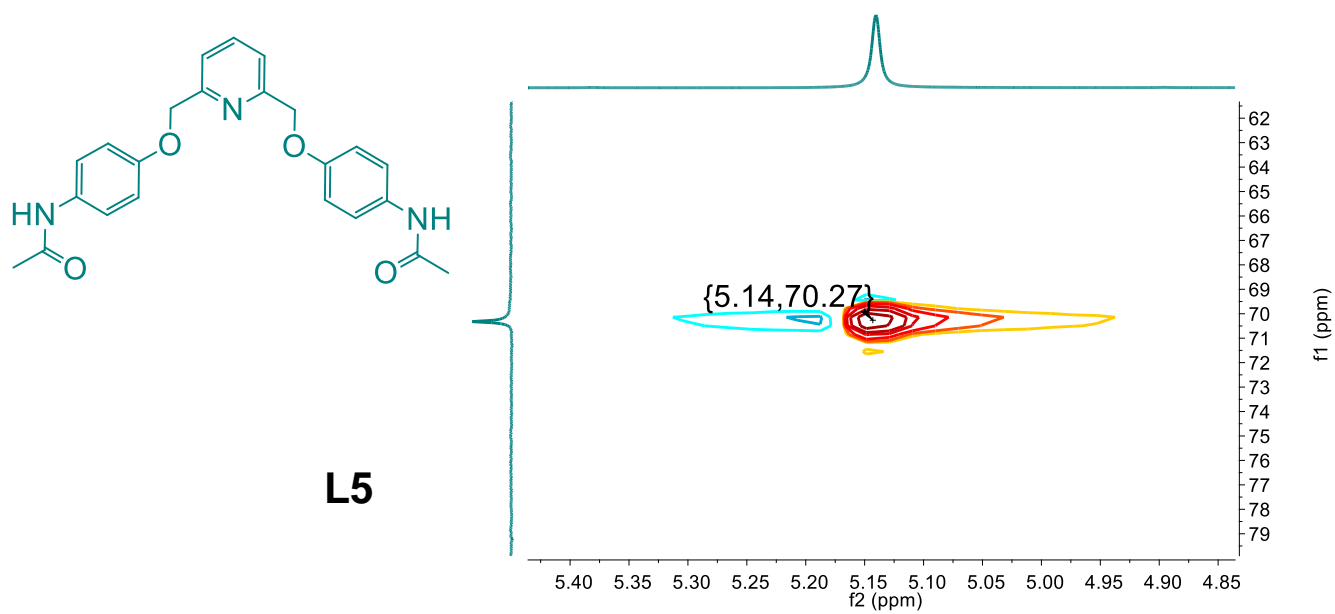
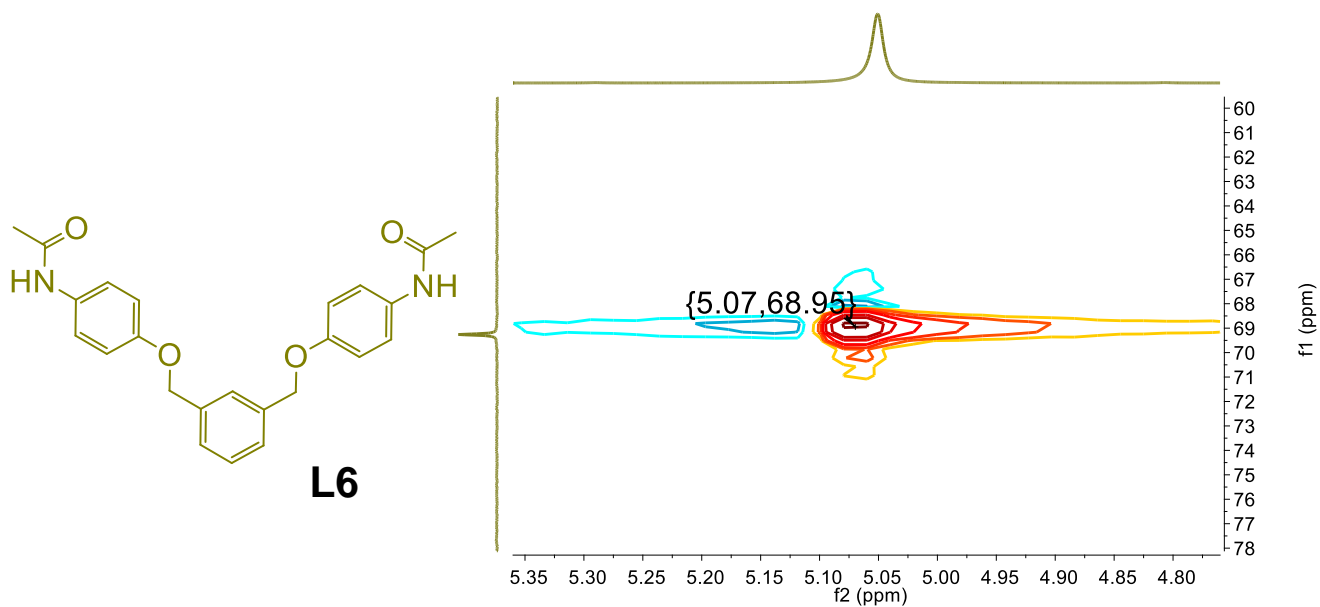


Figura II.14. Espectros de RMN en 2D HSQC en DMSO-d₆ a 300 MHz y T.A. para el Paracetamol.

Figura II.15. Espectros de RMN en 2D HSQC en DMSO-d₆ a 300 MHz y T.A. para Ligante L1.Figura II.16. Espectros de RMN en 2D HSQC en DMSO-d₆ a 300 MHz y T.A. para Ligante L2

Figura II.17. Espectros de RMN en 2D HSQC en DMSO-d₆ a 300 MHz y T.A. para Ligante L3.Figura II.18. Espectros de RMN en 2D HSQC en DMSO-d₆ a 300 MHz y T.A. para Ligante L4.

Figura II.19. Espectros de RMN en 2D HSQC en DMSO-d₆ a 300 MHz y T.A. para Ligante L5.Figura II.20. Espectros de RMN en 2D HSQC en DMSO-d₆ a 300 MHz y T.A. para Ligante L6.

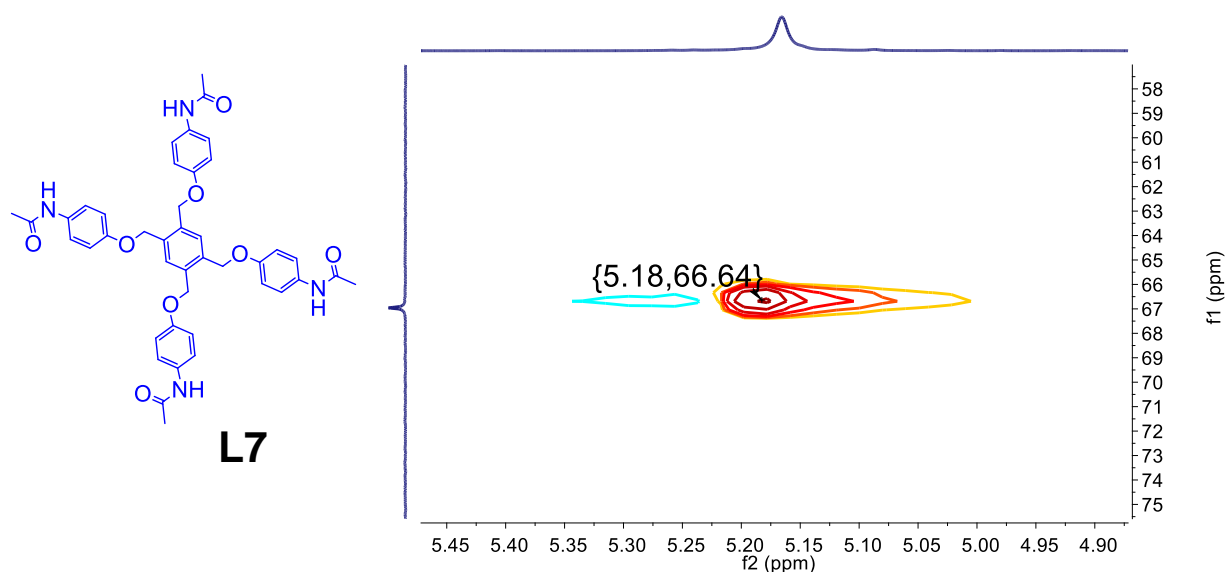


Figura II.21. Espectros de RMN en 2D HSQC en DMSO-d₆ a 300 MHz y T.A. para Ligante L7.

Como es evidente el Acetaminofén no presenta señales en la RMN de una dimensión y tampoco una correlación C-H en esta zona en la RMN en dos dimensiones. Por otro lado, en todos los ligantes se manifiesta esta correlación. Siendo nuevamente corroborada la obtención de los ligantes.

Espectroscopia Infrarroja (IR).

A continuación, se presentan los resultados obtenidos y el análisis de la espectroscopia infrarroja de los diversos ligantes sintetizados. Adicionalmente, se muestra el espectro de la materia prima Acetaminofén con la finalidad de hacer un análisis comparativo entre esta y los compuestos sintetizados. Todos los espectros fueron obtenidos por la técnica en pastilla y KBr como blanco, cuyos resultados se encuentran en [tablas II.6 y II.7](#).

Tabla II.6. Resultados de IR obtenidos por la técnica de Pastilla en KBr como blanco a T.A. Paracetamol y serie no simétrica L1-L4.

Espectroscopia Infrarroja IR ν (cm⁻¹)

| (cm ⁻¹) | Vibración | Par | L1 | L2 | L3 | L4 | |
|---|---|--|--|--|--|--|--|
| 3500-2600 | VNH | Tensión de enlace NH | 3321.39 | 3299.93 | 3279.04 | 3281.53, 3252.28 | 3290.22 |
| | VOH | Tensión de enlace OH | 3350-3000 | | | | |
| | ν^{ar} Csp ² -H | Tensión de enlace CH aromático | 3158.52, 3108.44 | 3193.35, 3133.82, 3062.05, 3007.46 | 3192.35, 3136.20, 3069.72, 3036.09 | 3191.46, 3134.34, 3068.94 | 3191.75, 3132.92, 3065.73 |
| | ν Csp ³ -H (CH ₃) | Tensión (as y s) de enlace C-H CH ₃ | 2933.72, 2877.19 | 2923.55, 2873.19 | 2912.80, 2874.46 | 2927.38, 2869.96 | 2928.77, 2878.94 |
| | ν Csp ³ -H (CH ₂) | Tensión de enlace (as y s) C-H CH ₂ | no hay señal | 2840.51, 2811.33 | 2851.30, 2814.53 | 2847.80, 2807.92 | 2841.05, 2770.61 |
| 2600-2000 | sin vibración | Sin vibraciones aparentes | | | | | |
| 2000-1700 | $2\nu^{\text{ar}}$ Csp ² -H | Sobretonos o armónicos | | | | | |
| 1700-1200 | ν C=O (amida I) | Tensión de enlace C=O | 1649.99 | 1659.35 | 1654.02 | 1654.46 | 1656.2 |
| | ν C=C (patrón fenilo) | Tensión de enlace C=C | 1608.54, 1435.72 | 1505.15, 1598.39, 1436.09, 1412.13 | 1506.80, 1602.84, 1448.71, 1414.15 | 1507.22, 1608.71, 1442.02, 1407.40 | 1504.59, 1607.16, 1439.96, 1407.79 |
| | δ NH (amida II) | Flexión de tijera de amina | 1560.96 | 1551.41 | 1547.29 | 1554.39 | 1553.25 |
| | δ^{as} Csp ³ -H (CH ₃) | Deformación asimétrica de CH ₃ | no visible | 1460.8 | 1469.03 | 1467.95 | 1464.75 |
| | δ^{s} Csp ³ -H (CH ₂) | Deformación de tijera de CH ₂ | no característica | 1460.8 | 1469.03 | 1467.95 | 1464.75 |
| | δ^{s} Csp ³ -H (CH ₃) | Deformación simétrica de CH ₃ | 1369.85 | 1377.21 | 1369.72 | 1372.81 | 1371.71 |
| | ν^{ar} CN | Tensión de enlace CN aromático | 1325.03 | 1310.11 | 1314.6 | 1331.66 | 1330.54 |
| | ν^{CO} CN (amida III) | Tensión de enlace CN carbonílico | 1255.05 | 1237.88 | 1235.64 | 1263.81 | 1261.97 |
| | δ Csp ³ -H (CH ₂) cab y tor | Flexión de cabeceo y torsión CH ₂ | | 1277.71 | 1290.54 | 1301.86 | 1301.5 |
| | ν^{ar} CO | Tensión de enlace CO aromático | 1224.32 | 1218.06 | 1235.64 | 1234.49 | 1235.75 |
| | δ OH | Flexión de tijera OH aromático | 1369.85 | | | | |
| | 1200-900 | ν^{ar} Csp ² -H (MP) | Flexión en el plano Paracetamol | 1170.52, 1013.36, 967.08 | 1106.81, 1173.22, 1018.00, 966.55 | 1112.87, 1169.57, 1007.07, 969.64 | 1110.25, 1169.01, 1010.17, 954.00 |
| ν^{ar} Csp ² -H (D) | | Flexión en el plano Derivados | | 1155.52, 997.00 | 1095.83, 1082.58, 914.43 | 1044.10, 926.34 | 1042.47, 924.36 |
| ν^{ar} CO (O-CH ₂) | | Tensión de enlace O-CH ₂ | | 1044.18 | 1022.5 | 1010.17 | 1011.71 |
| 900-500 | ν^{out} Csp ² -H (MP) | Flexión fuera del plano Paracetamol | 857.06, 835.03, 803.46, 714.02, 681.70, 649.27, 624.57, 601.10 | 864.86, 831.00, 798.27, 703.01, 664.12, 621.03, 601.94 | 857.10, 825.55, 791.56, 717.32, 677.34, 655.20, 587.91 | 845.16, 823.59, 800.06, 648.12, 631.07, 607.46 | 844.22, 824.91, 797.81, 629.22, 605.51 |
| | ν^{out} Csp ² -H (D) | Flexión fuera del plano Derivados | | 887.37, 755.83, 727.87 | 761.56, 741.08, 635.60 | 693.42, 878.28, 757.44, 657.82, 592.70 | 879.46, 744.20, 646.54, 589.15 |
| | ν^{ar} OH | Flexión fuera de enlace OH | 750-635 | | | | |
| | ν Cx (X=Br;I) | Tensión de enlace C-Halógeno | | | | 757.44 | 744.2 |
| 500-400 | ν^{be} Csp ² -H (MP) | Flexión de baja energía Paracetamol | 516.92, 500.82, 462.81, 411.65 | 520.92, 473.45, 424.22 | 506.23, 449.02, 409.36 | 515.55, 457.01 | 514.75, 453.37, 405.32 |
| | ν^{be} Csp ² -H (D) | Flexión de baja energía Derivados | | 491.57, 442.12, 405.98 | no visibles | 538.17, 432.20 | 432.5 |

Tabla II.7. Resultados de IR, obtenidos por la técnica de Pastilla en KBr como blanco a T.A. Paracetamol y serie simétrica L5-L7.

Espectroscopia Infrarroja IR v (cm⁻¹)

| (cm ⁻¹) | Vibración | Estructuras químicas | | | | |
|---------------------|--|--|--|--|--|---|
| | | Par | L5 | L6 | L7 | |
| 3500-2600 | VNH | Tensión de enlace NH | 3321.39 | 3300.63, 3252.03 | 3277.28 | 3262.65 |
| | VOH | Tensión de enlace OH | 3350-3000 | | | |
| | V ^o _{Csp2-H} | Tensión de enlace CH aromático | 3158.52, 3108.44 | 3193.45, 3134.27, 3061.95, 3001.17 | 3194.75, 3133.51, 3070.23, 3010.07 | 3192.25, 3142.10, 3075.63, 3048.52 |
| | V _{Csp3-H} (CH ₃) | Tensión (as y s) de enlace C-H CH ₃ | 2933.72, 2877.19 | 2916.15, 2881.07 | 2918.78, 2863.02 | 2922.18, 2872.06 |
| | V _{Csp3-H} (CH ₂) | Tensión de enlace (as y s) C-H CH ₂ | | 2846.05, 2809.58 | 2859.18, 2805.78 | 2819.21, 2793.32 |
| 2600-2000 | sin vibración | | | | | |
| 2000-1700 | 2V ^o _{Csp2-H} | Sobretonos o armónicos | | | | |
| | V _{C=O} (amida I) | Tensión de enlace C=O | 1649.99 | 1645.5 | 1657.05 | 1658.47 |
| | V _{C=C} (patrón fenilo) | Tensión de enlace C=C | 1608.54, 1435.72 | 1505.15, 1603.24, 1507.63, 1447.37, 1409.66 | 1603.12, 1525.72, 1504.87, 1410.74 | 1633.20, 1607.24, 1509.51, 1431.39, 1412.35 |
| | δ _{NH} (amida II) | Flexión de tijera de amina | 1560.96 | 1537.05 | 1546.07 | 1535.11 |
| | δ ^{as} _{Csp3-H} (CH ₃) | Deformación asimétrica de CH ₃ | no visible | 1468.94 | 1453.05 | 1452.45 |
| | δ ^s _{Csp3-H} (CH ₂) | Deformación de tijera de CH ₂ | | 1468.94 | 1453.05 | 1452.45 |
| | δ ^s _{Csp3-H} (CH ₃) | Deformación simétrica de CH ₃ | 1369.85 | 1363.54 | 1364.63 | 1371.32 |
| | V ^o _{CN} | Tensión de enlace CN aromático | 1325.03 | 1329.55 | 1307.45 | 1300.6 |
| | V ^{oo} _{CN} (amida III) | Tensión de enlace CN carbonílico | 1255.05 | 1271.49 | 1239.62 | 1233.7 |
| | δ _{Csp3-H} (CH ₂) cab y tor | Flexión de cabeceo y torsión CH ₂ | | 1306.03 | 1283.1 | 1273.93 |
| | V ^o _{CO} | Tensión de enlace CO aromático | 1224.32 | 1234.29 | 1231.74 | 1233.7 |
| | δ _{OH} | Flexión de tijera OH aromático | 1369.85 | | | |
| | V ^o _{Csp2-H} (MP) | Flexión en el plano Paracetamol | 1170.52, 1106.81, 1013.36, 967.08 | 1171.49, 1108.58, 1019.10, 966.69 | 1169.23, 1108.65, 1015.73, 956.98 | 1172.71, 1110.39, 1006.43, 969.13 |
| | V ^o _{Csp2-H} (D) | Flexión en el plano Derivados | | 1073.52, 992.89, 915.95 | 971.45, 931.89 | 926.22 |
| | V ^s _{CO} (O-CH ₂) | Tensión de enlace O-CH ₂ | | 1052.27 | 1059.01 | 1049.27 |
| | V ^{oop} _{Csp2-H} (MP) | Flexión fuera del plano Paracetamol | 857.06, 835.03, 803.46, 714.02, 681.70, 649.27, 624.57, 601.10 | 867.17, 828.62, 788.06, 754.72, 665.91, 640.82, 602.28 | 863.03, 834.05, 804.25, 658.85, 637.85, 587.73 | 861.25, 821.64, 799.34, 646.40, 604.52 |
| | V ^{oop} _{Csp2-H} (D) | Flexión fuera del plano Derivados | | 811.52, 703.65 | 891.79, 781.03, 762.53, 716.40, 695.25 | 894.92 |
| | V ^o _{OH} | Flexión fuera de enlace OH | 750-635 | | | |
| | V _{CX} (X=Br,I) | Tensión de enlace C-Halógeno | | | | |
| | V ^{be} _{Csp2-H} (MP) | Flexión de baja energía Paracetamol | 516.92, 500.82, 462.81, 411.65 | 513.72, 476.10, 412.44 | 512.32, 461.21, 411.81 | 533.19, 515.45, 468.19 |
| | V ^{be} _{Csp2-H} (D) | Flexión de baja energía Derivados | | no visibles | 429.61 | 442.15 |

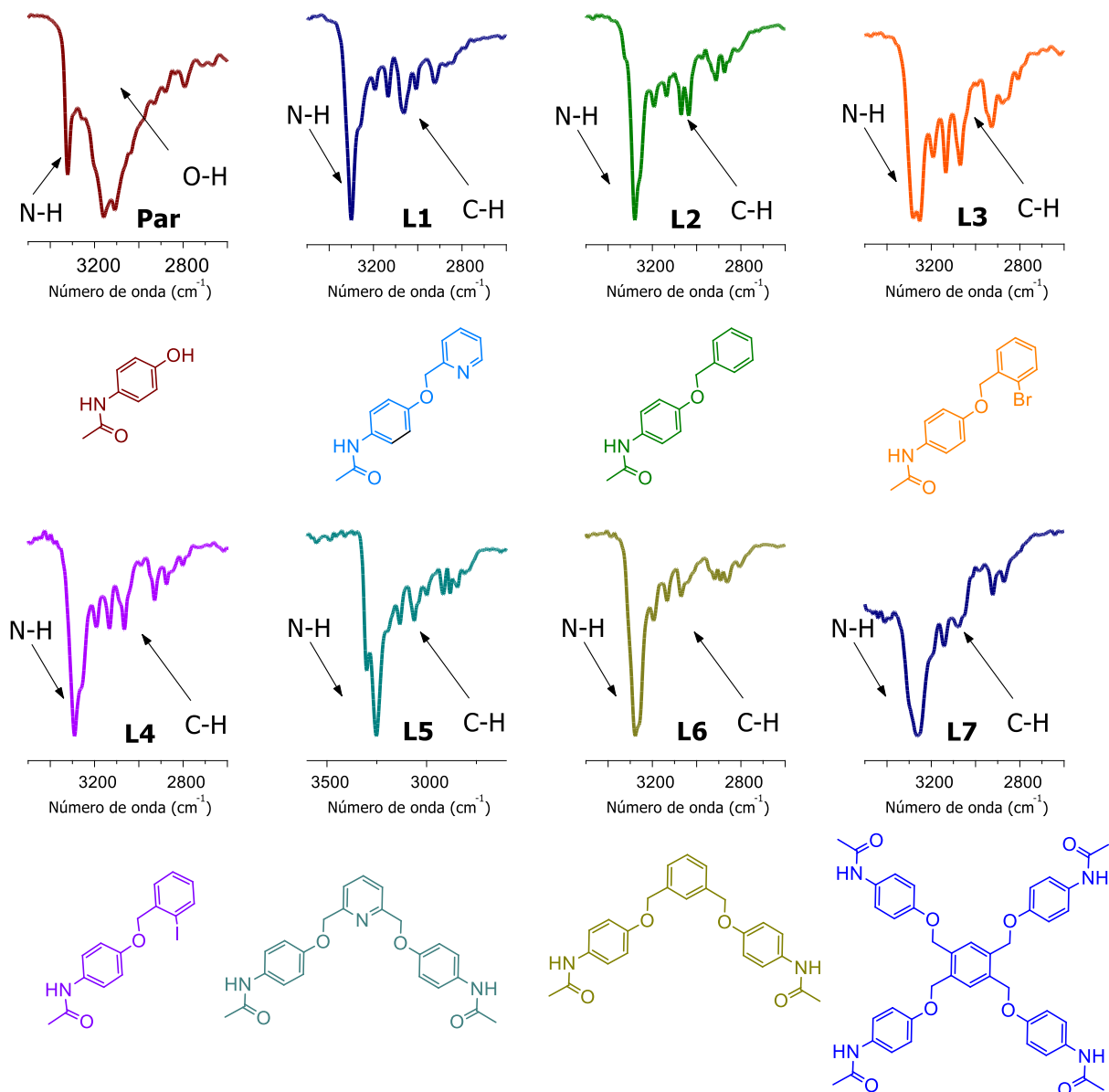
Zona de frecuencia de grupos v ($3500-2600\text{ cm}^{-1}$).

Figura II.22. Espectros de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona v $3500-2600\text{ cm}^{-1}$. Paracetamol y ligantes sintetizados L1-L7.

En esta zona se observa un gran cambio en la morfología de las bandas de la materia prima con los ligantes sintetizados, siendo una buena evidencia para la caracterización de los derivados. (Figura II.22).

Observando la banda correspondiente a la tensión del grupo N-H (ν_{NH}) del grupo amida del Acetaminofén en ν **3321.39 cm^{-1}** mientras que en el intervalo de ν **3300.63-3262.65 cm^{-1}** para los ligantes sintetizados. Dado el valor de estas señales se puede indagar una posible interacción de asociación entre los grupos amida de las moléculas, al generarse un número mayor de interacciones del tipo puente de hidrógeno.

De igual manera en esta zona espectral, se visualizan las bandas características de la tensión de enlace C-H (ν_{CH}) de los anillos aromáticos y de los grupos metilo y metileno en el intervalo de ν **3193.45-3007.46 cm^{-1}** para los ligantes, mientras que en el Acetaminofén en de ν **3158.52-3108.44 cm^{-1}** .

Zona de frecuencia de grupos y huella dactilar ν (1700-1200 cm^{-1})

Como se muestra en las [figura II.23](#) para el Paracetamol y los ligantes sintetizados, se observa la señal correspondiente a la vibración de tensión del enlace C=O ($\nu_{\text{C=O}}$), comúnmente denominada amida I, procedente de la función amida del Paracetamol, localizada en ν **1649.99 cm^{-1}** para la materia prima, mientras que en los derivados sintetizados en un intervalo de ν **1645.50-1659.35 cm^{-1}** .

De igual forma, se puede notar en los espectros de los ligantes la vibración de deformación de tijera del grupo metileno (δ^{CH}), en el intervalo de ν **1452.45 a 1469.03 cm^{-1}** , dicha vibración está relacionada con la vibración de flexión asimétrica del

grupo metilo ($\delta^{as_{CH}}$), por lo que dichas vibraciones usualmente se observan como una sola banda. Cabe indicar que esta banda no es visible en el espectro del Paracetamol, ya que se encuentra empalmada con una banda del patrón de fenilo cercana a ν 1430 cm^{-1} .

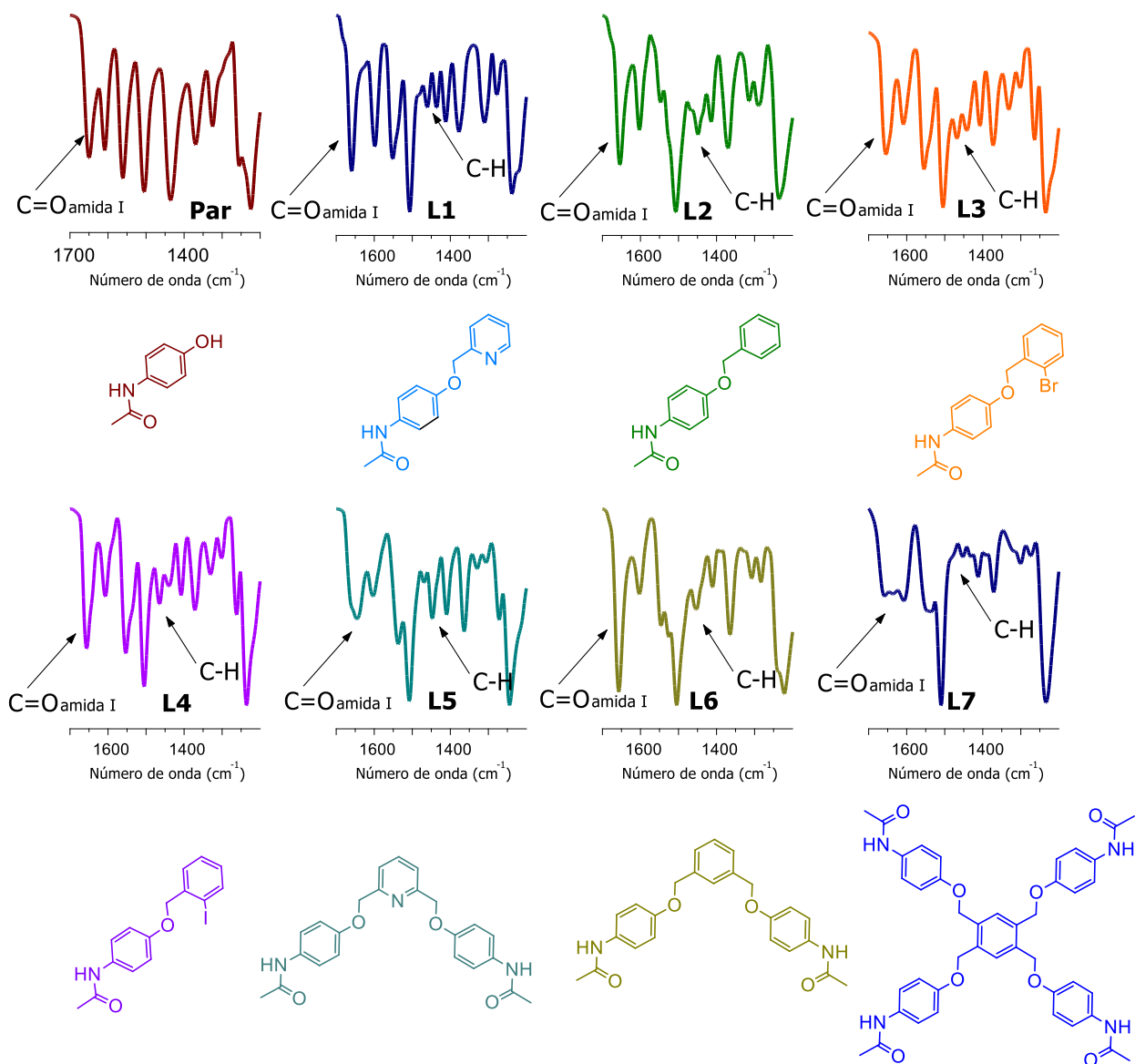


Figura II.23. Espectros de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona ν 1700-1200 cm^{-1} . Paracetamol y ligantes sintetizados L1-L7.

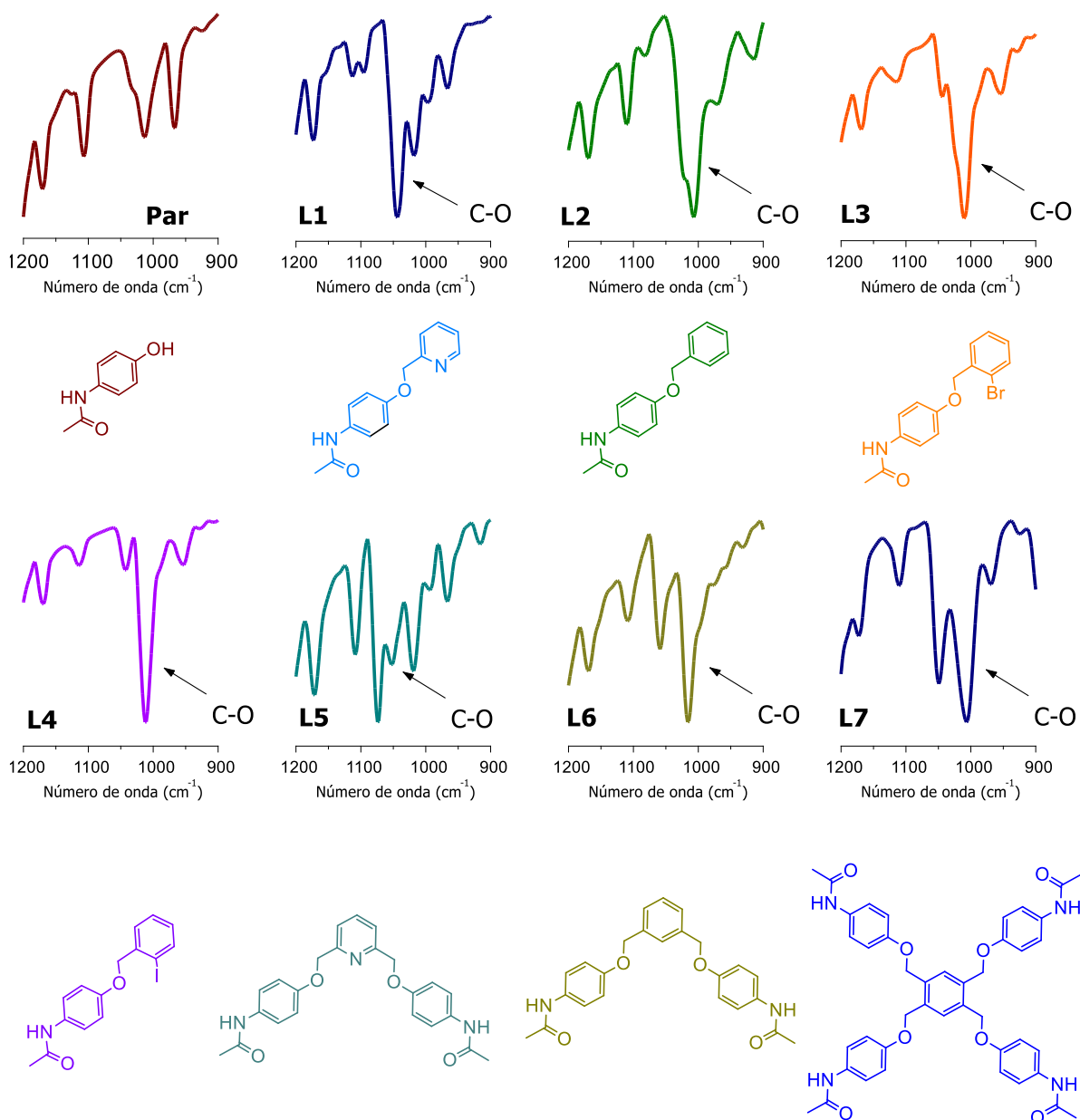
Zona de huella dactilar v (1200-650 cm^{-1})

Figura II.24. Espectros de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona v 1200-900 cm^{-1} . Paracetamol y ligantes sintetizados L1-L7.

En esta zona de interés, en la **figura II.24** se observa una banda de gran intensidad, la cual pertenece a la vibración de tensión de la elongación del enlace C-O (ν_{co}) ubicada en el intervalo de ν **1010.17-1059.01 cm^{-1}** . Desde el punto de vista sintético, esto es la principal evidencia de la síntesis de los compuestos sintetizados, ya que dicha señal corresponde a la vibración del enlace C-O del grupo éter enlazado al oxígeno del Paracetamol.

De igual manera, en el espectro de los ligantes **L3** y **L4** se observa la vibración del enlace C-X (ν_{cx} , $\text{x}=\text{Br, I}$), la cual aparece acoplada con las bandas de flexión fuera del plano “oop” propias de la *orto*-sustitución en el intervalo de ν **635-750 cm^{-1}** . Sin embargo, dada la gran intensidad de esta banda es un indicio de la presencia de la vibración C-X. (**Figura II.25**).

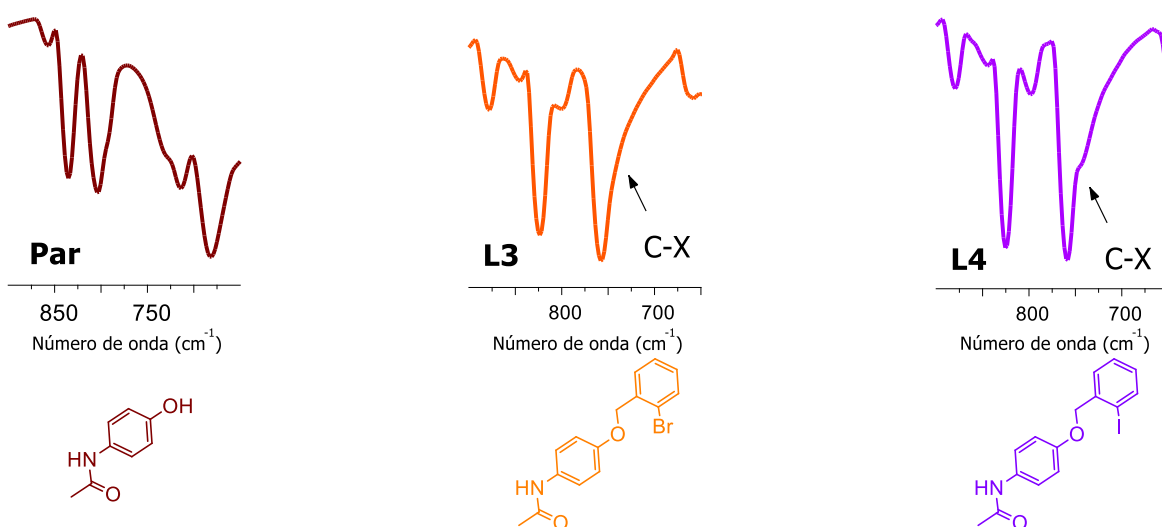


Figura II.25. Espectros de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona ν 1200-650 cm^{-1} . Paracetamol y ligantes **L3** y **L4**.

Espectrometría de masas (EM).

El análisis de la espectrometría de masas permite de manera complementaria, llevar a cabo la identificación de los ligantes sintetizados a través de los correspondientes iones moleculares. Dicha técnica se llevó a cabo a través de los métodos de ionización DART y ESI. Observando en ocasiones iones fragmento, especies diméricas o bien aductos. En las siguientes figuras son mostrados los principales resultados de esta técnica. (Figuras II.26 - II.33).

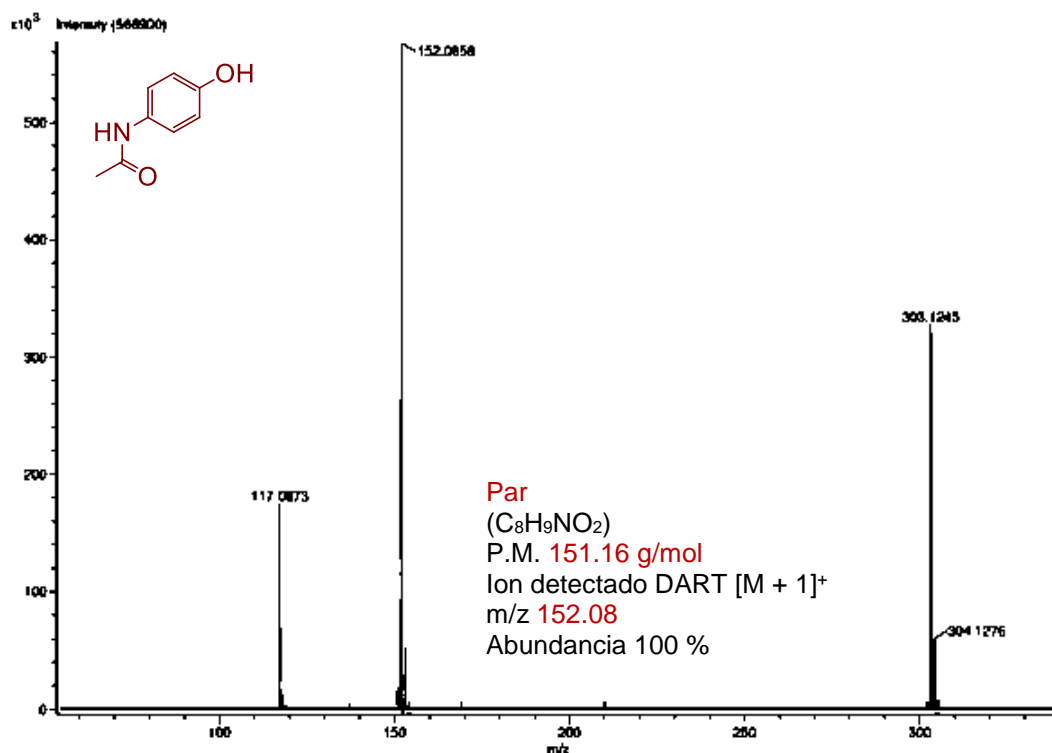
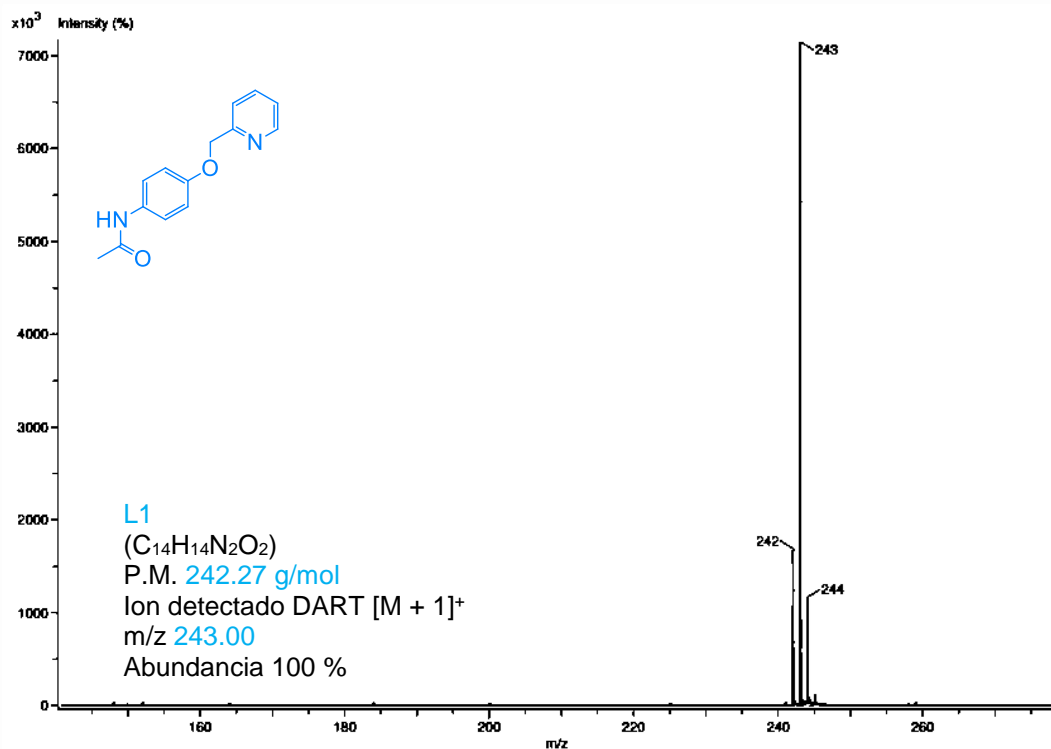
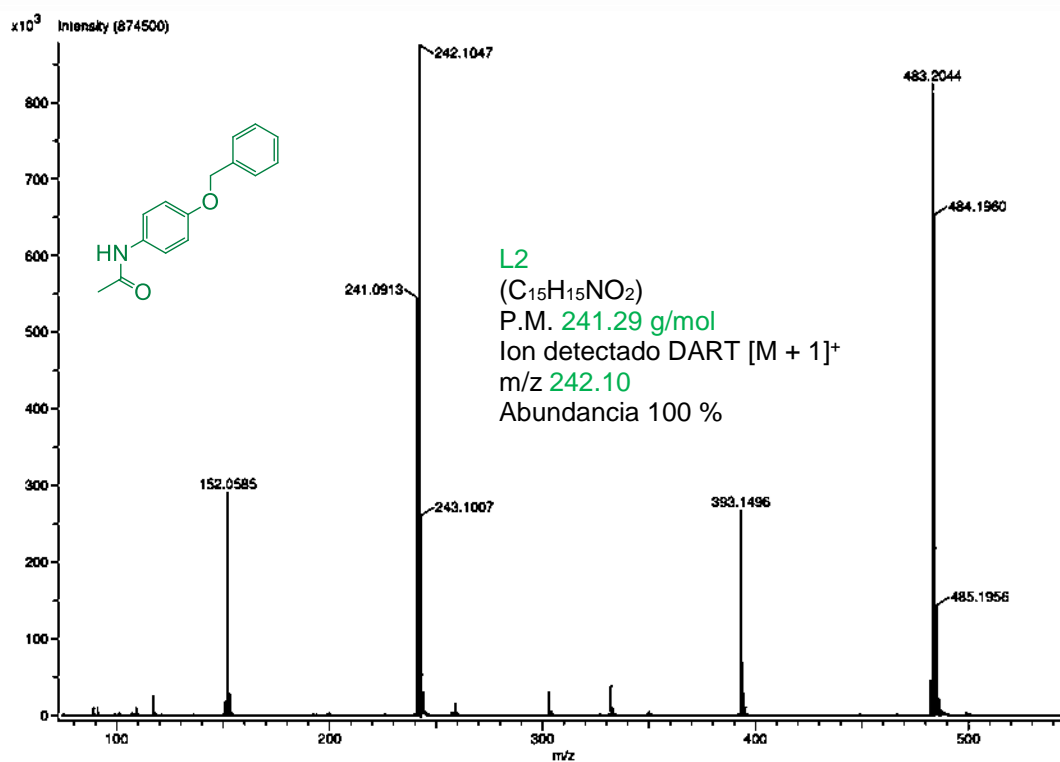
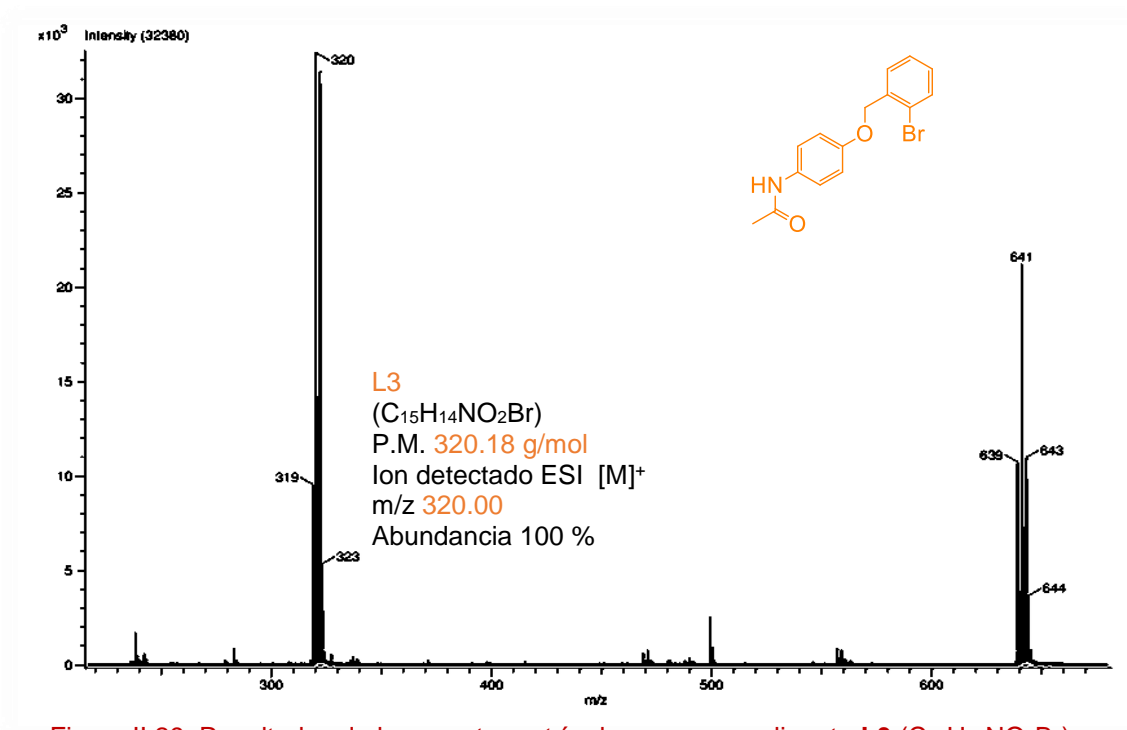
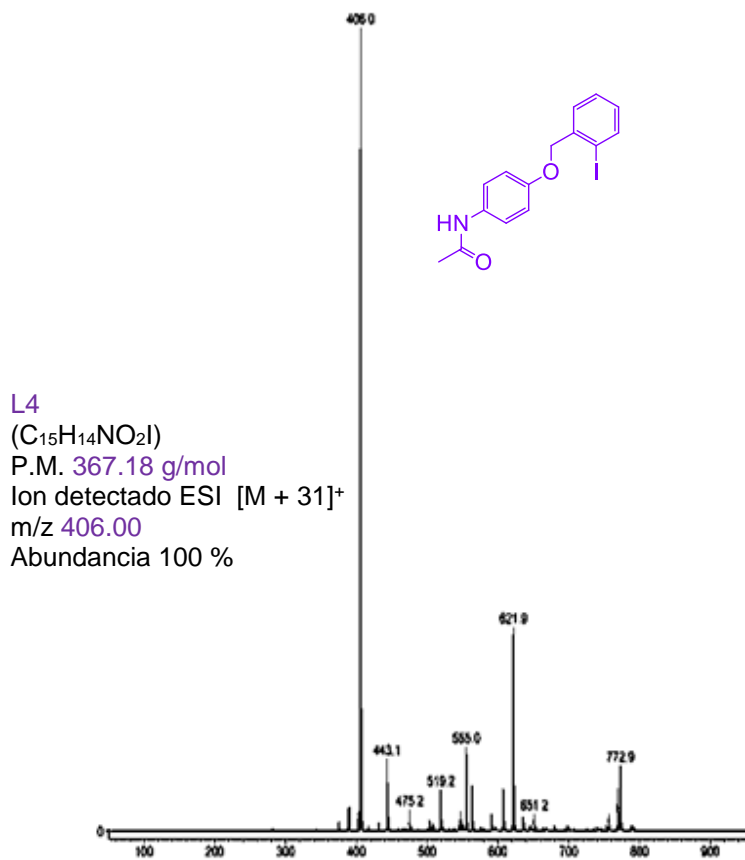
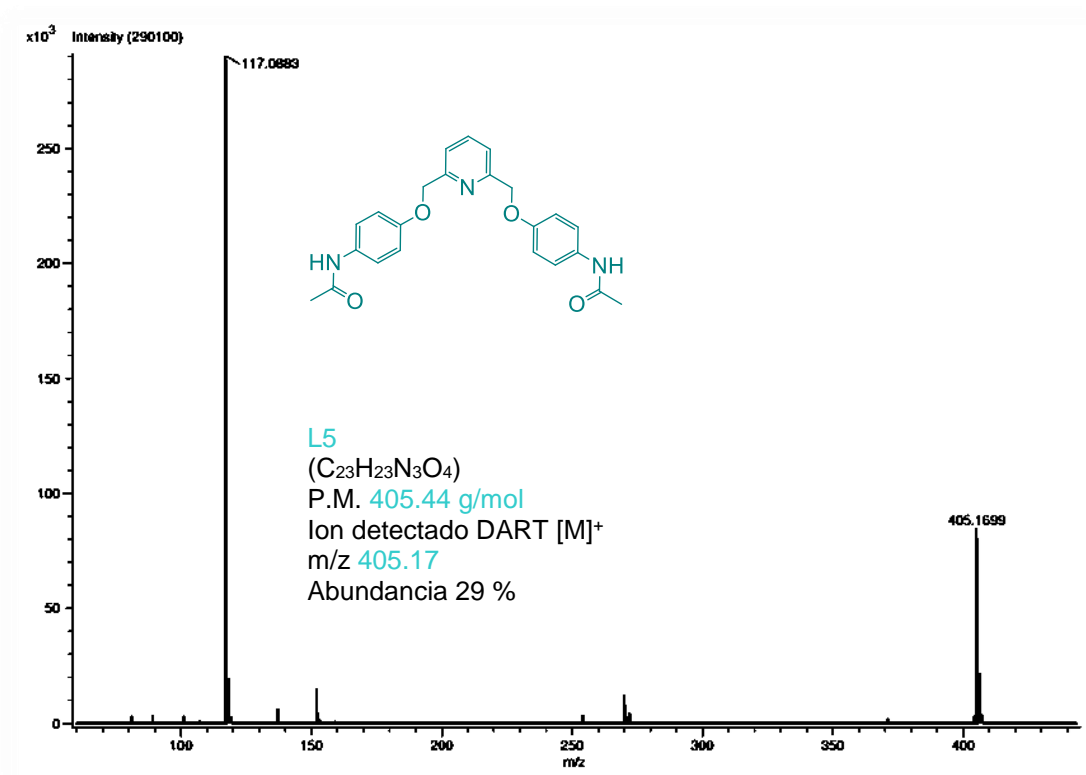
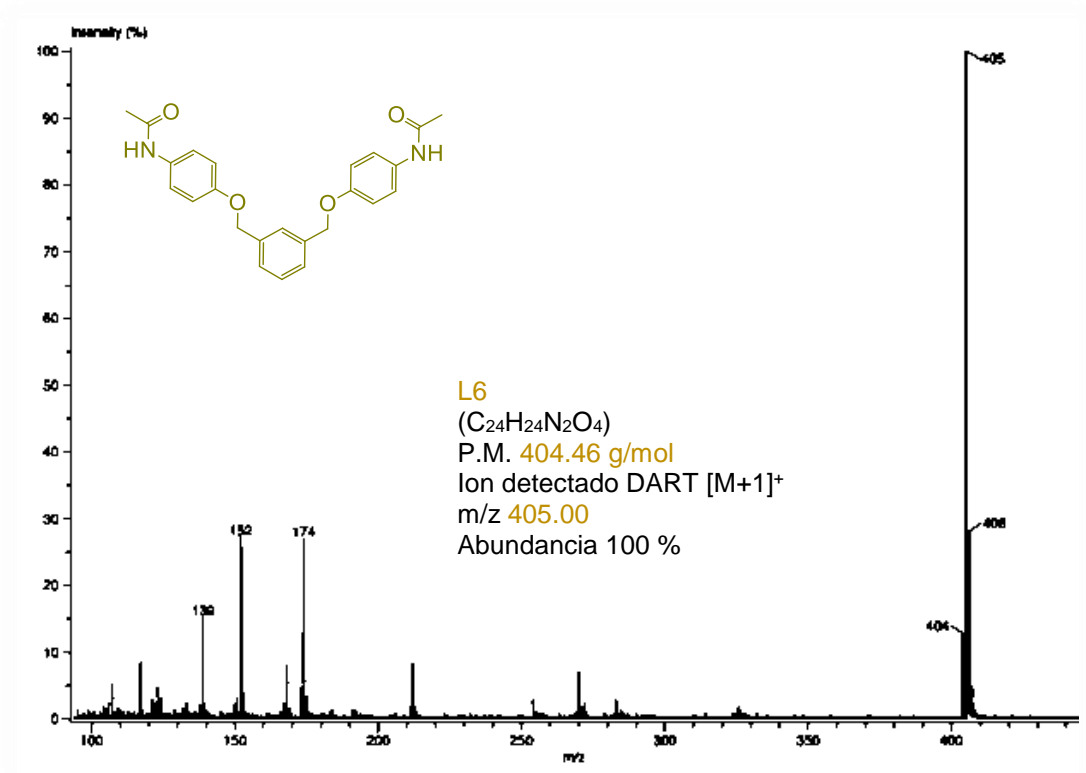


Figura II.26. Resultados de la espectrometría de masas para el Paracetamol ($C_8H_9NO_2$).

Figura II.27. Resultados de la espectrometría de masas para ligante L1 (C₁₄H₁₄N₂O₂).Figura II.28. Resultados de la espectrometría de masas para ligante L2 (C₁₅H₁₅NO₂).

Figura II.29. Resultados de la espectrometría de masas para ligante L3 ($C_{15}H_{14}NO_2Br$).Figura II.30. Resultados de la espectrometría de masas para ligante L4 ($C_{15}H_{14}NO_2I$).

Figura II.31. Resultados de la espectrometría de masas para ligante L5 ($C_{23}H_{23}N_3O_4$).Figura II.32. Resultados de la espectrometría de masas para ligante L6 ($C_{24}H_{24}N_2O_4$).

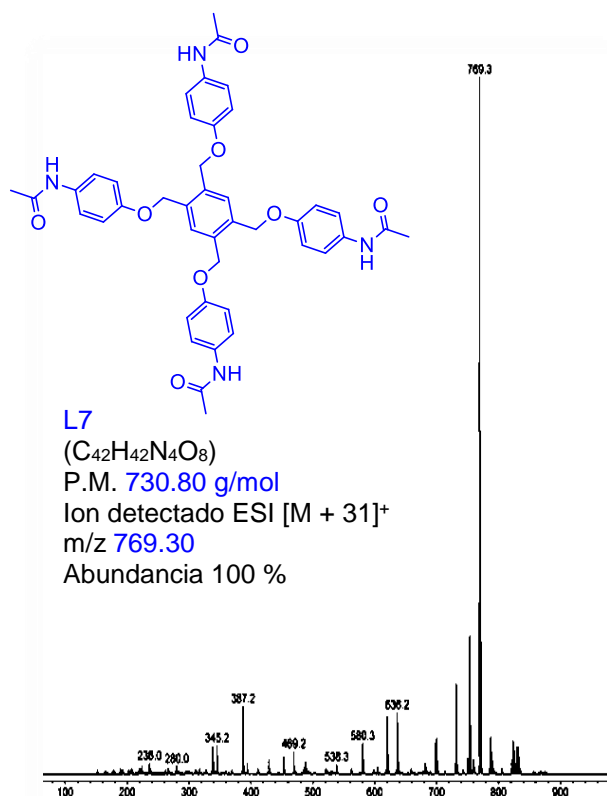


Figura II.33. Resultados de la espectrometría de masas para ligante **L7** ($C_{42}H_{42}N_4O_8$).

Observándose, en los espectros de la materia prima y de los ligantes **L1**, **L2** y **L6** como iones moleculares con un átomo de hidrógeno adicional $[M+1]^+$, los ligantes **L3** y **L5** como iones moleculares $[M]^+$ y los ligantes **L4** y **L7** como aductos con iones potasio $[M+31]^+$. Adicionalmente en los espectros, se visualizan dímeros de los iones moleculares en los ligantes **L2**, **L3** y **L4**. A excepción del compuesto **L5** (abundancia 29 %), todos los iones moleculares se observan como el pico base en el espectro con el 100 % de abundancia, lo cual los coloca como los iones de mayor estabilidad. Es importante destacar que la morfología en la isotopía en los espectros es congruente con el patrón característico en las composiciones de los ligantes, particularmente para el ligante **L3** en donde se puede notar claramente dos señales de similar intensidad alrededor de 320 m/z, propias de la abundancia isotópica del bromo (m/z= 320, 51 % m/z= 322.51 49 %).

Análisis Elemental (AE).

Se realizó el análisis elemental de los ligantes sintetizados de los elementos C, N y H. Corroborando las estructuras propuestas. [Tabla II.8.](#)

Tabla II.8. Resultados del Análisis Elemental para la materia prima y los ligantes L1-L7.

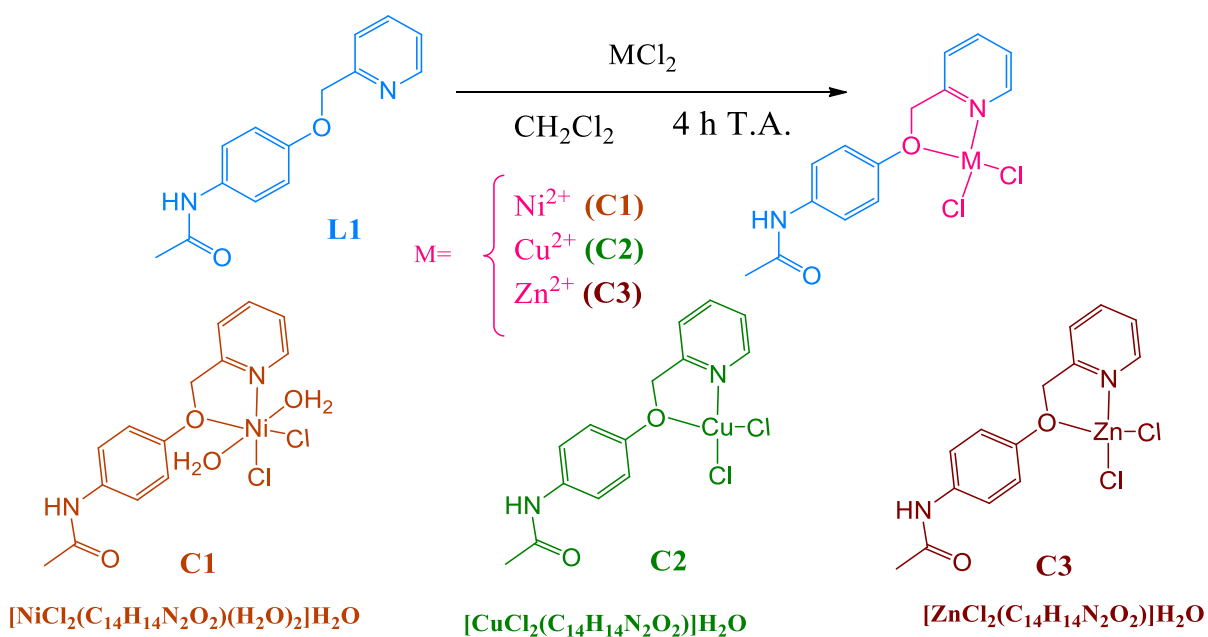
| Análisis Elemental (%) | | | | | | | | | |
|------------------------|--------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|-----------------------------------|----------------------|------------------------------------|-------|
| Compuesto | Par | L1 | L2 | L3 | L4 | L5 | L6 | L7 | |
| Fórmula molecular | $C_8H_9NO_2$ | $C_{14}H_{14}N_2O_2$ | $(C_{15}H_{15}NO_2)$ | $C_{15}H_{14}NO_2Br$ | $C_{15}H_{14}NO_2I$ | $(C_{23}H_{23}N_3O_4) \cdot H_2O$ | $C_{24}H_{24}N_2O_4$ | $(C_{42}H_{42}N_4O_8) \cdot 4H_2O$ | |
| % Teórico | C | 63.56 | 69.41 | 73.67 | 56.27 | 49.07 | 65.24 | 71.27 | 62.83 |
| | N | 9.27 | 11.56 | 5.81 | 4.37 | 3.81 | 9.92 | 6.93 | 6.98 |
| | H | 6 | 5.82 | 6.27 | 4.41 | 3.84 | 5.95 | 5.98 | 6.28 |
| % Experimental | C | 63.38 | 69.11 | 73.08 | 56.71 | 48.95 | 65.13 | 70.89 | 62.61 |
| | N | 9.25 | 11.45 | 5.7 | 4.3 | 3.93 | 9.54 | 6.84 | 6.7 |
| | H | 6.05 | 5.74 | 6.06 | 4.51 | 3.76 | 5.77 | 5.94 | 5.43 |
| % Diferencia | C | 0.18 | 0.3 | 0.59 | 0.44 | 0.12 | 0.11 | 0.38 | 0.22 |
| | N | 0.02 | 0.11 | 0.11 | 0.07 | 0.12 | 0.38 | 0.09 | 0.28 |
| | H | 0.05 | 0.08 | 0.21 | 0.1 | 0.08 | 0.18 | 0.04 | 0.85 |

En donde es visible para cada uno de los ligantes y la materia prima el porcentaje teórico y experimental, así como la diferencia entre estos. Siendo notable que para todas las especies químicas el valor experimental es muy cercano al teórico, esto se corrobora con el valor en la diferencia porcentual, cuya magnitud para todos ellos, es menor al **1%**.

Compuestos de coordinación.

Síntesis.

La síntesis de los compuestos de coordinación se realizó a partir del ligante **L1** con diversas materias primas de metales de la primera serie de transición del tipo MCl_2 , ($M' = Ni^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}$), dichas reacciones se llevaron a cabo en condiciones suaves durante cuatro horas empleando CH_2Cl_2 como disolvente. Obteniéndose así los correspondientes compuestos de coordinación. Esquema II.4.

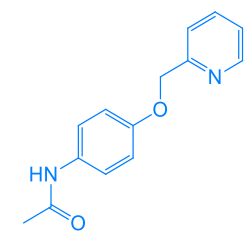
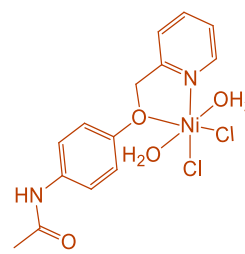
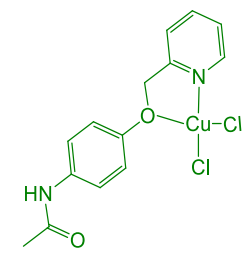
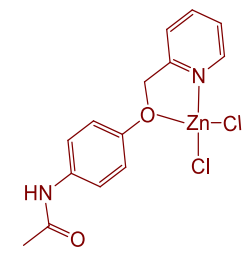


Esquema II.4: Condiciones de reacción y estructuras para la síntesis de los complejos (C1-C3)

Rendimiento y punto de descomposición.

El rendimiento de reacción para la obtención de los complejos y el punto de descomposición que mostraron estos compuestos se muestra en la [tabla II.9](#).

Tabla II.9. Rendimiento de reacción y punto de fusión para ligante **L1** y compuestos de coordinación **C1-C3**.

| Compuesto | Peso molecular g/mol | Fórmula Molecular | Color | Rendimiento (%) | Punto de descomposición °C |
|--|----------------------|---|----------------|-----------------|----------------------------|
| L1  | 242.27 | $C_{14}H_{14}N_2O_2$ | amarillo | 84 | 153.4 |
| C1  | 425.90 | $[NiCl_2(C_{14}H_{14}N_2O_2)(H_2O)_2] \cdot H_2O$ | Verde pistache | 71 | 243.1- 245.3 |
| C2  | 394.74 | $[CuCl_2(C_{14}H_{14}N_2O_2)] \cdot H_2O$ | Verde bandera | 73 | 178.2-179.5 |
| C3  | 396.57 | $[ZnCl_2(C_{14}H_{14}N_2O_2)] \cdot H_2O$ | Beige | 79 | 188.3-192.4 |

Dada la proximidad en las propiedades de estos cationes metálicos no puede ser establecida una clara relación entre el rendimiento de reacción y la afinidad del catión metálico con el ligante **L1**. Sin embargo, se observa un rendimiento superior al **70 %** para todos ellos, siendo para el compuesto **C1** $[\text{NiCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_2]\text{H}_2\text{O}$ del **71%**, mientras que del **73 %** para el complejo **C2** $[\text{CuCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$ y finalmente, del **79 %** para el compuesto **C3** $[\text{ZnCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$.

Por otro lado, [la tabla II.9](#) muestra que el punto de fusión del ligante **L1** es menor al de sus correspondientes compuestos de coordinación, siendo para todos ellos el punto de descomposición. Por su parte, el compuesto **C2** $[\text{CuCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$ mostró la menor resistencia a la termólisis, descomponiéndose a **178.2-179.5 °C**, seguido del compuesto **C3** $[\text{ZnCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$ en el intervalo de **188.3-192.4 °C**, y finalmente el compuesto **C1** $[\text{NiCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_2]\text{H}_2\text{O}$ se descompuso en el intervalo de **243.1-245.3 °C**.

Caracterización:

La caracterización de los compuestos de coordinación se realizó al comparar estos con los resultados espectroscópicos del ligante **L1**. Las técnicas de análisis empleadas para la caracterización fueron: espectroscopía infrarroja (**IR**), espectrometría de masas (**EM**), (en su modalidad: ESI), análisis elemental (**AE**), espectroscopia ultravioleta visible cercana al infrarrojo (**UV-VIS-NIR**).

Teoría de (ABDB)

Desde el punto de vista de la teoría empírica de Pearson: bases y ácidos duros y blandos (ABDB), los cationes metálicos de **Zn(II)**, **Cu(II)** y **Ni(II)** están clasificados como ácidos intermedios. Sin embargo, periódicamente por el tamaño del catión y su electronegatividad, el de mayor dureza es el níquel, mientras que el de mayor blandura es el zinc. Colocando al cobre como un catión metálico intermedio entre estos dos.

Se conocen ampliamente ejemplos de compuestos de coordinación de estos metales con centros donadores de pares de electrones considerados bases blandas como lo son el azufre y el fósforo así como especies duras como el oxígeno y el nitrógeno [65-66,70]. Por tanto, la coordinación del ligante a estos cationes metálicos, en principio, puede efectuarse mediante la coordinación del grupo amida formando anillos de cuatro miembros con el centro metálico, (figura II.34.a) o bien, a través del átomo de nitrógeno de la piridina y del oxígeno de la función éter, dando lugar a la formación de un anillo quelato de cinco miembros altamente estable. (Figura II.34.b). Así mismo, dicha coordinación puede ocurrir mediante la unión de dos ligantes al centro metálico.

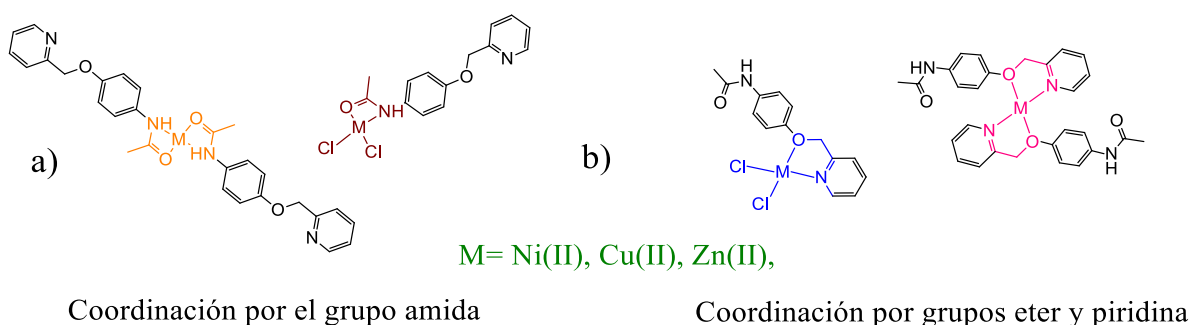


Figura II.34. Diferentes formas de coordinación entre el ligante L1 y cationes metálicos, Ni(II), Cu(II), y Zn(II).

La piridina y el éter bencílico están clasificados como especies de carácter intermedio al estar relacionadas con grupos aromáticos poseen mayor carácter blando, mientras que el grupo amida es una especie dura. (Figura II.35).

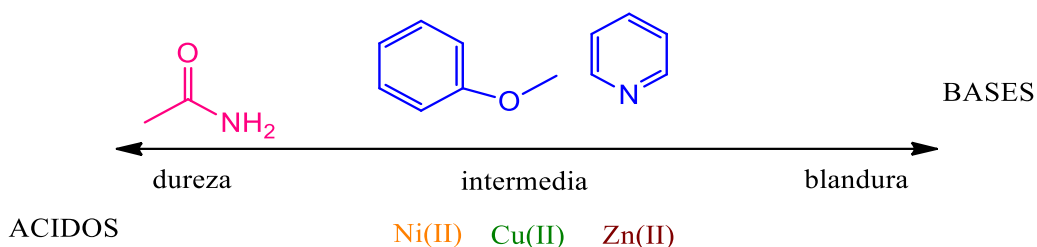


Figura II.35. Diagrama ABDB para ligante L1 y cationes metálicos de Ni(II), Cu(II) y Zn(II).

Bajo esta premisa la coordinación de mayor probabilidad a los centros metálicos es a través de la formación del anillo quelato de cinco miembros entre la piridina y el éter bencílico.

Espectroscopia Infrarroja (IR).

A continuación, se presentan los resultados obtenidos y el análisis de la espectroscopia infrarroja de los diversos compuestos de coordinación sintetizados. Adicionalmente, se muestra el espectro del ligante **L1** con la finalidad de hacer un análisis comparativo entre este y sus compuestos de coordinación. Todos los espectros fueron obtenidos por la técnica en pastilla y KBr como blanco, cuyos principales resultados se encuentran en la [tabla II.10](#).

Tabla II.10. Resultados de IR, obtenidos por la técnica de Pastilla en KBr como blanco a T.A. Ligante L1 y compuestos de coordinación C1-C3.

| | | Espectroscopia Infrarroja IR $\nu(\text{cm}^{-1})$ | | | | | | |
|--------------------|--|--|--|----------------------------------|--|--|---|---------|
| (cm^{-1}) | Vibración | L1 | C1 | C2 | C3 | | | |
| 3500-2600 | ν_{NH} | Tensión de enlace NH | 3299.93 | 3289.99 | 3299.38 | 3284.18 | | |
| | ν_{OH} | Tensión de enlace OH | | | | | | |
| | $\nu^{\text{Csp}2\text{-H}}$ | Tensión de enlace CH aromático | 3193.35, 3133.82, 3062.05, 3007.46 | 3203.86, 3119.66, 3065.4, 3040.3 | 3139.02, 3126.12, 3063.71 | 3272.82, 3199.33, 3190.31, 3154.5, 3106.11, 3079.01, 3054.82 | | |
| | $\nu_{\text{Csp}3\text{-H}}(\text{CH}_3)$ | Tensión (as y s) de enlace C-H CH_3 | 2923.55, 2873.19 | 2989.01, 2972.56 | 2925.27 | no visibles | | |
| | $\nu_{\text{Csp}3\text{-H}}(\text{CH}_2)$ | Tensión de enlace (as y s) C-H CH_2 | 2840.51, 2811.33 | 2913.52, 2843.84 | no visibles | no visibles | | |
| 2600-2000 | sin vibración | Sin vibraciones aparentes | | | | | | |
| 2000-1700 | $2\gamma^{\text{Csp}2\text{-H}}$ | Sobretonos o armónicos | | | | | | |
| 1700-1200 | $\nu_{\text{C=O}}$ (amida I) | Tensión de enlace C=O | 1659.35 | 1663.14 | 1664.37 | 1664.47 | | |
| | $\nu_{\text{C=C}}$ (patrón fenilo) | Tensión de enlace C=C | 1598.39, 1436.09, 1412.13 | 1506.80, 1436.68, 1412.49 | 1604.11, 1511.2, 1444.43, 1408.14 | 1606.53, 1505.31, 1607.01, 1568.3, 1516.04, 1445.39, 1423.13 | | |
| | δ_{NH} (amida II) | Flexión de tijera de amina | 1551.41 | 1545.05 | 1537.57 | 1540.23 | | |
| | $\delta^{\text{as}}_{\text{Csp}3\text{-H}}(\text{CH}_3)$ | Deformación asimétrica de CH_3 | 1460.8 | no visibles | no visibles | no visibles | | |
| | $\delta^{\text{s}}_{\text{Csp}3\text{-H}}(\text{CH}_2)$ | Deformación simétrica de CH_2 | 1460.8 | no visibles | no visibles | no visibles | | |
| | $\delta^{\text{s}}_{\text{Csp}3\text{-H}}(\text{CH}_3)$ | Deformación simétrica de CH_3 | 1377.21 | 1370.87 | 1380.21 | 1372.81 | | |
| | ν^{CN} | Tensión de enlace CN aromático | 1310.11 | 1292.48 | 1315.15 | 1336.78 | | |
| | ν^{CO} (amida III) | Tensión de enlace CN carbonílico | 1237.88 | 1242.16 | 1248.57 | 1240.22 | | |
| | $\delta_{\text{Csp}3\text{-H}}(\text{CH}_2)$ cab y tor | Flexión de cabeceo y torsión CH_2 | 1277.71 | 1292.48 | 1310.61 | 1324.05 | | |
| | ν^{CO} | Tensión de enlace CO aromático | 1218.06 | 1261.51 | 1228.07 | 1219.9 | | |
| 1200-900 | δ_{OH} | Flexión de tijera OH aromático | | | | | | |
| | $\gamma^{\text{Csp}2\text{-H}}$ (MP) | Flexión en el plano Paracetamol | 1173.22, 1018.00, 966.55 | 1112.87, 1017.31, 967.31 | 1171.51, 1112.47, 1165.74, 959.84 | 1109.67, 1187.96, 1114.73, 961.5 | 1130.86, | |
| | $\gamma^{\text{Csp}2\text{-H}}$ (D) | Flexión en el plano Derivados | 1155.52, 997.00 | 1095.83, 1157.96 | no visibles | 1158.93, 985.69 | | |
| 900-500 | $\nu^{\text{CO}}(\text{O-CH}_2)$ | Tensión de enlace O- CH_2 | 1044.18 | 1054.31 | 1065.15 | 1078.73 | | |
| | $\gamma^{\text{OOP}}_{\text{Csp}2\text{-H}}$ (MP) | Flexión fuera del plano Paracetamol | 864.86, 798.27, 664.12, 621.03, 601.94 | 831.00, 703.01, 632.45, 606.32 | 826.01, 799.88, 672.13, 632.45, 606.32 | 864.28, 799.74, 651.84, 633.25, 603.71 | 831.33, 698.64, 929.56, 796.01, 618.9, 868.59, 671.16, 650.84, 596.64 | 826.04, |
| | $\gamma^{\text{OOP}}_{\text{Csp}2\text{-H}}$ (D) | Flexión fuera del plano Derivados | 887.37, 727.87 | 755.83, 763.1, 736 | 891.1, 766.29, 734.94 | 892.79, 769.88, 730.20 | | |
| | ν_{CX} (X=Br;I) | Tensión de enlace C-Halógeno | | | | | | |
| 500-400 | $\gamma^{\text{be}}_{\text{Csp}2\text{-H}}$ (MP) | Flexión de baja energía Paracetamol | 520.92, 424.22 | 473.45, 556.96, 515.35, 434.06 | 522.13, 461.99 | 538.58, 467.93 | 512.45, 494.06, | |
| | $\gamma^{\text{be}}_{\text{Csp}2\text{-H}}$ (D) | Flexión de baja energía Derivados | 491.57, 405.98 | 442.12, 454.38 | 435.94 | 431.15 | | |

Dada la complejidad del espectro de infrarrojo del ligante **L1** y de sus compuestos de coordinación, algunas de las bandas pueden estar íntimamente acopladas entre sí o no aparecer, al encontrarse en un valor cercano en su energía de vibración. No obstante, es posible observar una morfología muy similar entre el ligante y sus compuestos de coordinación.

Zona de frecuencia de grupos ν ($3500\text{-}2600\text{ cm}^{-1}$).

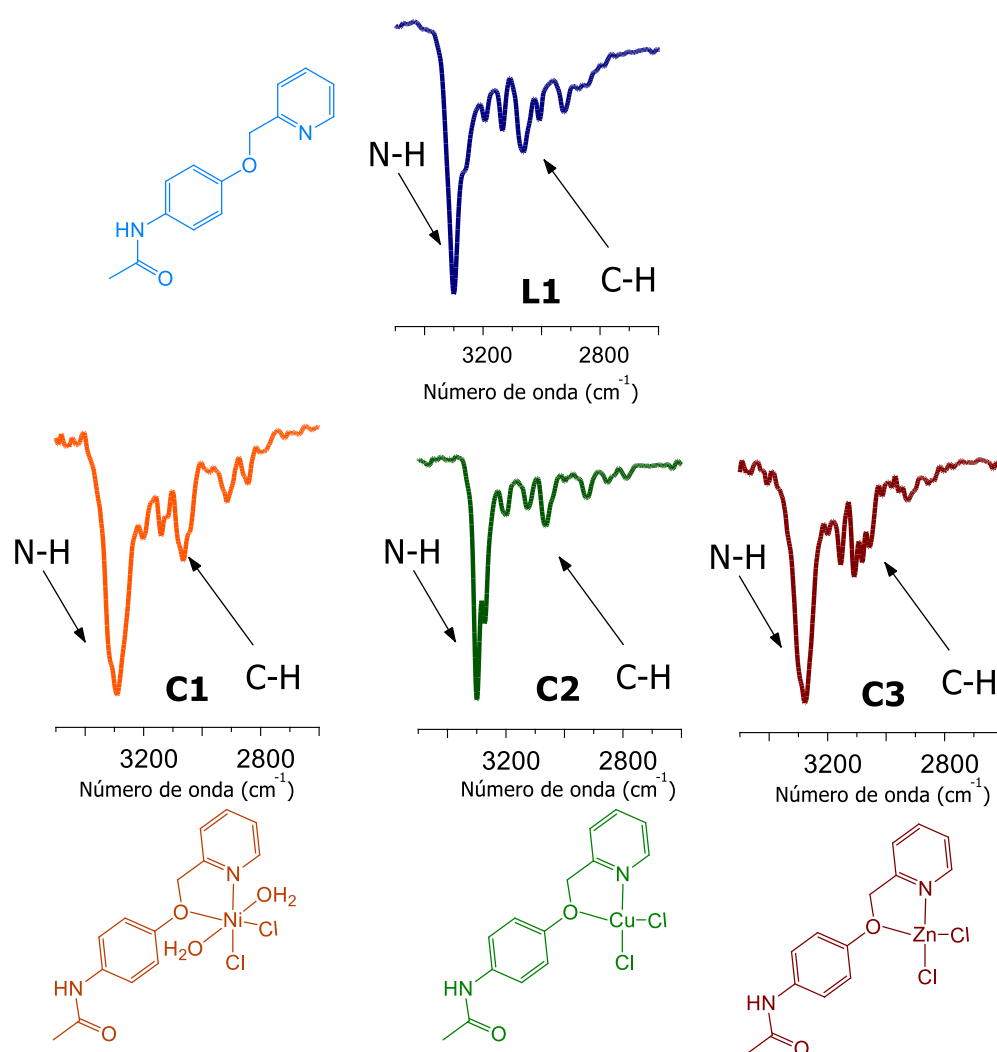


Figura II.36. Espectros de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona $3500\text{-}2600\text{ cm}^{-1}$. Ligante **L1** y complejos **C1-C3**.

En la **figura II.36** se observa la banda de vibración del enlace N-H (ν_{NH}) del ligante L1 en 3299.93 cm^{-1} , mientras que se localiza en 3289.99 , 3299.38 y 3284.18 cm^{-1} , en los complejos **C1** $[\text{NiCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_2]\text{H}_2\text{O}$, **C2** $[\text{CuCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$ y **C3** $[\text{ZnCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$, respectivamente. Estos valores no presentan un gran cambio en el desplazamiento del número de onda. Sin embargo, esta banda se encuentra más ancha en los complejos, probablemente por la presencia de moléculas de agua en la estructura.

3. B.2.2. Zona de frecuencia de grupos y huella dactilar ν ($1700\text{-}1200 \text{ cm}^{-1}$).

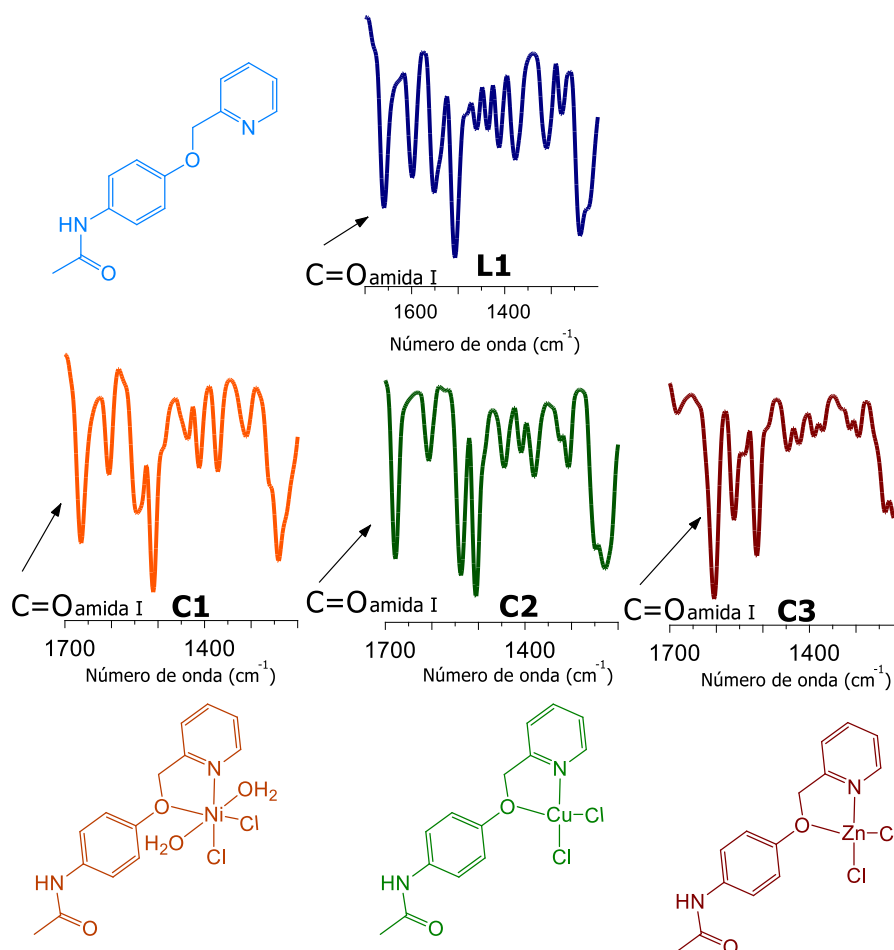


Figura II.37. Espectros de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona $1700\text{-}1200 \text{ cm}^{-1}$. Ligante **L1** y complejos **C1-C3**.

Como es apreciable en la **figura II.37** la banda correspondiente a la tensión del enlace C=O del carbonilo ($\nu_{\text{C=O}}$) se mantiene sin variación apreciable, apareciendo en 1659.35 cm^{-1} para el ligante **L1** y en el intervalo de $1163.14\text{-}1164.47 \text{ cm}^{-1}$ para los compuestos **C1** $[\text{NiCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_2]\text{H}_2\text{O}$, **C2** $[\text{CuCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$ y **C3** $[\text{ZnCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$, respectivamente.

Zona de huella dactilar ν ($1200\text{-}900 \text{ cm}^{-1}$).

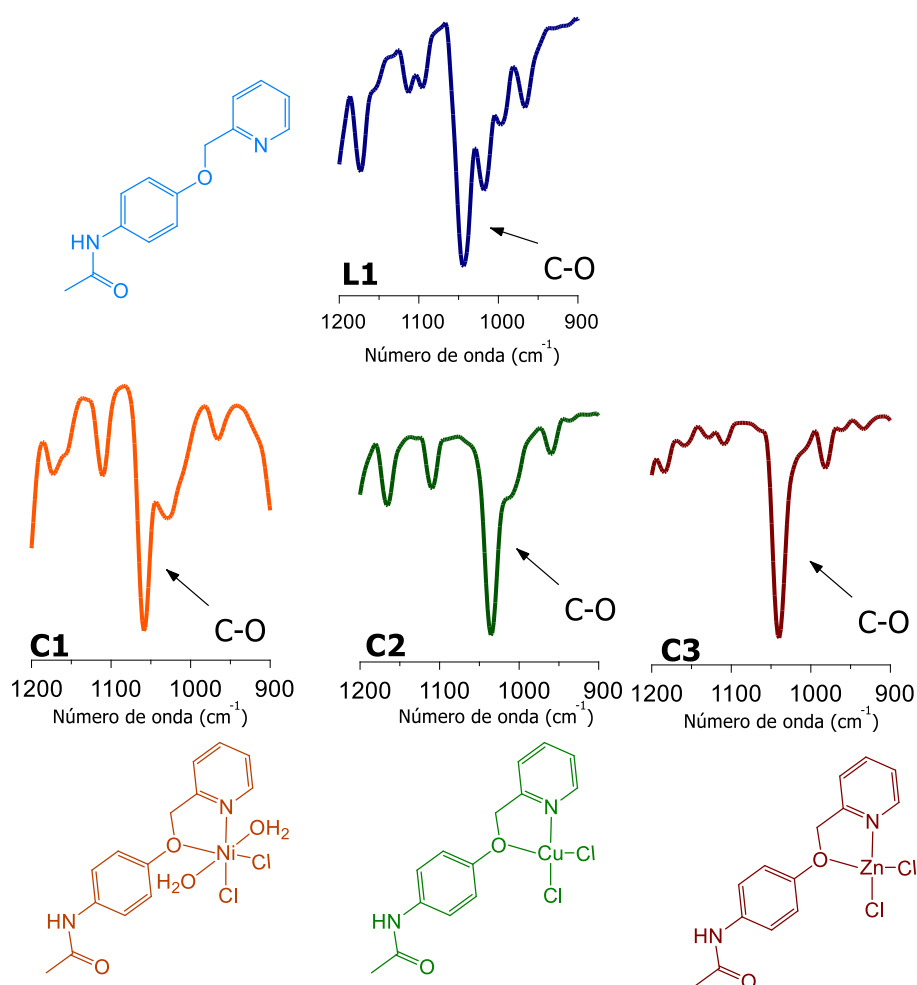


Figura II.38. Espectros de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona $1200\text{-}900 \text{ cm}^{-1}$. Ligante **L1** y complejos **C1-C3**.

En esta zona de interés, (figura II.38), se observa un gran cambio en la banda de gran intensidad del enlace C-O, la cual pertenece a la vibración de tensión de la elongación del enlace C-O (V_{CO}), ubicada en 1044.18 cm^{-1} en el ligante L1, mientras que se encuentra desplazada en 1054.31 , 1065.15 y 1078.73 cm^{-1} en los compuestos C1 $[\text{NiCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_2]\text{H}_2\text{O}$, C2 $[\text{CuCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$ y C3 $[\text{ZnCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$, respectivamente. Confirmando la coordinación del centro metálico con el ligante L1.

Espectrometría de masas (EM).

En las siguientes figuras son mostrados los principales resultados de esta técnica.

(Figuras II.39 – II.41).

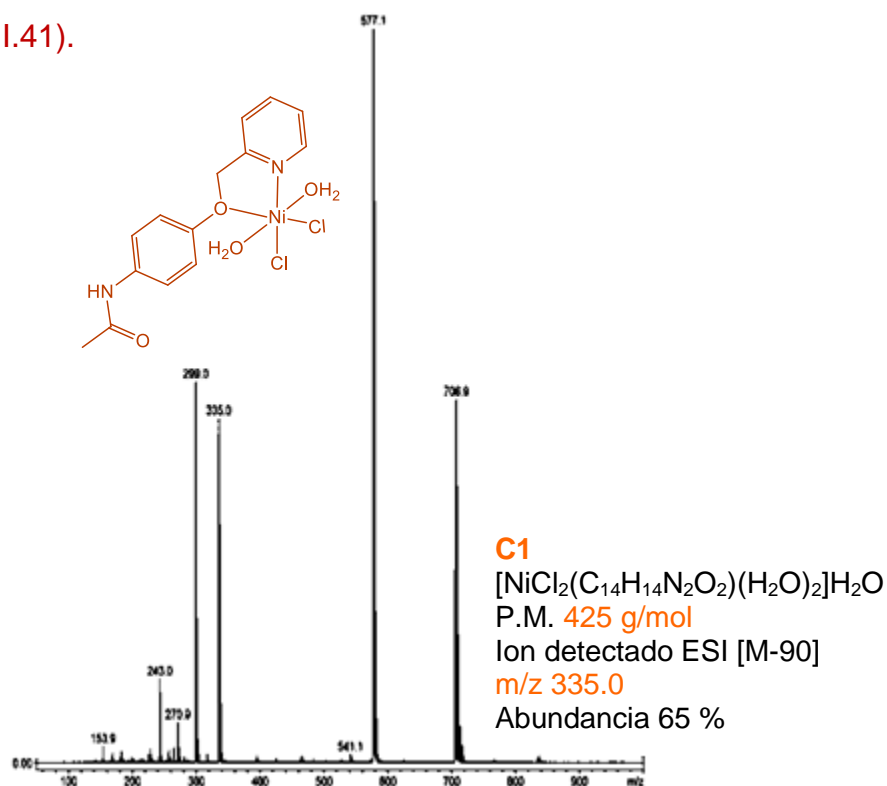


Figura II.39. Resultados de la espectrometría de masas para complejo C1 $[\text{NiCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_2]\text{H}_2\text{O}$

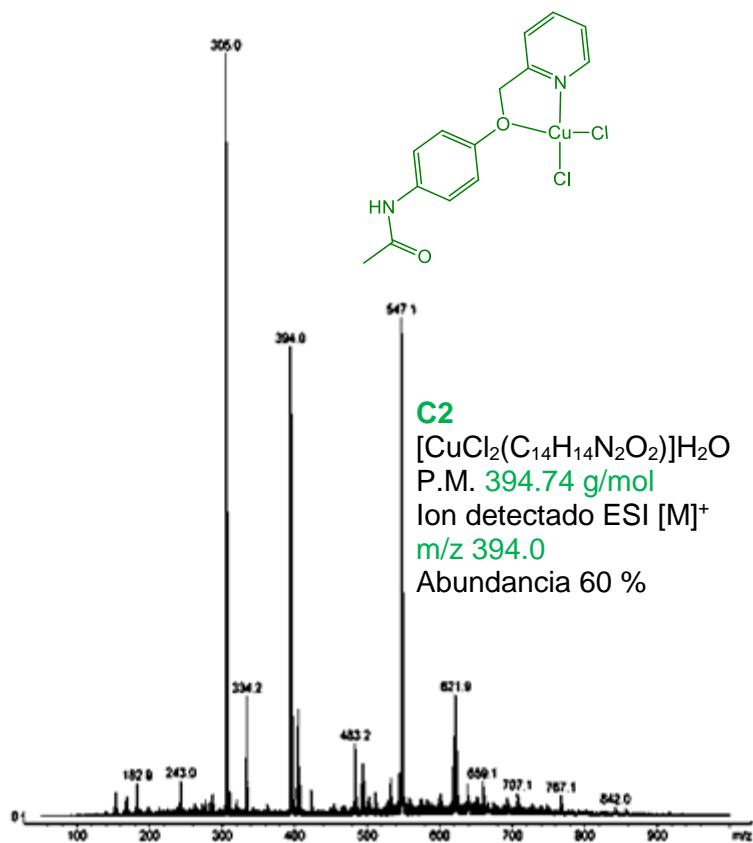


Figura II.40. Resultados de la espectrometría de masas para complejo **C2** $[\text{CuCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$.

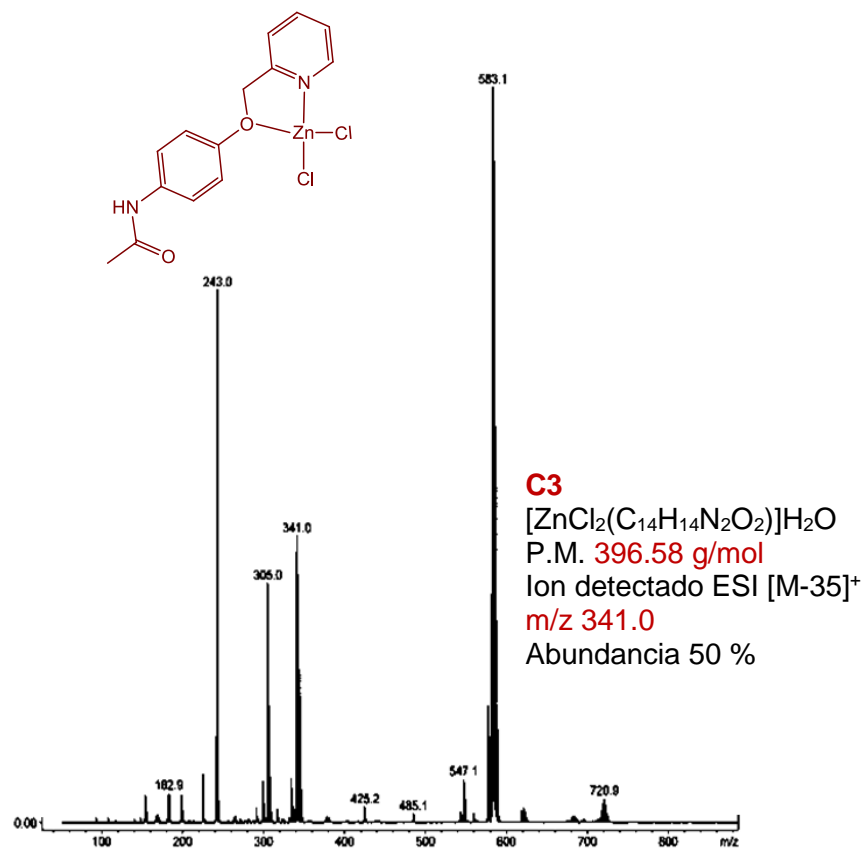


Figura II.41. Resultados de la espectrometría de masas para complejo **C3** $[\text{ZnCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$.

Observándose iones fragmento al perder 3 moléculas de agua y un átomo de cloro, en el compuesto **C1** $[\text{NiCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_2]\text{H}_2\text{O}$ (m/z : 335) y un átomo de cloro en el compuesto **C3** $[\text{ZnCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$ (m/z : 341). Por su parte, en el compuesto **C2** $[\text{CuCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$ se observa el ión molecular $[\text{M}]^+$ (m/z : 394).

Estos iones se presentan con intensidades relativas de **65%** para el complejo **C1** $[\text{NiCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_2]\text{H}_2\text{O}$, del **60%** en el compuesto de coordinación **C2** $[\text{CuCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$, y del **50 %** para el complejo **C3** $[\text{ZnCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$.

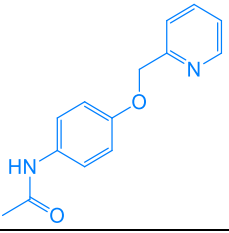
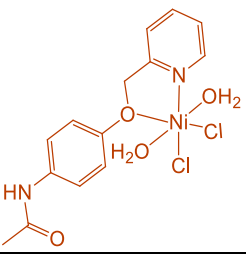
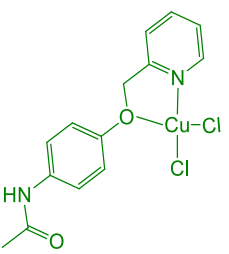
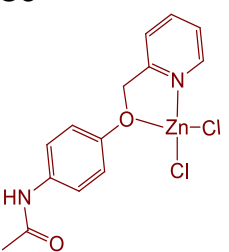
Adicionalmente en los espectros, el pico base de los compuestos de coordinación **C1** $[\text{NiCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_2]\text{H}_2\text{O}$ y **C3** $[\text{ZnCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$ corresponden al aducto $[\text{MCl}(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)_2]$ ($\text{M} = \text{Ni}, \text{Zn}$) cuyo valor corresponde a $m/z = 577.1$ y **583.1**, respectivamente. Por otro lado el pico base del compuesto **C2** $[\text{CuCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$ corresponde al ión fragmento $[\text{Cu}(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]$ $m/z=305.0$.

Dados los anteriores resultados se corrobora nuevamente la coordinación del ligante **L1** al centro metálico de los compuestos de coordinación.

Análisis Elemental (AE).

En [tabla II.11](#) se observan los resultados obtenidos en el análisis elemental de los compuestos de coordinación de los elementos C, N y H. Corroborando las estructuras propuestas.

Tabla II.11. Resultados del Análisis Elemental para ligante L1 y compuestos C1-C3.

| Compuesto | Fórmula molecular | Teórico | | | Experimental | | | Diferencia | | |
|--|---|---------|------|------|--------------|------|------|------------|------|------|
| | | %C | %N | %H | %C | %N | %H | %C | %N | %H |
| L1  | $C_{14}H_{14}N_2O_2$ | 69.4 | 11.6 | 5.8 | 69.1 | 11.5 | 5.7 | 0.3 | 0.1 | 0.1 |
| C1  | $[NiCl_2(C_{14}H_{14}N_2O_2)(H_2O)_2] \cdot H_2O$ | 39.48 | 6.58 | 4.43 | 39.46 | 5.84 | 3.49 | 0.02 | 0.74 | 0.94 |
| C2  | $[CuCl_2(C_{14}H_{14}N_2O_2)] \cdot H_2O$ | 42.6 | 7.1 | 4.09 | 43.11 | 7.15 | 3.68 | 0.51 | 0.05 | 0.41 |
| C3  | $[ZnCl_2(C_{14}H_{14}N_2O_2)] \cdot H_2O$ | 42.4 | 7.06 | 4.07 | 42.82 | 7.07 | 3.72 | 0.42 | 0.01 | 0.35 |

En donde es visible para cada uno de los compuestos de coordinación, el porcentaje teórico y experimental, así como la diferencia de estos. Siendo apreciable que para todas las especies químicas el valor experimental es muy cercano al valor teórico, con una diferencia menor al 1 %, corroborado así la composición química propuesta para estos compuestos.

Espectroscopia (UV-VIS-NIR).

Con la finalidad de determinar la geometría y el número de coordinación de los compuestos de coordinación sintetizados se realizaron las siguientes pruebas de absorbancia en función de la longitud de onda. (Figuras II.42 y II.43).

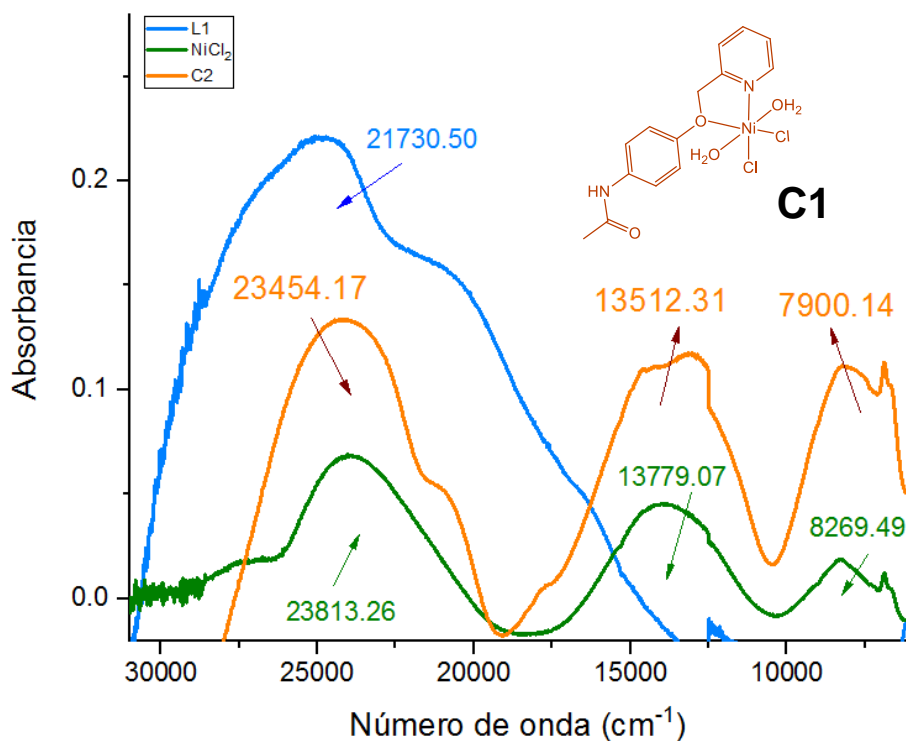


Figura II.42. Espectros de UV-VIS-NIR para: ligante **L1**, compuesto **C1** $[\text{NiCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_2]\text{H}_2\text{O}$ y NiCl_2 . En donde se muestra, para el complejo **C1** $[\text{NiCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_2]\text{H}_2\text{O}$ y la materia prima de níquel ($\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) un patron correspondiente al esperado para la **geometria octaédrica**, observando los valores de λ **23454.14**, **13512.31** y **7900.14** cm^{-1} para **C1** $[\text{NiCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_2]\text{H}_2\text{O}$, mientras que para la materia prima en λ **23813.26**, **13779.07** y **8269.49** cm^{-1} ., observando un corrimiento batocrómico en la formación del complejo. Por otro lado, aunque los valores de absorción de estos compuestos son muy similares, la banda observada en λ

2354.14 cm^{-1} en el complejo **C1** a diferencia de la observada en λ 23813.26 cm^{-1} en la materia prima metálica, posee una morfología muy similar a la del ligante L1 en λ 21730.50 cm^{-1} , que es atribuida a la transición electrónica $\pi \rightarrow \pi^*$ del anillo aromático.

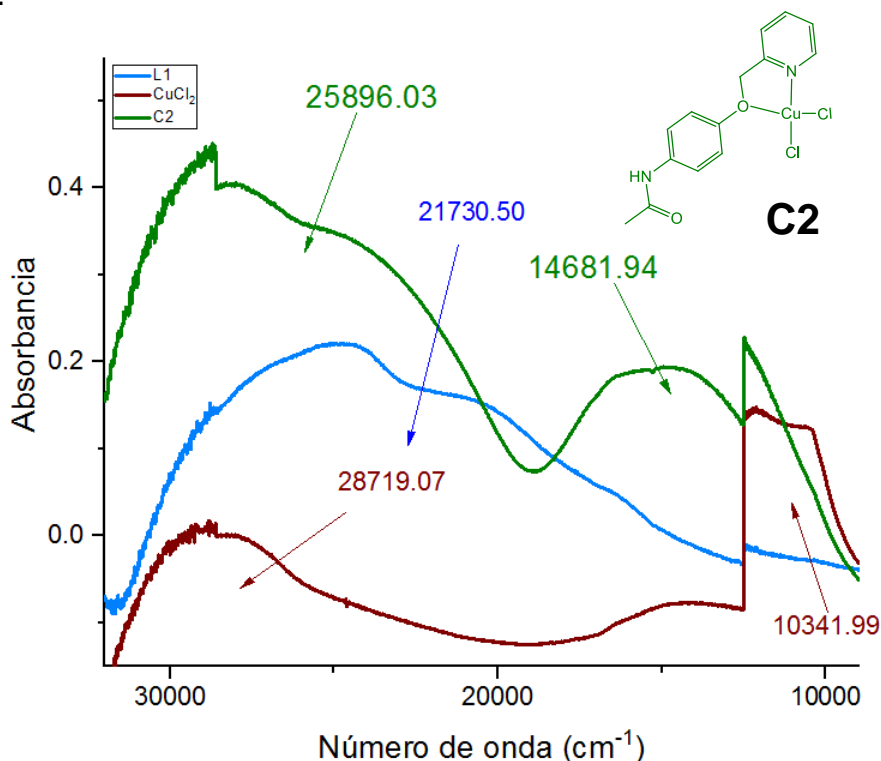


Figura II.43. Espectros de UV-VIS-NIR para: ligante L1, compuesto **C2** $[\text{CuCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$ y CuCl_2 . En el compuesto **C2** $[\text{CuCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$ es notoria una diferencia entre la materia prima metálica (CuCl_2) y el complejo, observando en la materia prima bandas en λ 28719.07 cm^{-1} y 10341.99 cm^{-1} , mientras que en el complejo en λ 25896.03 cm^{-1} y 14681.94 cm^{-1} . La primera de estas bandas corresponde a la transición electrónica $\pi \rightarrow \pi^*$ del ligante enlazado al centro metálico con un efecto hipsocrómico localizada en λ 25896.03 cm^{-1} cuyo valor en el ligante L1 se localiza en λ 21730.50 cm^{-1} , por otro lado la segunda banda a menor número de onda corresponde a la transición d-d característica de la **geometría tetraédrica**.

ESTUDIO CRISTALOGRAFICO.

A continuación son presentados los resultados en el estudio por difracción de rayos X de monocristal para los compuestos derivados del Paracetamol, confirmando la estructura propuesta. Los cristales para dicho estudio corresponden a los ligantes **L1, L2, L3, L4 y L6.**

Características estructurales del ligante L1.

Para el ligante L1 (figura III.1) fueron obtenidos cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos X por la evaporación lenta de acetona. Este compuesto cristalizó en un sistema monoclinico ($P21/c$) con una molécula en la unidad asimétrica y cuatro en la celda unitaria. Al igual que los otros derivados de paracetamol el arreglo cristalino se estabiliza por las interacciones N-H...O. La interacción N1-H1...O1 genera un arreglo lineal a lo largo del eje c, con una longitud de enlace de 1.976(18) Å. El arreglo se complementa por la interacción C2-H2A...O1 formando un anillo de seis miembros (Figura II.2).

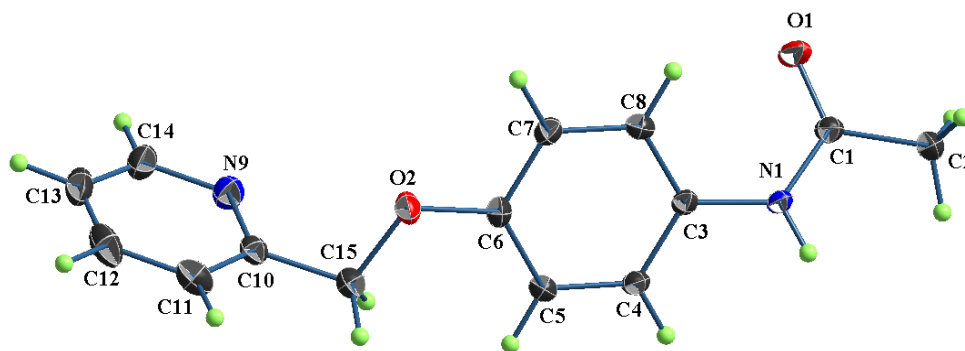


Figura III.1. Vista en perspectiva de la estructura molecular del ligante L1. Los elipsoides son mostrados al 40%.

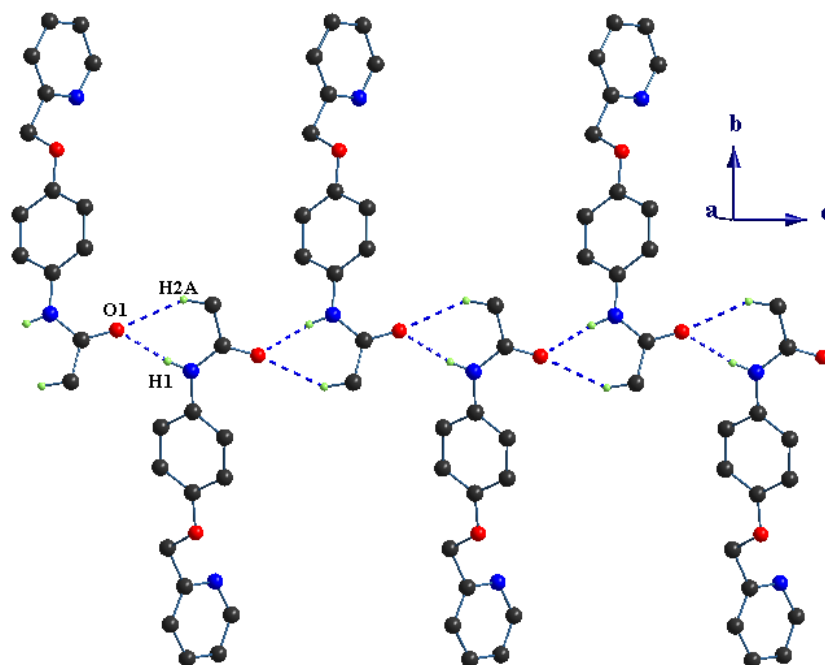


Figura III.2 Representación de las interacciones N-H...O generando un arreglo lineal a lo largo de eje c.

El átomo de nitrógeno N9 muestra una interacción de enlace de hidrógeno C13-H13...N9 entre el C13-H13 y el nitrógeno de los anillos de piridina de dos moléculas vecinas (Figura III.3). La interacción muestra un distancia de enlace de 2.51 Å y se extiende a lo largo del eje *b*, dando lugar a un arreglo lineal. El arreglo cristalino se complementa por la interacción C11-H11...O1, con longitud de enlace de 2.72 Å (Figura III.4). Los datos cristalográficos de este ligante se encuentran resumidos en la tabla III.1.

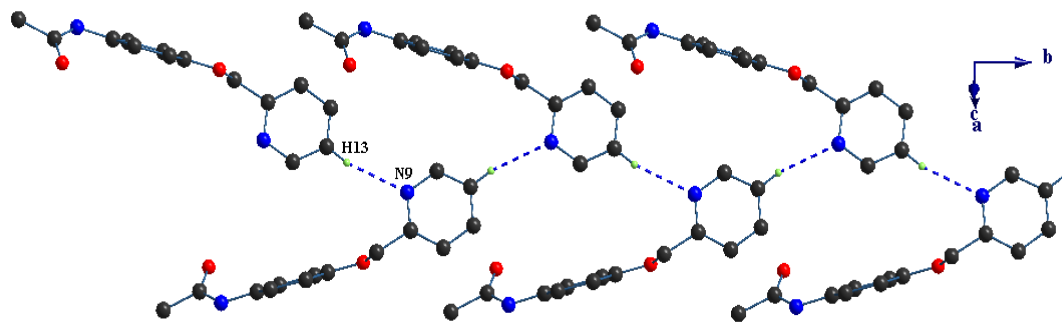


Figura III.3. Interacción C-H...N_p generando un arreglo lineal.

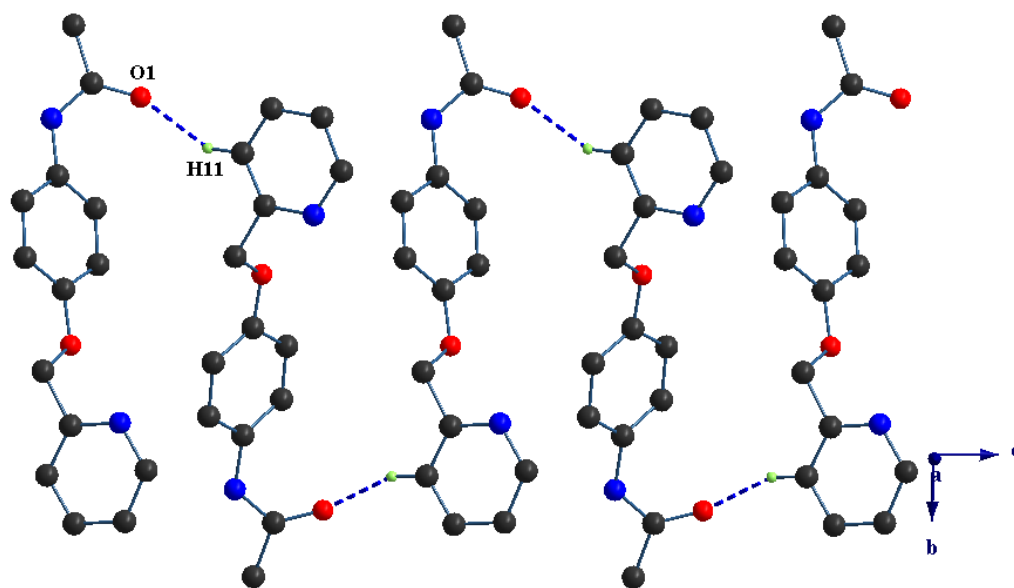


Figura III.4. Representación de la interacción C11-H11...O1.

Tabla III.I. Datos cristalográficos de ligante L1.

| Ligante | L1 |
|-----------------------------|---|
| Fórmula | C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂ |
| Peso Molecular | 242.27 |
| Sistema cristalino | monoclínico |
| Grupo Espacial | P21/c |
| Datos de celda | |
| a (Å) | 12.1508(10) |
| b (Å) | 10.8549(9) |
| c (Å) | 9.3692(8) |
| α (°) | 90 |
| β (°) | 98.380(2) |
| γ (°) | 90 |
| V (Å ³) | 1222.56(18) |
| Z | 4 |
| δ calc (g/cm ³) | 1.316 |
| Temperatura (K) | 150 |
| R(%) | 4.54 |

Características estructurales del ligante L2.

Del ligante **L2**, se obtuvieron dos polimorfos. El primero de ellos fue obtenido a partir de cristales concebidos mediante la evaporación lenta de acetona, este compuesto cristalizó en un sistema monoclínico (*P21/c*) con una molécula en la unidad asimétrica y cuatro moléculas en la celda unitaria (Figura III.5), mientras que el segundo de ellos, se obtuvo por evaporación lenta de acetona/metanol 1:1, cristalizando en un sistema triclinico (*P-1*) con dos moléculas cristalográficamente diferentes en la unidad asimétrica (molécula A y molécula B; Figura III:6). Los datos cristalográficos de estos dos polimorfos se encuentran resumidos en la tabla III.2.

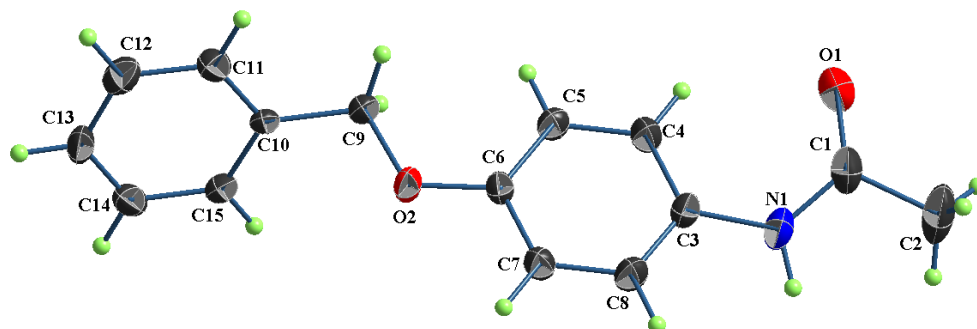


Figura III.5. Vista en perspectiva de la estructura molecular del ligante **L2 (M)**. Polimorfo monoclinico. Los elipsoides son mostrados al 40%.

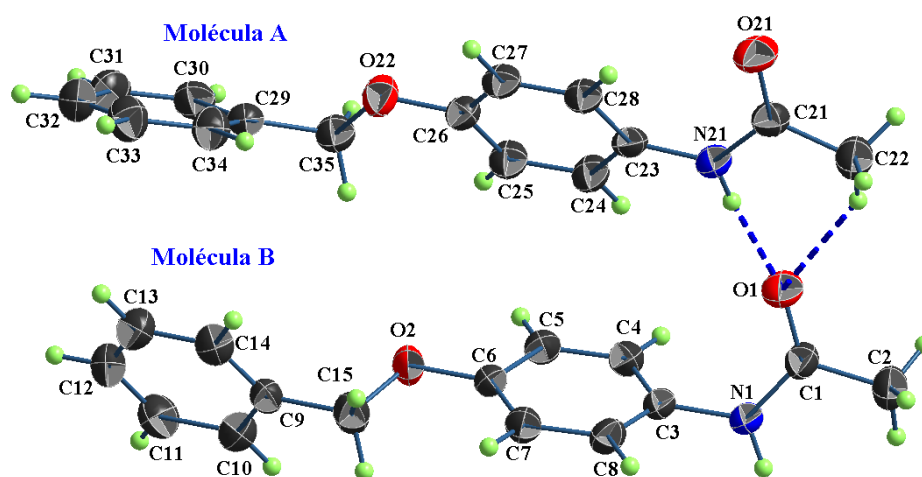


Figura III.6. Vista en perspectiva de la estructura molecular del ligante **L2 (T)**. Polimorfo triclinico. Los elipsoides son mostrados al 40%.

Tabla III.2. Datos cristalográficos de los polimorfos del ligante L2: **L2 (M)** y **L2 (T)**.

| | L2 (M) | L2 (T) |
|-----------------------------|---|---|
| Fórmula | C ₁₅ H ₁₅ NO ₂ | C ₁₅ H ₁₅ NO ₂ |
| Peso Molecular | 241.28 | 241.28 |
| Sistema cristalino | monoclinico | triclinico |
| Grupo Espacial | <i>P21/c</i> | <i>P-1</i> |
| Datos de celda | | |
| a (Å) | 16.275(3) | 9.392(3) |
| b (Å) | 10.2003(16) | 9.557(3) |
| c (Å) | 7.9736(13) | 14.821(5) |
| a (°) | 90 | 88.942(7) |
| b (°) | 103.960(3) | 78.298(7) |
| g (°) | 90 | 79.410(8) |
| V (Å ³) | 1284.6(4) | 1280.2(7) |
| Z | 4 | 4 |
| d calc (g/cm ³) | 1.248 | 1.252 |
| Temperatura (K) | 298 | 298 |
| R(%) | 10.13 | 5.03 |

La estructura cristalina del ligante **L2 (M)** está estabilizada por la presencia de enlaces de hidrógeno (N-H...O, C-H...O y C-H... π). Por la interacción N1-H1...O1 se genera un arreglo lineal a lo largo del eje *b*, la interacción se forma entre el grupo NH de la amida y el O1 del carbonilo de la molécula vecina. La interacción presenta una distancia de 2.21 Å. Este arreglo se representa en la **figura III.7**.

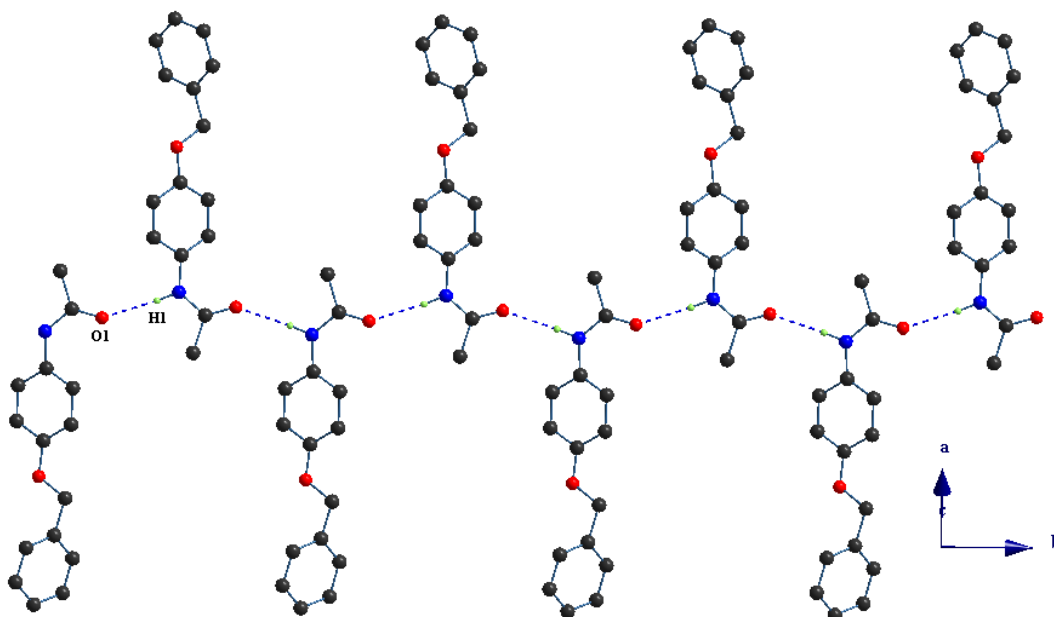


Figura III.7. Arreglo lineal generado por la interacción N1-H1...O1 a lo largo del eje *b* para el ligante **L2(M)** polimorfo monoclinico. Los átomos de hidrógeno que no participan se omiten por claridad.

Los arreglos lineales mostrados en la **figura III.7** se conectan entre sí por la interacción C9-H9A... π entre el metileno y el anillo aromático C10-C15, esto lleva a la formación de un arreglo bidimensional paralelo al plano *ab* (**Figura III.8 y III.9**). La interacción C9-H9A... π presenta una distancia de 2.65 Å.

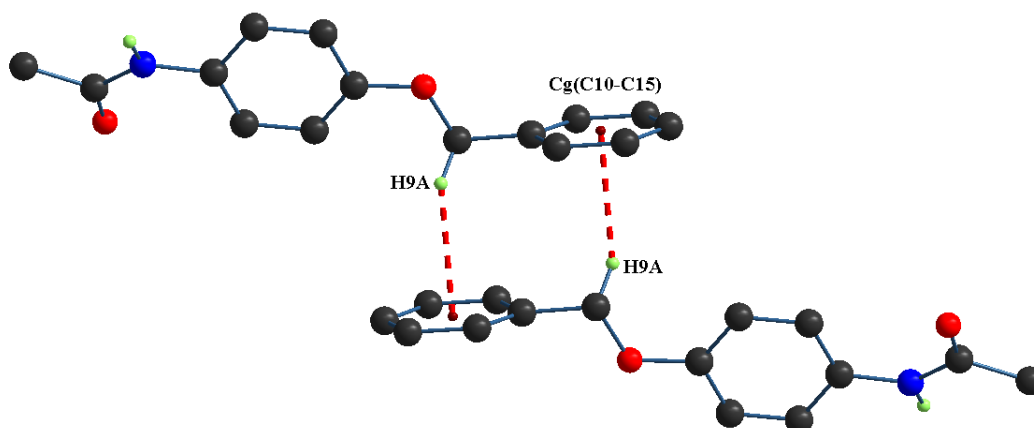


Figura III.8. Representación de la interacción C-H...π. Ligante **L2 (M)** Polimorfo monoclinico.

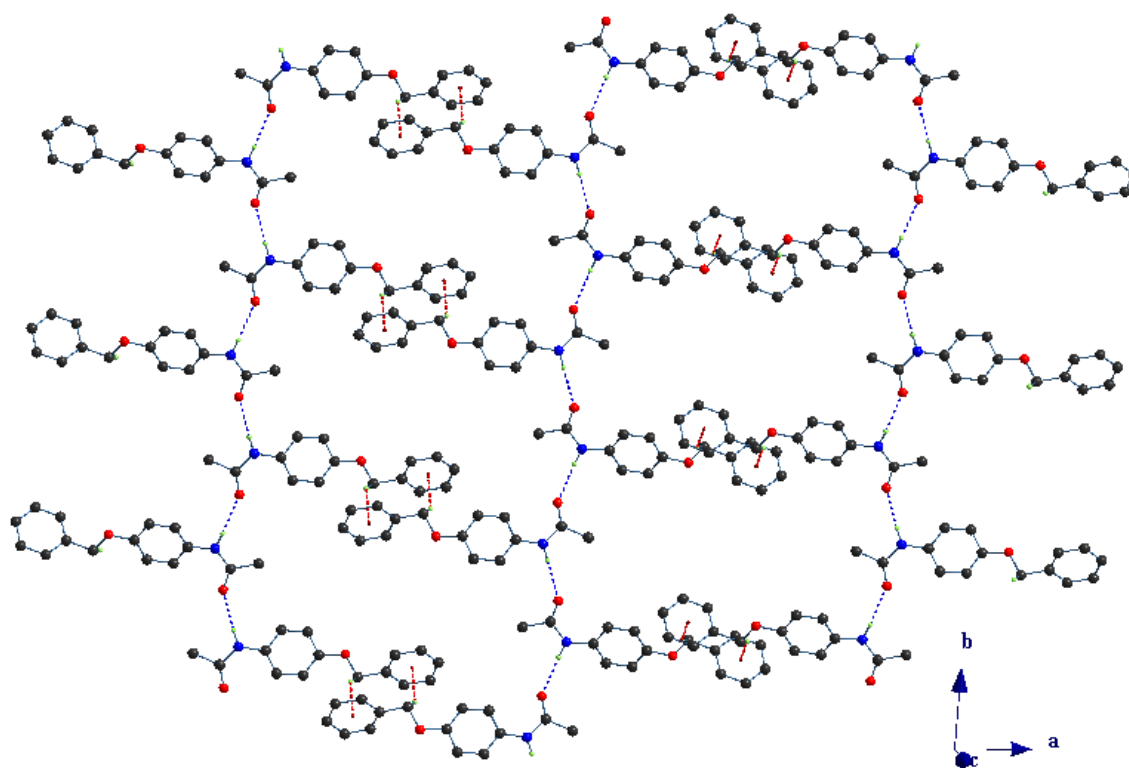


Figura III.9. Representación de la interacción C-H...π a mayor panorama, para el Ligante **L2 (M)** Polimorfo monoclinico.

El arreglo cristalino es complementado por las interacciones C15-H15...O2 y C14-H14... π (C10-C15). Estas interacciones se extienden a lo largo del eje *c* (Figura III.10), dando lugar al arreglo tridimensional, la interacción presenta una distancia entre hidrógeno y centroide (Cg) de 2.85 Å.

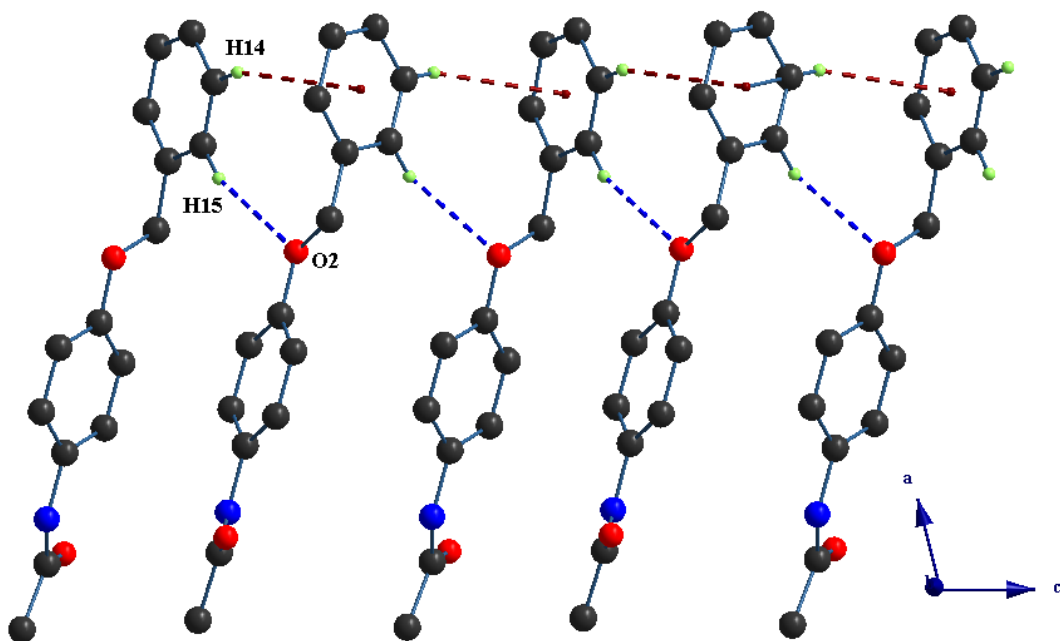


Figura III.10. Interacciones C15-H15...O2 y C14-H14... π (C10-C15). Ligante **L2(M)** polimorfo monoclinico.

Por su parte, el polimorfo triclinico del ligante **L2** "**L2 (T)**" presenta dos moléculas en la unidad asimétrica nombradas como *Molécula A* y *B*. Estas se mantienen unidas por las interacciones N21-H21...O1 y C22-H22A...O1 dando lugar a la formación de un ciclo de seis miembros (Figura III.6), este tipo de enlace de hidrógeno se conoce como *enlace de hidrógeno bifurcado aceptor*. Estos pares de moléculas A y B se conectan por la interacción N1-H1...O21 dando lugar al arreglo a lo largo del eje *b*. (Figura III.11).

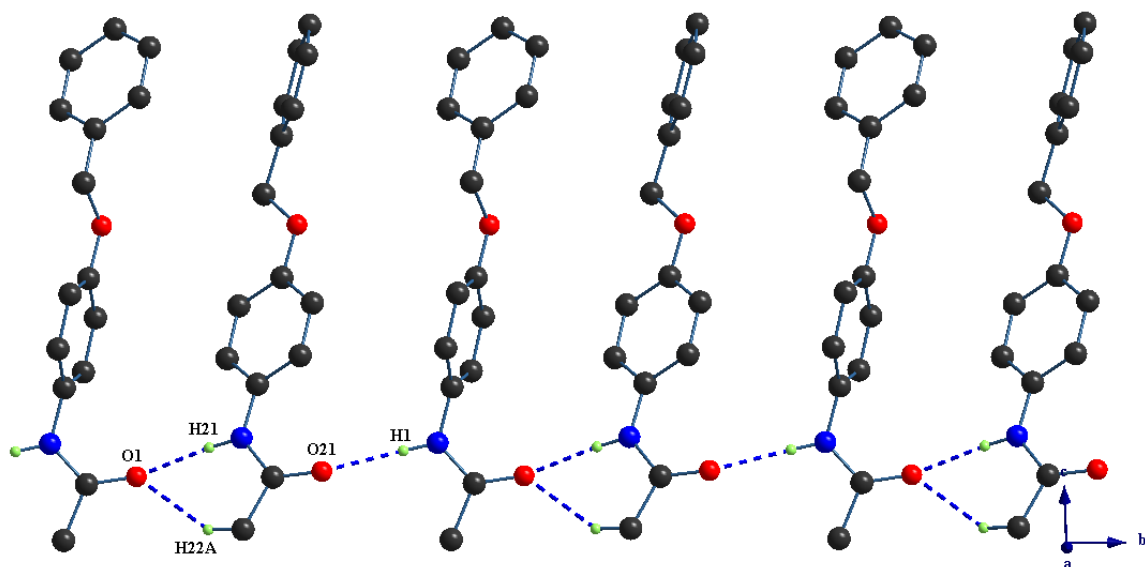


Figura III.11. Representación del arreglo lineal a lo largo del eje *b*. para el ligante L2 polimorfo triclinico.

Fue identificado el motivo de un anillo de ocho miembros formado por la interacción C5-H5...O2 dicho motivo es complementado por la interacción C4-H4... π entre un grupo CH y el sistema aromático (C9-C14) con una distancia H-Cg de 2.91 Å, estas interacciones unen a las *moléculas A* formando un dímero. (Figura III.12).

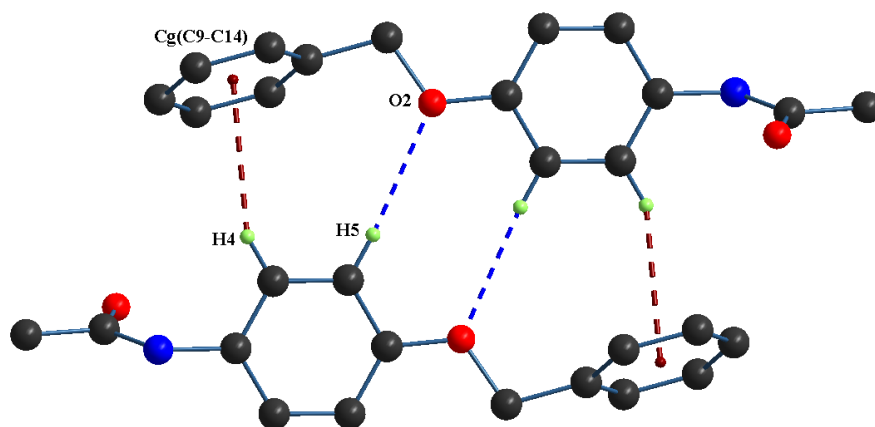


Figura III.12. Interacciones identificadas que forman dímeros de las moléculas A, para el polimorfo triclinico del ligante L2.

Las *moléculas B* también presentan interacción entre ellas a través de la interacción C33-H33...O21, como se muestra en la **figura III.13**. Los valores de enlace de hidrógeno de los dos polimorfos se presentan en la **tabla III.3**.

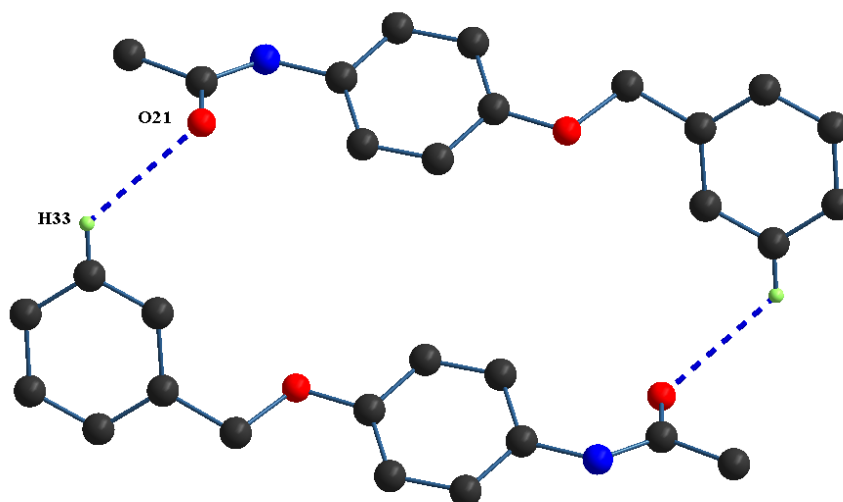


Figura III.13. Interacciones identificadas que forman dímeros de las moléculas B, para el polimorfo triclinico del ligante L2.

Tabla III.3. Valores de distancias (Å) y ángulos (°) para los enlaces de hidrógeno en los compuestos **L2 (M)** y **L2 (T)**.

| Ligante | D-H...A | d(D-H) (Å) | d(H...A) (Å) | d(D-A) (Å) | $\angle(\Delta HA)$ (°) |
|------------------------------------|-----------------------|------------|--------------|------------|-------------------------|
| Monoclínico L2(M) | N1-H1...O1 | 0.90(4) | 2.21(4) | 3.102(5) | 169(4) |
| | C15-H15...O2 | 0.93 | 2.72 | 3.004(4) | 119 |
| | C9-H9A...Cg(C10-C15) | 0.93 | 2.65 | 3.481(4) | 144 |
| | C14-H14...Cg(C10-C15) | 0.93 | 2.85 | 3.634(4) | 143 |
| Triclinico L2(T) | N1-H1...O21 | 0.867(19) | 2.039(19) | 2.905(2) | 177(2) |
| | N21-H21...O1 | 0.867(19) | 2.023(19) | 2.888(2) | 175.4(18) |
| | C22-H22A...O1 | 0.96 | 2.58 | 3.431(3) | 147 |
| | C33-H33...O21 | 0.96 | 2.72 | 3.379(3) | 129 |
| | C4-H4...Cg(C9-C14) | 0.96 | 2.91 | 3.727(3) | 148 |

Características estructurales de los ligantes L3 y L4.

De igual manera, fueron obtenidos cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos X por evaporación lenta de acetonitrilo los ligantes **L3** y **L4**. (Figuras III.14 y III.15). Ambos compuestos cristalizaron en un sistema ortorrómbico en el grupo espacial *Pbca* (Tabla III.4). En la unidad asimétrica presentan una molécula y ocho en la celda unitaria. Ambos compuestos están estabilizados por la presencia de enlaces de hidrógeno encontrándose que los dos compuestos muestran los mismo arreglos así como datos cristalográficos similares (Tabla III.4).

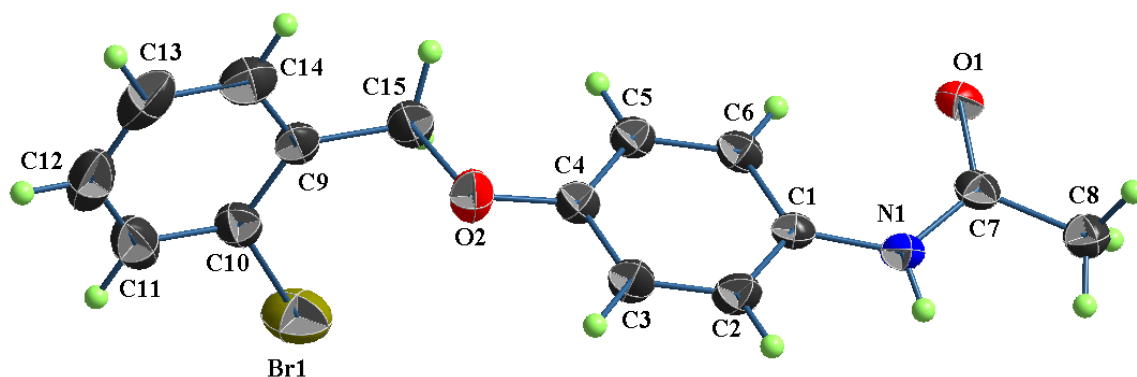


Figura III.14. Vista en perspectiva de la estructura molecular del ligante **L3**. Los elipsoides son mostrados al 30%.

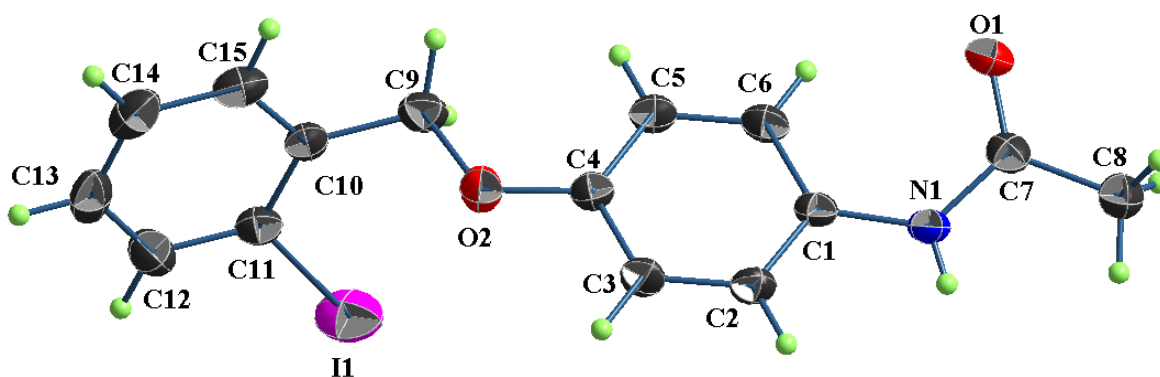


Figura III.15. Vista en perspectiva de la estructura molecular del ligante **L4**. Los elipsoides son mostrados al 30%.

Tabla III.4. Datos cristalográficos de los compuestos **L3** y **L4**.

| Compuesto | L3 | L4 |
|-----------------------------|---|--|
| Fórmula | C ₁₅ H ₁₄ BrNO ₂ | C ₁₅ H ₁₄ INO ₂ |
| Peso Molecular | 320.18 | 367.17 |
| Sistema cristalino | ortorrómbico | ortorrómbico |
| Grupo Espacial | Pbca | Pbca |
| Datos de celda | | |
| a (Å) | 9.4976(4) | 9.6955(8) |
| b (Å) | 8.9896(4) | 8.5130(7) |
| c (Å) | 33.4891(15) | 35.499(3) |
| α (°) | 90 | 90 |
| β (°) | 90 | 90 |
| γ (°) | 90 | 90 |
| V (Å ³) | 2859.3(2) | 2930.0(4) |
| Z | 8 | 8 |
| δ calc (g/cm ³) | 1.487 | 1.665 |
| Temperatura (K) | 298 | 298 |
| R (%) | 5.13 | 5.24 |

Los ligantes **L3** y **L4** muestran enlaces de hidrógeno N-H...O entre los grupo NH y C=O de la amida de moléculas vecinas. Esta interacción N1-H1...O1 genera un arreglo lineal a lo largo del eje *a* (**Figura III.16**) en ambos compuestos. La interacción presenta una distancia de enlace de 2.11(4) Å para el compuesto **L3** y 2.20(5) Å para el compuesto **L4**.

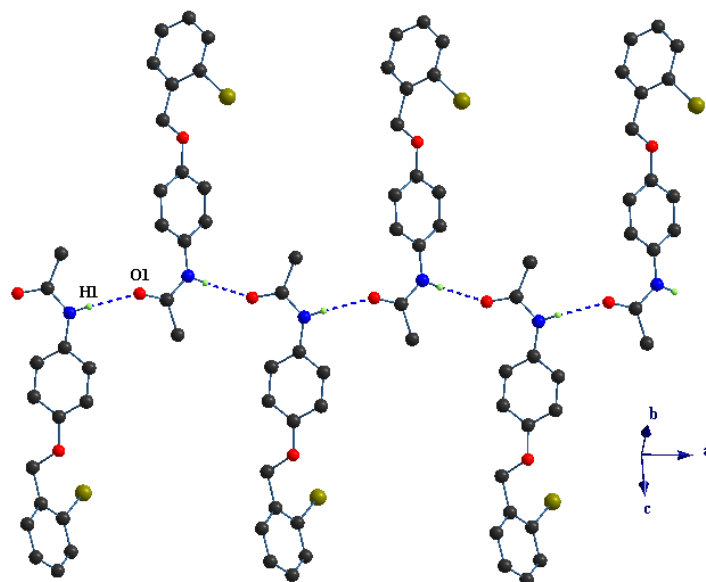


Figura III.16. Interacciones N-H...O generando arreglo a lo largo del eje a, para los ligandos *orto*-sustituidos. Ejemplo: **L3**. Los átomos de hidrógeno que no participan se omiten por claridad.

El átomo de oxígeno O2 presenta un enlace de hidrógeno C-H...O dando lugar a un arreglo lineal a lo largo del eje a (Figura III.17). Para el ligante **L3** la interacción C12-H12...O2 presenta una distancia de enlace de 2.64 Å y para el ligante **L4** la interacción C13-H13...O2 presenta una distancia de 2.85 Å. (Tabla III.5).

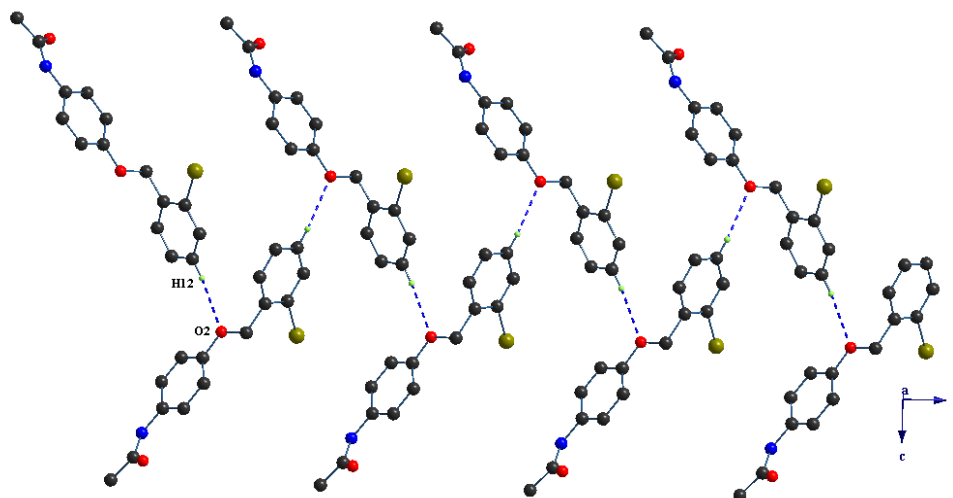


Figura III.17. Representación de la interacción C-H...O a lo largo del eje a, para los ligandos *orto*-sustituidos. Ejemplo: **L3**.

Los arreglos cristalinos lo complementan la presencia de la interacción C-H...O entre el átomo de oxígeno del carbonilo y el metilo (Figura III.18). En el ligante **L3** la interacción C8-H8B...O1 tiene una distancia de enlace de 2.64 Å, mientras que en el compuesto **L4** la interacción presenta una distancia de 2.70 Å [C8-H8A...O1]. (Tabla III.5).

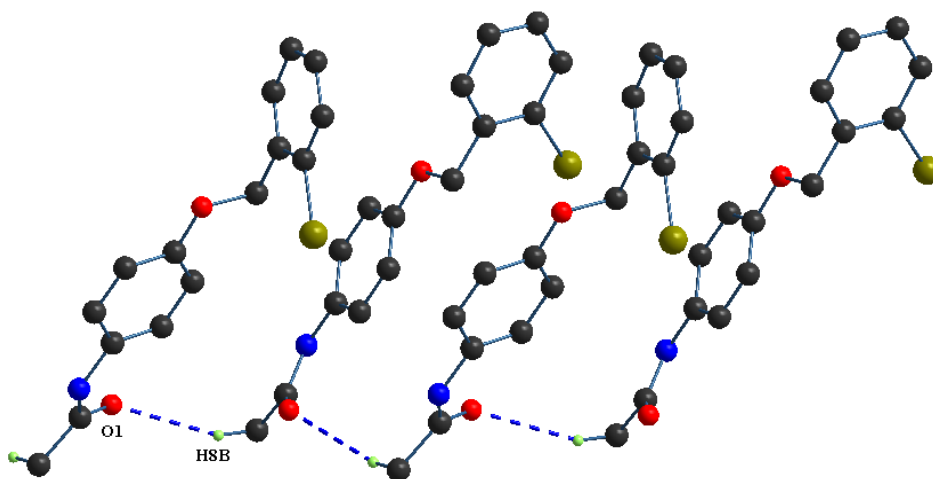


Figura III.18. Interacción C-H...O entre el oxígeno del carbonilo y el grupo metilo.

Tabla III.5. Valores de distancias (Å) y ángulos (°) para los enlaces de hidrógeno en los ligandos **L3** y **L4**.

| Compuesto | D-H...A | d(D-H) (Å) | d(H...A) (Å) | d(D-A) (Å) | ∠(ΔHA) (°) |
|-----------|--------------|------------|--------------|------------|------------|
| L3 | N1-H1...O1 | 0.83(4) | 2.11(4) | 2.936(4) | 174(4) |
| | C12-H12...O2 | 0.93 | 2.64 | 3.552 | 166 |
| | C8-H8B...O1 | 0.96 | 2.67 | 3.565 | 156 |
| L4 | N1-H1...O1 | 0.77(5) | 2.20(5) | 2.972(5) | 173(5) |
| | C13-H13...O2 | 0.93 | 2.85 | 3.753 | 164 |
| | C8-H8A...O1] | 0.96 | 2.7 | 3.572 | 152 |

Características estructurales del ligante L6.

Finalmente, el ligante **L6** cristalizó por evaporación lenta de la mezcla de disolventes: DMSO/metanol 1:1. Este compuesto cristalizó en un sistema monoclinico (*P21*) con dos moléculas cristalográficamente independientes en la unidad asimétrica (Figura III.19 y Tabla III.6). Estas moléculas se encuentran unidas por la presencia de enlaces de hidrógeno C-H...O y N-H...O.

Tabla III.6. Datos cristalográficos del ligante **L6**.

| Ligante | L6 |
|-----------------------------|---|
| Fórmula | C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₄ |
| Peso Molecular | 404.45 |
| Sistema cristalino | monoclinico |
| Grupo Espacial | P21 |
| Datos de celda | |
| a (Å) | 6.0270(2) |
| b (Å) | 46.1369(14) |
| c (Å) | 7.4520(2) |
| α (°) | 90 |
| β (°) | 90.293(1) |
| γ (°) | 90 |
| V (Å ³) | 2072.13(11) |
| Z | 4 |
| δ calc (g/cm ³) | 1.296 |
| Temperatura (K) | 298 |
| R (%) | 5.19 |

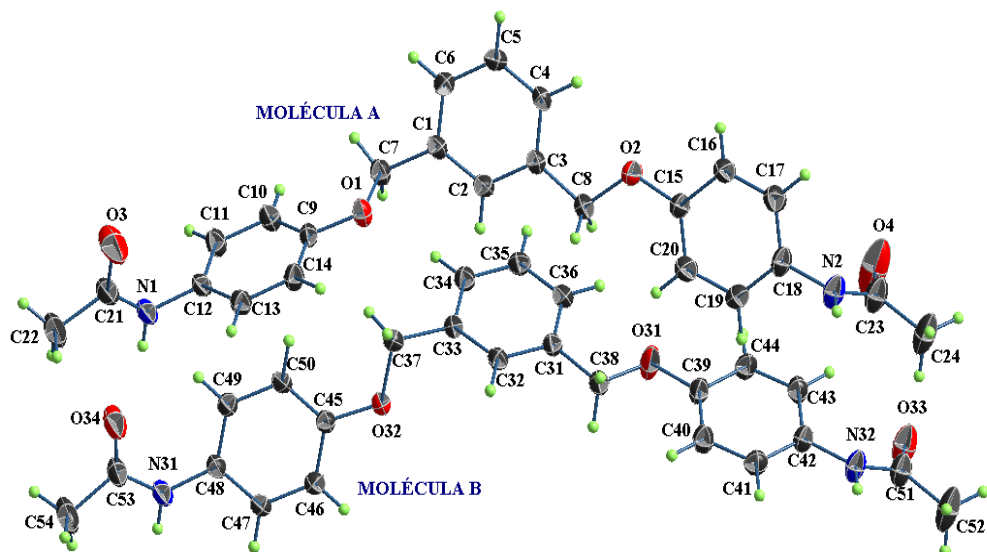


Figura III.19. Vista en perspectiva de la estructura molecular del ligante **L6**. Los elipsoides son mostrados al 40%.

Se identifican las interacciones, $N1-H1 \cdots O34$, $N31-H31 \cdots O3$, $C22-H22C \cdots O34$ y $C54-H54C \cdots O3$ que unen pares de moléculas A y B dando lugar a arreglos lineales como el mostrado en la figura III.20.

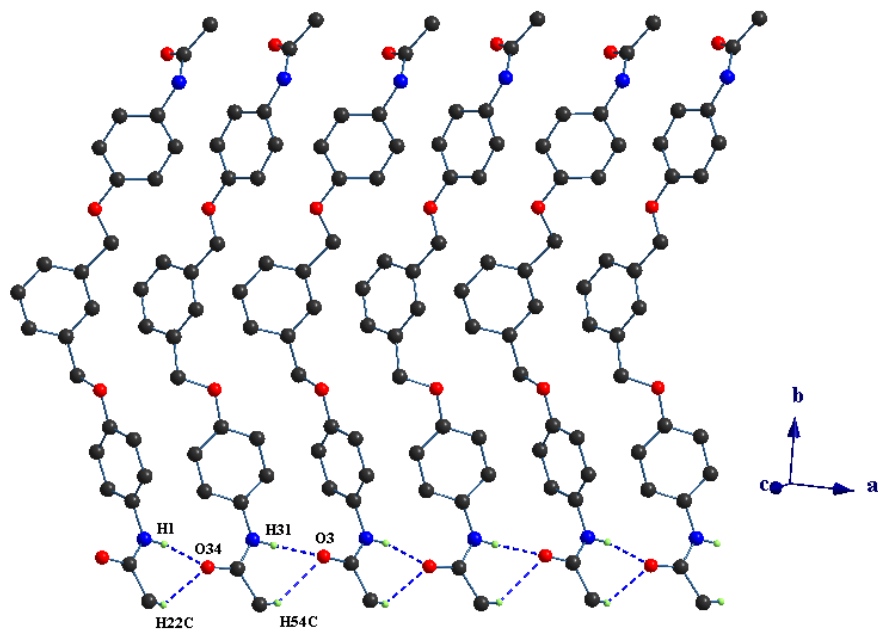


Figura III.20. Representación de las interacciones $N1-H1 \cdots O34$, $N31-H31 \cdots O3$, $C22-H22C \cdots O34$ y $C54-H54C \cdots O3$.

Estas interacciones forman ciclos de seis miembros similares a los encontrados en arreglos de las anteriores moléculas. Estos arreglos se unen entre ellos por las interacciones para generar arreglos bidimensionales, las interacciones que dan lugar a este arreglo son: N2-H2A...O33, N32-H32A...O4, C2-H2A...O33, C52-H52C...O4, C13-H13...Cg(C9-C14) y C10-H10...Cg(C9-C14). Como se observa en la **figura III.21** se repite el motivo de anillo de seis miembros encontrado en las estructuras ya discutidas. Los valores de longitud de enlace de estas interacciones se muestran en la **tabla III.7**.

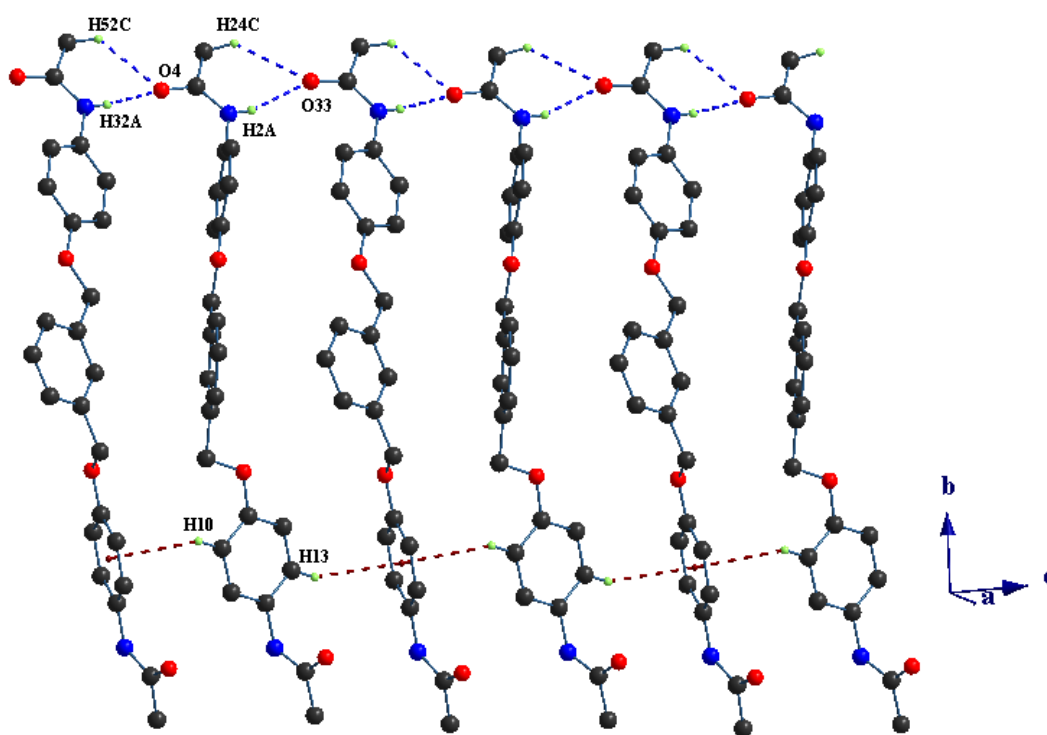


Figura III.21. Representación de enlaces de hidrógeno encontrados en **L6**.

Tabla III.7. Valores de distancias (Å) y ángulos (°) para los enlaces de hidrógeno en el ligante L6.

| Ligante | D-H...A | d(D-H) (Å) | d(H...A) (Å) | d(D-A) (Å) | ∠(ΔHA) (°) |
|---------|----------------------|------------|--------------|------------|------------|
| L6 | N1-H1...O34 | 0.83(3) | 2.13(3) | 2.941(4) | 166(4) |
| | N31-H31...O3 | 0.83(3) | 2.01(3) | 2.834(5) | 178(6) |
| | C22-H22C...O34 | 0.96 | 2.65 | 3.447(6) | 140 |
| | C54-H54C...O3 | 0.96 | 2.56 | 3.335(6) | 138 |
| | N2-H2A...O33 | 0.83(3) | 2.17(3) | 2.972(5) | 162(4) |
| | N32-H32A...O4 | 0.83(3) | 2.02(3) | 2.841(5) | 171(3) |
| | C2-H2A...O33 | 0.96 | 2.17(3) | 2.971(5) | 162 |
| | C52-H52C...O4 | 0.96 | 2.5 | 3.238(7) | 134 |
| | C13-H13...Cg(C9-C14) | 0.93 | 2.71 | 3.474(4) | 140 |
| | C10-H10...Cg(C9-C14) | 0.93 | 2.81 | 3.503(4) | 131 |

Las estructuras analizadas presentan grupos funcionales que tienden a formar enlaces de hidrógeno (NH, C=O, C-O-C) por lo tanto los arreglos cristalinos están dirigidos por este tipo de interacciones. Son identificadas principalmente las interacciones N-H...O y C-H...O como recurrentes en el arreglo de los compuestos analizados, en algunos de ellos es posible identificar un anillo de seis miembros por la presencia de enlaces de hidrógeno bifurcado aceptor. También se encontró la formación de enlaces de hidrógeno del tipo C-H...π, sin embargo aun cuando los compuestos están formados por sistemas aromáticos no se encontró que ellos presenten interacciones del tipo π-π.

ESTUDIO OXIDO-REDUCCION

Con la finalidad de hacer un estudio preliminar en el comportamiento óxido-reducción de los compuestos sintetizados se realizaron dos diferentes ensayos. Por un lado, un primer estudio a través de la evaluación de la reducción química del radical libre 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH); y por otro lado, mediante la evaluación electroquímica de la actividad de óxido-reducción a través de las técnicas de la voltamperometría cíclica en disolución y en estado sólido.

Reducción del radical DPPH.


Se realizó un estudio por triplicado del efecto antioxidante de los compuestos sintetizados a tres diferentes concentraciones, mediante su reacción con el radical libre 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH). Observándose los siguientes resultados.

Ligantes.

Como se muestra en las figuras IV.1-IV.3, la reacción de neutralización del radical DPPH es más cuantitativa con el Paracetamol y el ligante L7 que con el resto de los ligantes sintetizados. Por un lado, a mayor concentración de Paracetamol se lleva a cabo una mayor neutralización, siendo de **36.75 %** a una concentración de **100µM**. Sin embargo, el porcentaje de neutralización del radical libre de **0.21%** a una concentración de **1 µM** de Paracetamol, es el de menor valor al ser comparado con el porcentaje obtenido en los ligantes. No obstante, el porcentaje de reacción con el radical no se incrementa mas allá del **4%** en los ligantes **L1-L6** a la concentración

de **100 µM**.

radical DPPH (%)



| Ligante | Porcentaje de neutralización (%) |
|---------------------------|----------------------------------|
| Ligante (no especificado) | 18.57 |

18.57

Figura IV.1. Porcentaje de neutralización del radical **DPPH** para el Paracetamol y los ligantes sintetizados **L1-L7** a concentración de **1 μM** .

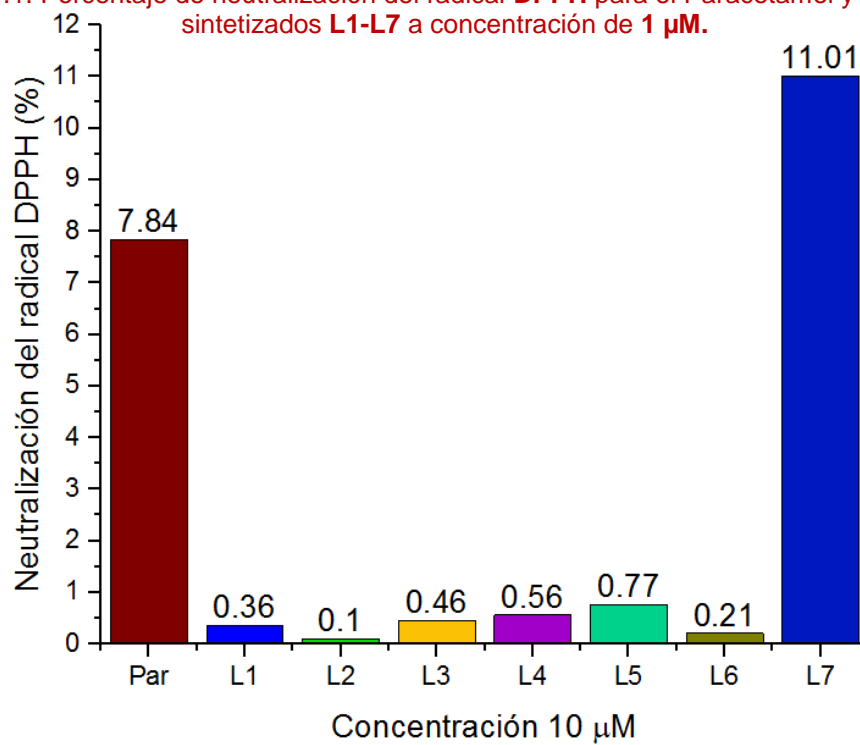


Figura IV.2. Porcentaje de neutralización del radical **DPPH** para el Paracetamol y los ligantes sintetizados **L1-L7** a concentraciones de **10 μM** .

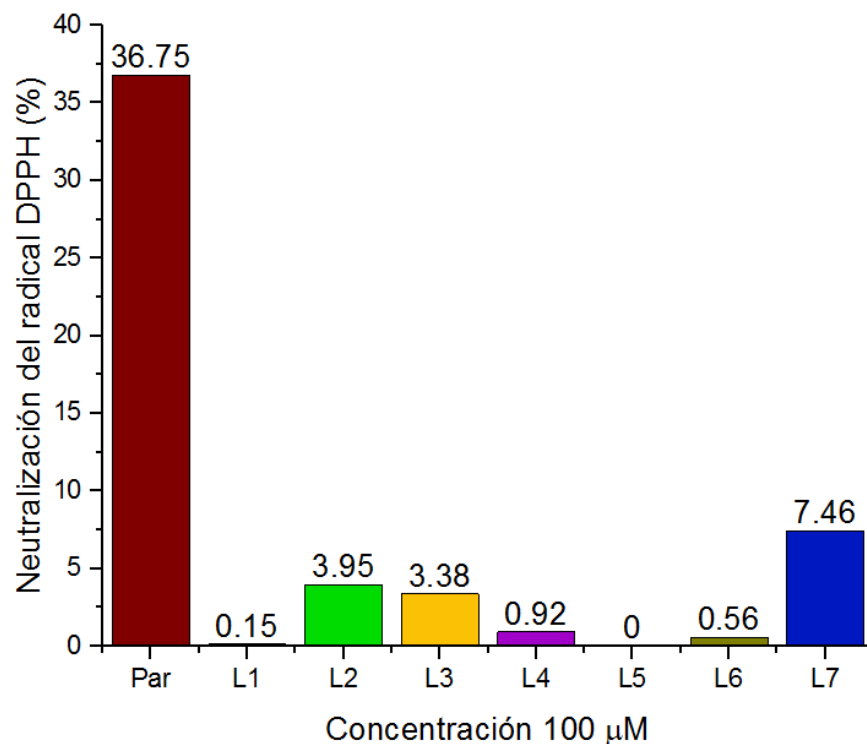


Figura IV.3. Porcentaje de neutralización del radical **DPPH** para el Paracetamol y los ligantes sintetizados **L1-L7** a concentraciones de **100 μM**.

Por otro lado, el efecto en el aumento de la concentración del ligante **L7** es inversamente proporcional al porcentaje de neutralización del DPPH, observando un porcentaje de **18.57 %** a una concentración de **1 μM**, mientras que **7.46 %** a una concentración de **100 μM**, esto posiblemente debido a reacciones entre el mismo ligante a mayores concentraciones.

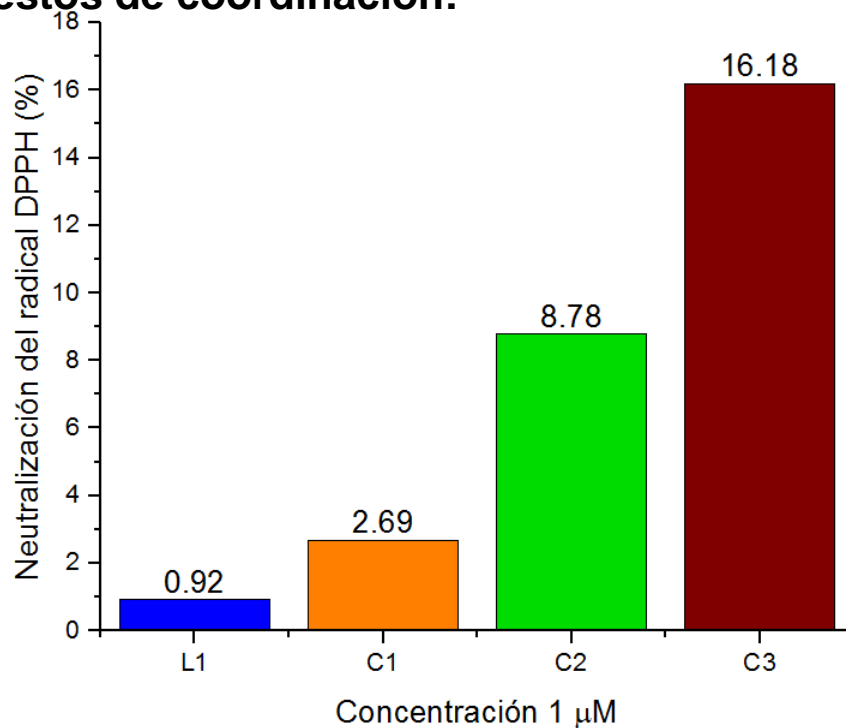
Compuestos de coordinación:

Figura IV.4. Porcentaje de neutralización del radical **DPPH** para el ligante **L1** y los compuestos de coordinación **C1-C3** a concentraciones de **1 μM**.

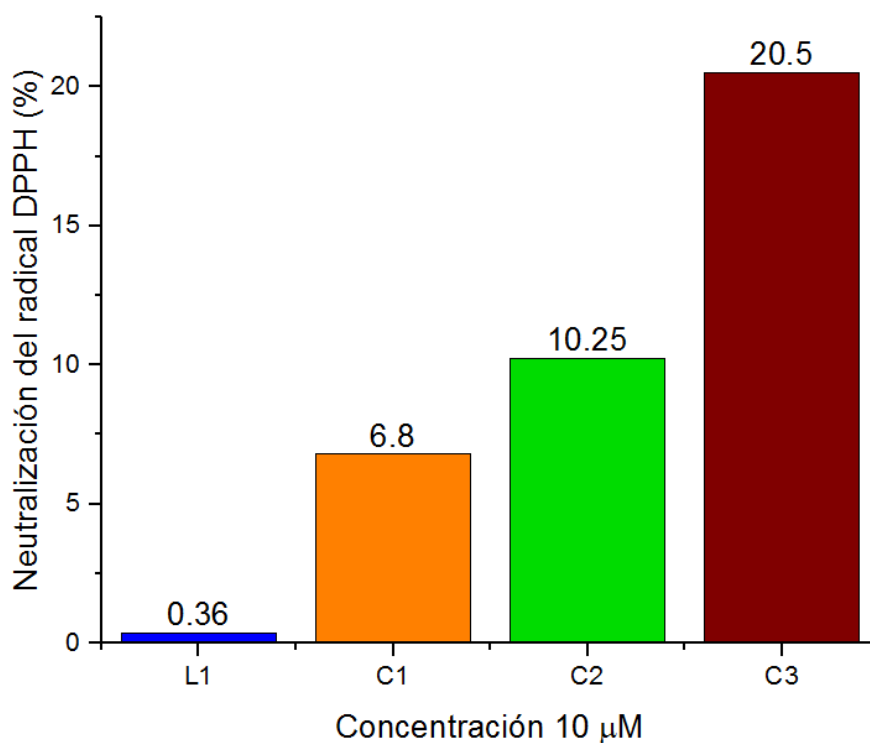


Figura IV.5. Porcentaje de neutralización del radical **DPPH** para el ligante **L1** y los compuestos de coordinación **C1-C3** a concentraciones de **10 μM**.

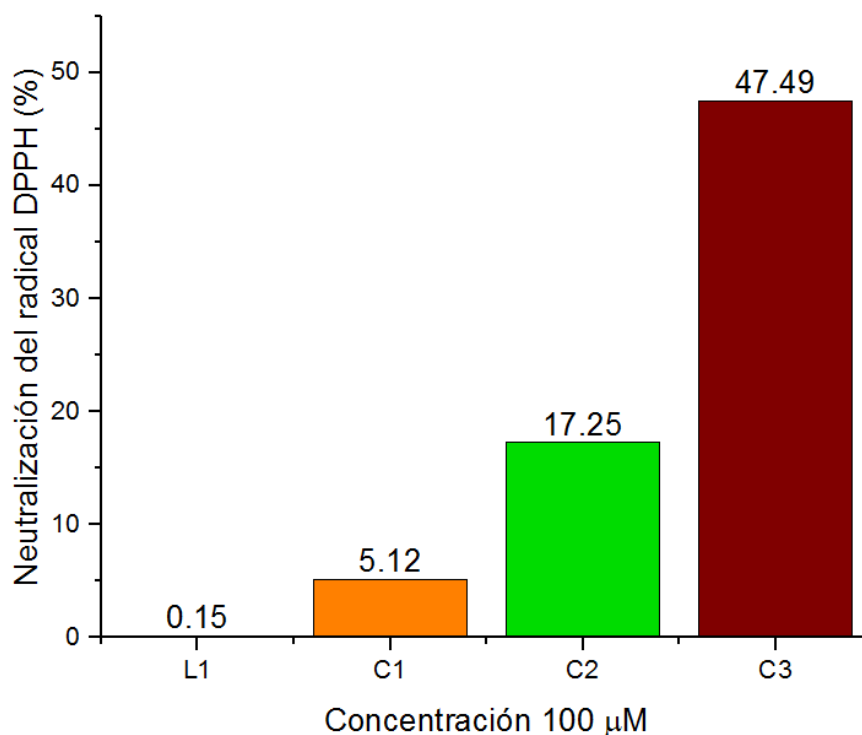


Figura IV.6. Porcentaje de neutralización del radical **DPPH** para el ligante **L1** y los compuestos de coordinación **C1-C3** a concentraciones de **100μM**.

Como se observa en las figuras IV.4-IV.6 el porcentaje de neutralización del radical DPPH es mayor en el compuesto de coordinación **C3** $[\text{ZnCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$ a todas las concentraciones de analito al compararlo con los complejos **C1** $[\text{NiCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_2]\text{H}_2\text{O}$ y **C2** $[\text{CuCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$.

Por una parte, a una concentración de **1μM** el porcentaje de neutralización del compuesto **C3** $[\text{ZnCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$ es de **16.18%** seguido de los porcentajes **8.78** y **2.69%** de los compuestos **C1** $[\text{NiCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_2]\text{H}_2\text{O}$ y **C2** $[\text{CuCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$, respectivamente. Mientras que a una concentración de **100 μM** este porcentaje es de **47.49%** para el compuesto **C3** $[\text{ZnCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$, de **17.25%** para el complejo **C2** $[\text{CuCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$ y de **5.12%** para el compuesto **C1** $[\text{NiCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_2]\text{H}_2\text{O}$.

Por otra parte, estos valores de porcentaje se encuentran muy por encima del valor observado en el ligante **L1**, con valores en el porcentaje de neutralización del radical en los compuestos de coordinación de **3** veces a **20** veces mayores a una concentración de **1 μM** y de **30** a **300** veces mayores a una concentración de **100 μM**. Por tanto en los compuestos de coordinación la presencia del centro metálico eleva la actividad antioxidante del ligante **L1**, siendo mayor a la de la materia prima del Paracetamol.

Estudio Voltamperométrico (VC).

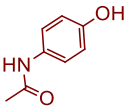
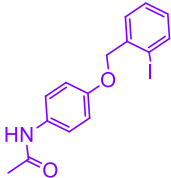
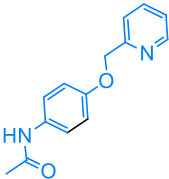
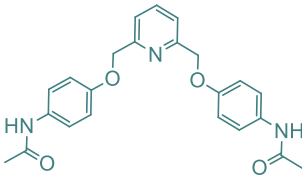
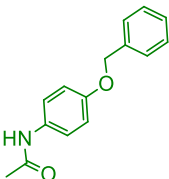
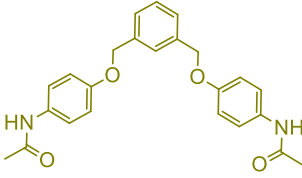
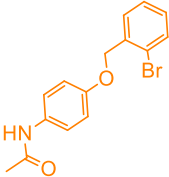
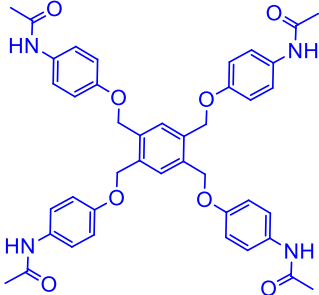
A continuación se presenta el estudio voltamperométrico de las curvas I/E en voltamperometría cíclica para los compuestos sintetizados. Por una parte, un estudio en disolución no acuosa (**VC-DMSO**), y por otra, a través de un electrodo de pasta de carbono (**VC-EPC**).

Voltamperometría Cíclica en DMSO.

Debido a la poca solubilidad en agua de los compuestos sintetizados el estudio voltamperométrico en disolución se llevó a cabo en DMSO. Con una concentración de analito de **0.02 M**. El sistema electroquímico consistió en una celda electroquímica a micro escala de bajo costo, empleando **TBAP 0.1 M** como el electrólito soporte; y los electrodos: Platino (**electrodo de trabajo, ET**), Plata/Cloruro de Plata Ag/AgCl KI 0.1 M (**electrodo de referencia, ER**) y Oro (**electrodo Auxiliar, EA**), induciendo un barrido de potencial triangular inverso para el esquema voltamperométrico. Obteniendo los siguientes resultados:

Ligantes:

Tabla IV.1. Resultados de voltamperometría cíclica en disolución no acuosa DMSO para el Paracetamol y los ligantes L1-L7.

| Compuesto | E_{pc} (mV) | Compuesto | E_{pc} (mV)* |
|--|---------------|---|----------------|
| Par  | 890 | L4  | 1314 |
| L1  | 1455 | L5  | 1483 |
| L2  | 1420 | L6  | 1435 |
| L3  | 1427 | L7  | 1188 |

*Potencial de pico anódico frente a Ag/AgCl 0.1 M

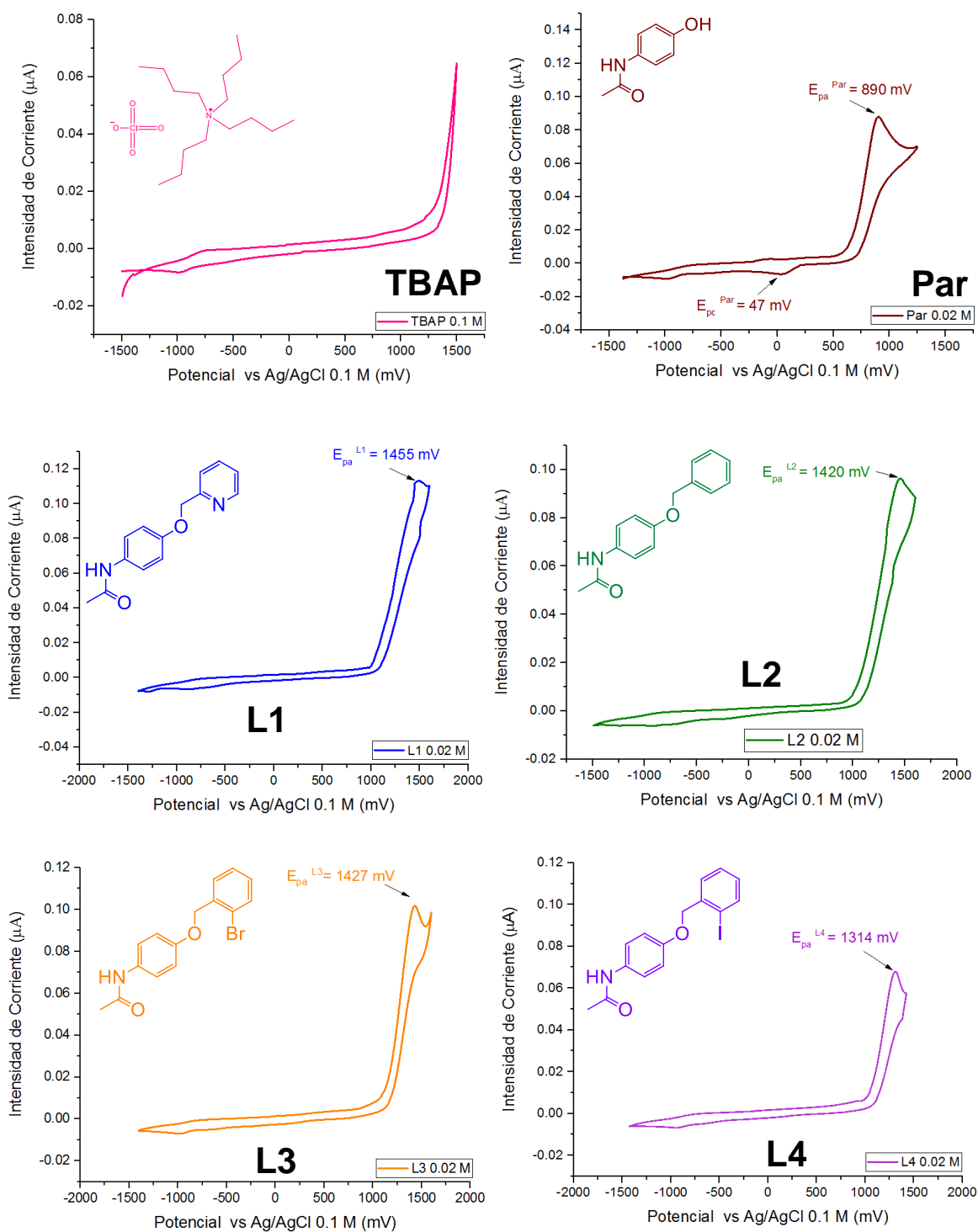


Figura IV.7. Resultados de la voltamperometría cíclica en disolución de DMSO para el electrólito soporte **TBAP 0.1 M**, Paracetamol y para ligandos no simétricos **L1-L4**.

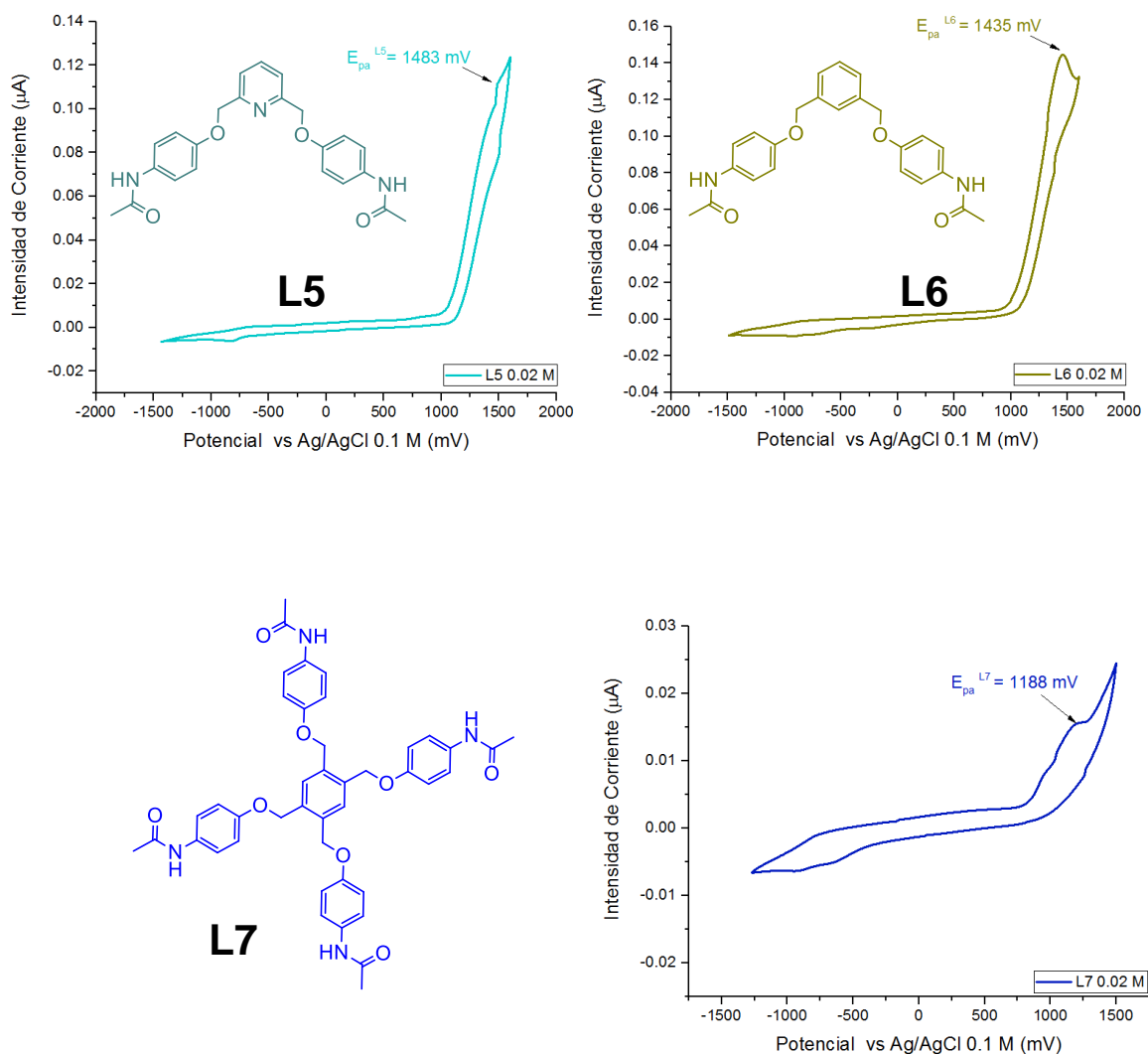


Figura IV.8. Resultados de la voltamperometría cíclica en disolución de DMSO para ligantes simétricos L5-L7.

Como se observa en los anteriores diagramas I/E, (figuras IV.7 y IV.8 y en la tabla IV.1), los valores del potencial de pico anódico (E_{pa}) de los compuestos sintetizados son mayores al de la materia prima, el cual se sitúa en **890 mV**. Dichos potenciales se encuentran por encima de **1000 mV**, en el intervalo de **1188 a 1483 mV** siendo el del ligante **L7** el de menor valor y el del ligante **L5** el de mayor valor.

El valor de este pico en los compuestos sintetizados es un indicio de la pérdida de la capacidad oxidante de los mismos. La reacción electroquímica del Paracetamol tiene como producto la formación del grupo Quinona sobre el oxígeno fenólico formando así el radical **NAPQI**, (figura IV.9), mientras que en los derivados esta reacción no se lleva a cabo al estar sustituido el oxígeno del Paracetamol.

Por otro lado, al ser impuesto el ciclo voltamperométrico en los derivados se produce la electrooxidación del grupo bencilo requiriendo un mayor esfuerzo electroquímico, observando su valor a mayor potencial.

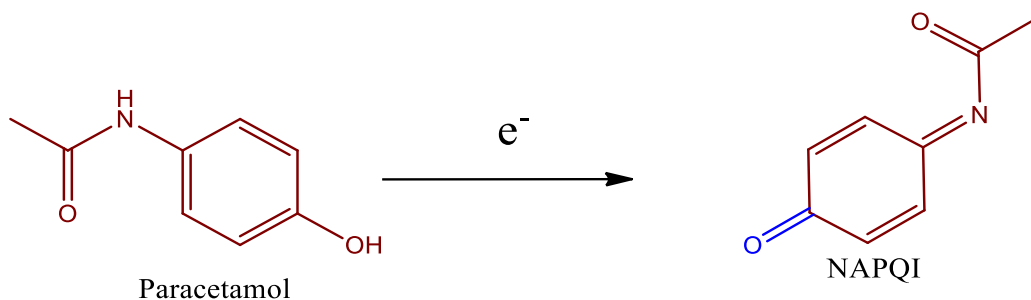
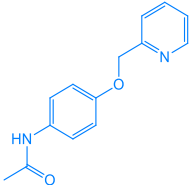
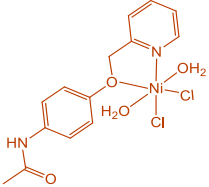
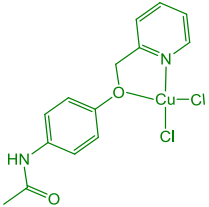
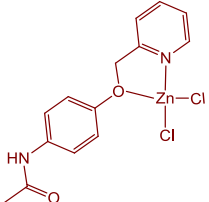


Figura IV.9. Reacción electroquímica del Paracetamol. Obtención del **NAPQI**.

Compuestos de coordinación

De igual manera, las curvas I/E del ciclo voltamperométrico en disolución de DMSO de los compuestos de coordinación se presentan a continuación.

Tabla IV.2. Resultados de voltamperometría cíclica en disolución no acuosa DMSO para el ligante **L1**, sales metálicas y compuestos de coordinación **C1-C3**.

| Compuesto | E_{pa} (mV) | Compuesto | E_{pa} (mV) |
|--|---------------|---|---------------|
| L1  | 1455 | | |
| NiCl₂ | 1264 | C1  | 1100 |
| CuCl₂ | 1315 | C2  | 980 |
| ZnCl₂ | 931 | C3  | 870 |

*Potencial de pico anódico frente a Ag/AgCl 0.1 M

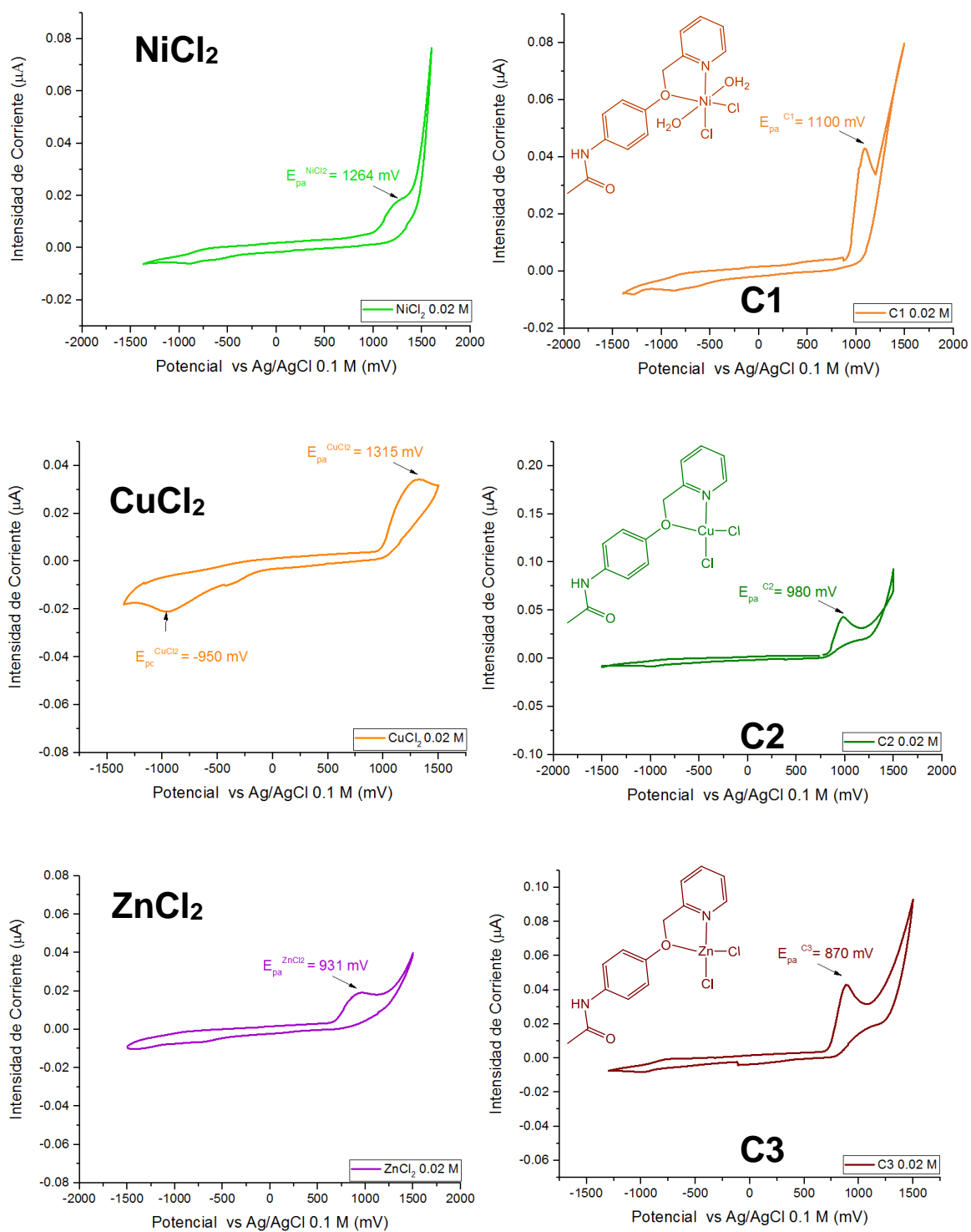


Figura IV.10. Resultados de la voltamperometría cíclica en disolución de DMSO para las sales metálicas: **NiCl₂**, **CuCl₂**, **ZnCl₂** y compuestos de coordinación **C1-C3**.

Como se observa en las anteriores descripciones gráficas, (figura IV.10 y en la tabla IV.2), los compuestos de coordinación presentan un potencial de pico anódico E_{pa} en el intervalo de **870-1100 mV**, siendo el de menor potencial el compuesto **C1** $[\text{NiCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_2]\text{H}_2\text{O}$ y el de mayor potencial el compuesto **C3** $[\text{ZnCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$. Dichos potenciales son menores que el potencial de pico anódico del ligante **L1** localizado en **1455 mV** y al correspondiente potencial de las sales metálicas.

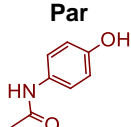
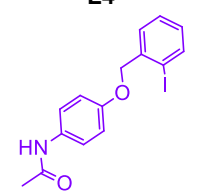
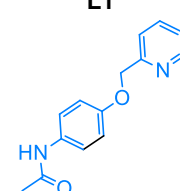
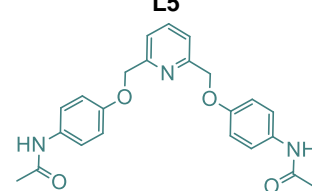
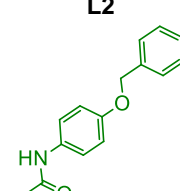
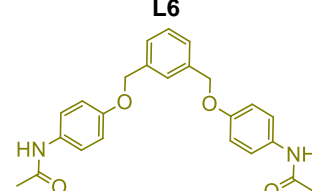
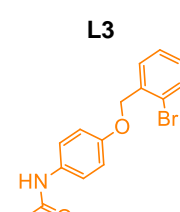
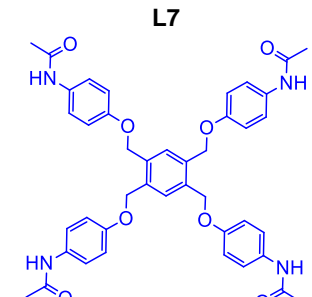
Esto es un indicio del aumento de la actividad antioxidante que le confiere la presencia del centro metálico en el complejo. Adicionalmente se observa que el potencial anódico del compuesto de coordinación **C3** $[\text{ZnCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$ es menor al del Paracetamol por lo que presenta una mayor actividad antioxidante.

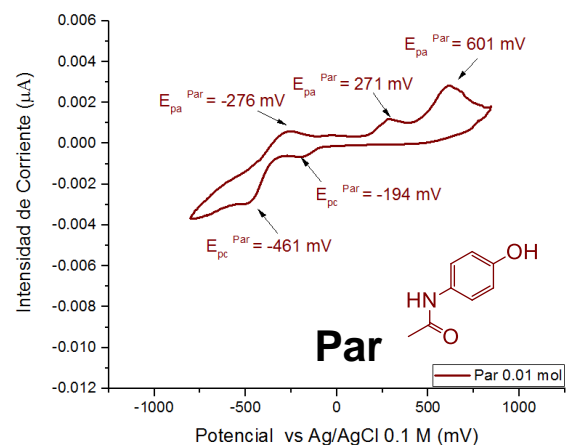
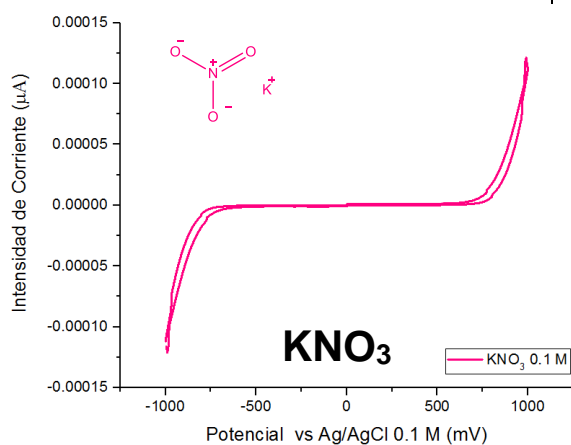
Voltamperometría Cíclica en Pasta de Carbono.

Con la finalidad de observar el comportamiento electroquímico en estado sólido de los compuestos sintetizados se realizó un análisis voltamperométrico en pasta de carbono en micro escala. Dicho ensayo se llevó a cabo mediante un barrido de potencial triangular inverso con **0.01 mol** del analito, electrólito soporte **KNO₃ 0.1 M** y electrodos: Pasta de carbono (**electrodo de trabajo**), Plata/Cloruro de Plata Ag/AgCl KI 0.1 M (**electrodo de referencia**) y Oro (**electrodo Auxiliar**). Observando lo siguientes resultados:

Ligantes:

Tabla IV.3. Resultados de voltamperometría cíclica en pasta de carbono para el Paracetamol y ligantes L1-L7.

| Compuesto | E_{pc} (mV)* | E_{pa} (mV)* | Compuesto | E_{pc} (mV)* | E_{pa} (mV)* |
|--|----------------|----------------|---|----------------|----------------|
| Par  | -461, 194 | -276, 271, 601 | L4  | -747 | -295 |
| L1  | -451 | -252 | L5  | -242 | |
| L2  | -432 | -223 | L6  | -480 | -230 |
| L3  | -494 | -264 | L7  | | -266 |

Figura IV.11. Resultados de la voltamperometría cíclica en pasta de carbono para electrolito soporte **KNO₃** y Paracetamol.

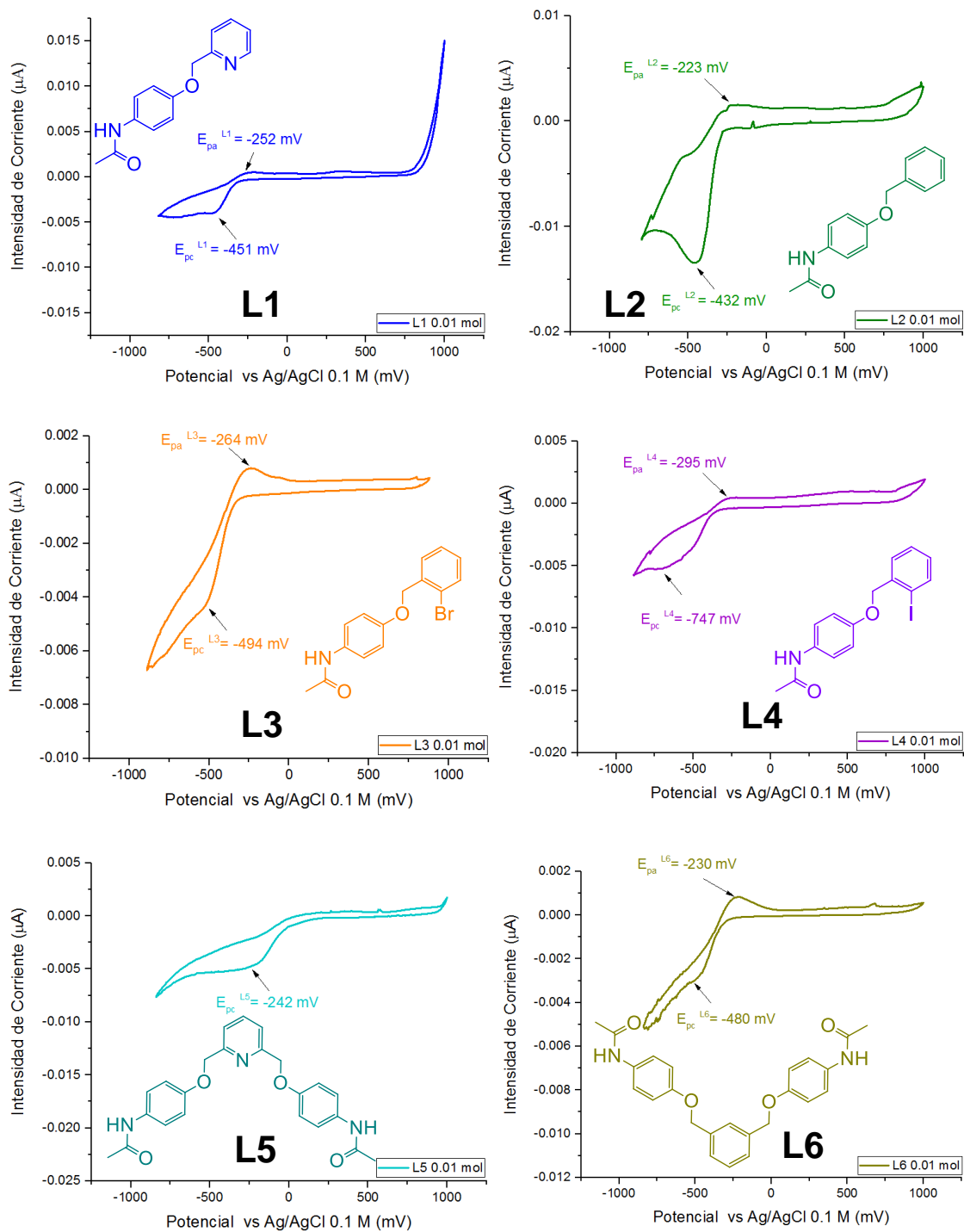


Figura IV.12. Resultados de la voltamperometría cíclica en pasta de carbono para ligantes L1-L6.

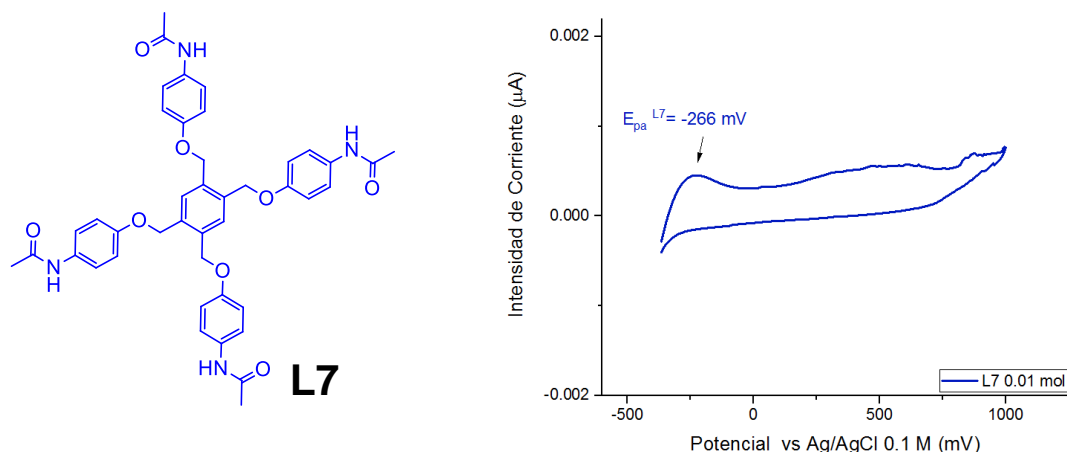


Figura IV.13. Resultados de la voltamperometría cíclica en pasta de carbono para ligante **L7**.

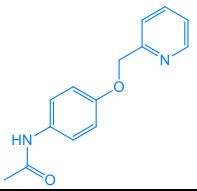
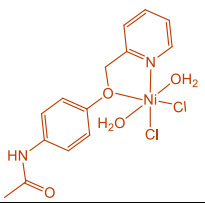
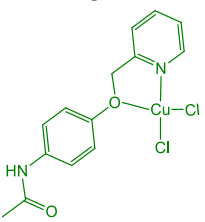
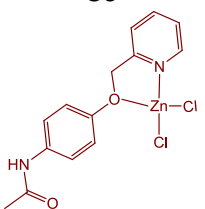
Como se observa en los anteriores diagramas I/E, (figuras IV.11-IV.13 y en la tabla IV.3), el patrón del Acetaminofén presenta varios potenciales de pico anódico E_{pa} situados en **-276, 271 y 601 mV**, mientras que sus correspondientes derivados, a excepción del ligante **L5**, presentan un potencial de pico anódico en el intervalo de **-295 a -223 mV**, siendo el del ligante **L4** el de menor valor y el del ligante **L2** el de mayor valor. Estos valores se encuentran en un intervalo cercano al observado en el Paracetamol, sin embargo los derivados no presentan señales de mayor potencial como en el caso del Acetaminofén.

Por otro lado, estos valores de potencial muestran que estos ligantes poseen una facilidad de electroxidación mayor que la del Paracetamol. No obstante, el patrón de Paracetamol presenta una mayor electroactividad comparada con los derivados. De igual forma se observa en todos los ligantes, con excepción del ligante **L7**, el potencial de pico catódico E_{pc} , en el intervalo de **-747 a -242 mV**, mientras que en el Acetaminofén se observan dos picos en **-461 y -194 mV**.

Compuestos de coordinación

Igualmente las curvas I/E del ciclo voltamperométrico en pasta de carbono de los compuestos de coordinación se presentan a continuación:

Tabla IV.4. Resultados de voltamperometría cíclica en pasta de carbono para el ligante L1, sales metálicas y compuestos de coordinación C1-C3.

| Compuesto | E_{pc} (mV) | E_{pa} (mV) | Compuesto | E_{pc} (mV) | E_{pa} (mV) |
|--|---------------|---------------|---|---------------|---------------|
| L1  | -451 | -252 | | | |
| NiCl₂ | -344 | 844 | C1  | -281 | 572 |
| CuCl₂ | -383 | 845 | C2  | -475 | -169 |
| ZnCl₂ | -611 | | C3  | -446 | -126 |

*Potencial de pico anódico frente a Ag/AgCl 0.1 M

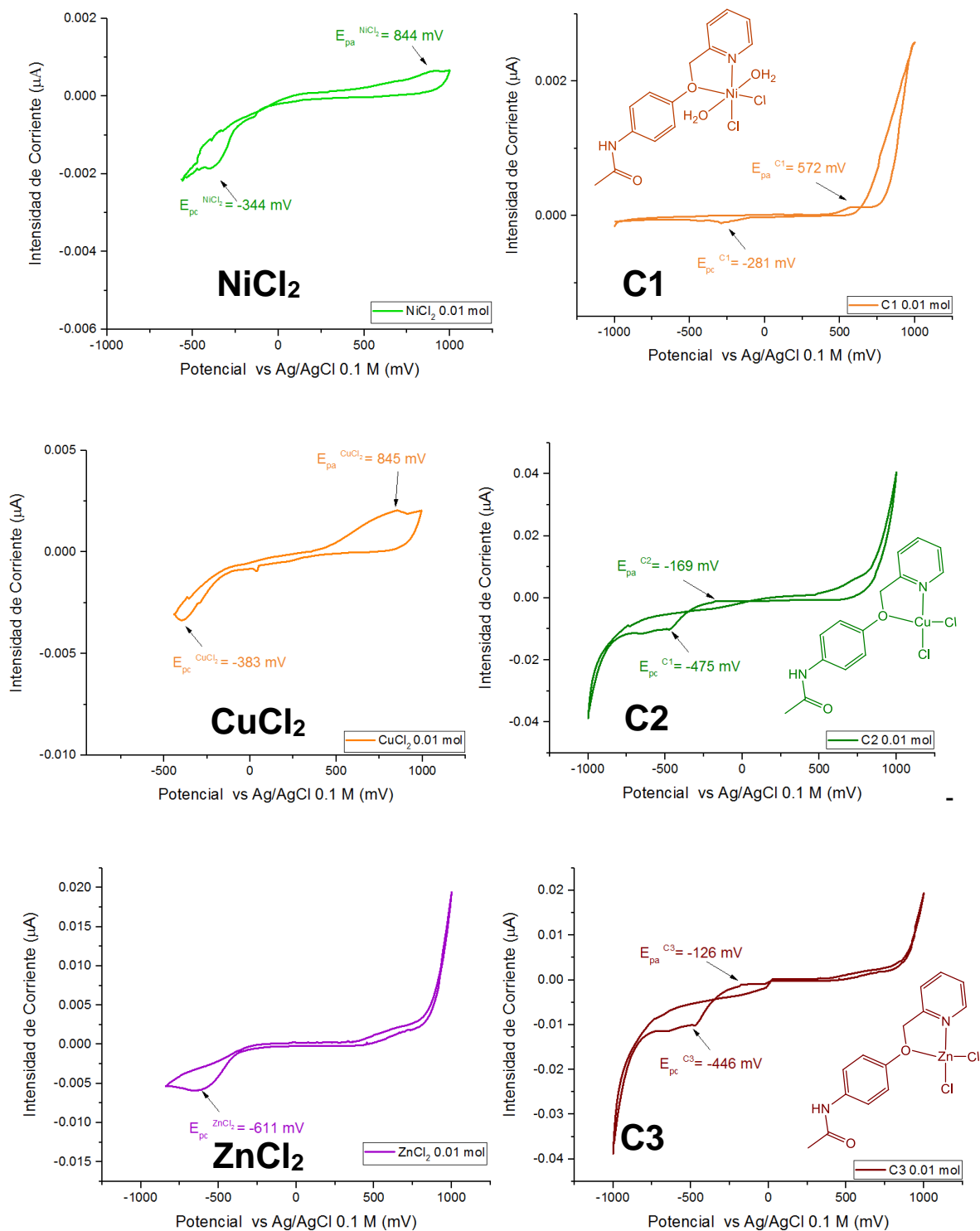


Figura IV.14. Resultados de la voltamperometría cíclica en pasta de carbono para las sales metálicas: **NiCl₂**, **CuCl₂**, **ZnCl₂** y los complejos **C1-C3**.

Al comparar las curvas voltamperométricas de los compuestos de coordinación con los de las materias primas en las [figura IV.14](#) y en [tabla IV.4](#), se observa un diferente patrón voltamperométrico. Observando un potencial de pico anódico E_{pa} menor en los complejos al ser comparados con los de las sales metálicas y del ligante **L1**; siendo este potencial en los complejos de coordinación **C2** $[\text{CuCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$ y **C3** $[\text{ZnCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$ de **-169 y -126 mV**, respectivamente, mientras que el compuesto **C1** $[\text{NiCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_2]\text{H}_2\text{O}$ presenta un potencial mayor en **572 mV**.

En cuanto al potencial de pico catódico E_{pc} todos los valores de los picos son negativos, encontrándose en el intervalo de **-475 a -281 mV** en los complejos mientras que en el ligante **L1** en **-451 mV**. Cabe mencionar que a diferencia de los resultados observados en la voltamperometría en disolución, en la técnica en estado sólido no es posible observar una tendencia en los potenciales de los picos catódico y anódico, siendo notable que la electroactividad en estado sólido es distinta, en todos los casos, que los resultados observados en disolución.

Finalmente, los resultados de la neutralización del radical **DPPH** y los obtenidos en disolución presentan similitudes en el comportamiento oxidativo de los distintos compuestos, como se esperaría entre estas dos técnicas ^[59-61] siendo notable que los compuestos de coordinación y el Paracetamol presentan el potencial de pico anódico de menor magnitud entre **870 a 1100 mV** y un mayor porcentaje de

neutralización del radical **DDPH** entre **5-40 %** a una concentración de **100 μM** . De igual manera de entre los ligantes, el ligante **L7** presentó el potencial anódico de menor magnitud (**1188 mV**) y un porcentaje de reducción elevado a bajas concentraciones de **18.57 %**. (Figura IV.15).

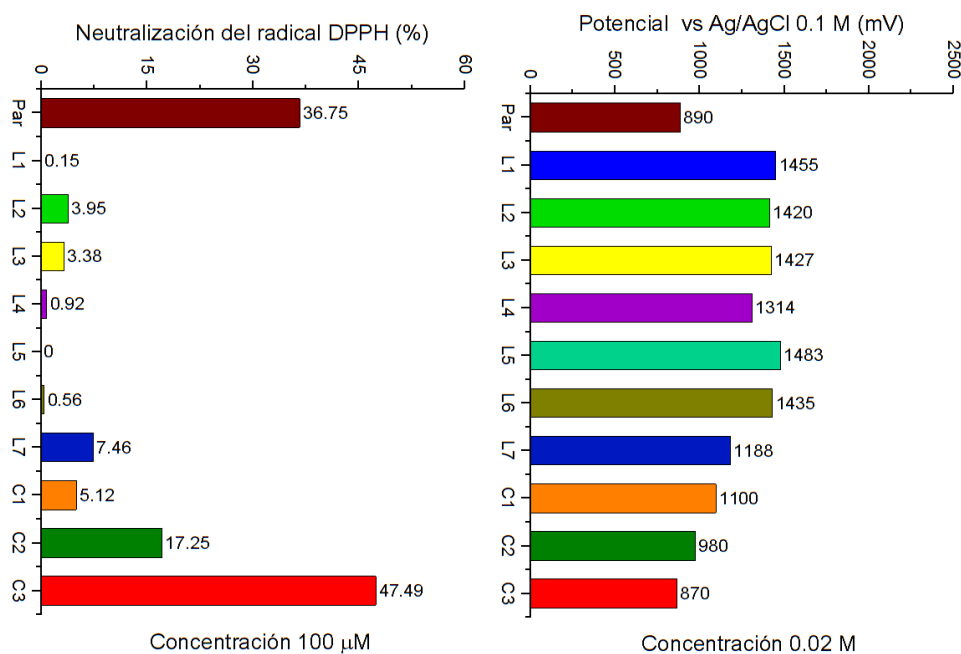


Figura IV.15. Comparación de los resultados de la neutralización de **DPPH** y voltamperometría Cíclica en DMSO para los compuestos sintetizados.

ESTUDIOS BIOLÓGICOS.

Con la finalidad de realizar una evaluación preliminar de los compuestos sintetizados se realizaron diversas pruebas biológicas. Por una parte, se efectuaron ensayos de susceptibilidad microbiana en cepas bacterianas y de levadura, y por otra parte, estudios con diversas líneas celulares de cáncer con alta incidencia en México.

Pruebas de susceptibilidad Microbiana: (Kirby-Bauer).

Las bacterias se pueden clasificar según diferencias estructurales en su pared celular en Gram-negativas o Gram-positivas. Para realizar un ensayo más representativo se hicieron los ensayos en dos cepas de cada grupo, así como en dos cepas de hongos con relevancia biotecnológica y en la salud. Los resultados de los diversos compuestos puestos a prueba fueron obtenidos por comparación de diferentes concentraciones del compuesto sintetizado con diversos medicamentos de referencia: ampicilina y cloranfenicol, para las pruebas bacterianas; y Fluconazol para las pruebas micóticas.

Para dichas pruebas se empleó la técnica de fármaco difusión en disco Kirby-Bauer. Los microorganismos utilizados junto con los antibióticos control empleados en estas pruebas se enlistan en la [tabla V.1](#).

Tabla V.1. Microorganismos y antibióticos empleados en las pruebas de susceptibilidad microbiana

| Tipo de microorganismo | Nombre | Colección americana de tipos de cultivo | Antibiótico control |
|------------------------|---------------------------------|---|-------------------------|
| Bacteria Gram-negativa | <i>Escherichia coli</i> | ATCC 25922 | Ampicilina 1.0 mg/mL |
| | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | Cepa aislada * | Cloranfenicol 0.5 mg/mL |
| Bacteria Gram-positiva | <i>Bacillus subtilis</i> | ATCC 6633 | Ampicilina 1.0 mg/mL |
| | <i>Staphylococcus aureus</i> | ATCC 6538 | Cloranfenicol 0.5 mg/mL |
| Hongo | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | ATCC 9763 | Fluconazol 10 mg/mL |
| | <i>Candida albicans</i> | ATCC 90028 | Fluconazol 1.0 mg/mL |

*Cepa aislada en la Facultad de Química

Ligantes.

Los resultados obtenidos en las pruebas de susceptibilidad microbiana del Paracetamol y de los ligantes **L1-L7** no presentaron inhibición representativa a las concentraciones de **0.001, 0.01, 0.1, 1.0, 10** y **100 mg/mL** en ninguna de las cepas empleadas. Sin embargo, a una concentración de **100 mg/mL** el ligante **L1** presentó una halo de inhibición del crecimiento de la cepa **ATCC 25922 (*Escherichia coli*)** de **1.70 cm** de diámetro, obteniendo un porcentaje de inhibición del **94.44%** en comparación del halo de inhibición registrado con la ampicilina de **1.80 cm** a una concentración de **1mg/mL**.

De acuerdo a la Comité Nacional de Normas de laboratorios Clínicos (**CNNCL**) y ante los resultados anteriores, los microorganismos pueden ser clasificados como resistentes, ya que la composición de su pared celular impide la entrada y ataque de estos compuestos permitiendo su crecimiento.

Compuestos de coordinación.

De igual manera, los resultados obtenidos en las pruebas de susceptibilidad microbiana de los compuestos de coordinación muestran que los compuestos **C1** $[\text{NiCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_2]\text{H}_2\text{O}$ y **C2** $[\text{CuCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$ no presentan actividad antimicrobiana en ninguna de las cepas utilizadas a ninguna concentración de análisis. No obstante, el compuesto **C3** $[\text{ZnCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$ a una concentración de **10 mg/mL** presentó un halo de inhibición del crecimiento de la cepa **ATCC 6633 (*Bacillus subtilis*)** de **2.00 cm** diámetro el cual corresponde al **88.89%** de inhibición al ser comparado con el diámetro del medicamento control ampicilina de concentración **1 mg/mL (2.25 cm)**. Dado lo anterior, se observa que la coordinación del metálico de zinc en el compuesto **C3** $[\text{ZnCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$ potencializa la actividad bacteriana del ligante **L1** en esta cepa a una menor concentración. Sin embargo, no impide el crecimiento bacteriano en las otras cepas de análisis. De acuerdo a los registros del **CNNLC** estos microorganismos se encuentran clasificados como resistentes a estas concentraciones de fármaco administrado.

Estudios de citotoxicidad.

Las pruebas se realizaron bajo el protocolo screening primario del ensayo de sulforodamina B con una concentración de **50 μM** de los compuestos de análisis, empleando DMSO como vehículo. Se efectuaron los ensayos en las siguientes líneas celulares cancerosas. [Tabla V.2.](#)

Tabla V.2. Líneas celulares con cáncer empleadas en los ensayos de citotoxicidad.

| Clave | Línea celular con cáncer |
|--------|----------------------------------|
| U-251 | glía de sistema nervioso central |
| PC-3 | próstata |
| K-562 | leucemia |
| HCT-15 | colon |
| MCF-7 | mama |
| SKLU | pulmón |

Ligantes:

A continuación se muestran los resultados obtenidos en los ensayos de citotoxicidad:

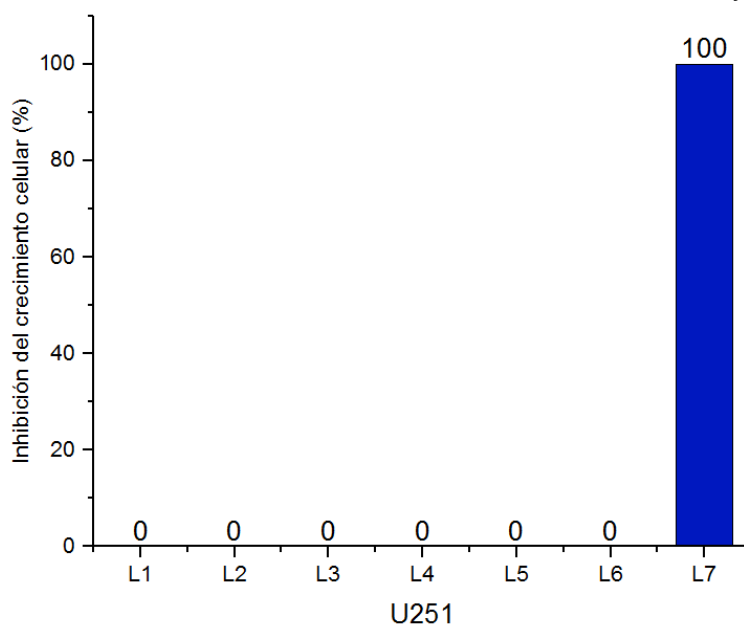


Figura V.1. Porcentaje de inhibición del crecimiento celular de células con cáncer (**U-251**) para ligantes **L1-L7**.

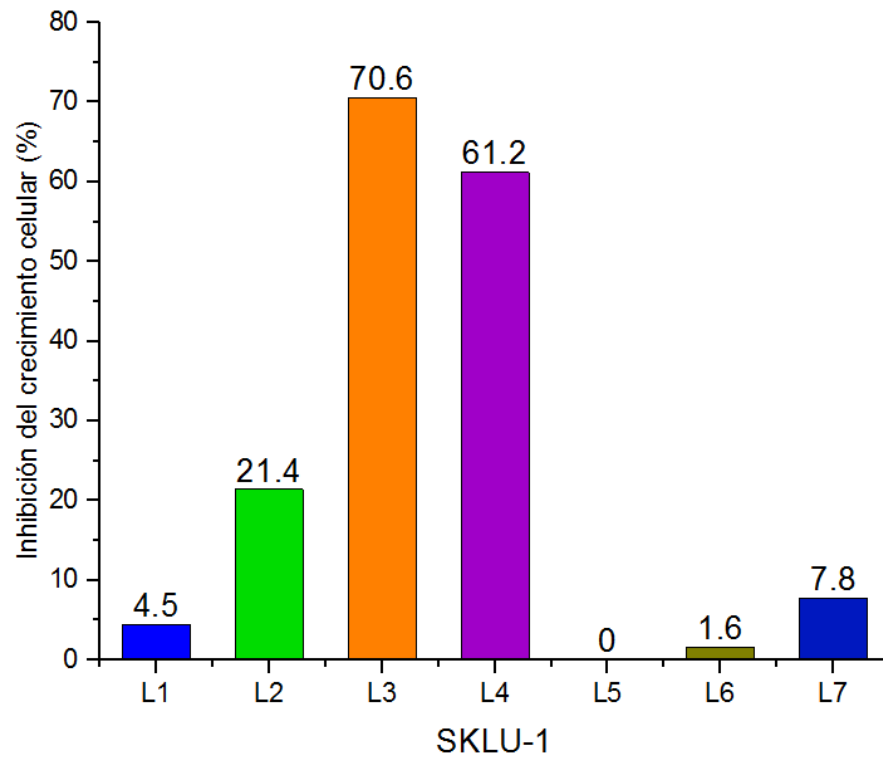


Figura V.2. Porcentaje de inhibición del crecimiento celular de células con cáncer (SKLU-1) para ligantes L1-L7.

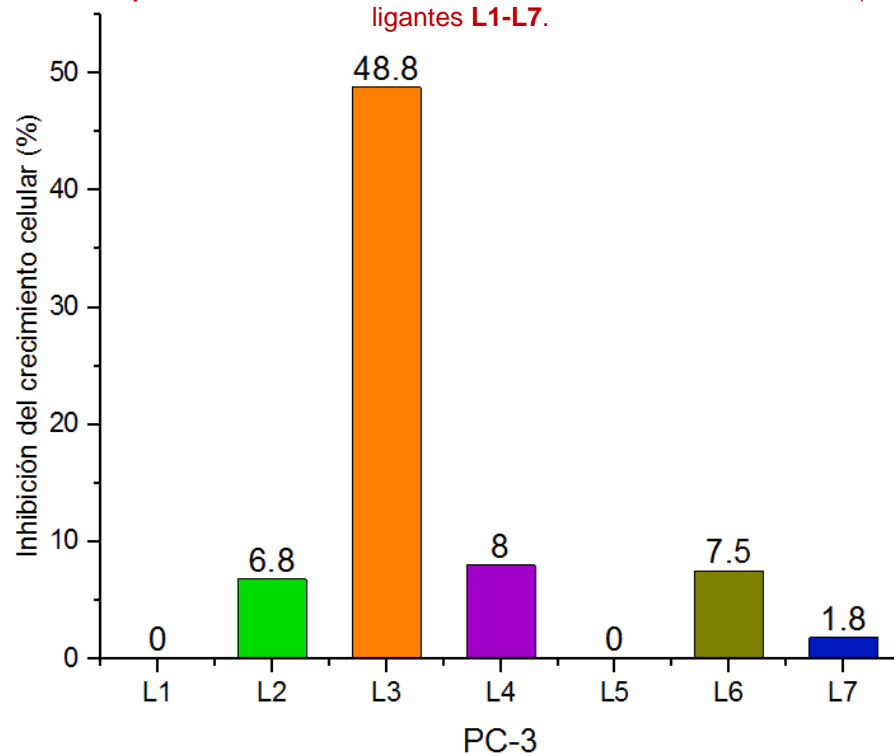


Figura V.3. Porcentaje de inhibición del crecimiento celular de células con cáncer (PC-3) para ligantes L1-L7.

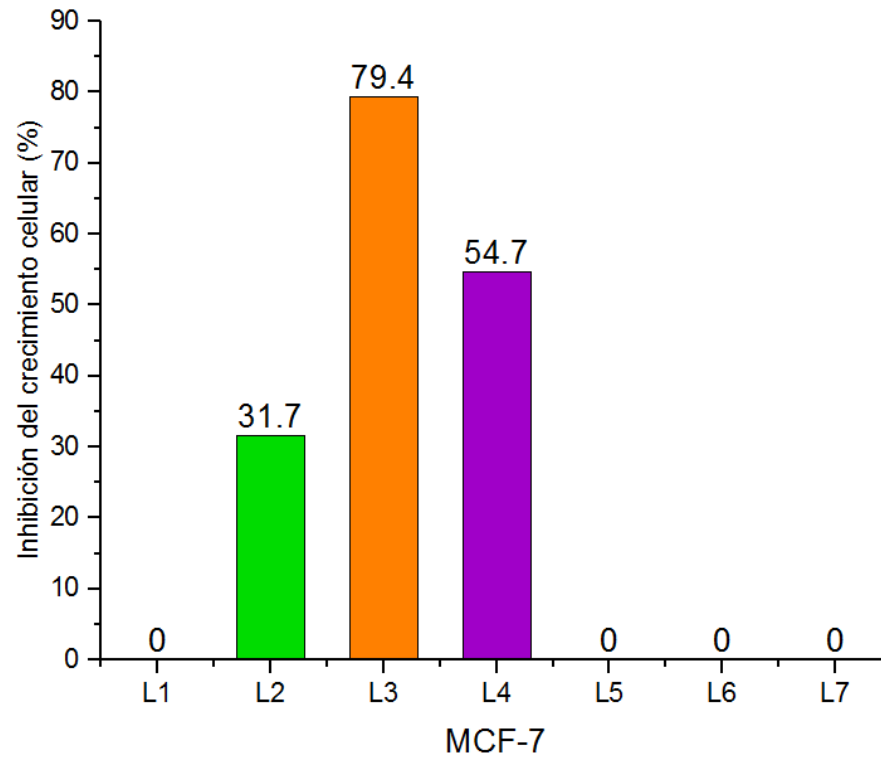


Figura V.4. Porcentaje de inhibición del crecimiento celular de células con cáncer (**MCF-7**) para ligantes **L1-L7**.

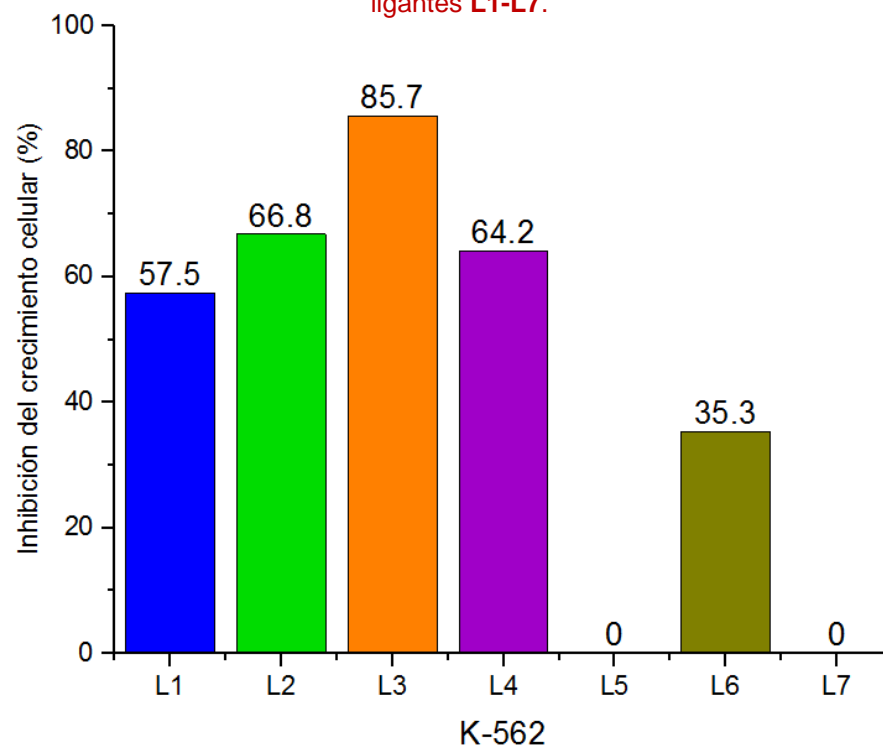


Figura V.5. Porcentaje de inhibición del crecimiento celular de células con cáncer (**K-562**) para ligantes **L1-L7**.

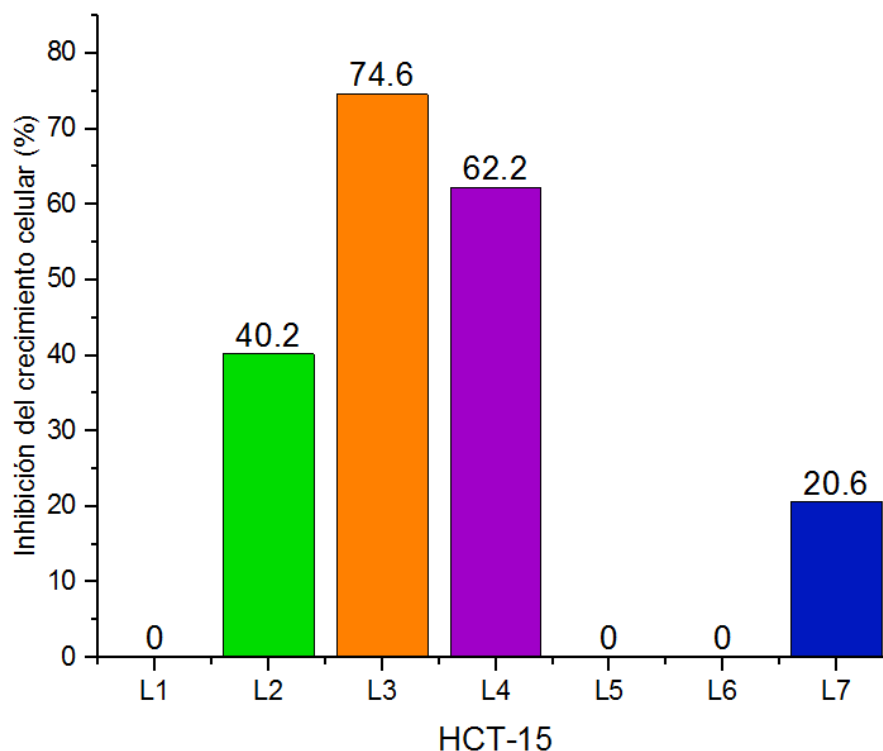


Figura V.6. Porcentaje de inhibición del crecimiento celular de células con cáncer (**HCT-15**) para ligantes **L1-L7**.

Como se observa en las figuras V.1 y V.2, la mayor actividad citotóxica de los ligantes fue observada en la línea celular **K-562**, con porcentajes de actividad mayores al **50 %** en los ligantes activos, seguida de la línea **HCT-15** con similar porcentaje de actividad, pero con menor número de ligantes activos. Por otro lado, la línea celular en donde se observa la menor actividad es la línea **U-251**, en donde a excepción del ligante **L7** con **100%** de citotoxicidad, todos los ligantes no presentaron actividad citotóxica.

Por otro parte, la serie no simétrica **L1-L4** presentó mayor actividad citotóxica en las líneas celulares con cáncer que los ligantes simétricos **L5-L7**. En donde los ligantes **L3** y **L4** presentaron porcentajes mayores al **50 %**. Por un lado, el ligante **L3** obtuvo porcentajes mayores al **70%** en la mayoría de las líneas de estudio, con un **85.7 %** de citotoxicidad en la línea **K-562**, mientras que su menor actividad se registró en **U-251**. Por otro lado, el ligante **L4** presentó porcentajes alrededor del **60%**, con la mayor inhibición del crecimiento en la línea **K-562** y un porcentaje del **0 %** en **U-251**.

Cabe mencionar que el ligante **L7** fue el único ligante con citotoxicidad en la línea **U-251** con un porcentaje del **100 %**, mientras que el ligante **L5** no fue citotóxico en ninguna de las líneas celulares de análisis.

Compuestos de coordinación

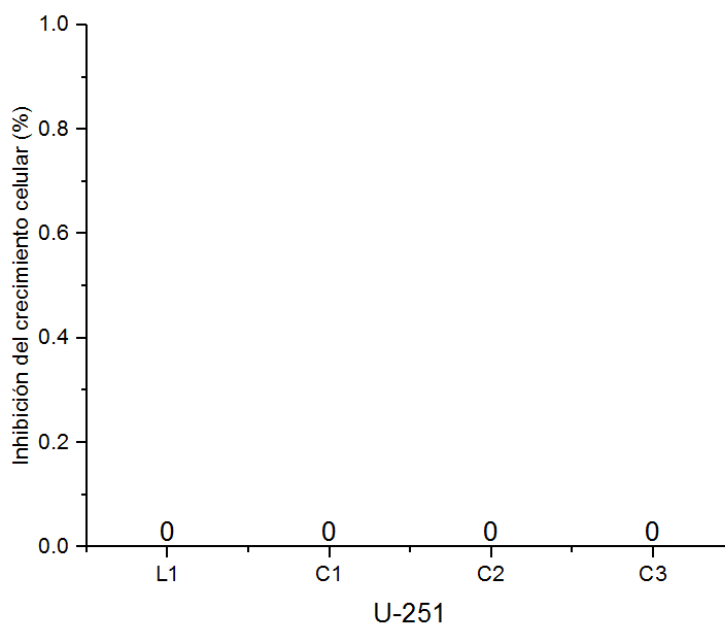


Figura V.7. Porcentaje de inhibición del crecimiento celular de células con cáncer (**U-251**) para el ligante **L1** y complejos **C1-C3**.

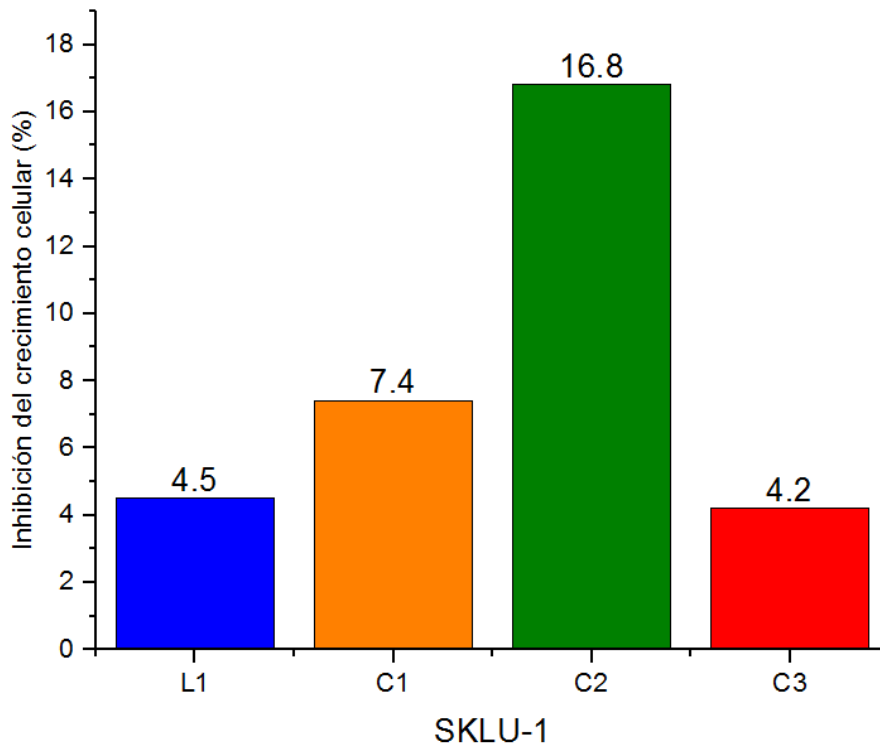


Figura V.8. Porcentaje de inhibición del crecimiento celular de células con cáncer (**SKLU-1**) para el ligante **L1** y complejos **C1-C3**.

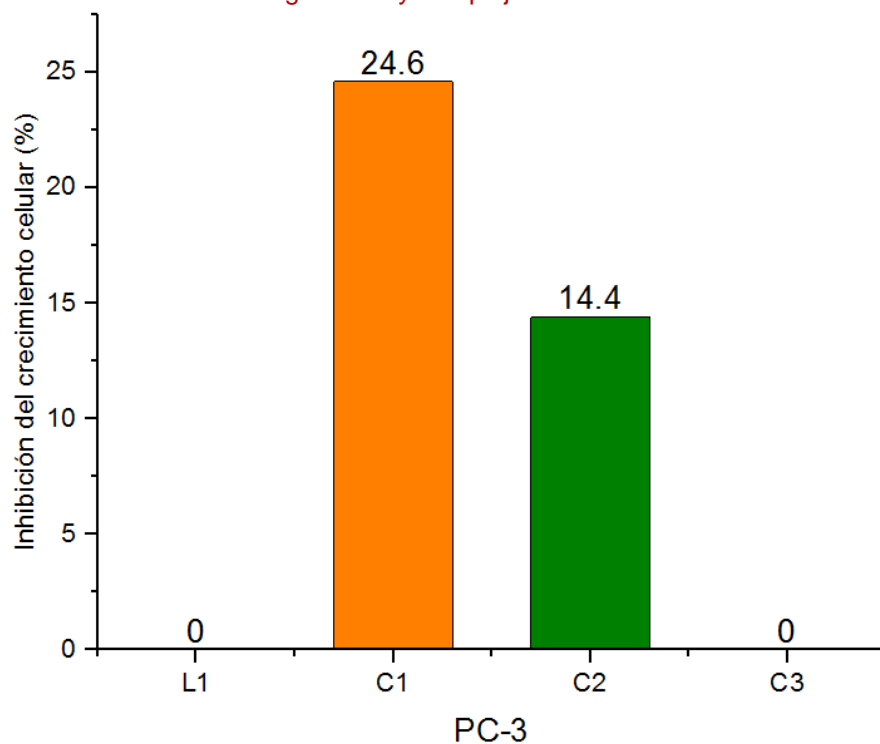


Figura V.9. Porcentaje de inhibición del crecimiento celular de células con cáncer (**PC-3**) para el ligante **L1** y complejos **C1-C3**.

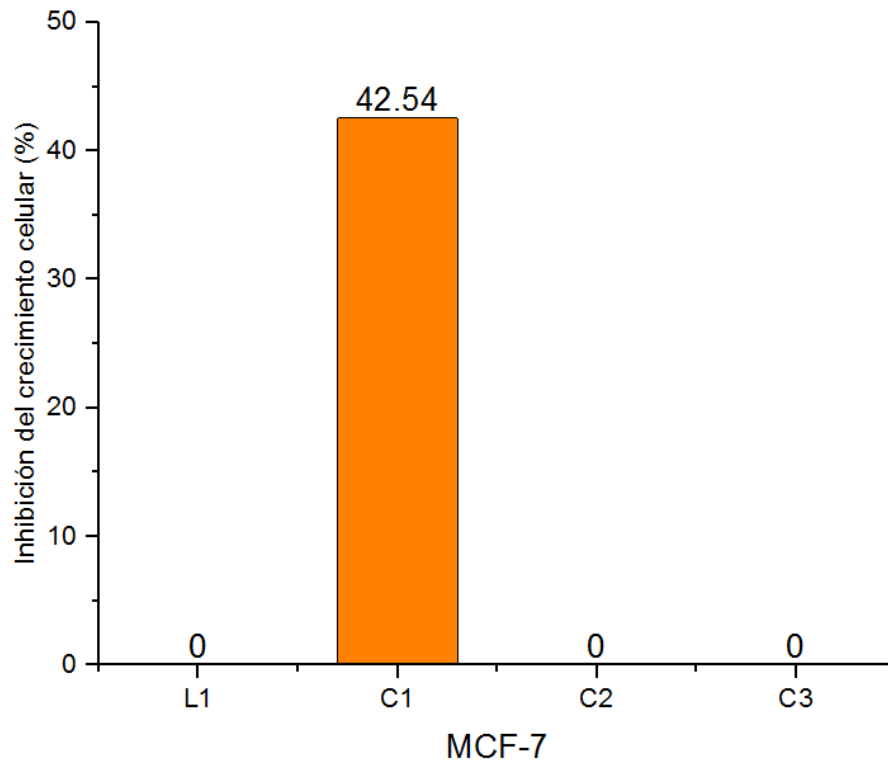


Figura V.10. Porcentaje de inhibición del crecimiento celular de células con cáncer (**MCF-7**) para el ligante **L1** y complejos **C1-C3**.

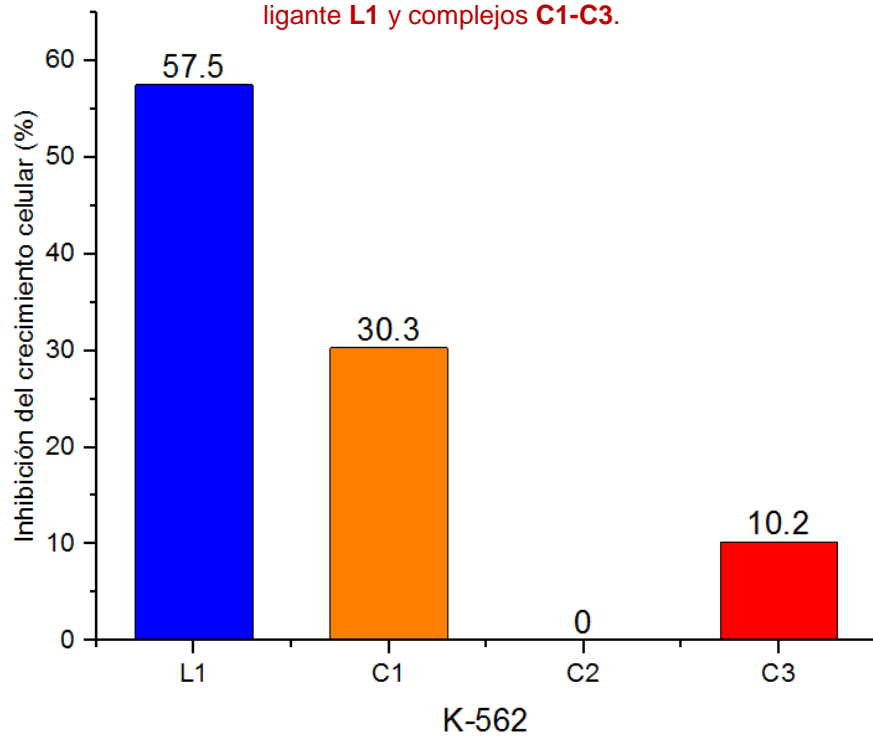


Figura V.11. Porcentaje de inhibición del crecimiento celular de células con cáncer (**K-562**) para el ligante **L1** y complejos **C1-C3**.

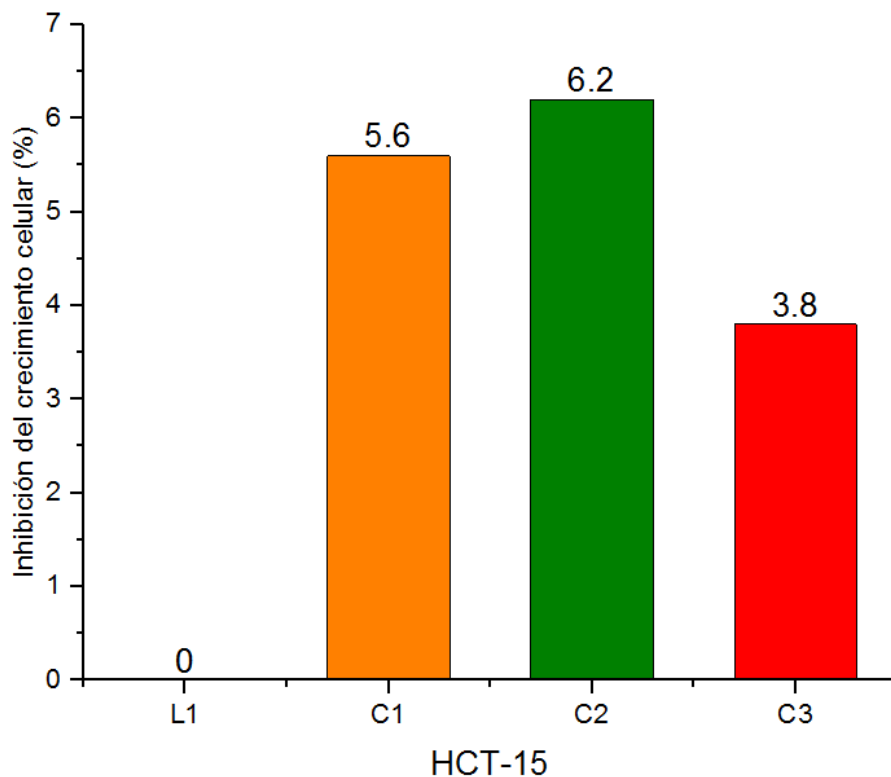


Figura V.12. Porcentaje de inhibición del crecimiento celular de células con cáncer (**HCT-15**) para el ligante **L1** y complejos **C1-C3**.

Como es apreciable en las figuras V.7-V.12, la mayor inhibición celular fue registrada en la línea celular **MCF-7** con el compuesto **C1** $[\text{NiCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_2]\text{H}_2\text{O}$ de centro metálico de níquel, con un porcentaje del **42.54 %**, mientras que la menor actividad en **U-251**, con porcentaje del **0 %** en todos los compuestos.

Así mismo, el compuesto con mayor inhibición en el crecimiento celular de las líneas celulares de estudio fue el compuesto **C1** $[\text{NiCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_2]\text{H}_2\text{O}$ en donde para la mayoría de los casos presentó la mayor actividad al ser comparado con los complejos **C2** $[\text{CuCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$ y **C3** $[\text{ZnCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$.

Como se observa la coordinación del centro metálico en el ligante **L1** potencializa la inhibición celular en las líneas celulares, observándose un aumento en los porcentajes de citotoxicidad, con excepción de la línea **K-562**, en donde el porcentaje de inhibición del ligante **L1** es mayor a la de los complejos y en **U-251** con actividad citotóxica nula. Por otro lado, el alza de los porcentajes de inhibición celular no es mayor al **50%**.

CONCLUSIONES :

- ✓ Se llevó a cabo la síntesis de una serie de ligantes de derivados de Paracetamol mediante la sustitución nucleofílica bimolecular con halogenuros de bencilo de fácil sustitución y sus correspondientes compuestos de coordinación.
- ✓ Con base en las diversas técnicas de análisis espectroscópico y análisis elemental se confirmó la obtención de los diferentes ligantes derivados del Paracetamol. Adicionalmente, se caracterizaron los compuestos de coordinación de uno de los ligantes mediante su comparación con el ligante de procedencia.
- ✓ Se evaluó la actividad microbiana de los ligantes sintetizados encontrando solamente la cepa ATCC 25922 (*Escherichia Coli*) susceptible al ligante L1 a una concentración de 100 mg/mL. Por otro lado, la cepa ATCC 6633 (*Bacillus subtilis*), fue susceptible al compuesto de coordinación de zinc C3 $[ZnCl_2(C_{14}H_{14}N_2O_2)]H_2O$ a concentración de 10 mg/mL.
- ✓ Se evaluó la actividad citotóxica de la serie de compuestos derivados de Paracetamol y sus correspondientes complejos con diversas líneas celulares de cáncer con alta incidencia en México, observando que los ligantes L3 y L4 presentaron la mayor actividad citotóxica. Por otro lado, la línea celular con mayor porcentaje de inhibición fue K-562 de células con leucemia.

Adicionalmente, se observó que la presencia del centro metálico dota de mayor poder citotóxico al ligante L1 en la mayoría de las líneas estudiadas.

- ✓ Se realizó un estudio preliminar de óxido reducción de esta serie de compuestos derivados de Paracetamol y sus correspondientes complejos, observando un comportamiento similar en el ensayo de la reducción del radical DPPH y el estudio voltamperométrico en disolución. Obteniendo compuestos en disolución capaces de no intervenir como agentes antioxidantes de alta relevancia en el organismo.

PERSPECTIVAS FUTURAS.

La coordinación de la serie completa de ligantes sintetizados con los metales Ni(II), Cu(II) y Zn(II), dotará de información relevante de la actividad biológica y redox de este tipo de compuestos, extendiendo este estudio en la modificación de la molécula del Paracetamol.

Dados los resultados observados de los ligantes y los compuestos de coordinación, la evaluación del porcentaje i_{50} en las líneas celulares estudiadas, informará del posible empleo de estos compuestos como potenciales medicamentos en el tratamiento del cáncer, principalmente en el cáncer hematológico, en donde fue notablemente mayor el porcentaje de inhibición celular.

Aunado a lo anterior, como parte de la investigación que se realiza en el laboratorio, la oportuna coordinación de los ligantes sintetizados con metales del grupo 10 extenderá los resultados discutidos en este trabajo de investigación. Por una parte, en la evaluación biológica y por otra, en la química de la catálisis.

« Success is always a matter of perseverance ».

Henry Ford.

El éxito es siempre una cuestión de perseverancia.

EXPERIMENTAL:

A continuación se describe la sección experimental de la síntesis, caracterización, evaluación oxido-reducción y evaluación biológica que exhibieron los compuestos sintetizados. Todos los reactivos y disolventes fueron empleados sin algún tratamiento posterior a su adquisición. Los disolventes utilizados fueron grado reactivo, y los equipos e instrumentación se utilizaron bajo el uso básico de los mismos. Como se describe a continuación:

Síntesis y Caracterización:

Reactivos, disolventes e instrumentación:

Los reactivos tales como halogenuros de bencilo, Paracetamol, carbonato de potasio, cloruro de níquel hexahidratado, cloruro de cobre dihidratado, cloruro de zinc anhidro, fueron obtenidos de Sigma Aldrich. Se emplearon cromatoplasmas de gel de sílice 60 Macherey-Nagel y yodo molecular como revelador para el seguimiento de reacción. Se empleó Sulfanilamida, como estándar de verificación, marca Thermo Scientific BN 217826 para el análisis elemental (**AE**) y bromuro de potasio Sigma Aldrich para las pastillas en la espectroscopia de infrarrojo (**IR**).

Se utilizaron los disolventes: Acetona (**L1-L2**) y acetonitrilo (**L3-L7**) para la síntesis de los ligantes y diclorometano para los compuestos de coordinación (**C1-C3**); se emplearon acetonitrilo, acetona, hexano y agua destilada para la purificación de los mismos. Asimismo se emplearon: agua destilada, metanol, etanol, isopropanol, hexano, cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, acetona, acetonitrilo y DMSO **para las pruebas de solubilidad**. Por otro lado, los experimentos de espectrometría de masas (**EM**) se realizaron con el vehículo DMSO y finalmente para los experimentos de resonancia magnética nuclear (**RMN**) se empleó DMSO- d_6 como medio de disolución.

Se utilizó una balanza analítica marca OHAUS modelo EXPLORER PRO con precisión 0.0001 g, lámpara de UV sin marca, papel filtro Whatman 90mm 1002090 y rotavapor BÜCHI R-144 con un baño de agua BÜCHI B480 para la síntesis química. La determinación del **punto de fusión** se realizó en tubos capilares en el equipo thermo analysis con la rampa de temperatura de 1 °C/min; BRUKER AVANCE III 300 para **RMN** apoyándose del software MestreNova6 para la resolución de los espectros ; JEOL AccuTOF JMS T100LC con un detector ion sense (**DART**) y Bruker Daltonics esquire6000 (**ESI**) para la **espectroscopia de masas**; BRUKER Alpha-p ATR para la **espectroscopia infrarroja**; Analizador elemental marca Thermo Scientific, modelo Flash 2000 con temperatura en el horno de 900 °C y microbalanza marca Mettler Toledo, modelo X6 para el **análisis elemental**; y VARIAN CARY UV-VIS-NIR Spectrophotometer para **espectroscopia UV-VIS-NIR**.

Síntesis.

Ligantes.

El procedimiento general para la obtención de los derivados del Paracetamol ocurrió a través de una reacción de **síntesis de éteres de Williamson** ^[68] mediante las proporciones molares de la [tabla VI.1](#).

Tabla VI.1. Equivalentes molares para la obtención de ligantes (L1-L7).

| Ligantes: serie | Paracetamol | Halogenuro de bencilo | K ₂ CO ₃ |
|----------------------|----------------|-----------------------|--------------------------------|
| No simétrica (L1-L4) | 1 equivalente | 1 equivalente | 1/2 equivalente |
| simétrica (L5-L6) | 2 equivalentes | 1 equivalente | 1 equivalente |
| tetrasustituido (L7) | 4 equivalentes | 1 equivalente | 4 equivalentes |

En un matraz de **100 mL** se coloca **1 gramo** de Paracetamol (**6.61 mmol**) junto con **0.4618 gramos** de bicarbonato de potasio K₂CO₃ (**3.3 mmol**) disueltos en **15 mL** de acetona (L1-L2) o acetonitrilo (**L3-L7**), se calientan en una canastilla con agitación magnética y reflujo durante 30 minutos. Por otro lado, se disuelven los equivalentes molares correspondientes al halogenuro de bencilo (serie no simétrica, **L1-L4: 6.62 mmol**; serie simétrica, **L5-L6: 3.31 mmol**; tetrasustituido **L7: 1.65 mmol**) en **5 mL** del disolvente de síntesis. Transcurrido el tiempo de activación del Paracetamol, se adiciona por goteo el halogenuro de bencilo correspondiente. La mezcla de reacción resultante se mantiene bajo agitación magnética y reflujo durante **24 h**. El seguimiento de la reacción se sigue por cromatografía en capa fina, empleando como eluyente una mezcla acetato de **etilo/hexano 1:1**. Los productos obtenidos se dejan enfriar a temperatura ambiente durante 5 min para su posterior enfriamiento en baño de hielo durante 15 min.

La purificación de los compuestos se realiza por filtración al vacío, lavando con **10 mL** de agua destilada y **5 mL** de acetona o acetonitrilo para su posterior secado con 5 mL de hexano frío. Los productos son finalmente disueltos en **10 mL** del sistema de disolución elegido para su cristalización, obteniendo cristales en forma de aguja después de unos días, estos aptos para su estudio por difracción de rayos X de cristal único.

Ligante L1. (C₁₄H₁₄N₂O₂).

Se pesó **1 g** de N-(4-hidroxifenil)acetamida (**6.62 mmol**), **0.4618 g** de bicarbonato de potasio K₂CO₃ (**3.31 mmol**) y **1.7074 g** de Bromometilpiridina (**6.62 mmol**) en **15 mL** de acetona. Obteniendo un medio de reacción color café al culminar las **24 horas**, al filtrar se obtuvo un sólido blanquecino (base inorgánica) y un filtrado color café (**L1**, y materias primas), el sólido se lavó con acetona y el filtrado se sometió a sequedad, obteniendo un aceite café-anaranjado, al cual se le adicionó agua destilada y se filtró el precipitado naranja obtenido, lavándolo posteriormente con acetonitrilo y finalmente secando con hexano frío. El producto sólido amarillo se disolvió en acetona caliente obteniendo cristales en forma de agujas adecuados para difracción de rayos X de cristal único.

Ligante L2. (C₁₅H₁₅NO₂).

Se pesó **1 g** de N-(4-hidroxifenil)acetamida (**6.62 mmol**), **0.4618 g** de bicarbonato de potasio K₂CO₃ (**3.31 mmol**) y **1.1545 g** de Bromuro de bencilo líquido (**6.62 mmol**) en **15 mL** de acetona. Obteniendo un medio de reacción color beige oscuro al culminar las 24 horas, al filtrar se obtuvo un sólido blanquecino (base inorgánica)

y un filtrado traslucido (**L2**, y materias primas), el sólido se lavó con acetona y el filtrado se sometió a sequedad, obteniendo un sólido beige, al cual se le adicionó agua destilada y se filtró el precipitado beige obtenido, lavándolo posteriormente con acetonitrilo y finalmente secando con hexano frío. El producto sólido se disolvió en acetona caliente obteniendo cristales en forma de agujas adecuados para difracción de rayos X de cristal único.

Ligante L3. (C₁₅H₁₄NO₂Br).

Se pesó **1 g** de N-(4-hidroxifenil)acetamida (**6.62 mmol**), **0.4618 g** de bicarbonato de potasio K₂CO₃ (**3.31 mmol**) y **1.6534 g** de Bromuro de 2-Bromobencilo líquido (**6.62 mmol**) en **15 mL** de acetonitrilo. Obteniendo un medio de reacción de color beige oscuro al culminar las 24 horas que, al enfriarse precipitó; al filtrar se obtuvo un sólido blanquecino (base inorgánica y **L3**) y un filtrado traslucido (materias primas), el sólido se lavó con agua destilada y con acetonitrilo secando posteriormente con hexano frío. El producto sólido se disolvió en acetonitrilo caliente obteniendo cristales en forma de agujas adecuados para difracción de rayos X de cristal único.

Ligante L4. (C₁₅H₁₄NO₂I).

Se pesó **1 g** de N-(4-hidroxifenil)acetamida (**6.62 mmol**), **0.4618 g** de bicarbonato de potasio K₂CO₃ (**3.31 mmol**) y **2.0251 g** de Yoduro de 2-Bromobencilo (**6.62 mmol**) en **15 mL** de acetonitrilo. Obteniendo un medio de reacción de color beige claro al culminar las 24 horas, que al enfriarse precipitó; al filtrar se obtuvo un sólido blanquecino (base inorgánica y **L4**) y un filtrado traslucido (materias primas), el

sólido se lavó con agua destilada y con acetonitrilo secando posteriormente con hexano frío. El producto sólido se disolvió en acetonitrilo caliente obteniendo cristales en forma de agujas adecuados para difracción de rayos X de cristal único.

Ligante L5. (C₂₃H₂₃N₃O₄).

Se pesó **1 g** de N-(4-hidroxifenil)acetamida (**6.62 mmol**), **0.4618 g** de bicarbonato de potasio K₂CO₃ (**3.31 mmol**) y **0.5884 g** de 2,6-bis(clorometil)piridina (**6.62 mmol**) en **15 mL** de acetonitrilo. Obteniendo un medio de reacción de color beige oscuro al culminar las 24 horas; al filtrar se obtuvo un sólido blanquecino (base inorgánica y **L5**) y un filtrado traslucido (materias primas), el sólido se lavó con agua destilada y con acetonitrilo secando posteriormente con hexano frío. El producto sólido se disolvió en acetonitrilo caliente cristalizando en forma de agujas muy finas.

Ligante L6. (C₂₄H₂₄N₂O₄).

Se pesó **1 g** de N-(4-hidroxifenil)acetamida (**6.62 mmol**), **0.4618 g** de bicarbonato de potasio K₂CO₃ (**3.31 mmol**) y **0.9001 g** de α,α'-dibromo-m-xileno (**6.62 mmol**) en **15 mL** de acetonitrilo. Obteniendo un medio de reacción de color beige claro al culminar las 24 horas; al filtrar se obtuvo un sólido blanquecino (base inorgánica y **L6**) y un filtrado traslucido (materias primas), el sólido se lavó con agua destilada y con acetonitrilo secando posteriormente con hexano frío. El producto sólido se disolvió en acetonitrilo caliente obteniendo cristales en forma de agujas muy finos. Se obtuvieron cristales adecuados para difracción de rayos X de cristal único con el sistema de DMSO/MeOH 1:1.

Ligante L7. (C₄₂H₄₂N₄O₈).

Se pesó **1 g** de N-(4-hidroxifenil)acetamida (**6.62 mmol**), **0.4618 g** de bicarbonato de potasio K₂CO₃ (**3.31 mmol**) y **0.7831 g** de 1,2,4,5 tetrakis(bromometil)benceno (**6.62 mmol**) en **15 mL** de acetonitrilo. Obteniendo un medio de reacción de color beige claro al culminar las 24 horas; al filtrar se obtuvo un sólido blanquecino (base inorgánica y **L6**) y un filtrado traslucido (materias primas), el sólido se lavó con agua destilada y con acetonitrilo secando posteriormente con hexano frío. No se logró cristalizar este compuesto debido a que sólo es soluble en DMSO.

Complejos de coordinación.

En un vaso de precipitados de **50 mL** se disuelve **1 g** del ligante **L1 (4.13 mmol)** en la mínima cantidad de **diclorometano (10 mL)** aproximadamente) mientras que a parte, en un matraz Erlenmeyer bajo agitación magnética y temperatura ambiente se coloca la cantidad equivalente de la sal metálica correspondiente (**4.13 mmol**), en el mismo disolvente (**5 mL**). Transcurrido este tiempo y en constante agitación, se adiciona por goteo la disolución de Ligante **L1** a la materia prima metálica correspondiente. La mezcla de reacción resultante se mantiene bajo agitación magnética a temperatura ambiente durante 4 h. El seguimiento de la reacción se sigue por cromatografía en capa fina, empleando como eluyente una mezcla acetato de **etilo/hexano 1:1**, y por cambios en la coloración de la misma. Los productos obtenidos se dejan reposar a temperatura ambiente durante 15 min. La purificación de los compuestos se realiza por filtración al vacío, lavando con **10 mL** de diclorometano y **5 mL** de agua destilada, secando con **5 mL** de hexano frío.

Compuesto C1 [NiCl₂(C₁₄H₁₄N₂O₂)(H₂O)₂]H₂O.****

Se pesó 1 g del ligante L1 (4.13 mmol), 0.9811 g cloruro de níquel hexahidratado (4.13 mmol) en 15 mL de diclorometano. Obteniéndose al término de 4 horas, una mezcla de reacción de color amarilla. Después del filtrado al vacío, el lavado con diclorometano y agua destilada así como su posterior secado con hexano, se obtuvo un precipitado color verde-amarillo soluble en DMSO.

Compuesto C2 [CuCl₂(C₁₄H₁₄N₂O₂)]H₂O.****

Se pesó 1 g del ligante L1 (4.13 mmol), 0.7037 g cloruro de cobre dihidratado (4.13 mmol) en 15 mL de diclorometano. Obteniéndose al término de 4 horas, una mezcla de reacción verde olivo. Después del filtrado al vacío, el lavado con diclorometano y agua destilada así como su posterior secado con hexano, se obtuvo un precipitado color verde bandera soluble en DMSO.

Compuesto C3 [ZnCl₂(C₁₄H₁₄N₂O₂)]H₂O.****

Se pesó 1 g del ligante L1 (4.13 mmol), 0.5626 g cloruro de zinc anhidro (4.13 mmol) en 15 mL de diclorometano. Obteniéndose al término de 4 horas, una mezcla de reacción de color blanquecina. Después del filtrado al vacío, el lavado con diclorometano y agua destilada así como su posterior secado con hexano, se obtuvo un precipitado color beige soluble en DMSO.

Caracterización.

Paracetamol. (C₈H₉NO₂).

Sólido blanco cristalino. **Punto de fusión:** 167.5 °C. **RMN ¹H:** (DMSO-d₆/TMS/75.42MHz), δ : 1.98(s,3H), 9.62(s,1H), 7.33(d,2H, J=8.82[3]Hz), 6.67(d,2H, J=8.88[3]Hz), 9.11(s,1H). **RMN ¹³C{¹H}** (DMSO-d₆/TMS/75.42MHz), δ : 23.70, 168.48, 131.01, 114.97, 153.10. **RMN HSQC.** (DMSO-d₆/TMS/300MHz) δ : (1.98, 23.71); (7.37, 120.94); 6.70, 115.10). **IR** (pastillas de KBr) cm⁻¹: ν_{OH} :3500-3000(a), ν_{NH} :3321.39(d); $\nu_{C=O}$ (amida I):1649.99(f); **m/z (DART-MS):** 152.06 [M+1]⁺. **AE:**%C:63.38, %N:9.25, %H:6.05. **Solubilidad:** metanol, etanol, isopropanol, cloroformo, diclorometano, 1, 2 dicloroetano, acetona, acetonitrilo, DMSO, Aceite mineral.

Ligante L1. (C₁₄H₁₄N₂O₂).

Sólido amarillo cristalino. **Rendimiento:** 84 %. **Punto de fusión:** 153.4 °C. **RMN ¹H:** (DMSO-d₆/TMS/300MHz), δ : 2.00(s,3H), 9.80(s,1H), 7.48(m,3H), 6.96(d,2H,J=4.9[3]Hz), 5.13(s,2H), 7.82(td,1H,J=7.71[3],7.69[3],1.77[4]Hz), 7.33(td,1H,J=4.5[3],3.0[3]Hz), 8.56(dd,1H,J=2.8[3], 2.0[3] Hz). **RMN ¹³C{¹H}** (DMSO-d₆/TMS/75.42MHz), δ : 23.82, 167.77, 132.92, 120.54, 114.75, 156.86, 70.42, 153.84, 121.59, 136.94, 122.90, 149.08. **RMN HSQC.** (DMSO-d₆/TMS/300MHz) δ : (2.01,23.40); (7.49,120.40); (6.96,144.57); (5.14,70.11); (7.51, 121.48); (7.83,136.84); (734,122.72); (8.58,148.92). **IR** (pastillas de KBr) $\nu =$ cm⁻¹: ν_{NH} :3299.93(d); $\nu_{Csp^3-H(CH_2)}$:2840.51(d),2811.33(d); $\nu_{C=O}$ (amida I):1659.35(f); $\delta^s_{Csp^3-H(CH_2)}$: 1460.80(m) $\delta^{C&t}_{Csp^3-H(CH_2)}$:1277.71(d); $\nu^s_{CO(O-CH_2)}$; 1044.18(f). **m/z (DART-MS):**

243 [M+1]⁺. **AE:**%C:69.11, %N:11.45, %H:5.74. **Solubilidad:** metanol, etanol, isopropanol, cloroformo, diclorometano, 1, 2 dicloroetano, acetona, DMSO y aceite mineral. **DRX:** acetona.

Ligante L2. (C₁₅H₁₅NO₂).

Sólido beige cristalino. **Rendimiento:** 75 %. **Punto de fusión:** 126.5 °C. **RMN ¹H:** (DMSO-d₆/TMS/300MHz), δ: 2.01(s,3H), 9.77(s,1H), 7.48(d,2H,J=9.01[3]), 6.94(d,2H, J=9.02[3]Hz), 5.05(s,2H), 7.38(m,5H). **RMN ¹³C{¹H}** (DMSO-d₆/TMS/75.42MHz), δ: 23.75, 167.68, 132.73, 120.47, 114.75, 154.05, 69.34, 137.18, 127.59, 128.33, 127.70. **RMN HSQC.** (DMSO-d₆/TMS/300MHz)δ: (2.00, 23.69); (7.49, 120.65); (6.95, 114.87); (5.05, 69.34); (7.43, 127.86); (7.38, 128.54); (7.33, 127.96). **IR** (pastillas de KBr) V= cm⁻¹: ν_{NH}:3279.04(d); ν_{Csp³-H(CH₂)}:2851.30(d),2814.53(d); ν_{C=O(amida I)}:1654.02(f); δ^s_{Csp³-H(CH₂)}: 1469.03(m) δ^{c&t}_{Csp³-H(CH₂)}:1290.54(d); ν^s_{CO(O-CH₂)}: 1022.50(f). **m/z (DART-MS):** 242.10 [M+1]⁺. **AE:**%C:73.08, %N:5.70, %H:6.06. **Solubilidad:** metanol, etanol, isopropanol, cloroformo, diclorometano, 1, 2 dicloroetano, acetona, DMSO y aceite mineral. **DRX:** acetona.

Ligante L3. (C₁₅H₁₄NO₂Br).

Sólido beige cristalino. **Rendimiento:** 79 %. **Punto de fusión:** 137.3 °C. **RMN ¹H:** (DMSO-d₆/TMS/300MHz), δ: 2.01(s,3H), 9.81(s,1H), 7.50(d,2H, J=9.10[3]Hz), 6.96(d,2H, J=9.09[3]Hz), 5.07(s,2H), 7.57(dd,1H,J=7.60[3],1.73[4]Hz), 7.42(td,1H,J=7.54[3], 7.49[3], 1.27[4]Hz), 7.30(td,1H,J=7.68[3], 7.60[3], 1.80[4]Hz).

7.67(td,1H,J=7.92[3], 1.21[4]Hz). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (DMSO- d_6 /TMS/75.42MHz), δ : 23.72, 168.79, 133.75, 121.18, 115.36, 154.74, 68.48, 136.77, 130.89,128.57, 130.75, 133.33, 123.41. **RMN HSQC.** (DMSO- d_6 /TMS/300MHz) δ : (2.00, 23.70), (7.50, 120.71); (6.95, 114.88); (5.07, 69.21); (7.56, 130.32); (7.42, 128.04); (7.30, 130.17); (7.68, 132.62). **IR** (pastillas de KBr) $V = \text{cm}^{-1}$: ν_{NH} :3281.53(d), 3252.28(d); $\nu_{\text{Csp}^3\text{-H(CH}_2\text{)}}$:2847.810(d),2807.92(d); $\nu_{\text{C=O(amida I)}}$:1654.46(f); $\delta^{\text{s}}_{\text{Csp}^3\text{-H(CH}_2\text{)}}$: 1467.96(m) $\delta^{\text{c\&t}}_{\text{Csp}^3\text{-H(CH}_2\text{)}}$:1301.86(d); $\nu^{\text{s}}_{\text{CO(O-CH}_2\text{)}}$; 1010.17(f). ν_{CX} : 757.44(f). **m/z (DART-MS)**: 320.00 $[\text{M}]^+$. **AE**:%C:56.71, %N:4.30, %H:4.51. **Solubilidad**: metanol, etanol, cloroformo, diclorometano, 1, 2 dicloroetano, acetona, acetonitrilo caliente, DMSO y aceite mineral. **DRX**: acetonitrilo.

Ligante L4. ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_2$).

Sólido beige cristalino. **Rendimiento**: 82 %. **Punto de fusión**: 145.5 °C. **RMN ^1H** : (DMSO- d_6 /TMS/300MHz), δ : 2.01(s,3H), 9.82(s,1H), 7.50(d,2H,J=6.78[3]Hz), 6.95(d,2H, J=9.05[3]Hz), 4.99(s,2H), 7.57(d,1H,J=1.64[3]Hz), 7.42(td,1H,J=7.55[3], 7.49[3], 1.08[4]Hz), 7.11(td,1H,J=7.63[3], 7.60[3], 1.72[4]Hz), 7.91(dd,1H, J=7.85[3],0.96[4]Hz). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (DMSO- d_6 /TMS/75.42MHz), δ : 23.82, 167.76, 133.00, 120.55, 114.76, 153.90, 73.46, 138.99, 129.72, 128.44, 130.08, 139.13, 99.07. **RMN HSQC.** (DMSO- d_6 /TMS/300MHz) δ : (2.01, 23.39); (7.51, 120.44); (6.97, 114.57); (5.00, 73.08); (7.53, 129.57); (7.44, 128.33);; (7.13, 129.89); (7.92, 138.88). **IR** (pastillas de KBr) $V = \text{cm}^{-1}$: ν_{NH} :3290.22(d); $\nu_{\text{Csp}^3\text{-H(CH}_2\text{)}}$:2841.05(d),2770.61(d); $\nu_{\text{C=O(amida I)}}$:1656.20(f); $\delta^{\text{s}}_{\text{Csp}^3\text{-H(CH}_2\text{)}}$: 1464.75(m) $\delta^{\text{c\&t}}_{\text{Csp}^3\text{-H(CH}_2\text{)}}$:1301.50(d); $\nu^{\text{s}}_{\text{CO(O-CH}_2\text{)}}$; 1011.71(f). ν_{CX} : 744.20(f). **m/z (ESI-MS)**: 406.00 $[\text{M}+31]^+$. **AE**:%C:48.95, %N:3.93,

%H:3.76. **Solubilidad:** metanol, etanol, cloroformo, diclorometano, 1, 2 dicloroetano, acetona, acetonitrilo caliente y DMSO. **DRX:** acetonitrilo.

Ligante L5. (C₂₃H₂₃N₃O₄).

Sólido blanco cristalino. **Rendimiento:** 71 %. **Punto de fusión:** 229.6 °C. **RMN ¹H:** (DMSO-d₆/TMS/300MHz), **δ:** 2.01(s,6H), 9.82(s,2H), 7.49(d,4H, 4.90[3]Hz), 6.97(d,4H, J=9.09[3]Hz), 5.14(s,4H), 7.45(d,2H,J=7.82[3]Hz), 7.86(t,1H,J=7.75[3], 7.75[3]Hz). **RMN ¹³C{¹H}** (DMSO-d₆/TMS/75.42MHz), **δ:** 23.83, 167.79, 132.97, 120.62, 114.76, 156.51, 70.32, 153.83, 120.55, 137.82. **RMN HSQC.** (DMSO-d₆/TMS/300MHz) **δ:** (2.00, 23.69); (7.56, 120.77); (6.97, 114.86); (5.14, 70.27); (7.48, 120.73); (7.86, 137.95). **IR** (pastillas de KBr) $\nu = \text{cm}^{-1}$: ν_{NH} :3300.63(d), 3252.03(d); $\nu_{\text{Csp}^3\text{-H(CH}_2\text{)}}$:2846.05(d),2809.58(d); $\nu_{\text{C=O(amida I)}}$:1645.50(f); $\delta^{\text{s}}_{\text{Csp}^3\text{-H(CH}_2\text{)}}$: 161468.94 (m) $\delta^{\text{c\&t}}_{\text{Csp}^3\text{-H(CH}_2\text{)}}$:1306.03(d); $\nu^{\text{s}}_{\text{CO(O-CH}_2\text{)}}$; 1052.27(f). **m/z (DART-MS):** 405.17 [M]⁺. **AE:**%C:65.13, %N:9.54, %H:5.77. **Solubilidad:** DMSO, MeOH/DMSO/2:1 y aceite mineral.

Ligante L6. (C₂₄H₂₄N₂O₄).

Sólido blanco cristalino. **Rendimiento:** 63 %. **Punto de fusión:** 197.4 °C. **RMN ¹H:** (DMSO-d₆/TMS/300MHz), **δ:** 2.01(s,6H), 9.79(s,2H), 7.49(m,5H), 6.95(d,4H, J=8.94[3]Hz), 5.06(s,4H), 7.39(s,3H). **RMN ¹³C{¹H}** (DMSO-d₆/TMS/75.42MHz), **δ:** 23.83, 167.76, 132.79, 120.50, 114.78, 154.06, 69.26, 137.43, 127.12, 126.86, 158.53. **RMN HSQC.** (DMSO-d₆/TMS/300MHz)**δ:** (2.01, 23.41); (73.49, 120.36); (6.96, 114.60); (5.07, 68.95); (7.39, 127.13); (7.51, 126.84); (7.39, 128.60). **IR**

(pastillas de KBr) $V = \text{cm}^{-1}$: ν_{NH} :3277.28(d); $\nu_{\text{Csp}^3\text{-H(CH}_2)}$:2859.18(d),2805.78(d); $\nu_{\text{C=O(amida I)}}$:1657.05(f); $\delta^{\text{s}}_{\text{Csp}^3\text{-H(CH}_2)}$: 1453.05(m) $\delta^{\text{c\&t}}_{\text{Csp}^3\text{-H(CH}_2)}$:1283.10(d); $\nu^{\text{s}}_{\text{CO(O-CH}_2)}$: 1059.01(f). **m/z (DART-MS)**: 405.00 $[\text{M}+1]^+$. **AE**:%C:70.89, %N:6.84, %H:5.94. **Solubilidad**: DMSO, y aceite mineral. **DRX**: MeOH/DMSO/2:1

Ligante L7. ($\text{C}_{42}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_8$).

Sólido blanco. **Rendimiento**: 45 %. **Punto de fusión**: 245.1 °C (descomposición). **RMN ^1H** : (DMSO- d_6 /TMS/300MHz), δ : 2.00(s,12H), 9.80(s,4H), 7.47(d,8H, $J=9.01[3]\text{Hz}$), 6.95(d,8H, $J=9.04[3]\text{Hz}$), 5.18(s,8H), 7.66(s,2H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (DMSO- d_6 /TMS/75.42MHz), δ : 23.84, 167.80, 132.90, 120.54, 114.86, 153.93, 66.98, 134.97, 128.65. **RMN HSQC**. (DMSO- d_6 /TMS/300MHz) δ : (2.01, 23.40); (7.47, 120.39); (6.96, 114.64); (5.18, 66.64); (7.68, 128.55). **IR** (pastillas de KBr) $V = \text{cm}^{-1}$: ν_{NH} :3252.65(d); $\nu_{\text{Csp}^3\text{-H(CH}_2)}$:2819.21(d),2793.32(d); $\nu_{\text{C=O(amida I)}}$:1658.47(m); $\delta^{\text{s}}_{\text{Csp}^3\text{-H(CH}_2)}$: 1452.45(d) $\delta^{\text{c\&t}}_{\text{Csp}^3\text{-H(CH}_2)}$:1273.93(d); $\nu^{\text{s}}_{\text{CO(O-CH}_2)}$: 1049.27(m). **m/z (ESI-MS)**: 769.30 $[\text{M}+31]^+$. **AE**:%C:62.61, %N:6.70, %H:5.43. **Solubilidad**: DMSO y aceite mineral.

Complejo C1 $[\text{NiCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_2]\text{H}_2\text{O}$.

Sólido verde-amarillo. **Rendimiento**: 65 %. **Punto de fusión**: 243.1-245.3 °C. **IR** (pastillas de KBr) $V = \text{cm}^{-1}$: ν_{NH} :3289.99(d); $\nu_{\text{Csp}^3\text{-H(CH}_2)}$:2913.52(d),2843.84(d); $\nu_{\text{C=O(amida I)}}$:1663.14(f); $\delta^{\text{c\&t}}_{\text{Csp}^3\text{-H(CH}_2)}$:1292.48(d); $\nu^{\text{s}}_{\text{CO(O-CH}_2)}$: 1054.31(m). **m/z (ESI-MS)**: 355.0 $[\text{M}-90]^+$. **AE**: %C: 39.46, %N: 5.84, %H: 3.49. **UV-VIS-NIR**: 23454.17, 13512.31, 7900.14 cm^{-1} **Solubilidad**: DMSO y aceite mineral.

Complejo C2 [CuCl₂(C₁₄H₁₄N₂O₂)]H₂O.

Sólido verde bandera. **Rendimiento:** 73 %. **Punto de fusión:** 178.2-179.5 °C. **IR** (pastillas de KBr) $\nu = \text{cm}^{-1}$: ν_{NH} :3299.38(d); $\nu_{\text{C=O(amida I)}}$:1664.37 (f); $\delta^{\text{c\&t}}_{\text{Csp}^3\text{-H(CH}_2\text{)}}$:1310.61(d); $\nu^{\text{s}}_{\text{CO(O-CH}_2\text{)}}$; 1065.15(f). **m/z (ESI-MS):** 394.0 [M]⁺. **AE:**%C:43.11, %N:7.15, %H:3.68. **UV-VIS-NIR:** 25896.03, 14681.94 cm^{-1} **Solubilidad:** DMSO y aceite mineral.

Complejo C3 [ZnCl₂(C₁₄H₁₄N₂O₂)]H₂O.

Sólido beige. **Rendimiento:** 89 %. **Punto de fusión:** 188.3-192.4 °C. **IR** (pastillas de KBr) $\nu = \text{cm}^{-1}$: ν_{NH} :3284.18(d); $\nu_{\text{C=O(amida I)}}$:1664.47(f); $\delta^{\text{c\&t}}_{\text{Csp}^3\text{-H(CH}_2\text{)}}$:1324.05(d); $\nu^{\text{s}}_{\text{CO(O-CH}_2\text{)}}$; 1078.73(f). **m/z (ESI-MS):** 341.0 [M-35]⁺. **AE:**%C:42.82, %N:7.07, %H:3.72. **Solubilidad:** DMSO y aceite mineral.

Estudio cristalográfico.

Se utilizó el equipo BRUKER SMART APEX II equipado con radiación de Mo ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) detector bidimensional CCD y un dispositivo de baja temperatura y microscopio LEUCA MZ6. Para identificar y obtener los valores geométricos de las interacciones no covalentes así como de los arreglos cristalinos que se generan se utilizaron los programas PLATON ^[72] y Mercury ^[73]. Las estructuras moleculares de los compuestos analizados se realizaron utilizando la representación de elipsoides mientras que en los arreglos cristalinos se utilizó un modelo de esferas de radio arbitrario, las figuras de estos fue realizada utilizando el programa DIAMON ^[74].

Estudio Óxido-Reducción.

Reducción de radical DPPH.

Los ensayos de la reducción del radical libre DPPH se llevaron a cabo en el laboratorio de pruebas biológicas del Instituto de Química de la UNAM, bajo la supervisión del M. en C. Antonio Nieto Camacho.

Reactivos, disolventes e instrumentación.

Se empleó DPPH marca Sigma Chemical Co como radical libre estable, empleando DMSO como medio de disolución, y un lector óptico de microplacas (DO) marca Synergy/Biotek.

Procedimiento para la determinación de la reducción de DPPH.

La determinación de la actividad antioxidante de los diferentes compuestos se llevó a cabo de acuerdo al método de **Brand-Williams** ^[71] a diferentes concentraciones de analito. Cada ensayo realizó 2 veces y cada muestra por triplicado para obtener un total de 6 análisis por concentración de analito.

Preparación de disoluciones.

Se preparó una disolución del radical libre 1,1-difenil-2-picril-hidrazilo **DPPH** de concentración **100 μM** , protegiéndola en un frasco ámbar cubierto con papel aluminio para evitar su rápida degradación.

Se preparó una disolución stock del compuesto a analizar de **1.0 mM** a la cual se le realizaron las implementaciones necesarias para obtener tres diferentes concentraciones de analito (**1, 10 y 100 μM**).

Cuantificación de la reducción del radical DPPH.

Cuantificación de DPPH libre.

En una microplaca se colocan por triplicado **100 μL** de la disolución del radical DPPH **100 μM** , adicionándoles **100 μL** de disolvente DMSO. Aparte, en un pozo/línea de la microplaca se colocan **200 μL** de disolvente DMSO con la finalidad de tener un blanco. Pasado el tiempo de **120 min**, se mide la densidad óptica (DO) de cada uno de los pozos/línea a **515 nm**. Se repite la metodología por completo.

Cuantificación de DPPH a diferentes concentraciones de analito.

En una microplaca se colocan por triplicado **100 μL** de la disolución del radical DPPH **100 μM** , adicionándoles **100 μL** de la disolución del analito a analizar. Aparte, en un pozo/línea se colocan **100 μL** de disolvente junto con **100 μL** de la disolución de analito seleccionado. Pasado el tiempo de **120 min**, se mide la densidad óptica (DO) de cada uno de los pozos/línea a **515 nm**. Se repite la metodología por completo para cada una de las concentraciones de compuesto de ensayo.

Determinación del porcentaje de reducción del radical DPPH.

El porcentaje de reducción se calcula como se muestra en la [ecuación VI.1](#).

$$DO_{DPPH}^{prom} = \sum_{x=6}^1 (DO_{xDPPH} - DO_{dDPPH}) \qquad DO_R^{prom} = \sum_{x=6}^1 (DO_{xR} - DO_{dR})$$

$$\%R = \left(\frac{DO_{DPPH}^{prom} - DO_R^{prom}}{DO_{DPPH}^{prom}} \right) * 100$$

[Ecuación VI.1](#). Cálculo para la determinación del porcentaje de reducción del radical DPPH.

Donde:

DO_{xDPPH} : es la densidad óptica de cada uno de los pozo/línea del radical DPPH control. Sin la adición del analito de análisis.

DO_{dDPPH} : es la densidad óptica del pozo/línea de disolvente DMSO control.

DO_{DPPH}^{prom} : es la densidad óptica promedio de los pozo/línea del radical DPPH control real. Sin la adición del analito de análisis y con la corrección del disolvente.

DO_{xR} : es la densidad óptica de cada uno de los pozo/línea de DPPH con analito de ensayo.

DO_{dR} : es la densidad óptica del pozo/línea de disolvente DMSO con analito.

DO_R^{prom} : es la densidad óptica promedio de los pozo/línea del radical DPPH con analito real. Con la corrección del analito.

Voltamperometría cíclica (VC).

Los ensayos voltamperométricos se llevaron a cabo en el laboratorio de micro analítica 3-F en el edificio A de la Facultad de Química de la UNAM, bajo la asesoría del Dr. José Alejandro Reyes Baeza.

Reactivos, disolventes e instrumentación.

Se utilizó grafito powder 1-2 micron synthetic y cloruro de potasio (KCl) marca Sigma Aldrich, Nitrato de potasio (KNO_3) y perclorato de tetrabutilamonio (TBAP) marca Fluka. Se empleó DMSO para los estudios en disolución como el medio no acuoso, mientras que para el estudio de pasta de carbono se empleó agua destilada y aceite mineral sin marca. El equipo para la generación de la diferencia de potencial fue Potenciostato-Galvanostato Radiometer-Tacussel empleando el programa Voltmaster 1 para la recolección de datos.

Construcción de Celda Electroquímica.

Para la celda electroquímica se fabricó un dispositivo de bajo costo empleando un vaso de precipitados de **5 mL** sin dosificador, un corcho de **24 mm** de diámetro y **10 mm** de espesor, con tres orificios equidistantes correspondientes a la anchura de cada electrodo. (Figura VI.1).

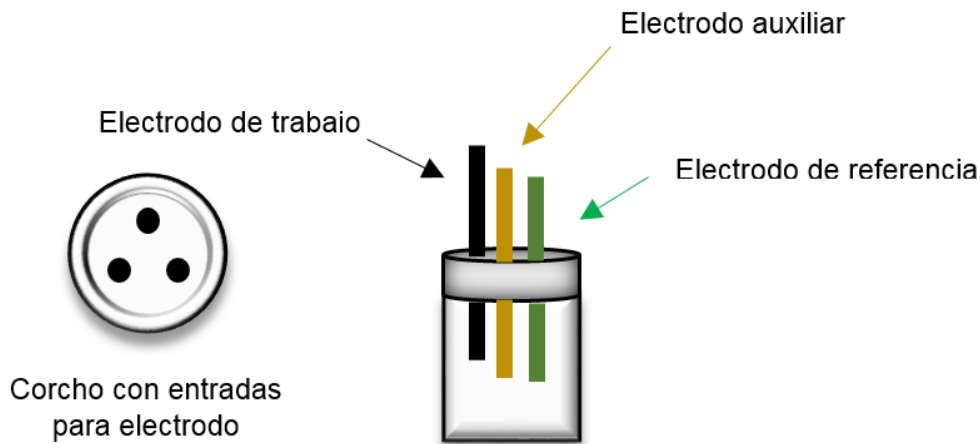


Figura VI.1. Construcción de celda electroquímica para la obtención de voltamperogramas.

Los electrodos utilizados fueron: electrodo de platino con recubrimiento de teflón (estudio en disolución) y grafito Staedtler Mars Carbon 1.2x2.0 mm HB (estudio en pasta de carbono) como los electrodos de trabajo; electrodo de oro como el electrodo auxiliar y electrodo de plata/cloruro de plata (Ag/AgCl) 0.1 M de KCl como electrodo de referencia.

Procedimiento para la obtención de voltamperogramas.

Preparación de electrólito soporte 0.1 M

Se pesan los gramos necesarios para obtener una concentración de electrólito soporte **0.1 M** disueltos en **100 mL** de disolvente. **TBAP** (perclorato de tetrabutilamonio) para la voltamperometría en disolución de DMSO y **KNO_3** en agua destilada para la técnica en estado sólido.

Elaboración de Electrodo de pasta de Carbono (EPC).

La elaboración del electrodo de pasta de carbono se realiza cortando **5 mm** de una punta de micropipeta de **50 μL** con la finalidad de colocar el grafito Staedtler, dejando un espacio de **3 mm** entre el final de la punta y el electrodo. (Figura VI.2).

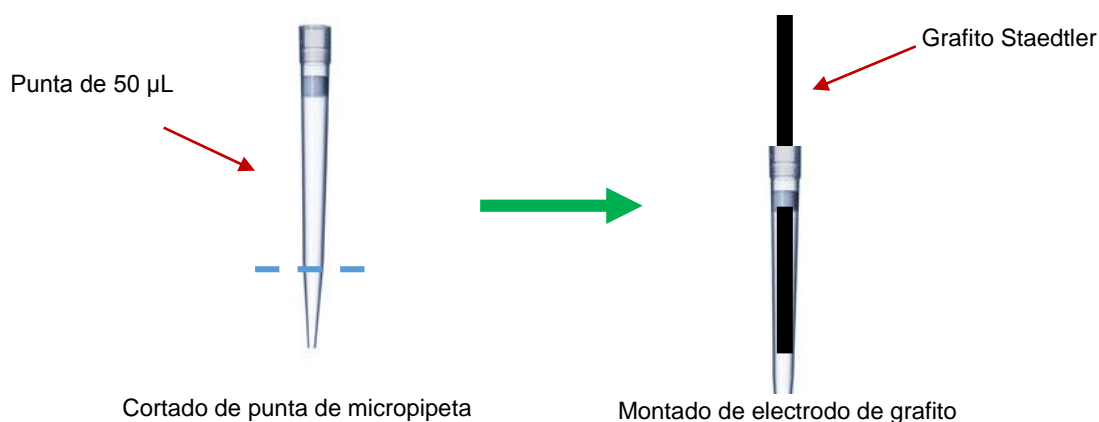


Figura VI.2. Construcción de electrodo de carbono.

Aparte, se pesan **10 mg** de carbono vítreo adicionando **10 μL** de aceite mineral; con ayuda de una espátula se homogeniza con la finalidad de obtener una pasta, posteriormente con la punta del electrodo de carbono ya prefabricado, se introduce la pasta hasta su empaquetado. (Figura VI.3).

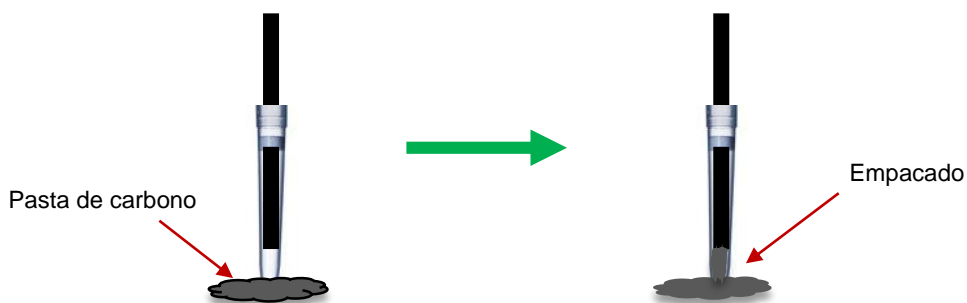


Figura VI.3. Empacado de pasta de grafito en electrodo de carbono.

Obtención del dominio de electroactividad del electrólito soporte.

En una celda electroquímica se colocan **5 mL** de la disolución del electrólito soporte **0.1 M**, se introducen los electrodos sujetos en el soporte de corcho y se conectan al potenciostato a través de los caimanes marcados con las entradas marcadas para ellos. Se ajustan los parámetros para el barrido de potencial triangular inverso a una velocidad de **500mV/min** en las dos direcciones, en el intervalo de **-1600 a 1600 mV** en el caso de la voltamperometría en disolución de DMSO y de **-1000 a 1000 mV** para la voltamperometría en pasta de carbono. Se incide el barrido de potencial para obtener el ciclo voltamperométrico.

Obtención de ciclo voltamperométrico de analitos.

Voltamperometría en disolución

En una celda electroquímica se pesa la cantidad necesaria en gramos para tener una concentración de **0.02 M** de analito en la disolución del electrólito soporte **TBAP 0.1 M**. [Tabla VI.2](#). Posteriormente se monta la celda electroquímica siguiendo el mismo procedimiento para la obtención del ciclo voltamperométrico del electrólito soporte (TBAP).

Tabla VI.2 Cantidades de compuesto para la obtención de voltamperogramas en disolución no acuosa (DMSO) a una concentración de **0.02 M** de analito.

| Compuesto | (mg) | TBAP 0.1 M (mL) |
|-----------|-----------------|-----------------|
| TBAP | 3.4112 (gramos) | 100* |
| Par | 15.5 | 5 |
| L1 | 25 | 5 |
| L2 | 25 | 5 |
| L3 | 33 | 5 |
| L4 | 37 | 5 |
| L5 | 41 | 5 |
| L6 | 41 | 5 |
| L7 | 74 | 5 |
| C1 | 41 | 5 |
| C2 | 40 | 5 |
| C3 | 40 | 5 |

*Disolvente DMSO.

Voltamperometría en Electrodo Pasta de Carbono.

Se pesan los gramos necesarios de analito para tener **0.01 mol** de este. [TablaVI.3](#), para posteriormente mezclarlos con **10 mg** de carbono vítreo y **10 µL** de aceite mineral previamente homogenizados; con ayuda de una espátula se homogenizan hasta obtener una pasta. Con la punta del electrodo de carbono diseñado previamente, se introduce la pasta obtenida. Posteriormente, se monta la celda electroquímica siguiendo el mismo procedimiento para la obtención del ciclo voltamperométrico del electrólito soporte (KNO_3).

Tabla VI.3. Cantidades de compuesto para la obtención de voltamperogramas en pasta de carbono (EPC) **0.01 moles** de analito.

| Compuesto | (mg) | KNO_3 0.1 M (mL) | grafito vítreo (mg) |
|----------------|-----------|---------------------------|---------------------|
| KNO_3 | 1.0212(g) | 100 * | 10 |
| Par | 3.8 | 5 | 10 |
| L1 | 6.1 | 5 | 10 |
| L2 | 6.1 | 5 | 10 |
| L3 | 8.1 | 5 | 10 |
| L4 | 9.2 | 5 | 10 |
| L5 | 10.2 | 5 | 10 |
| L6 | 10.2 | 5 | 10 |
| L7 | 18.3 | 5 | 10 |
| C1 | 10.2 | 5 | 10 |
| C2 | 10 | 5 | 10 |
| C3 | 10 | 5 | 10 |

*Disolvente agua destilada

Estudios Biológicos.

Pruebas de susceptibilidad microbiana.

Los resultados en la determinación de la actividad antimicrobiana se llevaron a cabo gracias a la colaboración del laboratorio de Química de Biomacromoléculas 7 del Instituto de Química de la UNAM realizados bajo la asesoría de la Dra. Nuria Sánchez Puig y su equipo de trabajo.

Reactivos, disolventes e instrumentación.

La ampicilina, cloranfenicol, fluconazol se adquirieron de Sigma Chemical Co. (St Louis, MO, EUA), el cultivo bacteriano Müeller-Hinton: infusión de ternera, caseína hidrolizada, y almidón; el cultivo micótico, YEP(D), extracto de levadura, peptona, y glucosa, y el agar para el correspondiente medio de cultivo sólido, todos ellos de ForMedium®.

Las cepas de los microorganismos fueron: Bacteria Gram-negativa: *Escherichia coli*, ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae*, Capa aislada en la Facultad de Química; Bacteria Gram-positiva: *Bacillus subtilis*: ATCC 6633, *Staphylococcus aureus*: ATCC 6538. Hongo *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 9763, *Candida albicans* ATCC 90028, provenientes de la colección americana de tipos de cultivos y de la Facultad de Química de la UNAM. Se utilizó DMSO como vehículo.

Para el sembrado de los microorganismos se utilizaron hisopos y cajas de Petri de plástico 100x15 mm estériles en campana de flujo laminar ESCO®; para la incubación de los microorganismos se utilizaron las incubadoras: Thermo Scientific Heraeus Function Line, Yamato modelo 1C103CW, y Brunswick excella modelo E24; mientras que para la dosificación de los antibióticos se emplearon círculos de 10 mm de papel filtro Whatman 1002090.

Procedimiento para ensayos de susceptibilidad microbiana.

Elaboración de medios de cultivo.

Fueron preparados cuatro diferentes medios de cultivo. Dos medios líquidos y dos medios sólidos. Por una parte, la elaboración del medio de cultivo líquido Müeller-Hinton se obtiene disolviendo en un litro de agua destilada **2 g** de sólidos de infusión de ternera, **17.5 g** de caseína hidrolizada y **1.5 g** de almidón para el crecimiento bacteriano. Por otro lado, el medio YEP(D) para el crecimiento micótico, se obtiene al disolver en un litro de agua **10 g** de extracto de levadura, **20 g** de peptona y **20 g** de glucosa.

Para el correspondiente medio de cultivo sólido basta con adicionar **1.5 %** de agar a la composición antes mencionada. La suspensión de medio de cultivo se esteriliza durante 15 minutos en un matraz Erlenmeyer en una autoclave, para posteriormente enfriar a temperatura ambiente por 30 minutos. Transcurrido el tiempo de enfriamiento para su manipulación se vierten en cajas Petri 20 mL del medio correspondiente para cada tipo de ensayo.

Preparación de los discos de las disoluciones de compuestos de análisis.

Son preparadas diversas disoluciones de diferente concentración de cada compuesto de análisis (**0.001, 0.001, 0.1, 1, 10, mg/mL**), empleando DMSO como vehículo. Se impregnan discos de papel filtro de dimensión de **2.5 cm** con **20 µL** de cada disolución, adicionalmente se humedece un disco con la disolución del fármaco de referencia concerniente para cada microorganismo, dejando evaporar el disolvente.

Inoculación de microorganismos en medios de cultivo.

El procedimiento de inoculación en los medios líquidos se realizará añadiendo una colonia de microorganismos a **5 mL** de medio líquido, manteniendo en agitación constante toda la noche a **37 °C** para los hongos y *Bacillus subtilis* mientras que a **30 °C** para los demás microorganismos.

La siembra bacteriana y fúngica masiva en los medios sólidos se realiza al día siguiente, inoculando con hisopos estériles en las cajas Petri mediante un estriado cruzado, para el crecimiento de estos en el medio de cultivo. (Figura VI.4.a). Finalmente, se colocan los discos impregnados con las diversas disoluciones sobre las cajas de Petri con los microorganismos ya sembrados como se muestra en la figura VI.4.b. Cada cultivo sólido se incuba durante 18-20 horas a la temperatura de óptimo crecimiento de cada microorganismo.

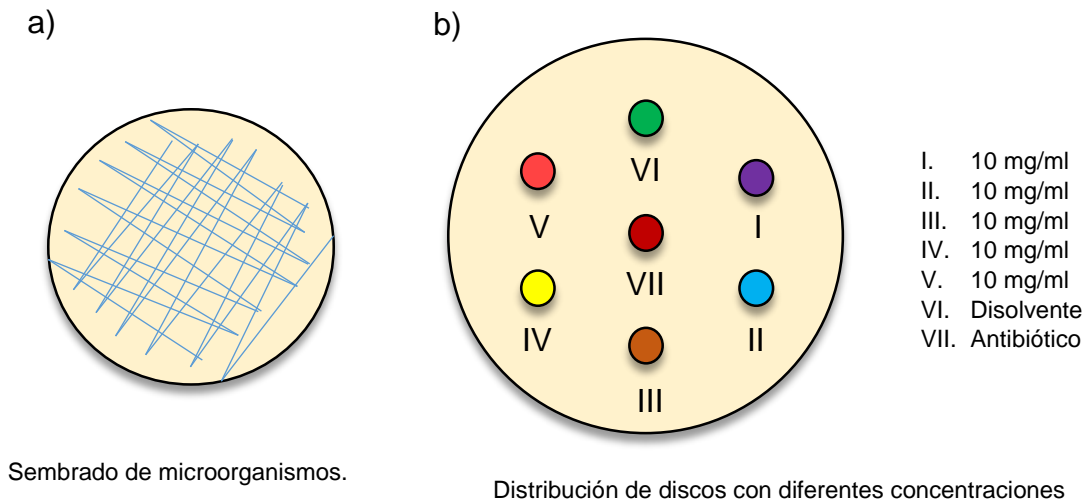


Figura VI.4. a) Sembrado de microorganismos. b) Diagrama de ensayos de susceptibilidad microbiana.

Determinación del diámetro de inhibición microbiana.

Transcurrido el tiempo de incubación de los microorganismos se mide la longitud del diámetro del halo de inhibición de cada uno de los discos, así como el diámetro del papel filtro, para posteriormente calcular el porcentaje de inhibición de cada concentración de cada compuesto como se muestra en la [ecuación VI.2](#).

$$\% ICM = \frac{A - B}{C - D}$$

[Ecuación VI.2](#). Cálculo para la determinación del porcentaje de inhibición del crecimiento microbiano.

En donde, A y B son la longitud del diámetro del halo de inhibición de la muestra y su disolvente, mientras que C y D son la longitud del diámetro del halo de inhibición del antibiótico de referencia y su disolvente.

Pruebas de citotoxicidad en líneas celulares con cáncer.

Los ensayos de la determinación de actividad citotóxica se llevaron a cabo en el laboratorio de pruebas biológicas del Instituto de Química de la UNAM, bajo la supervisión de la M. en C. Teresa Ramírez Apan.

Reactivos, disolventes e instrumentación.

Se emplearon diversas líneas celulares de cáncer: U251= glía de sistema nervioso central, PC-3= próstata, K562= leucemia, HCT-15= colon, MCF-7= mama, SKLU= pulmón, todas ellas obtenidas del Instituto Nacional del Cáncer (INC) de Estados Unidos, sulforodamina B, medio de cultivo PRMI-1640, suero fetal de bovino, mezcla de antibióticos-antimicóticos, glutamina, tripsina, EDTA, ácido tricloroacético (TCA), ácido acético, TRIS, azul de tripano, obtenidas de la compañía. Sigma Chemical Co. Se utilizó DMSO como vehículo y agua 2D (destilada y desionizada) para lavados. Por otro lado, un lector óptico (DO) marca Synergy/Biotek, una centrifugadora Eppendorf minispin y una incubadora Climacell con atmósfera.

Procedimiento para la determinación del porcentaje de inhibición celular.

Crecimiento de líneas celulares.

Las células se adaptan a un medio de cultivo RPM1-1640 adicionando una mezcla de antibióticos y antimicóticos al **10 %** en un suero fetal de bovino al **10 %** y **2 mM** de glutamina. Las líneas celulares se caracterizan al tiempo de duplicación para posteriormente establecer la densidad de inóculo en cada micropozo. [Tabla VI.4.](#)

Tabla VI.4. Líneas celulares con cáncer empleadas en pruebas de citotoxicidad.

| Línea Celular | órgano de origen | duplicación (h) | células en pozo | Concentración TCA % |
|---------------|------------------|-----------------|-----------------|---------------------|
| U251 | glía de SNC* | 25.4 | 7,500 | 50 |
| PC-3 | próstata | 28.7 | 7,500 | 50 |
| K562 | CML* | 19 | 5,000 | 50 |
| HCT-15 | colon | 18.1 | 10,000 | 50 |
| MCF-7 | mama | 25.6 | 5,000 | 50 |
| SKLU | pulmón | 25.4 | 7,500 | 50 |

* CML= Leucemia Mieloblástica Crónica. SNC: Sistema Nervioso Central.

Las células son adheridas a botellas de cultivo cosechándolas mediante la adición de **1 mL** de tripsina-EDTA **0.05%**, posteriormente estas son desprendidas del sustrato plástico adicionándoles de **5 a 10 mL** de medio de cultivo, inactivando así la tripsina. Una vez en suspensión las células son depositadas en tubos cónicos para su centrifugación por 3 min, formado un paquete celular; a este se le adiciona medio de cultivo con la finalidad de suspenderlas, para posteriormente tomar una alícuota agregándole azul de tripano.

De esta manera puede ser determinado el número de células visibles para un posterior ajuste de concentración. Determinando el número de células por mL, se hacen los ajustes necesarios para depositar el inóculo en un volumen de **100 µL/pozo** la densidad antes descrita. Cada placa es inoculada con dos líneas celulares por triplicado y preincubadas durante 24 horas a **37 °C** con una atmósfera de **5 %** de CO₂ y **100 %** de humedad relativa.

Cuantificación del porcentaje de inhibición celular.

Para el procedimiento de screening primario, se solubiliza el compuesto de análisis en DMSO a una concentración de **50 μM** . Se agregan **100 μL** del compuesto en disolución a 3 pozos/línea de las microplacas con las líneas celulares para obtener un volumen final de **200 μL** en el pozo/línea. La microplaca se incuba durante **48 horas** bajo las condiciones mencionadas.

Una vez terminado el tiempo de incubación de las líneas celulares con el compuesto de análisis, estas son precipitadas *in situ* adicionando **50 μL** de TCA frío al **50%** e incubadas a **4 °C por 1 hora**. Se retira el sobrenadante y las placas son lavadas 5 veces con agua desionizada y secas a temperatura ambiente. Se tiñen todas las células fijadas en el pozo con **100 μL** de una solución de SRB al **0.4 %** e incubadas durante media hora a temperatura ambiente.

Se lava nuevamente con ácido acético **1%** y se dejan secar a temperatura ambiente. A las placas teñidas se les adiciona **100 μL** de buffer de tris y agitando durante **10 min** para favorecer la disolución del complejo. Finalmente se mide la densidad óptica (DO) en el lector de microplacas. A una longitud de onda de **515 nm**.

Determinación del porcentaje de inhibición celular.

El porcentaje de inhibición se calcula como se muestra en la [ecuación VI.3](#).

$$DO_C^{prom} = \sum_x^1 (DO_{xc} - DO_{dc}) \qquad DO_t^{prom} = \sum_x^1 (DO_{xt} - DO_{dt})$$

$$\%ICC = \left(\frac{DO_C^{prom} - DO_t^{prom}}{DO_C^{prom}} \right) * 100$$

[Ecuación VI.3](#). Cálculo para la determinación del porcentaje de inhibición del crecimiento celular.

Donde

DO_{xc} : es la densidad óptica de cada uno de los pozo/línea de células control. Sin la adición del analito de análisis.

DO_{dc} : es la densidad óptica del pozo/línea de disolvente DMSO control.

DO_C^{prom} : es la densidad óptica promedio de los pozos/línea de células control real, Sin la adición del analito de análisis y con la corrección del disolvente.

DO_{xt} : es la densidad óptica de cada uno de los pozo/línea del analito con células.

DO_{dt} : es la densidad óptica del pozo/línea de disolvente DMSO con analito.

DO_t^{prom} : es la densidad óptica promedio de los pozos/línea de células y analito con la corrección del analito.

APÉNDICES:

Apéndice A. Punto de fusión y rendimiento. (**PFR**).

Apéndice B. Resonancia Magnética Nuclear (**RMN**).

Apéndice C. Espectroscopia Infrarroja (**IR**)

Apéndice D. Espectrometría de Masas (**EM**).

Apéndice E. Análisis Elemental (**AE**).

Apéndice F. Espectroscopia Ultravioleta Visible cercana al Infrarrojo. (**UV-VIS-NIR**).

Apéndice G. Difracción de Rayos X de monocristal (**RX**).

Apéndice H. Reducción del radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (**DPPH**).

Apéndice I. Voltamperometría Cíclica en disolución (**VC-DMSO**).

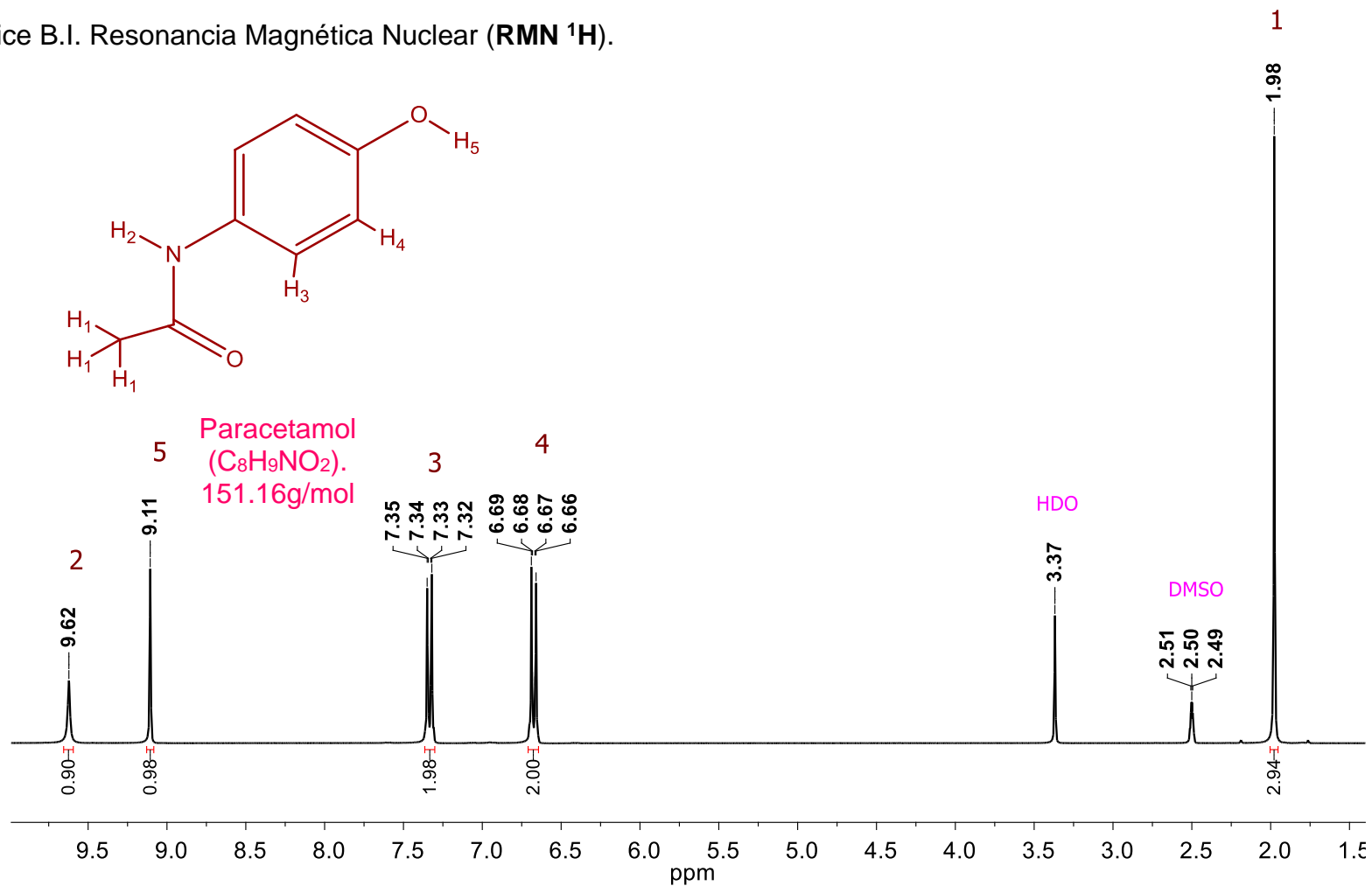
Apéndice J. Voltamperometría Cíclica en Electrodo Pasta de Carbono (**VC-EPC**).

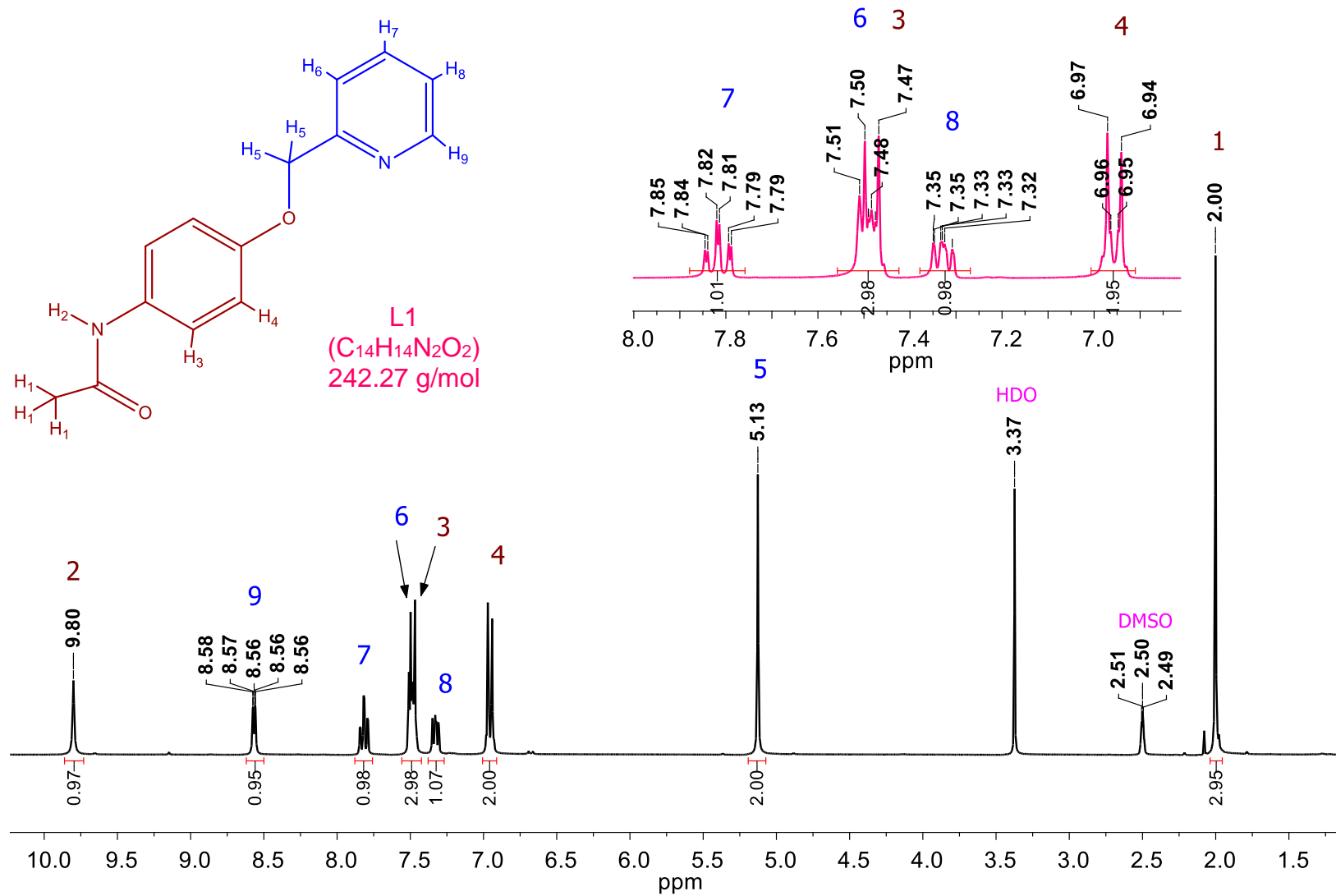
Apéndice K. Pruebas biológicas. Susceptibilidad Microbiana (**SM**).

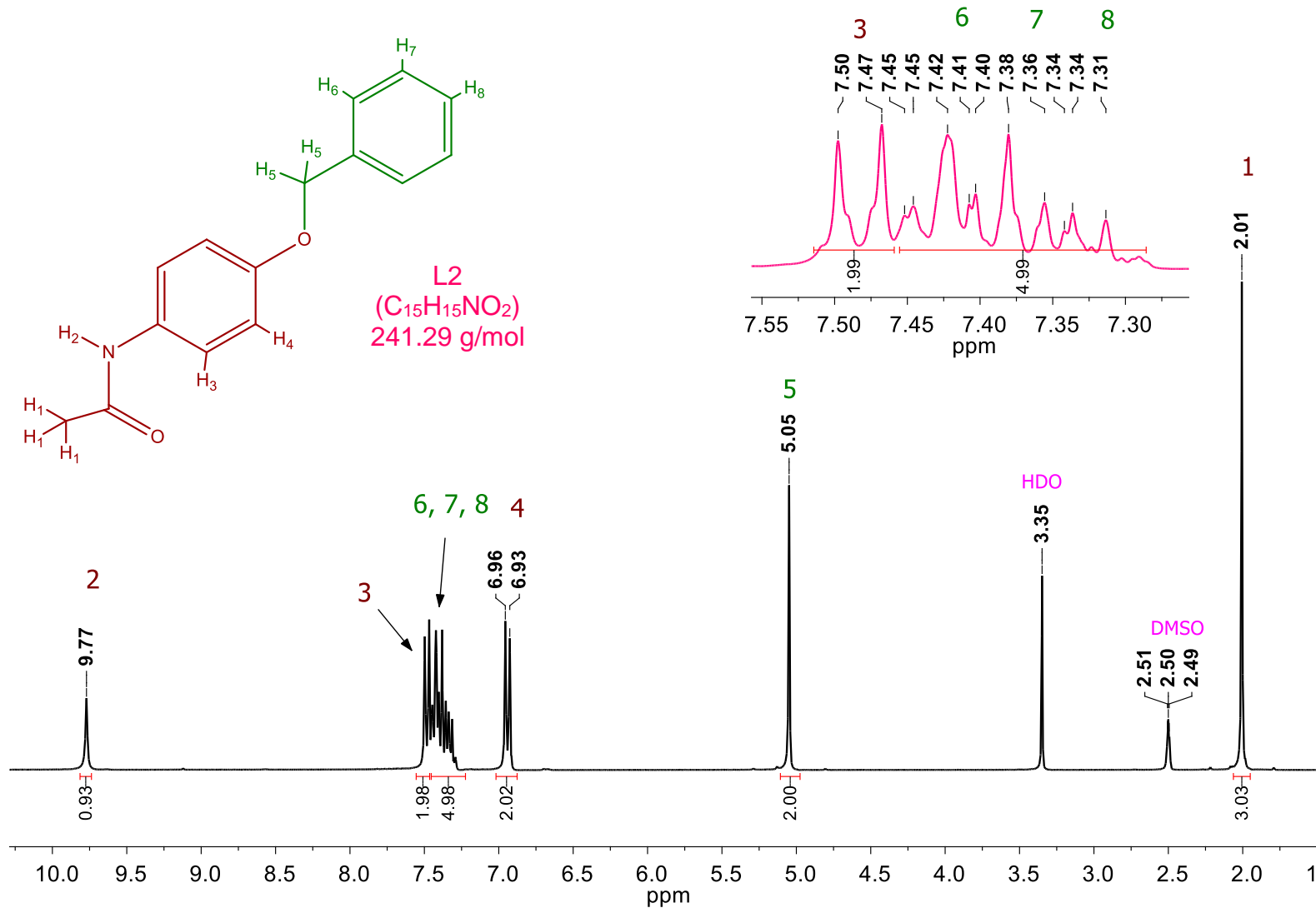
Apéndice L. Pruebas biológicas. Pruebas de citotoxicidad en líneas celulares con cáncer (**CCC**).

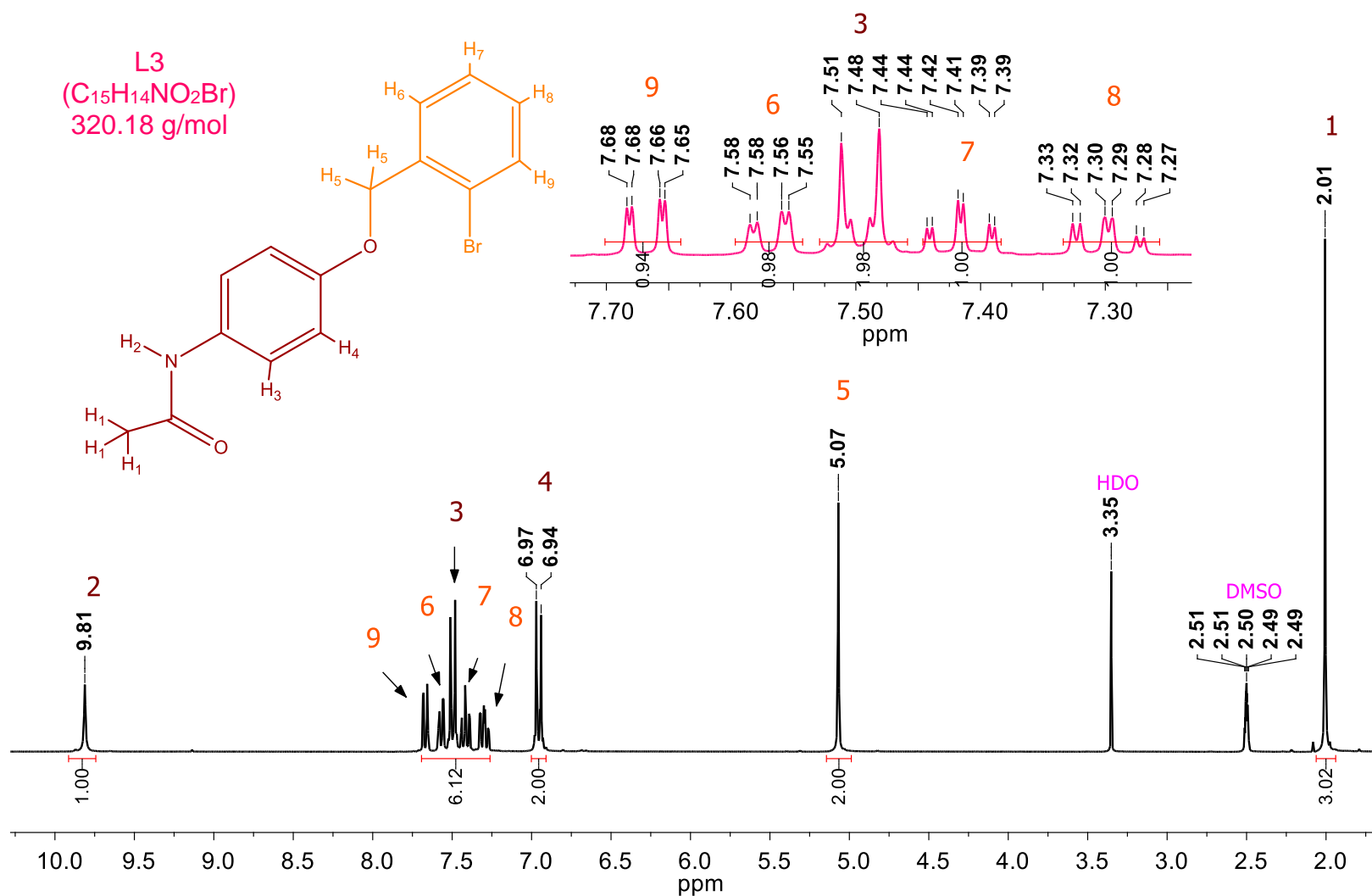
Apéndice A. Punto de fusión y rendimiento. (**PFR**).Tabla VII.A.1. Resultados de punto de fusión y rendimiento para los compuestos sintetizados. **L1-L7** y compuestos **C1-C3**.

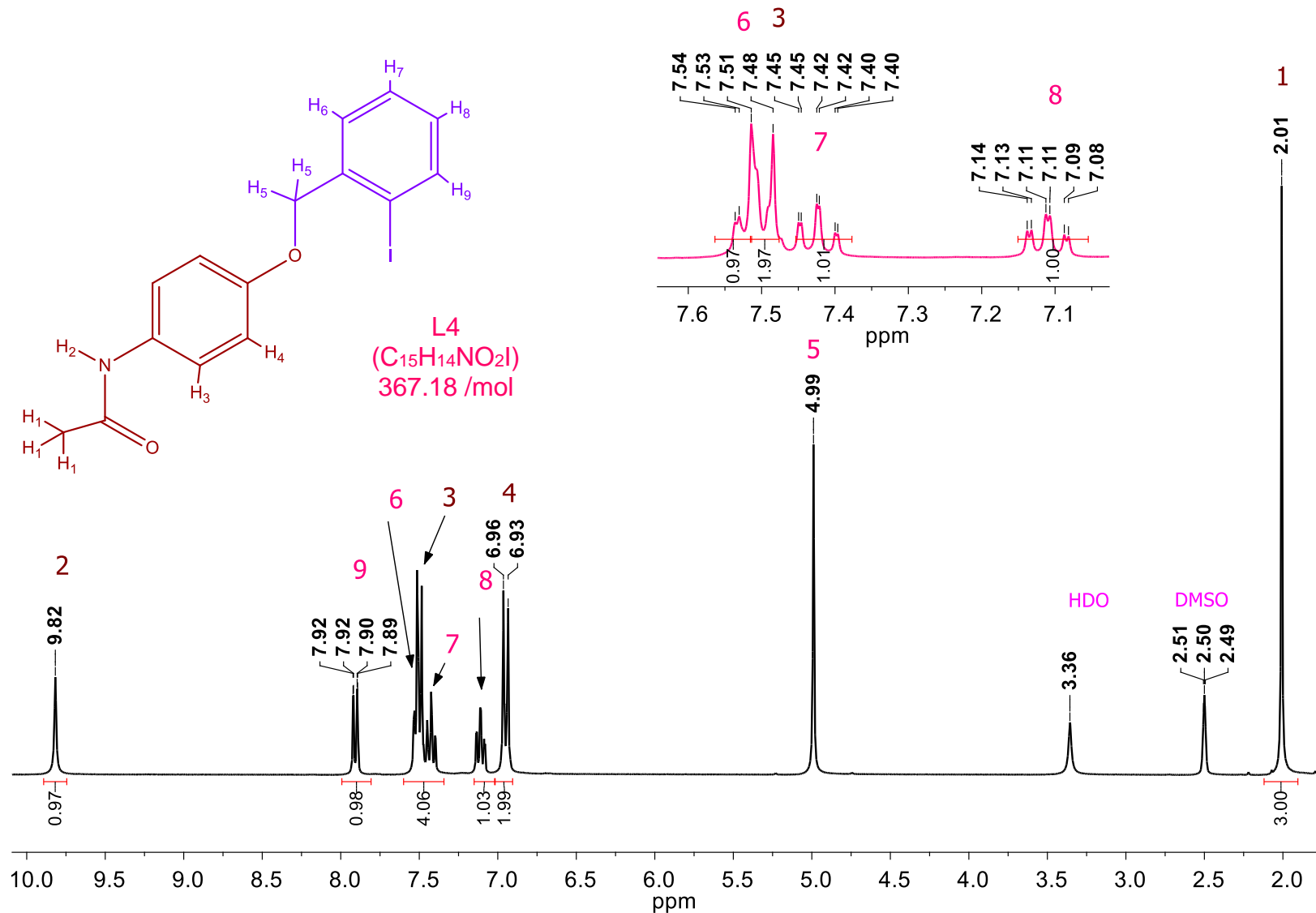
| Compuesto | Peso molecular g/mol | Fórmula Molecular | Color | Cristales | Rendimiento (%) | Punto de fusión °C |
|-----------|----------------------|---|----------------|--------------|-----------------|--------------------|
| Par | 151.16 | C ₈ H ₉ NO ₂ | blanco | agujas finas | --- | 167.5 |
| L1 | 242.27 | C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂ | amarillo | agujas | 84 | 153.4 |
| L2 | 241.29 | C ₁₅ H ₁₅ NO ₂ | beige | agujas | 75 | 126.5 |
| L3 | 320.18 | C ₁₅ H ₁₄ NO ₂ Br | beige | agujas | 79 | 137.3 |
| L4 | 367.18 | C ₁₅ H ₁₄ NO ₂ I | beige | agujas | 82 | 145.5 |
| L5 | 405.44 | C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₄ | blanco | agujas finas | 71 | 229.6 |
| L6 | 404.46 | C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₄ | blanco | agujas | 63 | 197.4 |
| L7 | 730.81 | C ₄₂ H ₄₂ N ₄ O ₈ | blanco | ----- | 45 | 245.1 * |
| C1 | 425.90 | [NiCl ₂ (C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂)(H ₂ O) ₂].H ₂ O | Verde pistache | ----- | 71 | 243.1- 245.3 |
| C2 | 394.74 | [CuCl ₂ (C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂)]H ₂ O | Verde bandera | ----- | 73 | 178.2-179.5 |
| C3 | 396.57 | [ZnCl ₂ (C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂)]H ₂ O | Beige | ----- | 79 | 188.3-192.4 |

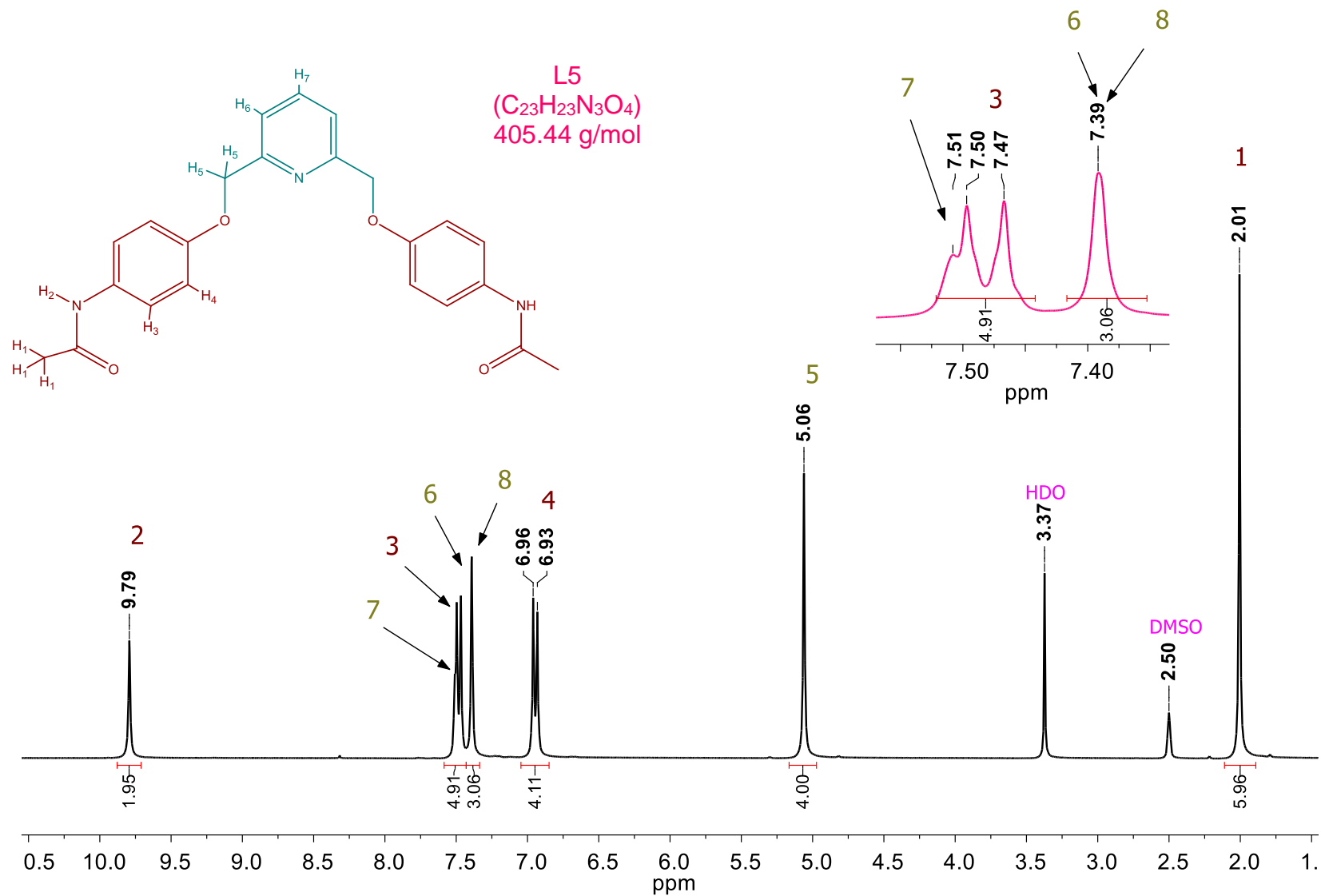
Apéndice B. Resonancia Magnética Nuclear (**RMN**).Apéndice B.I. Resonancia Magnética Nuclear (**RMN ¹H**).Figura VII.B.1 Espectro de RMN ¹H en DMSO- d_6 a 300 MHz y T.A. del Paracetamol.

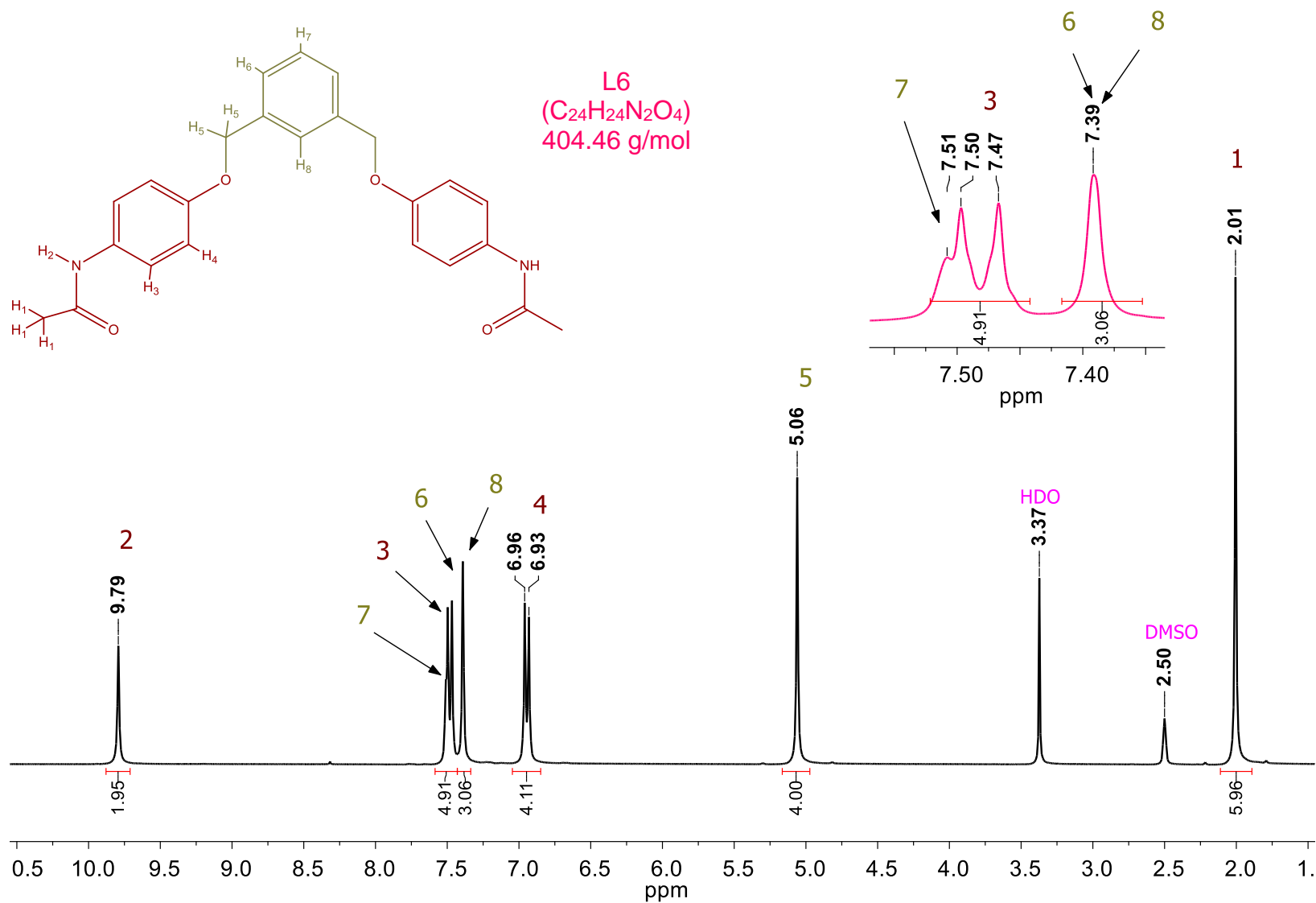
Figura VII.B.2. Espectro de RMN ¹H en DMSO-d₆ a 300 MHz y T.A. ligante L1.

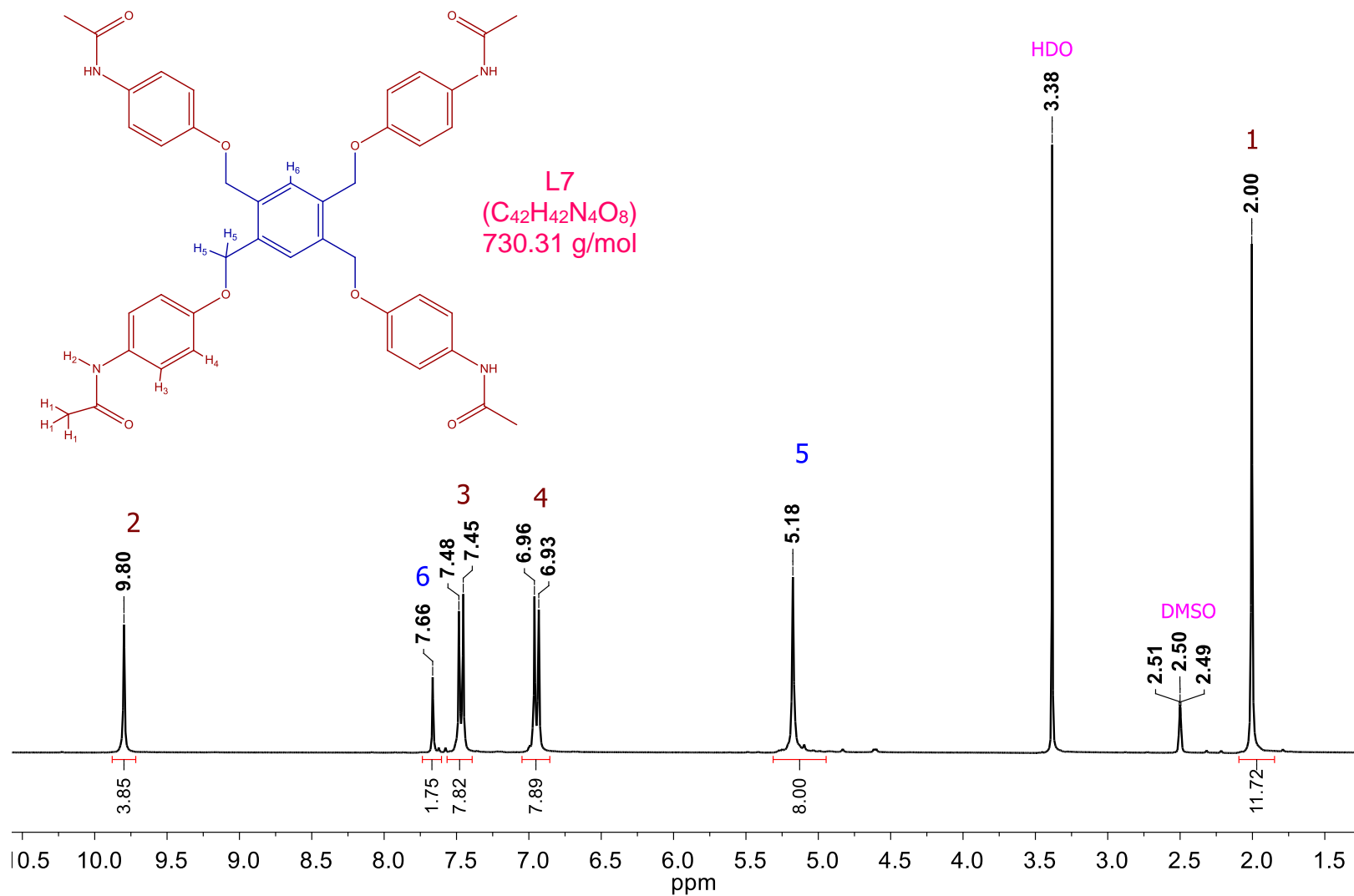
Figura VII.B.3. Espectro de RMN ¹H en DMSO-d₆ a 300 MHz y T.A. ligante L2.

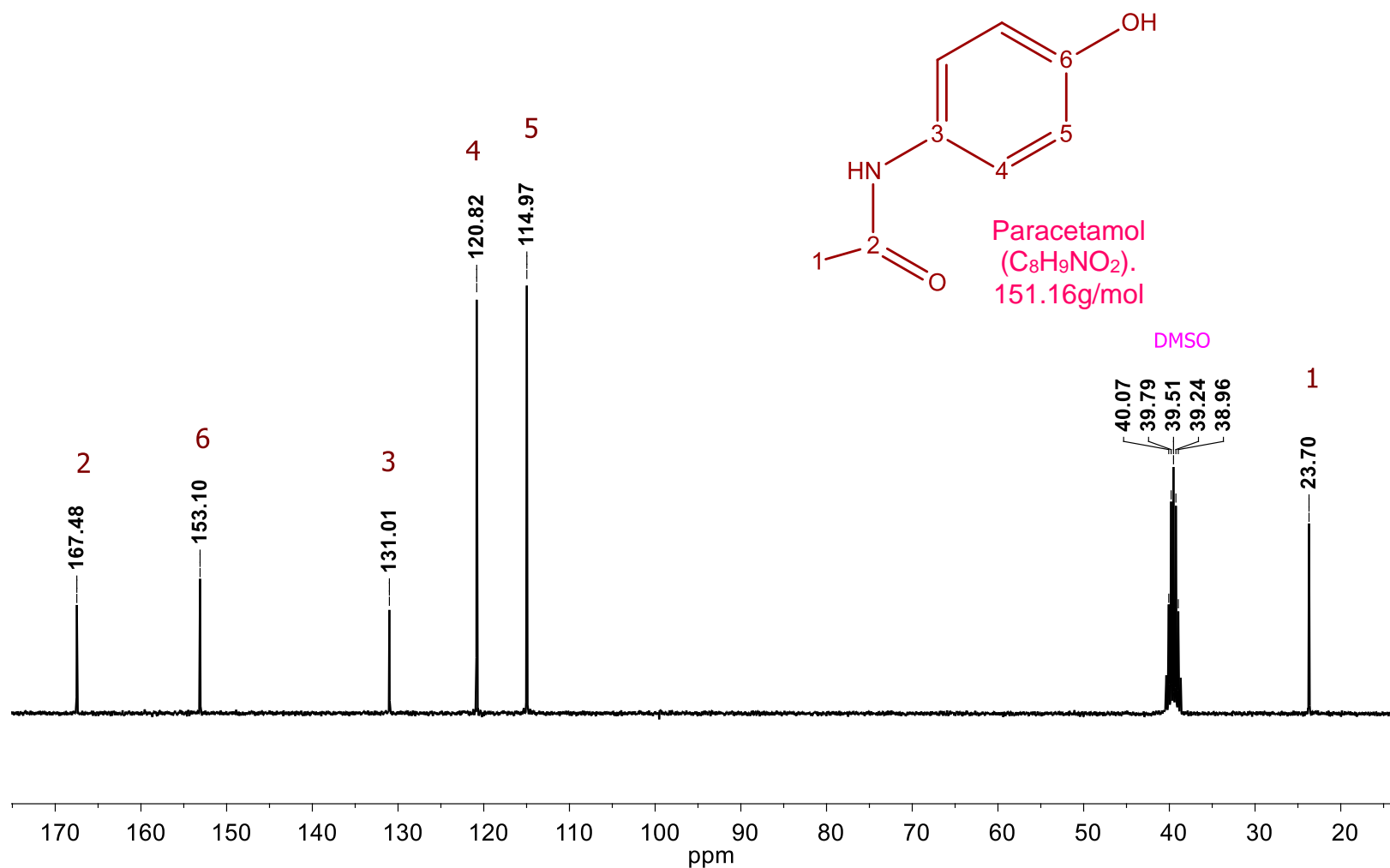
Figura VII.B.4. Espectro de RMN ¹H en DMSO-d₆ a 300 MHz y T.A. ligante L3.

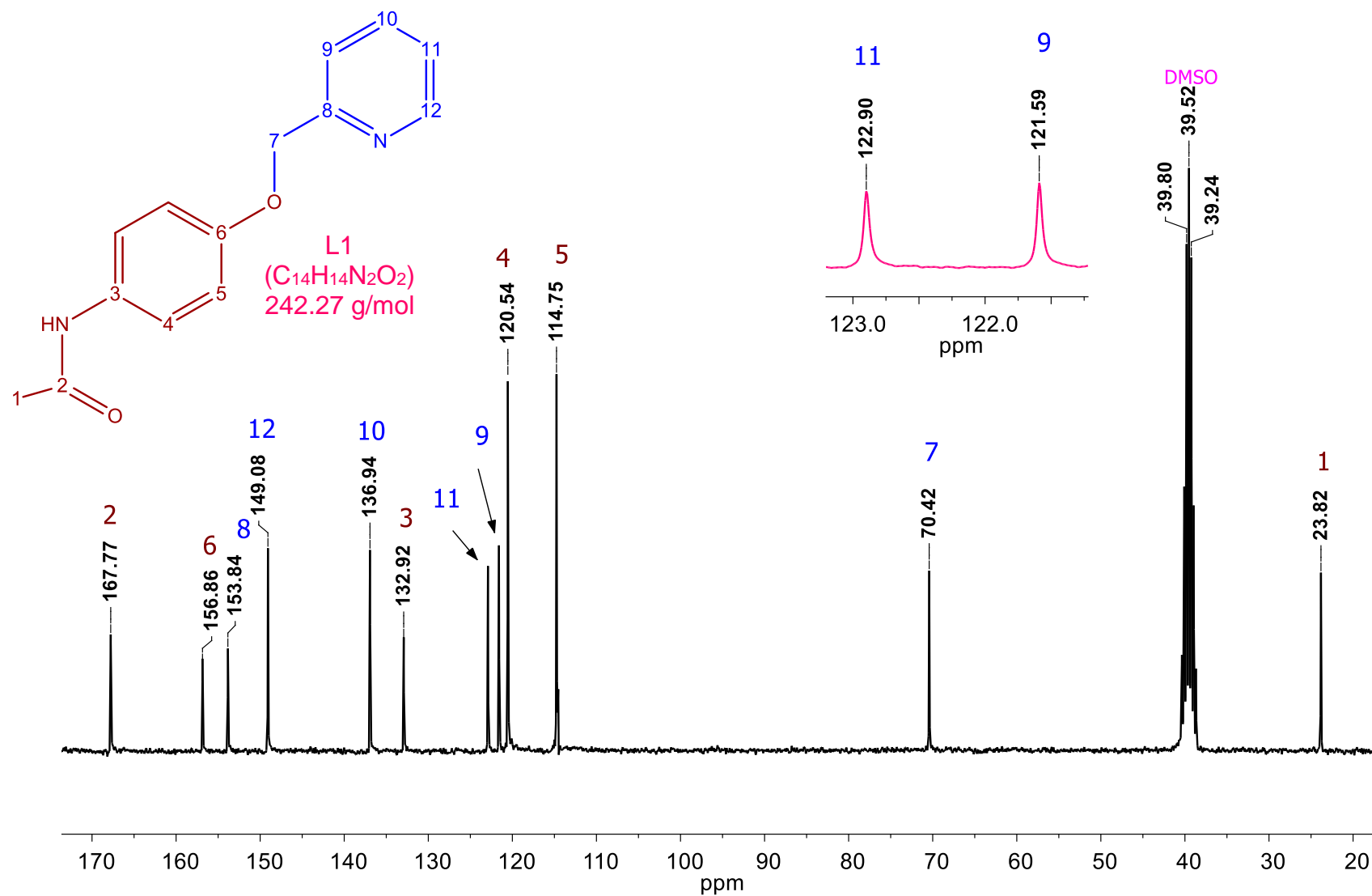
Figura VII.B.5. Espectro de RMN ¹H en DMSO-d₆ a 300 MHz y T.A. ligante L4.

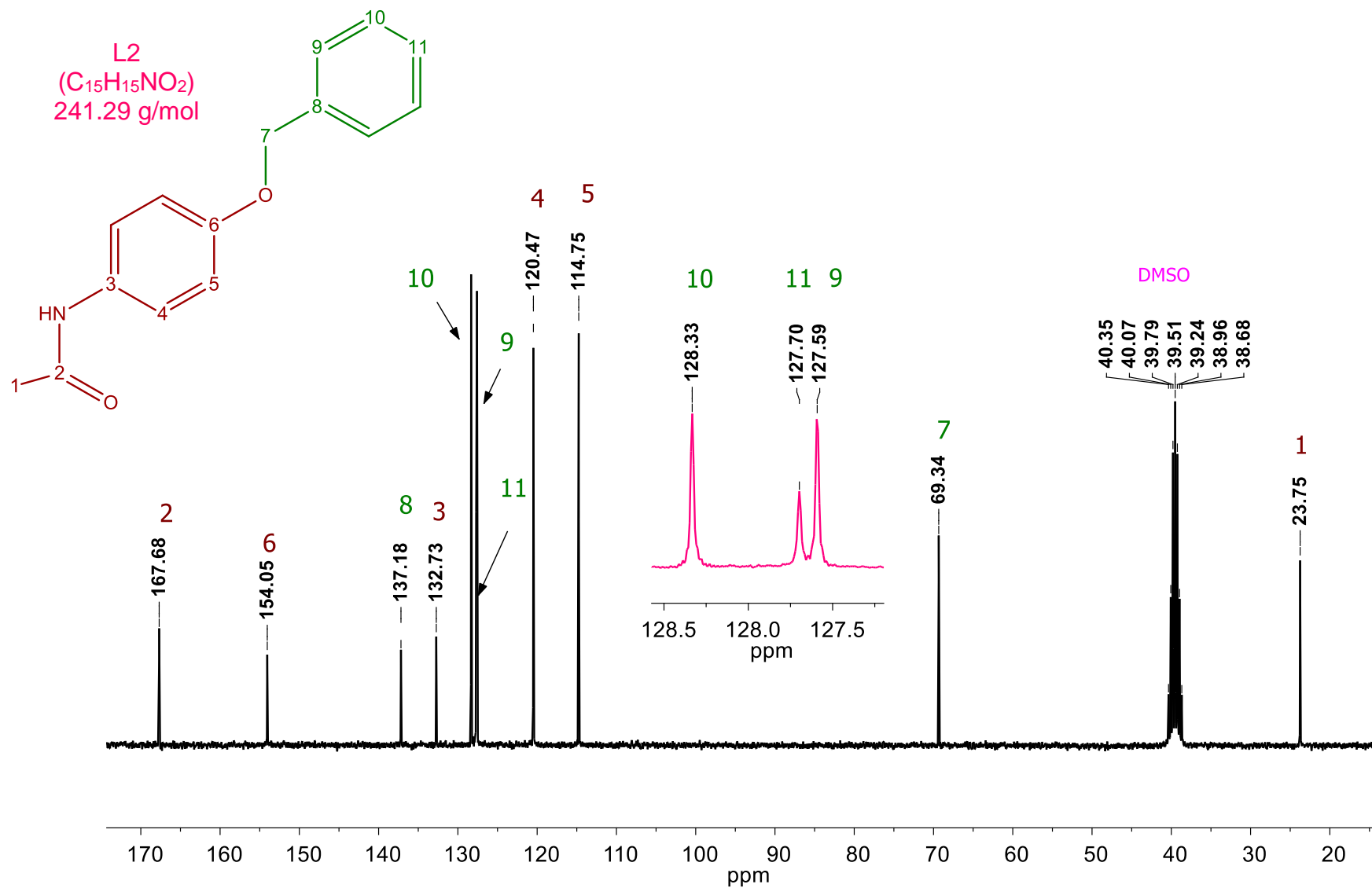
Figura VII.B.6. Espectro de RMN ¹H en DMSO-d₆ a 300 MHz y T.A. ligante L5.

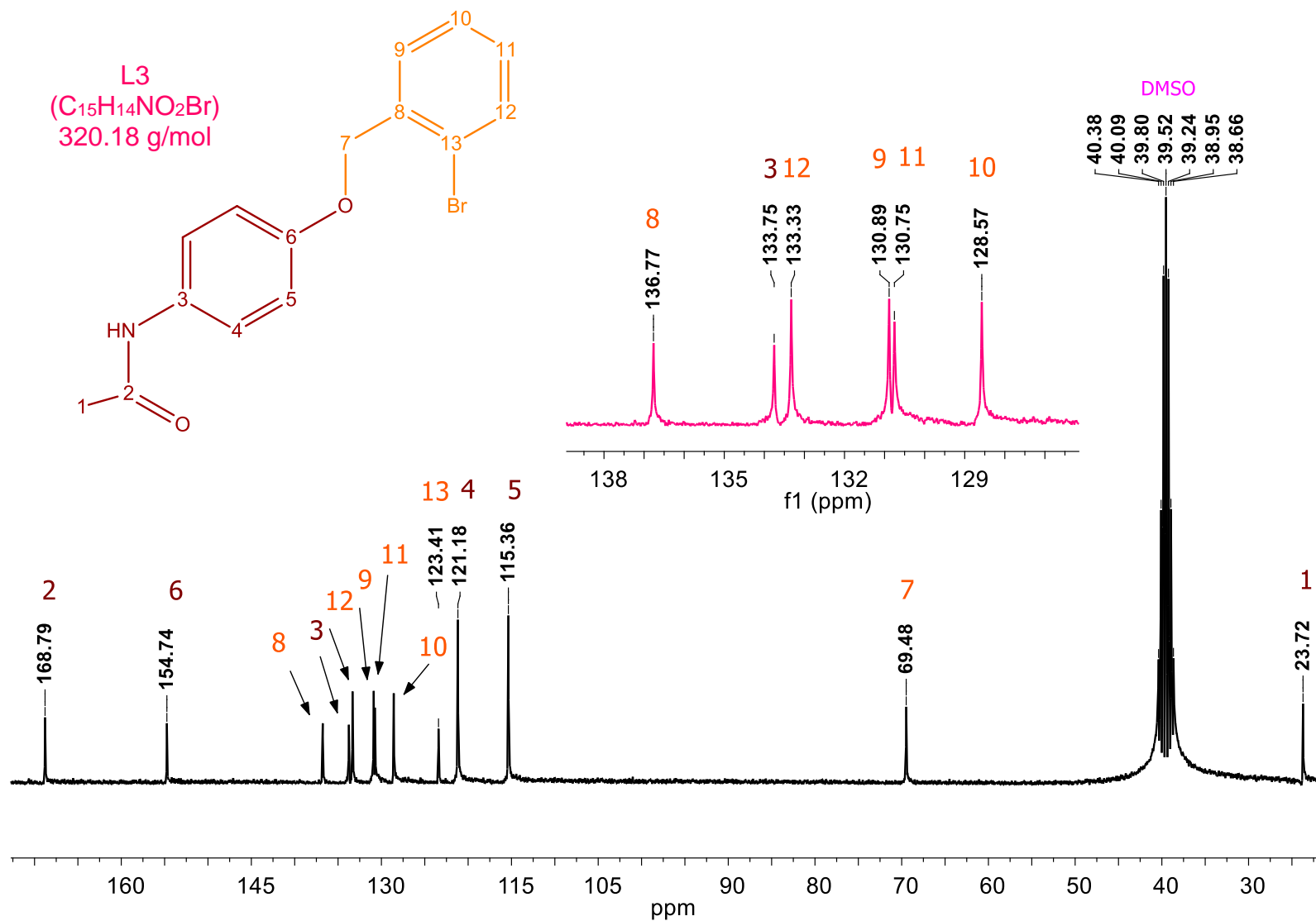
Figura VII.B.7. Espectro de RMN ¹H en DMSO-d₆ a 300 MHz y T.A. ligante L6.

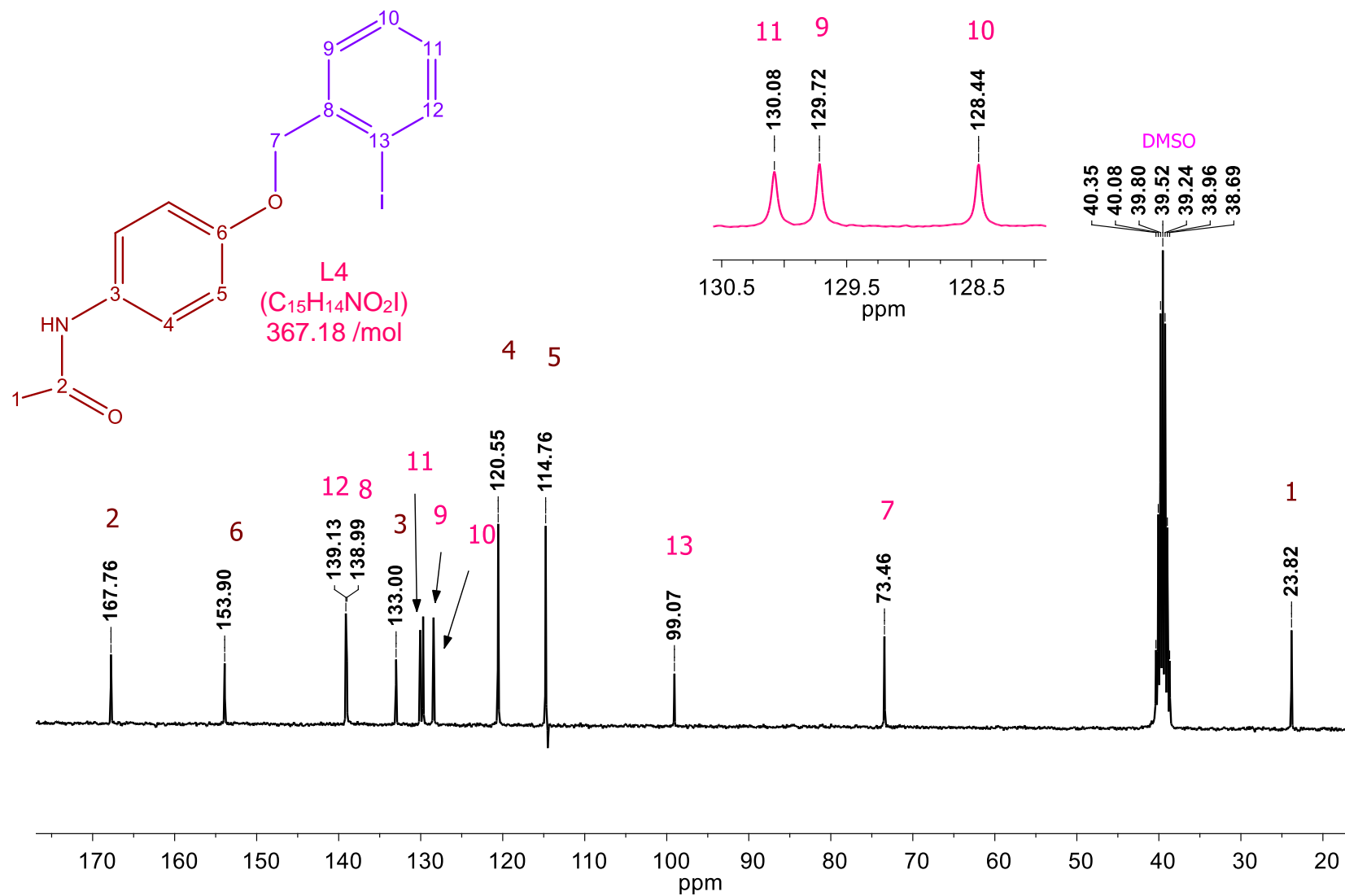
Figura VII.B.8. Espectro de RMN ¹H en DMSO-d₆ a 300 MHz y T.A. ligante L7.

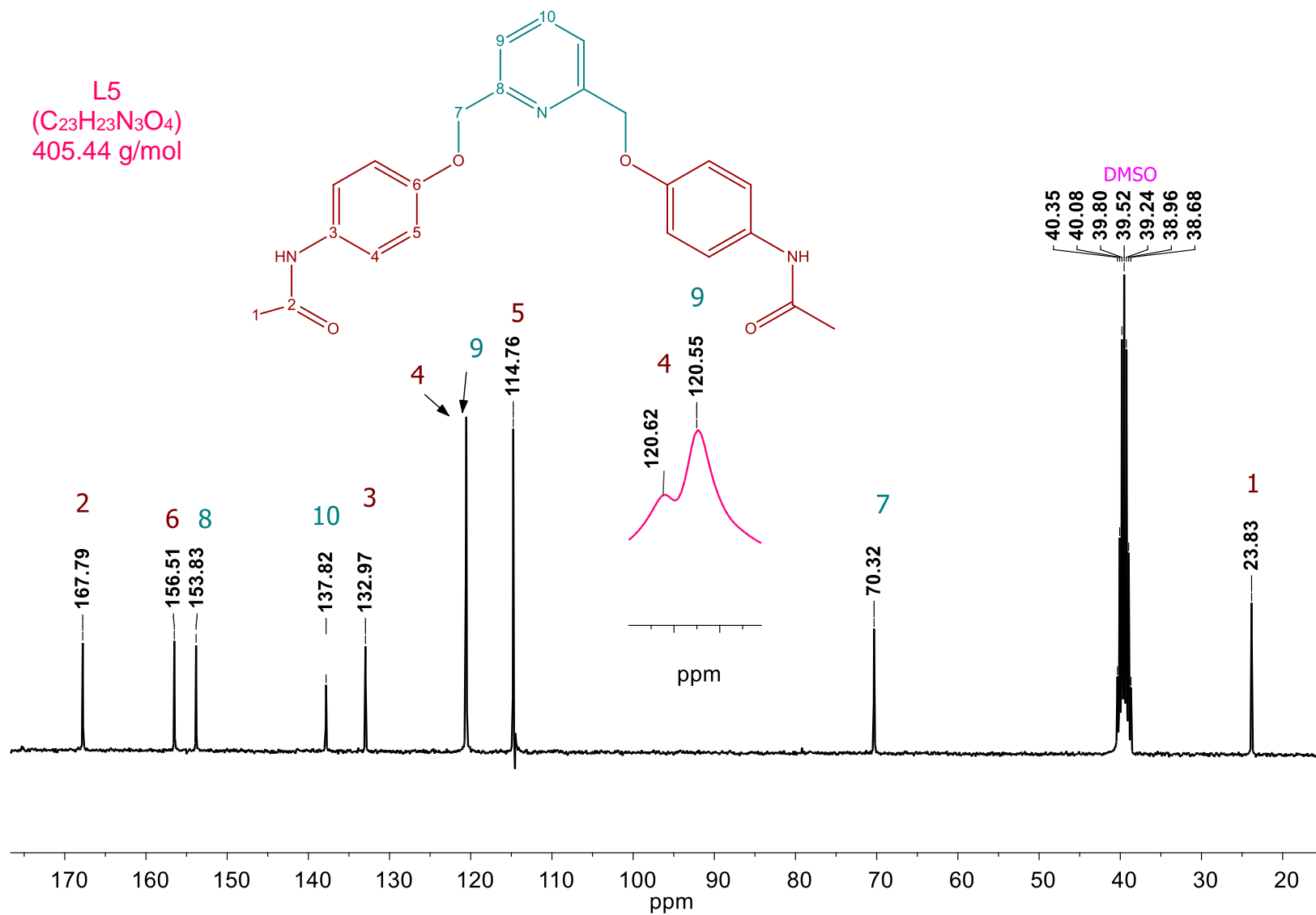
Apéndice B.II. Resonancia Magnética Nuclear (**RMN ¹³C{¹H}**).Figura VII.B.9. Espectro de RMN $^{13}C\{^1H\}$ en DMSO- d_6 a 75.42 MHz y T.A. del Paracetamol.

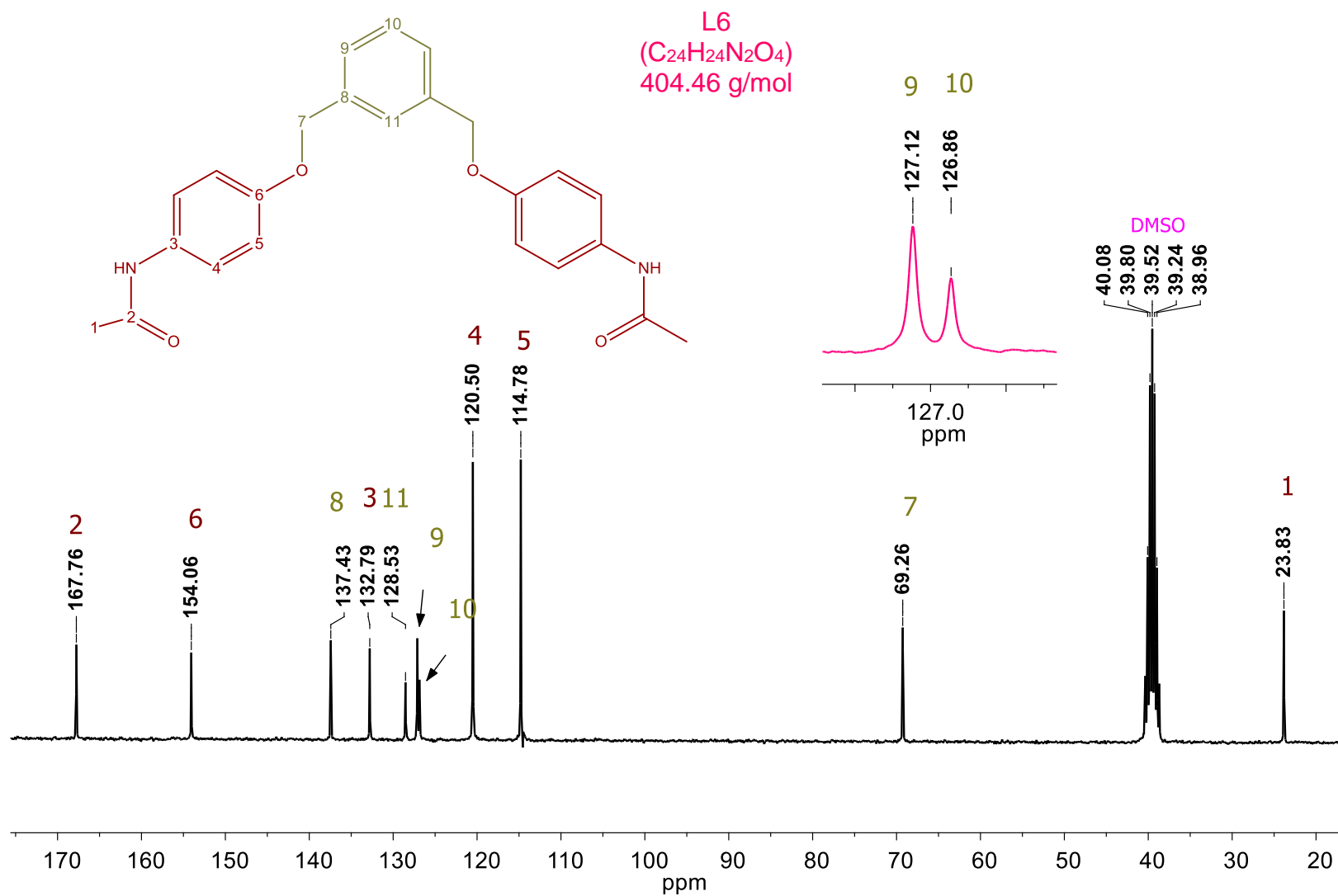
Figura VII.B.10. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en DMSO-d_6 a 75.42 MHz y T.A. Ligante L1.

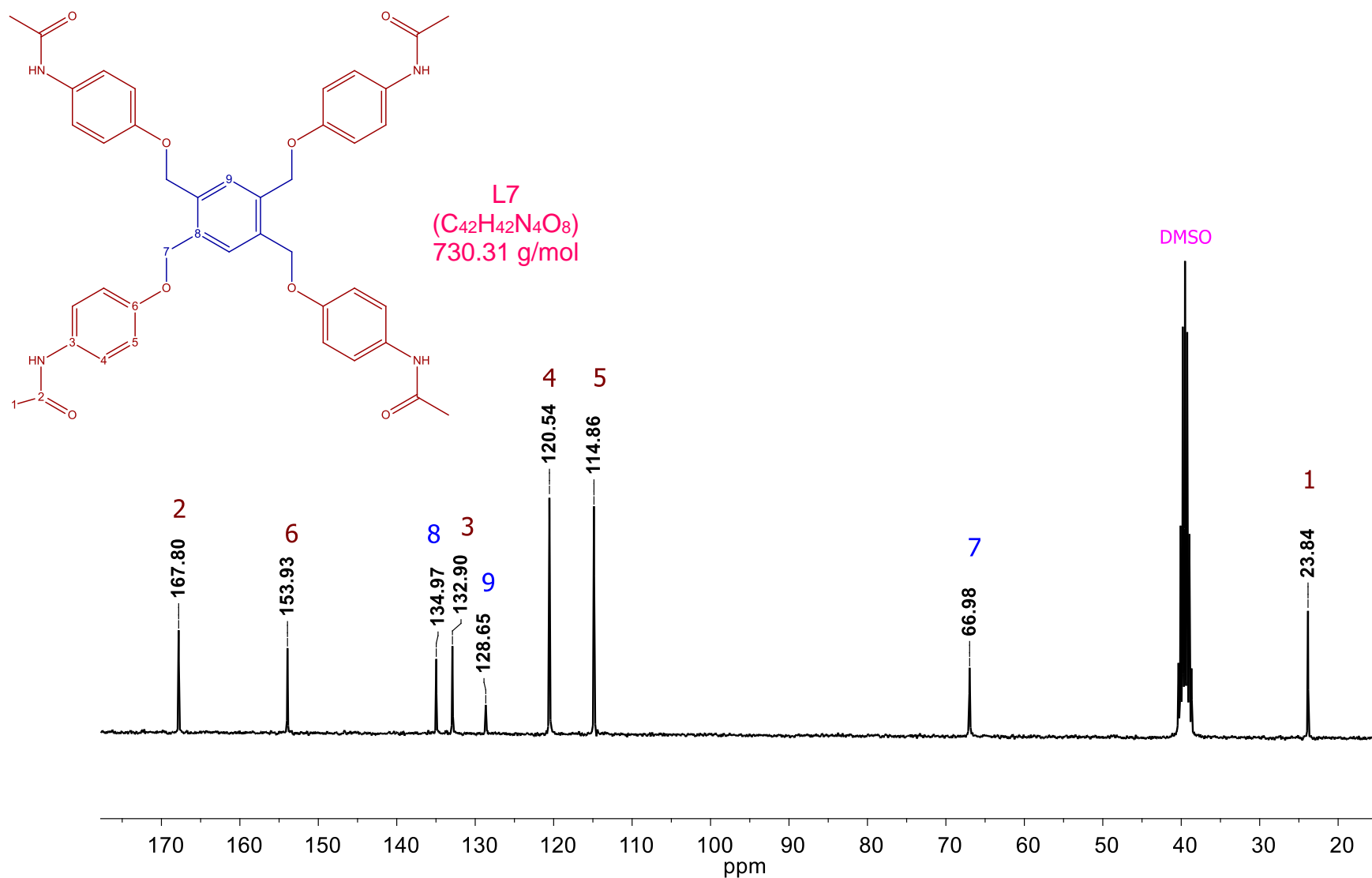
Figura VII.B.11. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en DMSO- d_6 a 75.42 MHz y T.A. Ligante L2.

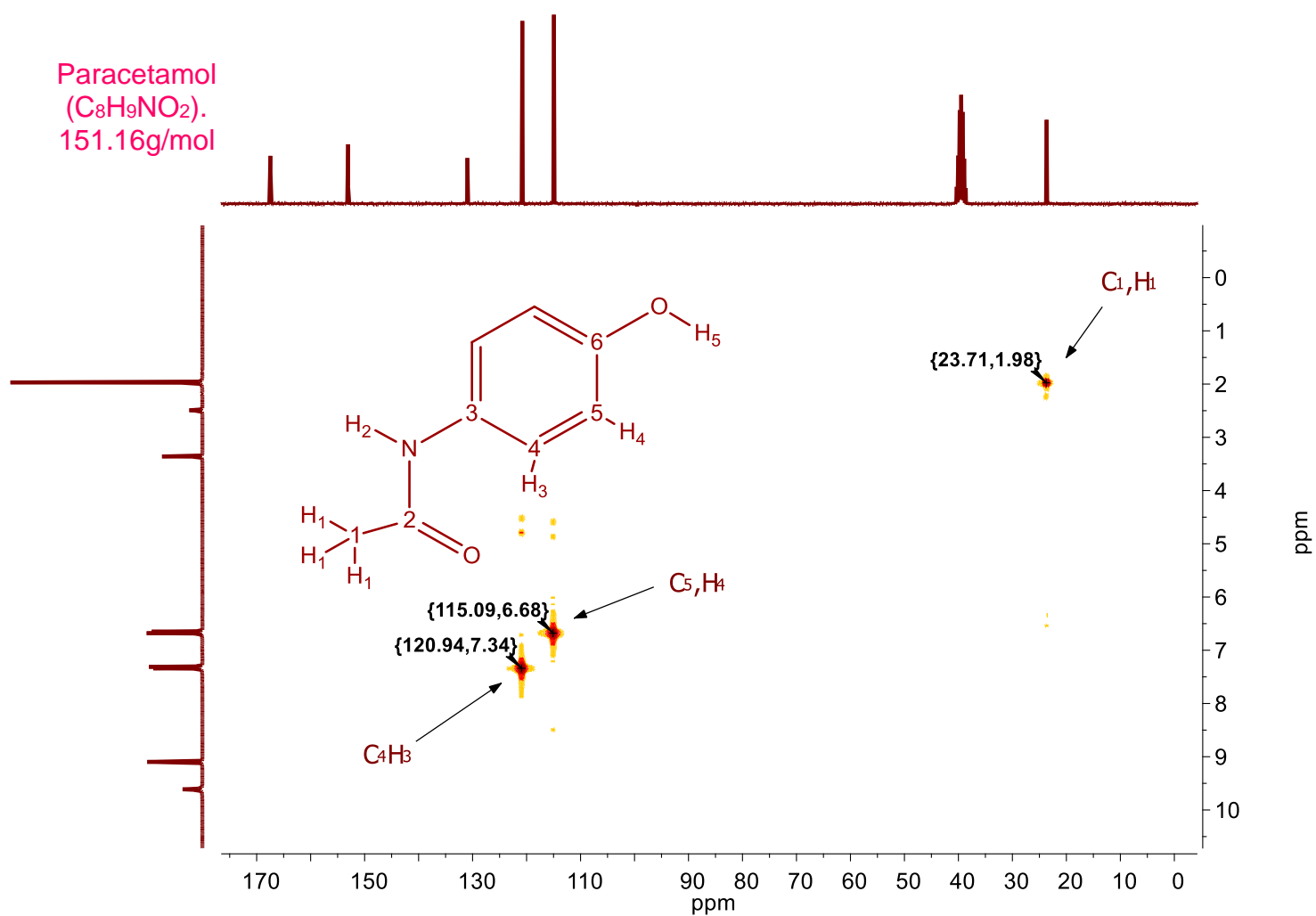
Figura VII.B.12. Espectro de RMN ¹³C{¹H} en DMSO-d₆ a 75.42 MHz y T.A. Ligante L3.

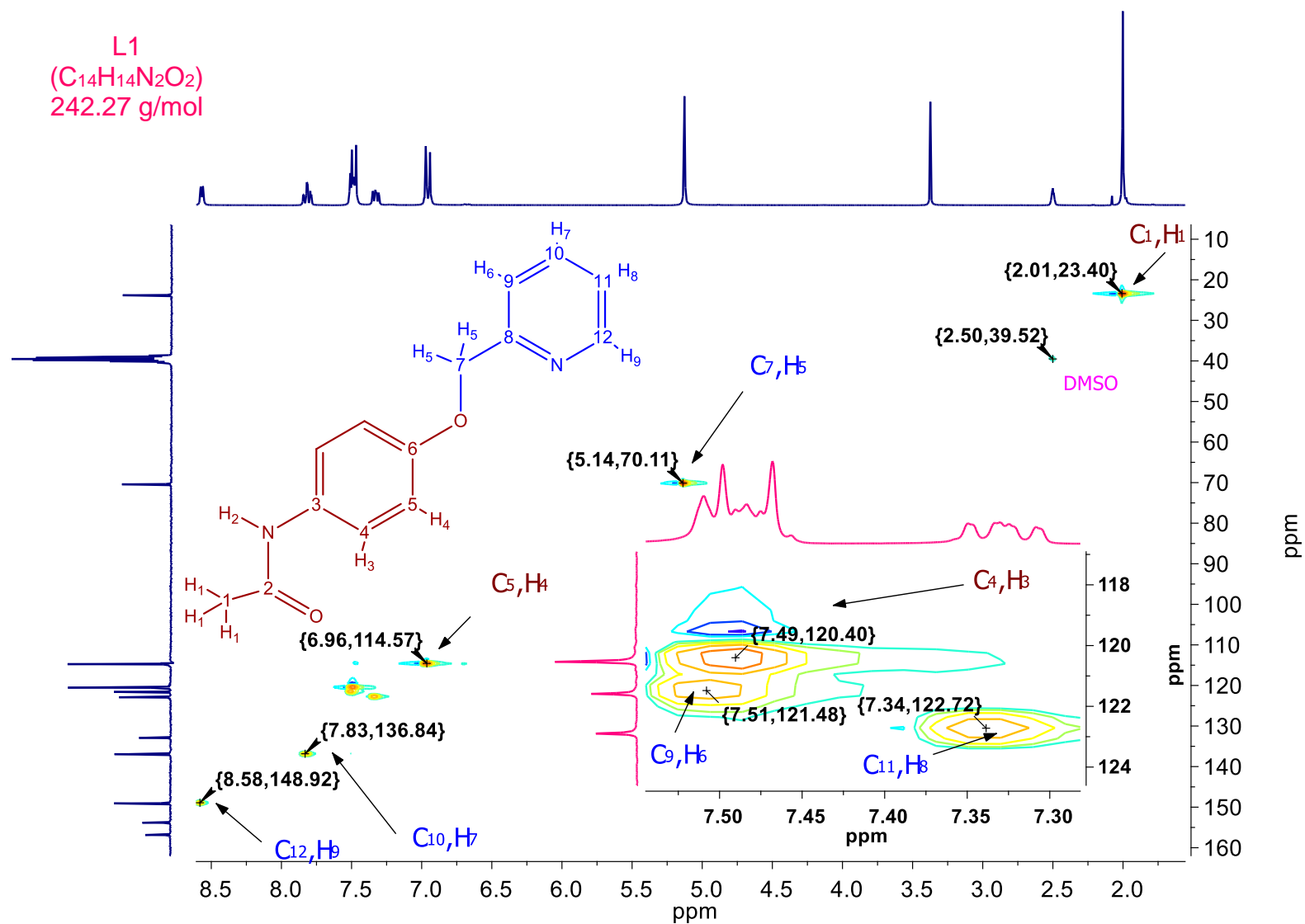
Figura VII.B.13. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en DMSO- d_6 a 75.42 MHz y T.A. Ligante L4.

Figura VII.B.14. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en DMSO- d_6 a 75.42 MHz y T.A. Ligante L5.

Figura VII.B.15. Espectro de RMN ¹³C{¹H} en DMSO-d₆ a 75.42 MHz y T.A. Ligante L6.

Figura VII.B.16. Espectro de RMN ¹³C{¹H} en DMSO-d₆ a 75.42 MHz y T.A. Ligante L7.

Apéndice B.III. Resonancia Magnética Nuclear (**RMN HSQC**).Figura VII.B.17. Espectro de RMN en 2D HSQC en DMSO- d_6 a 300 MHz y T.A. Paracetamol.

Figura VII.B.18. Espectro de RMN en 2D HSQC en DMSO- d_6 a 300 MHz y T.A. Ligante **L1**.

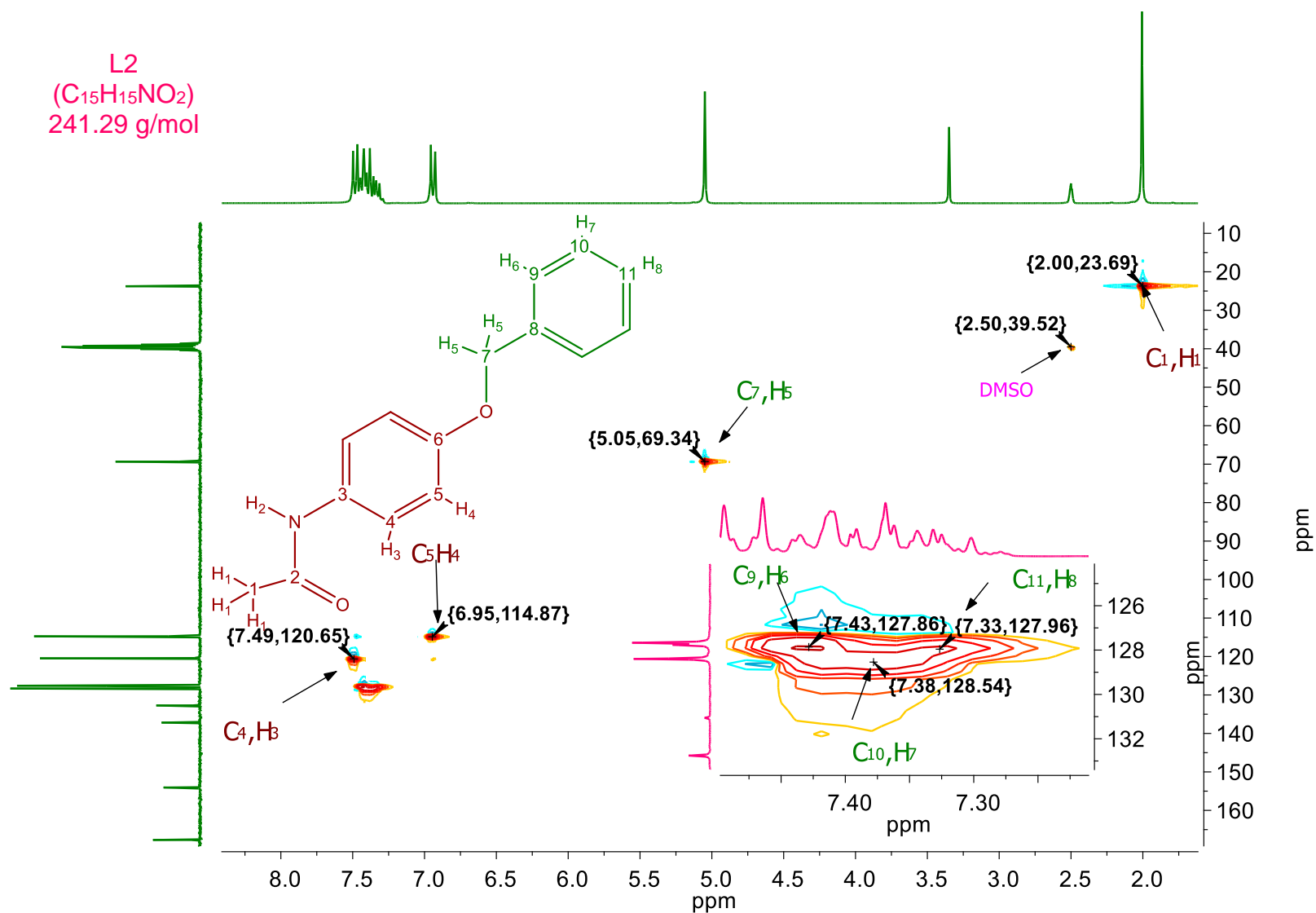
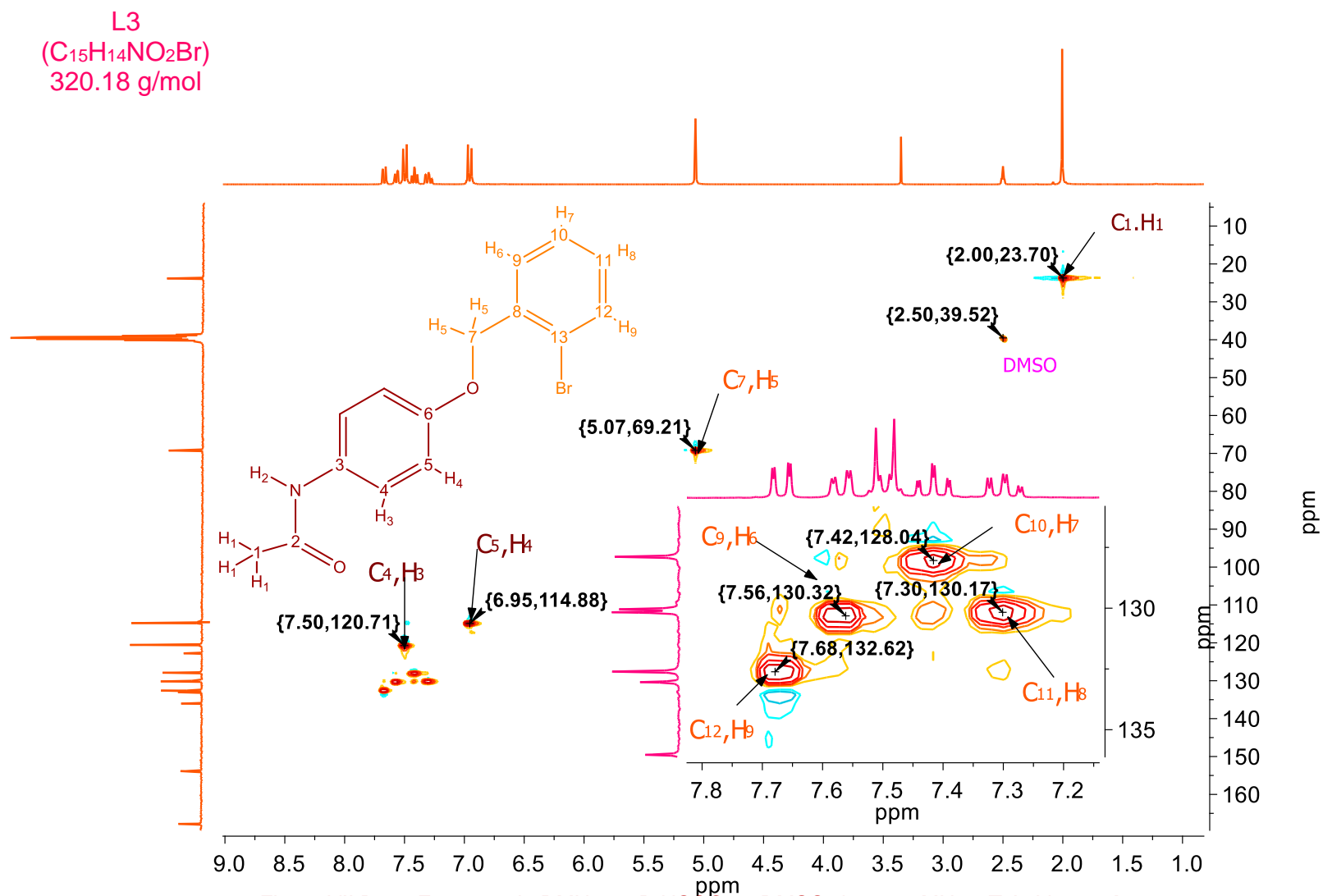
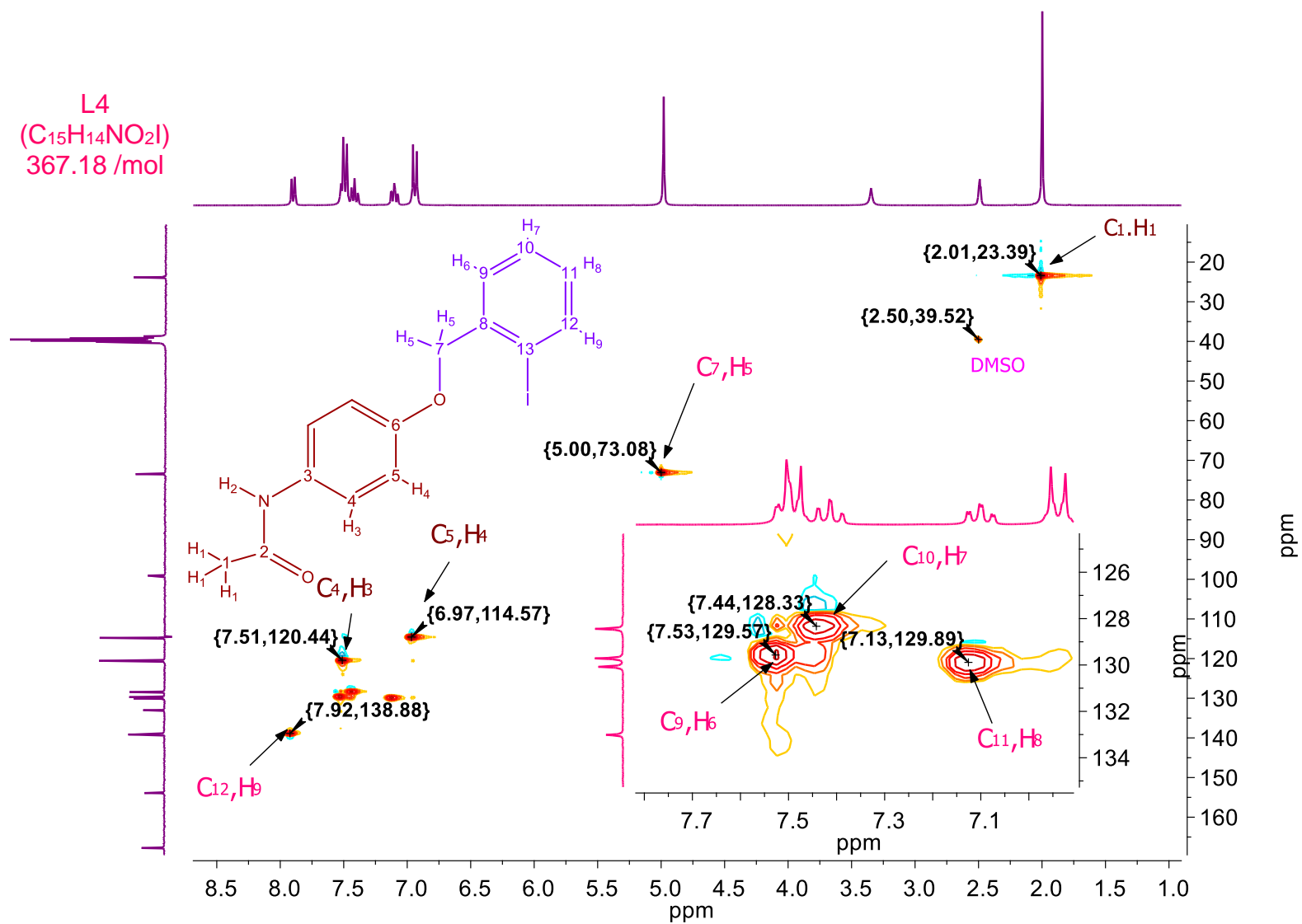
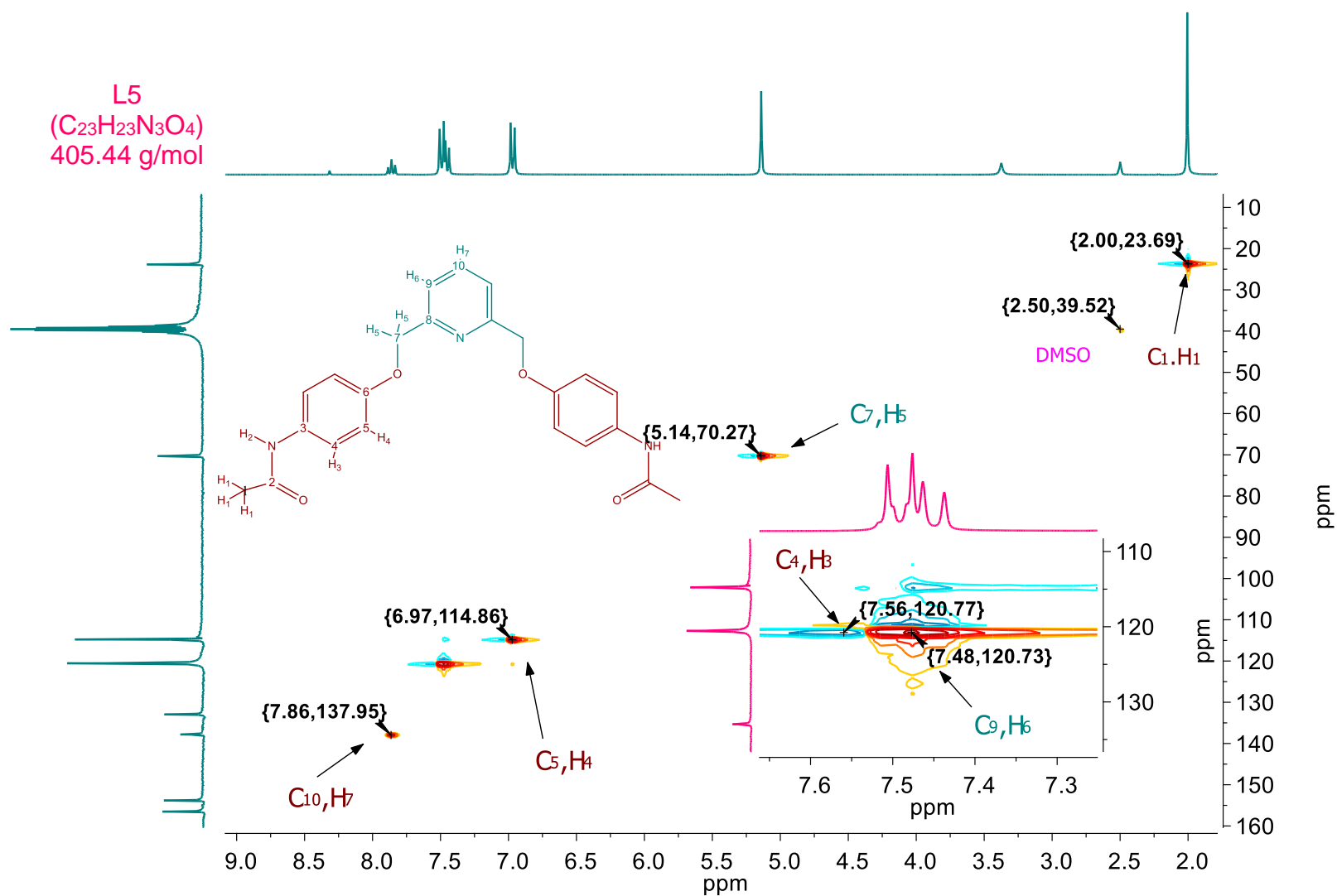
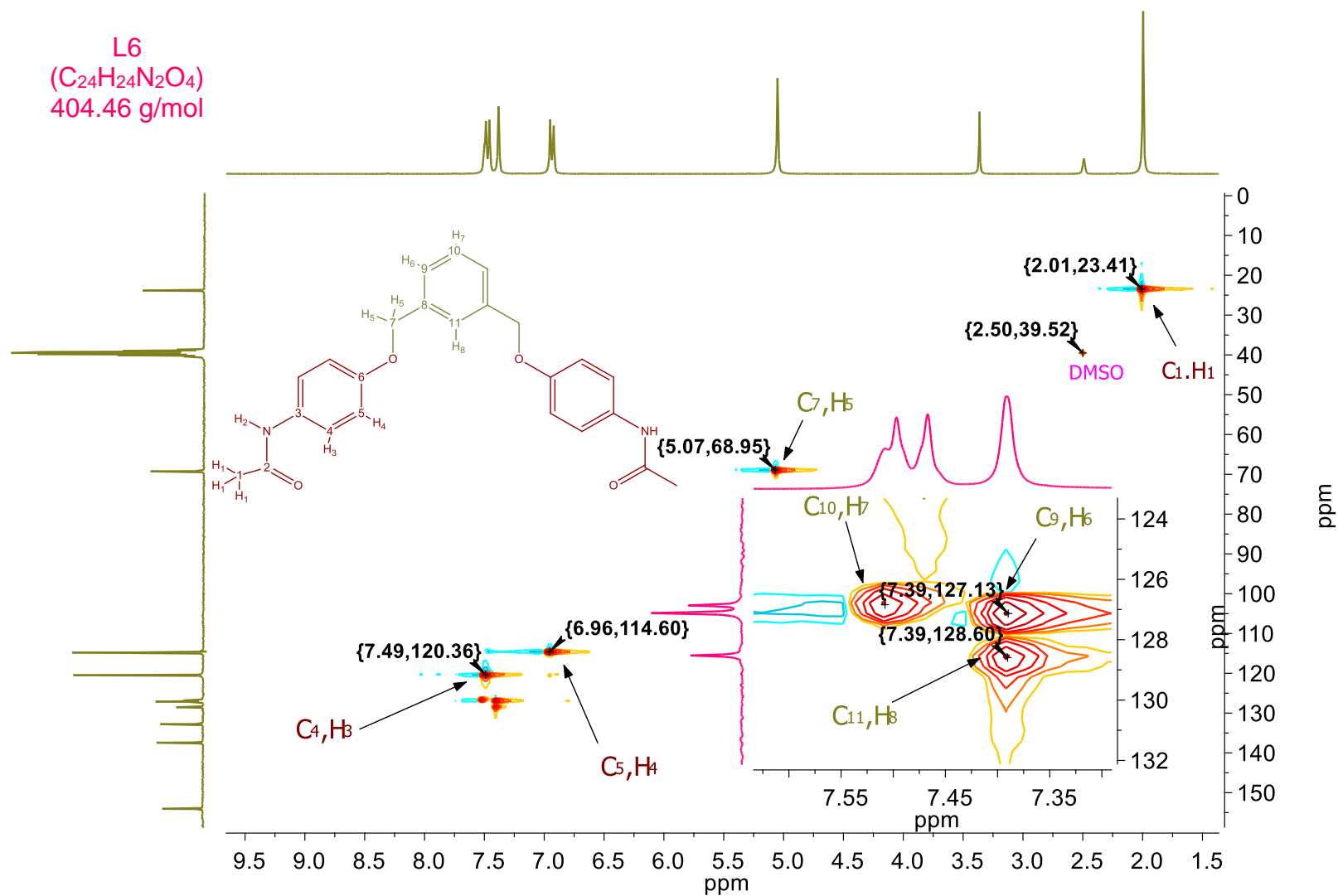


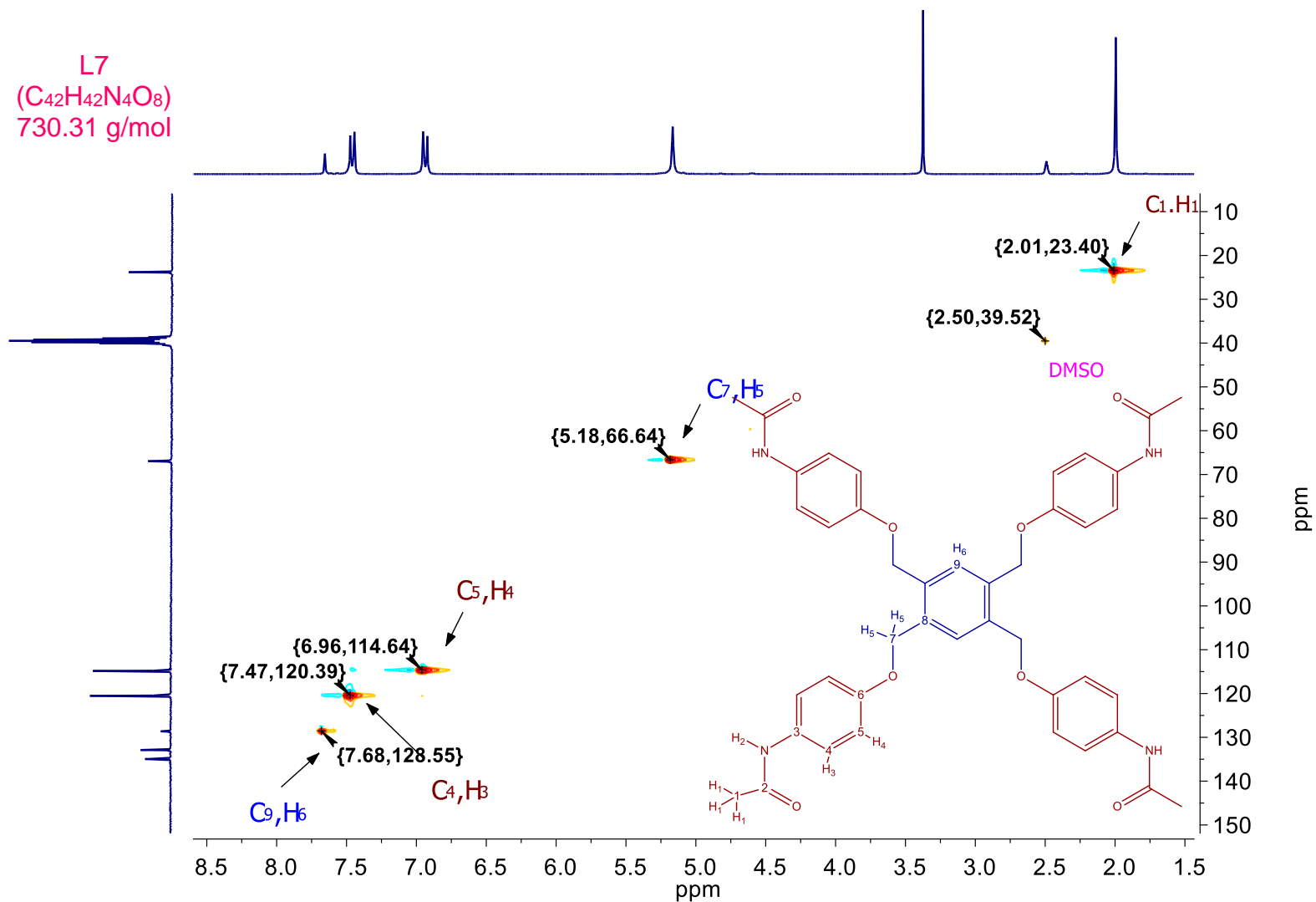
Figura VII.B.19. Espectro de RMN en 2D HSQC en DMSO-d₆ a 300 MHz y T.A. Ligante **L2**.



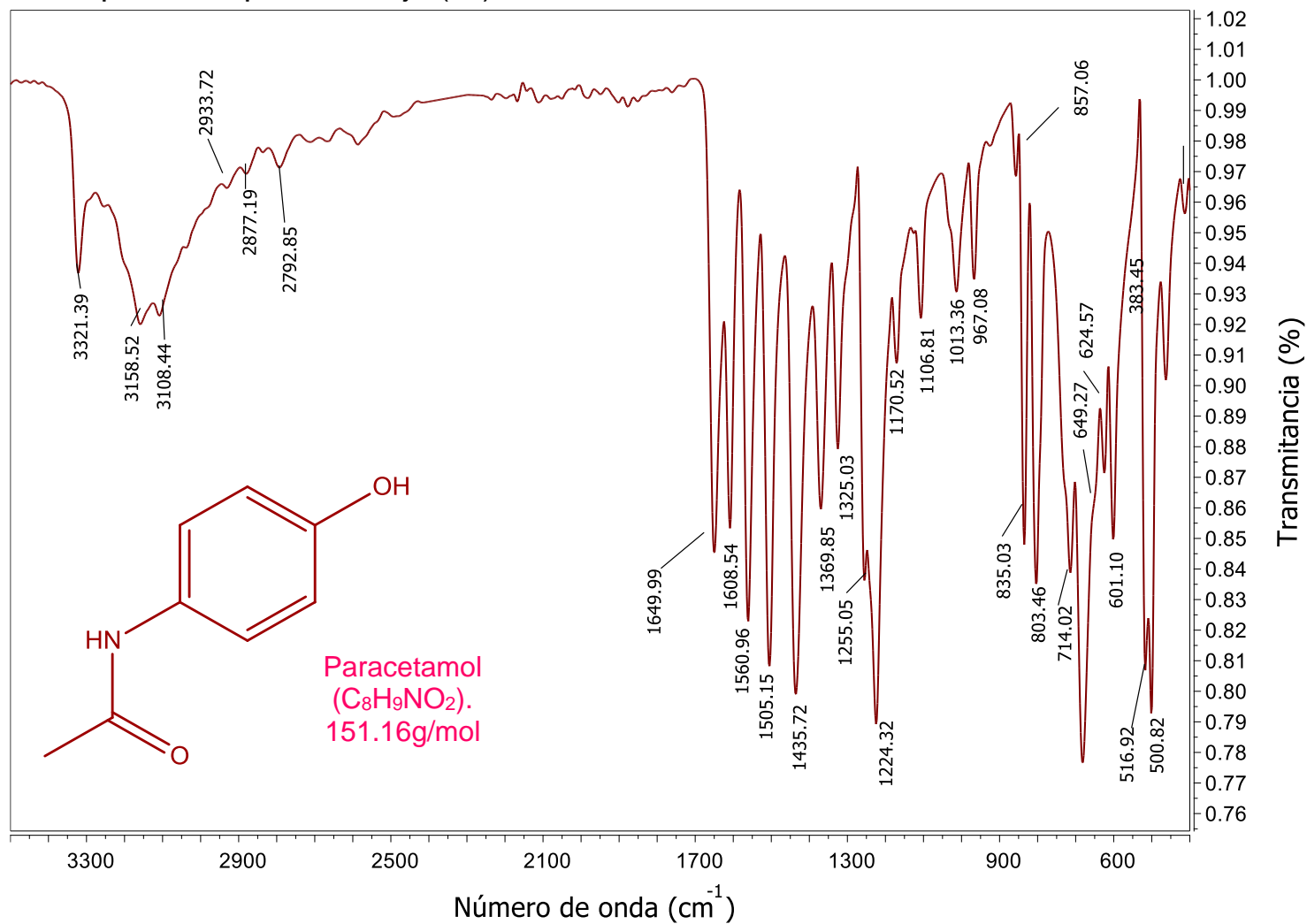
Figura VII.B.21. Espectro de RMN en 2D HSQC en DMSO-d₆ a 300 MHz y T.A. Ligante L4

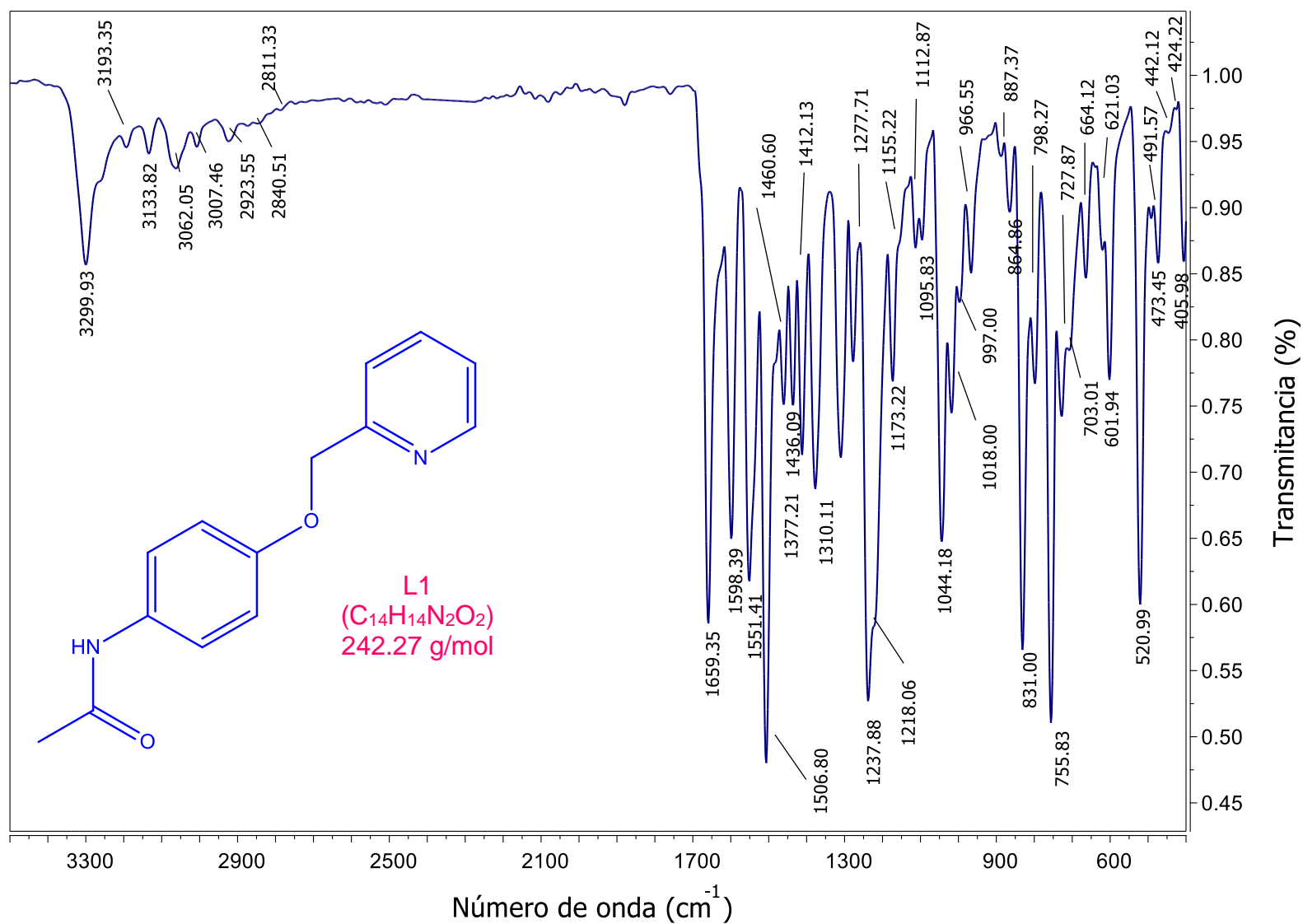
Figura VII.B.22. Espectro de RMN en 2D HSQC en DMSO-d₆ a 300 MHz y T.A. Ligante **L5**.

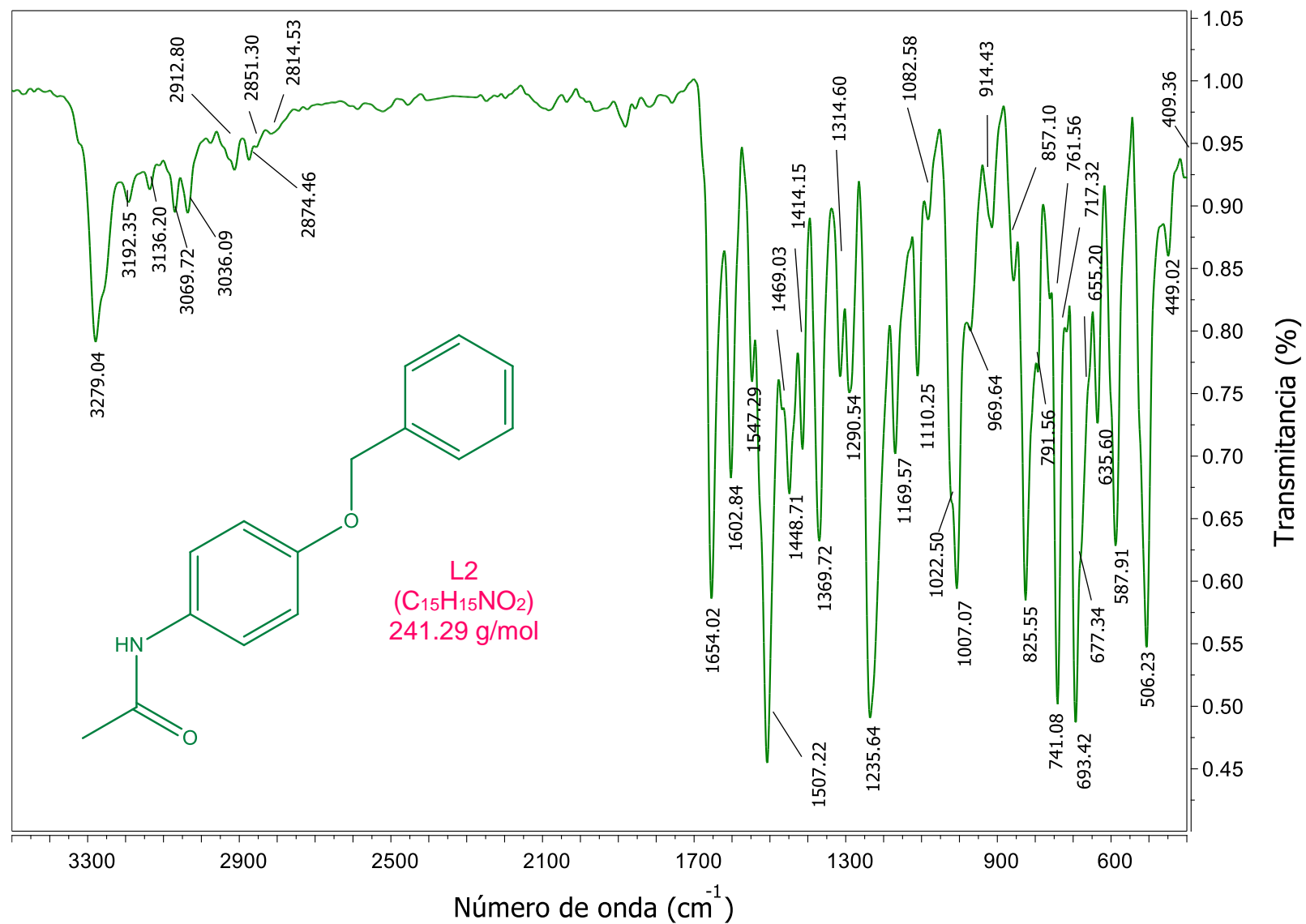
Figura VII.B.23. Espectro de RMN en 2D HSQC en DMSO-d₆ a 300 MHz y T.A. Ligante **L6**.

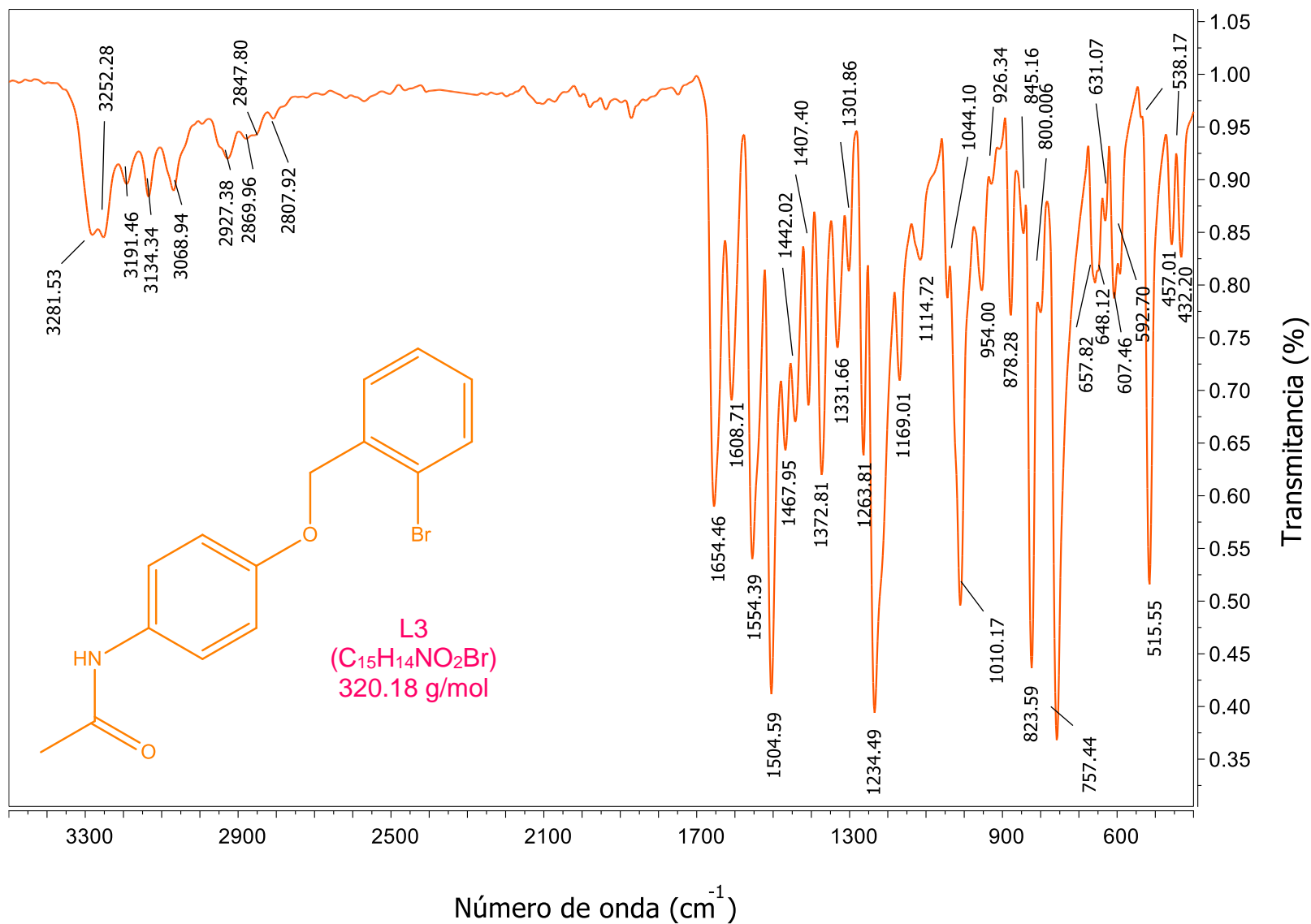
Figura VII.B.24. Espectro de RMN en 2D HSQC en DMSO-d₆ a 300 MHz y T.A. Ligante L7.

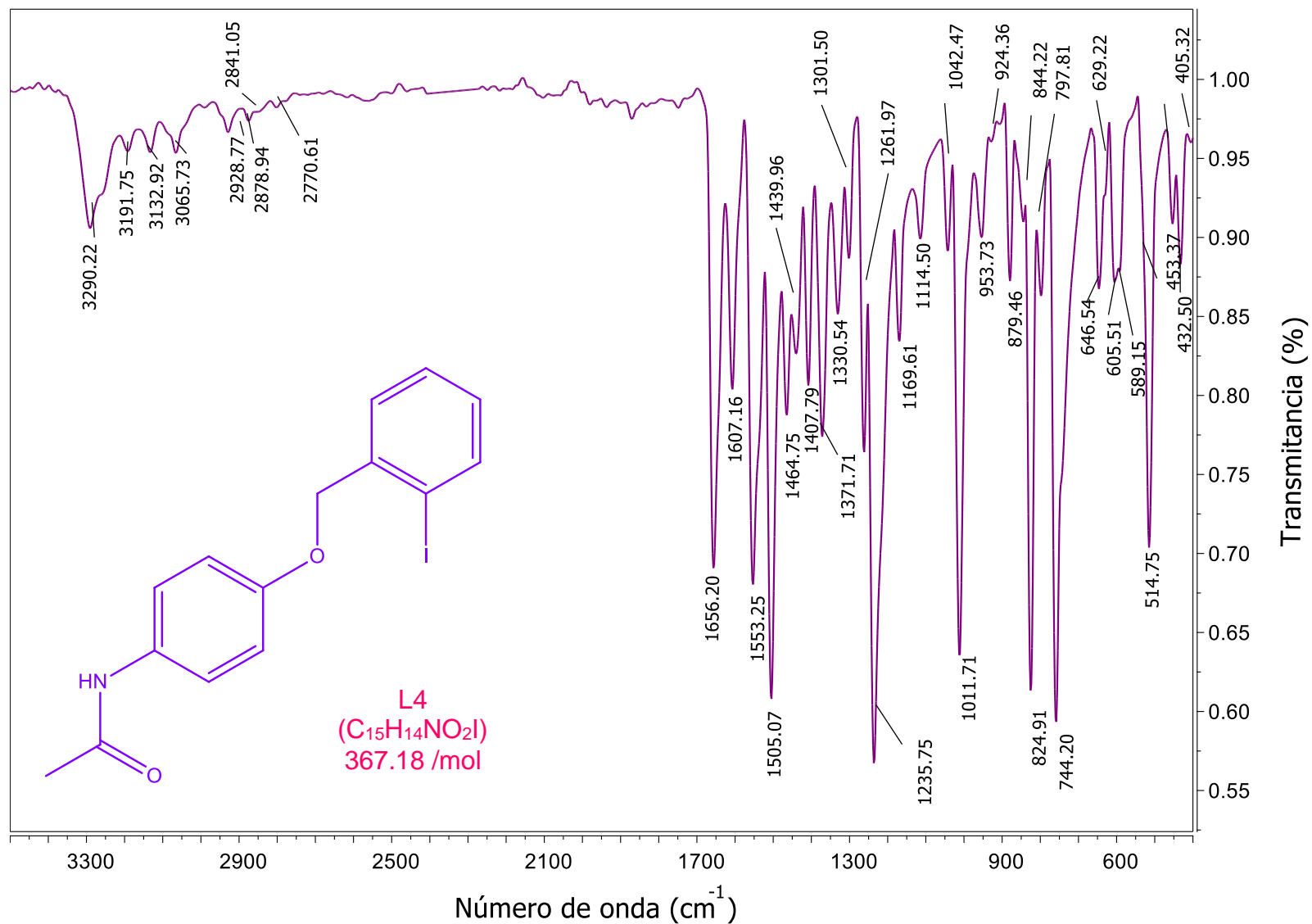
Apéndice C. Espectroscopia Infrarroja (IR)

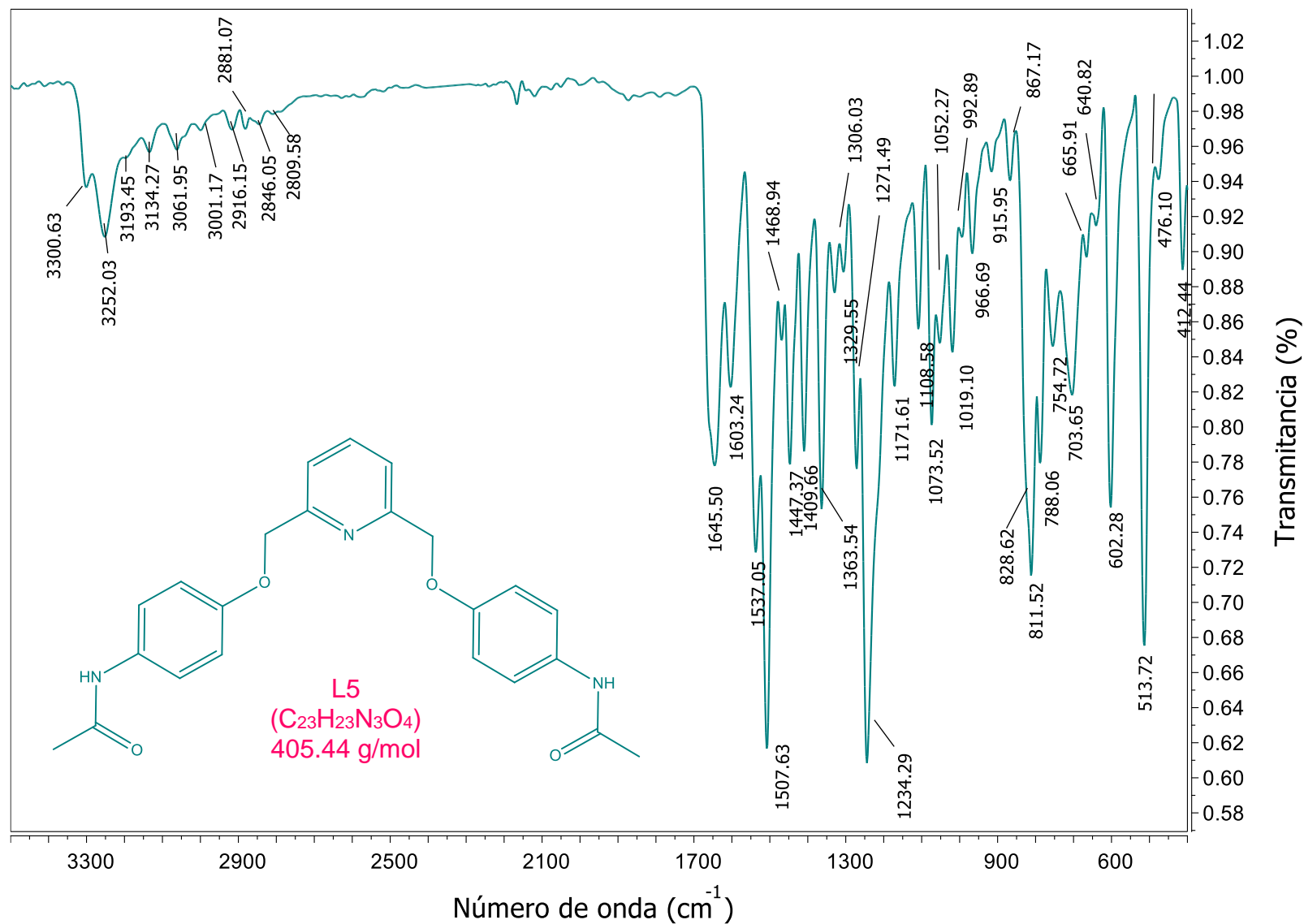
Figura VII.C.1. Espectro de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona 3500-400 cm⁻¹. Paracetamol.

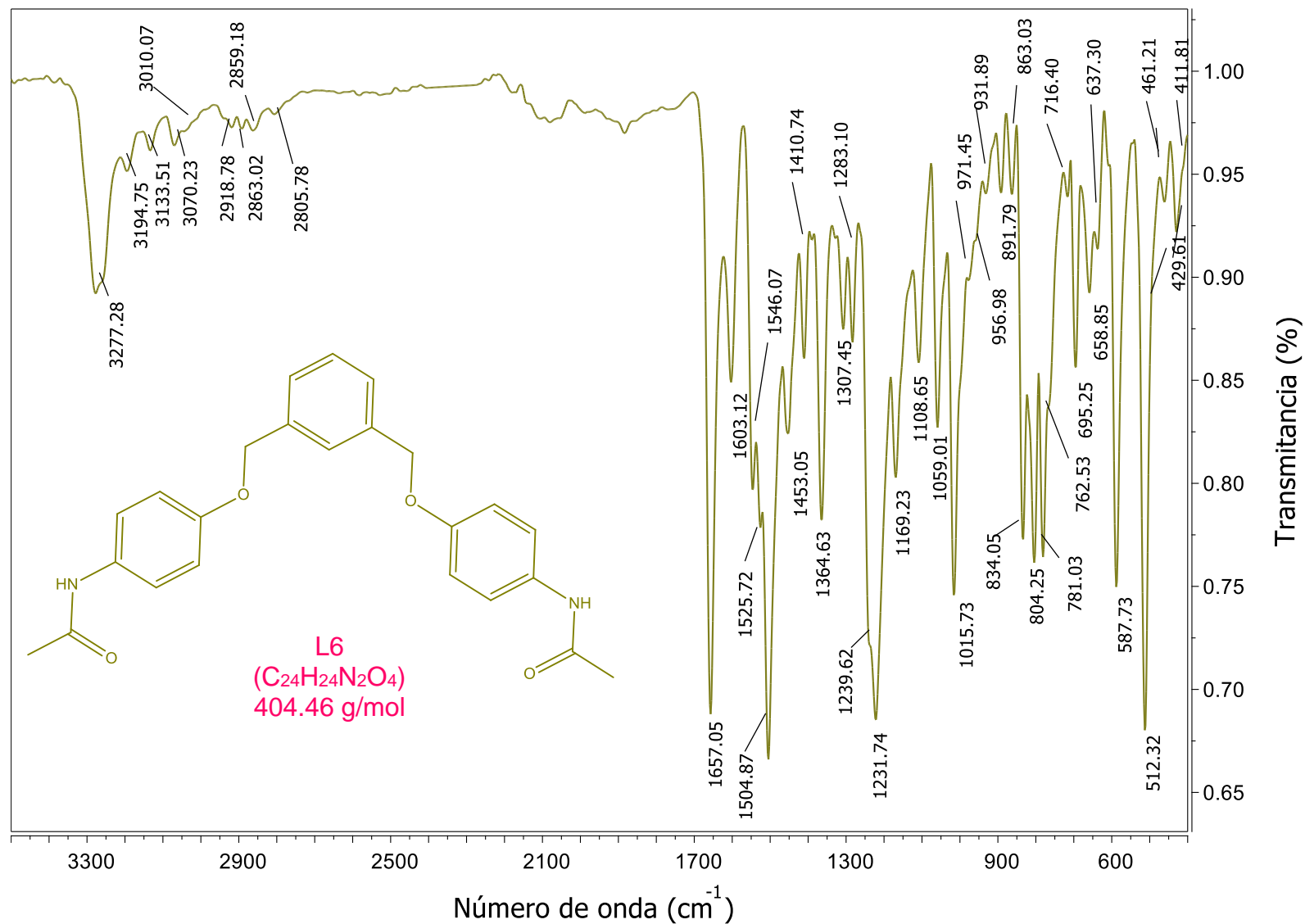
Figura VII.C.2. Espectro de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona 3500-400 cm⁻¹. Ligante L1.

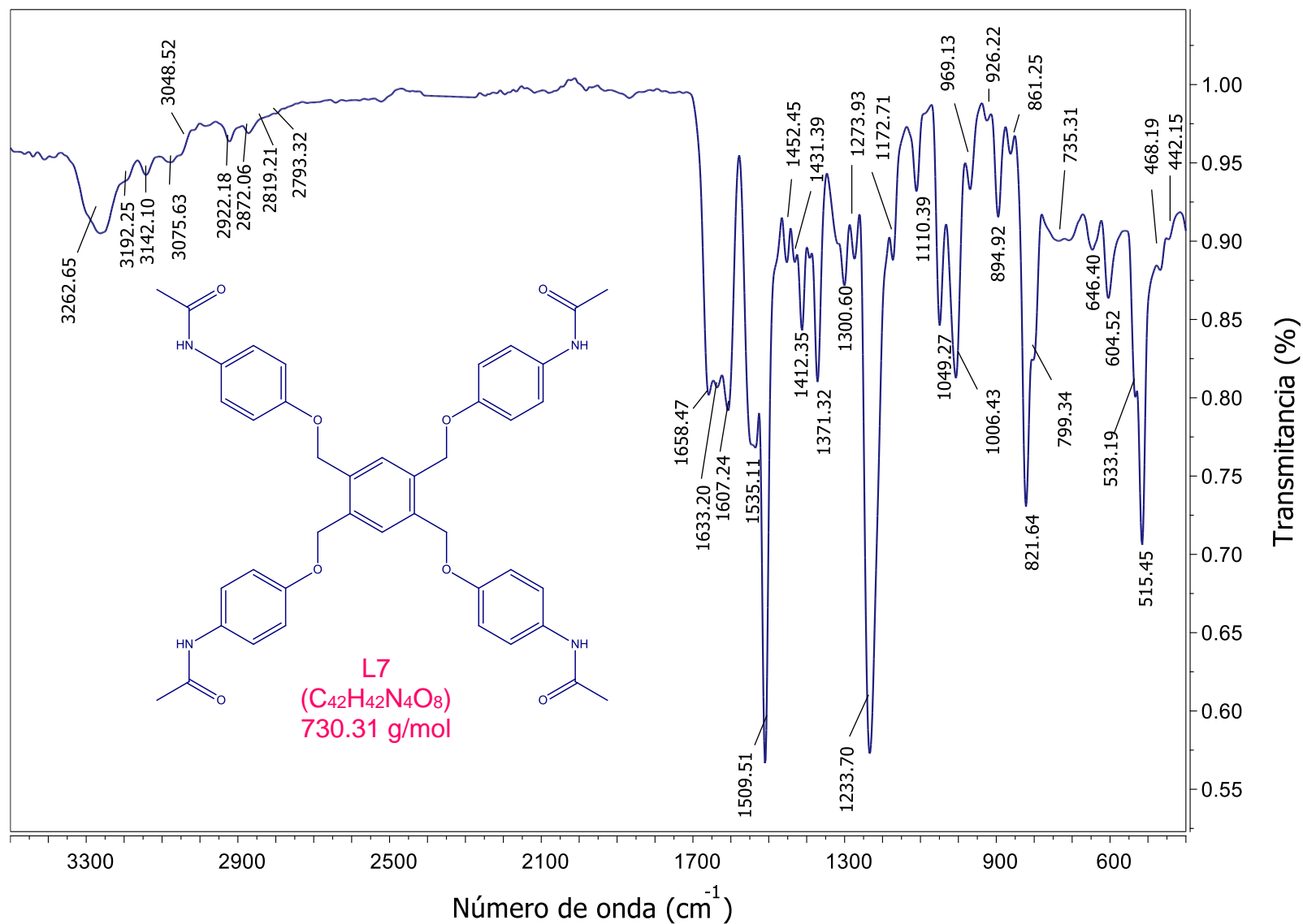
Figura VII.C.3. Espectro de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona 3500-400 cm^{-1} . Ligante L2.

Figura VII.C.4. Espectro de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona 3500-400 cm⁻¹. Ligante **L3**.

Figura VII.C.5. Espectro de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona 3500-400 cm⁻¹. Ligante **L4**.

Figura VII.C.6. Espectro de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona 3500-400 cm⁻¹. Ligante L5.

Figura VII.C.7. Espectro de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona 3500-400 cm^{-1} . Ligante L6.

Figura VII.C.8. Espectro de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona 3500-400 cm⁻¹. Ligante L7.

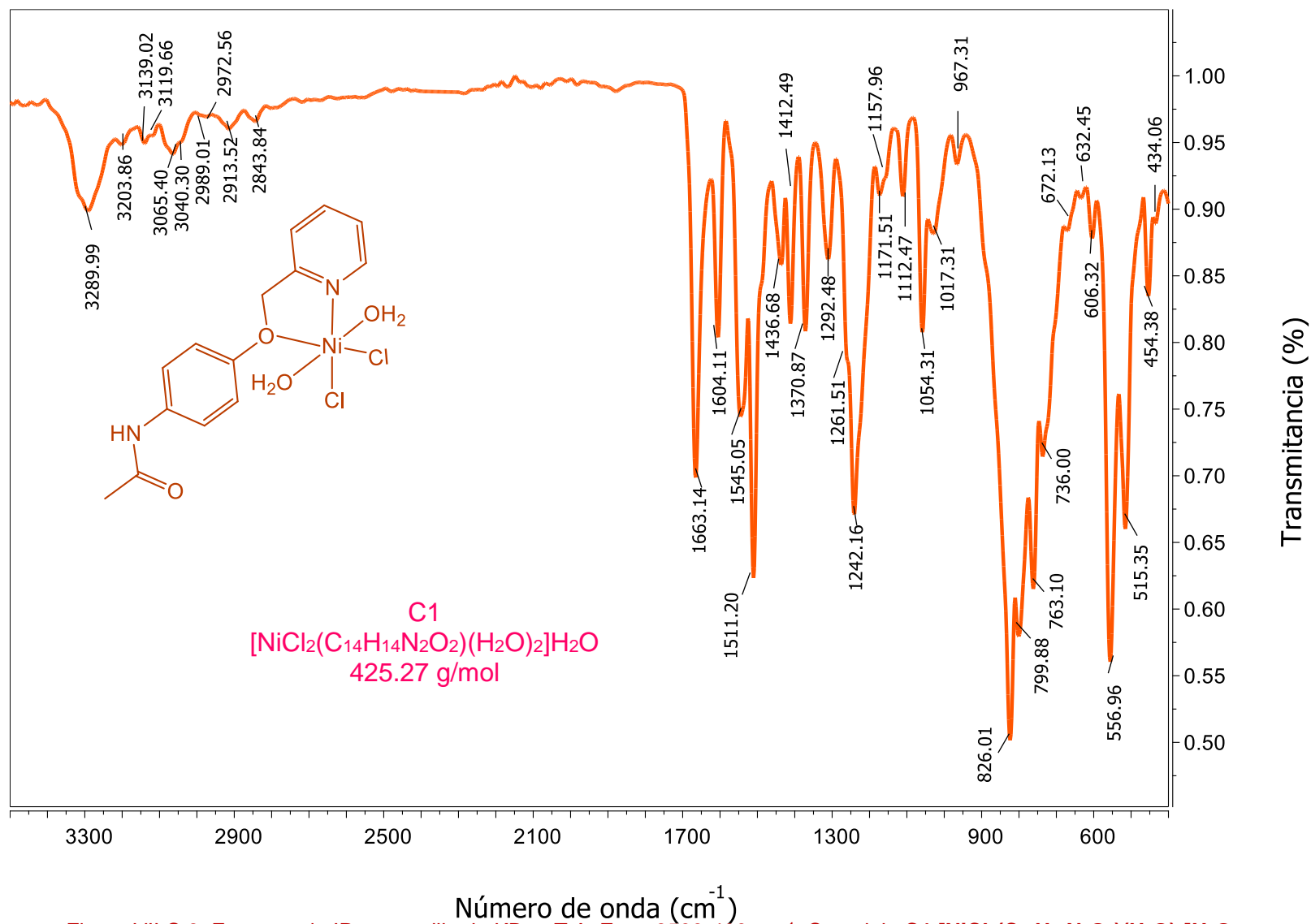


Figura VII.C.9. Espectro de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona 3500-400 cm^{-1} . Complejo **C1** $[\text{NiCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_2]\text{H}_2\text{O}$.

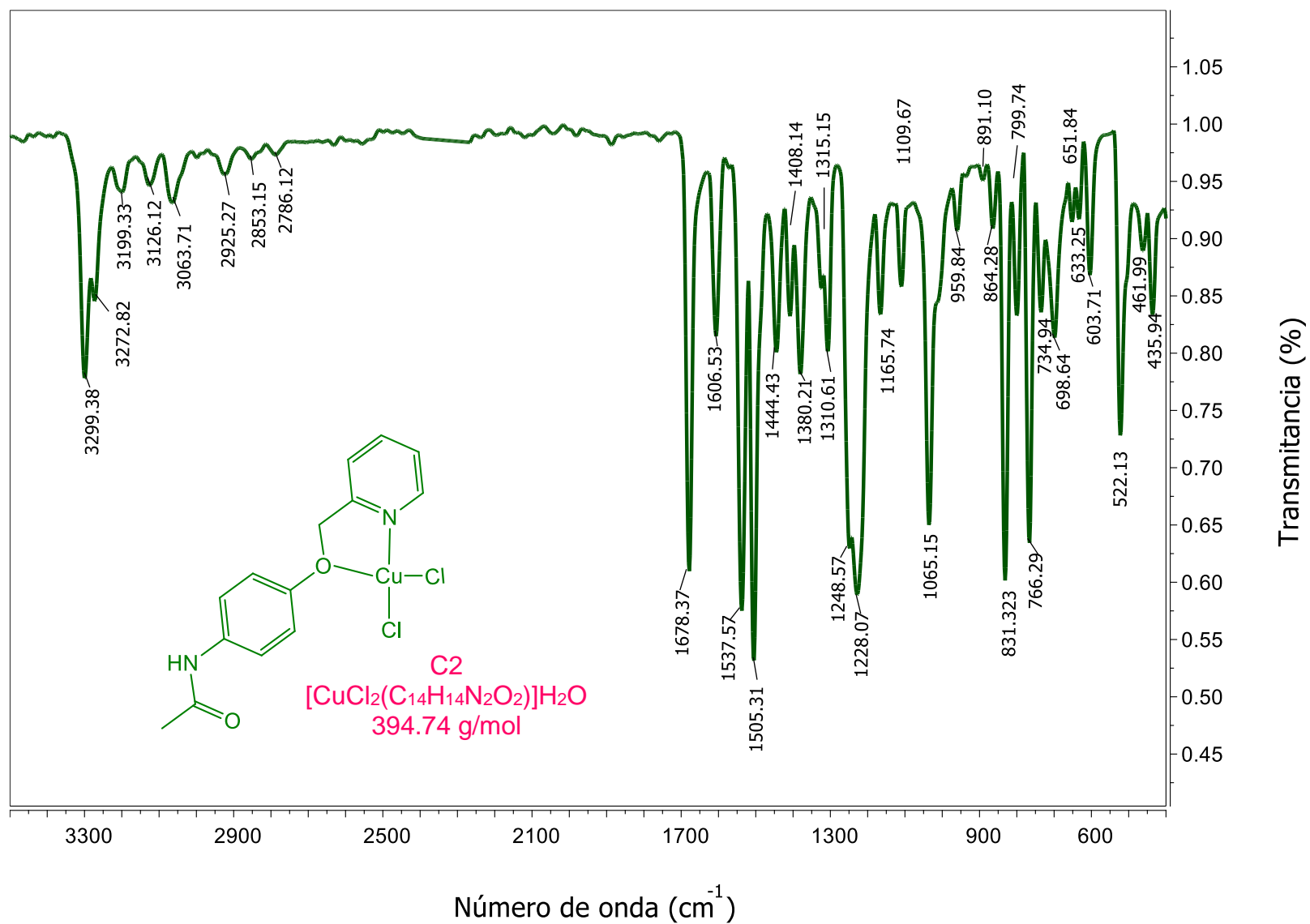
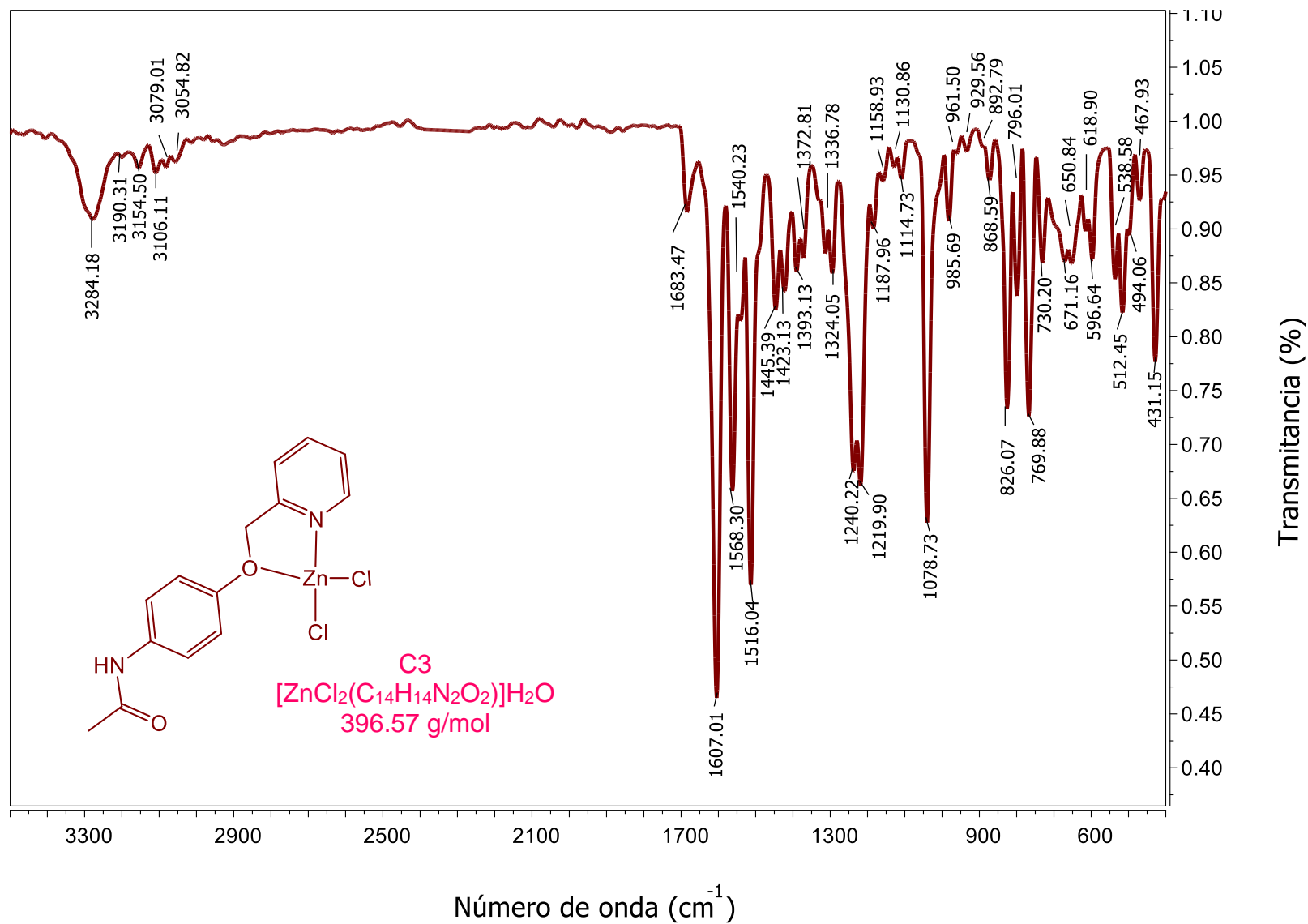
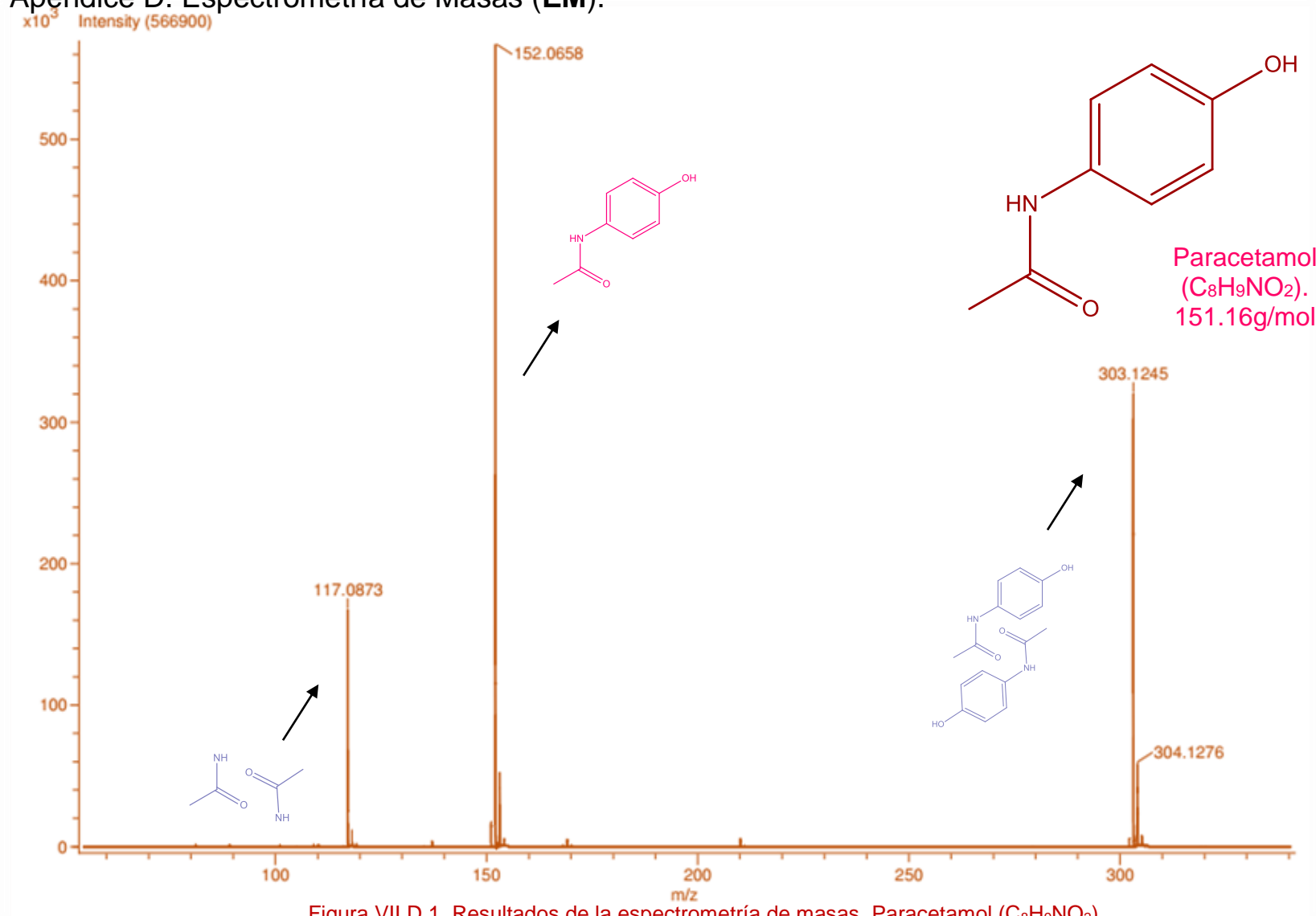
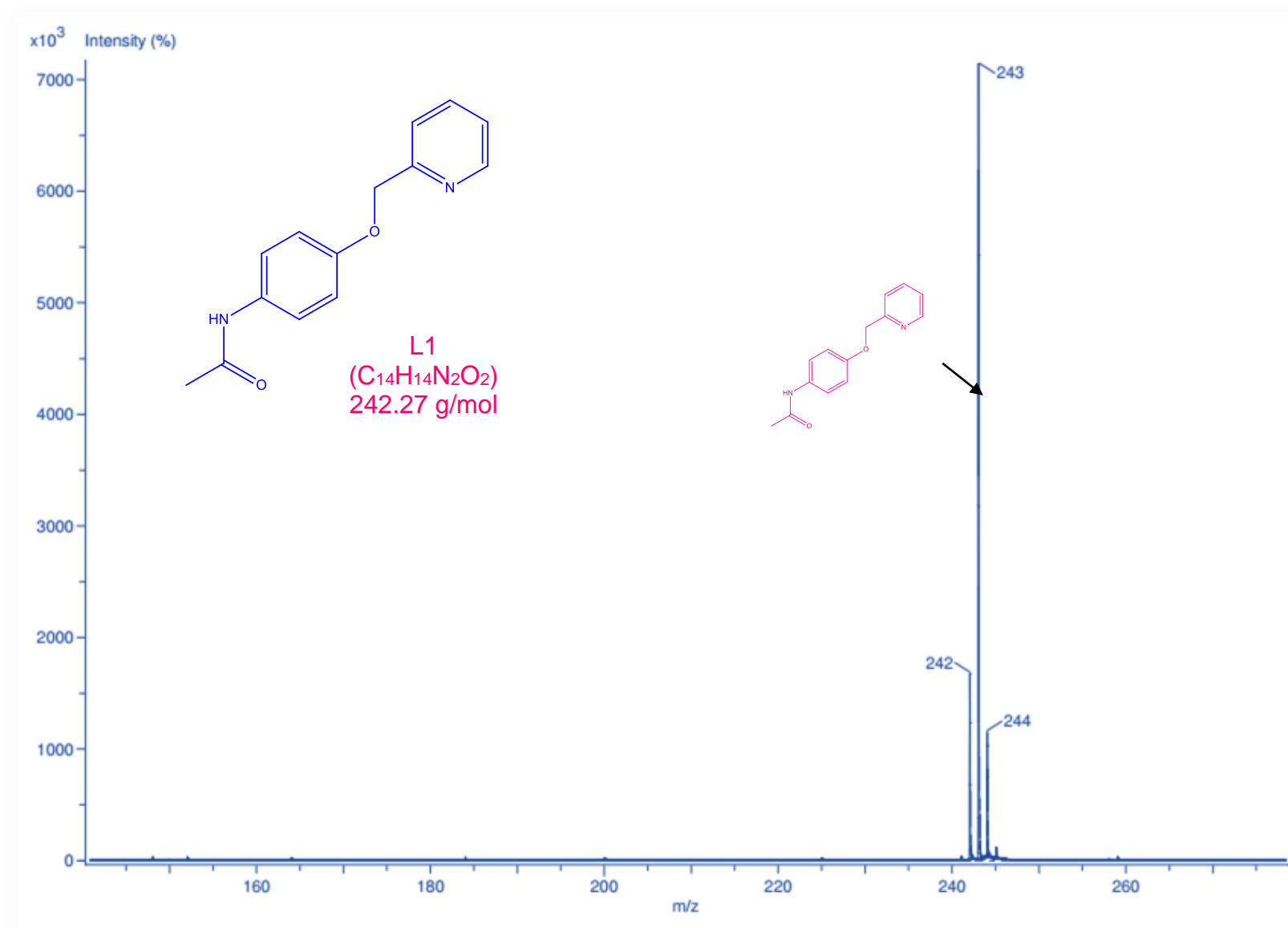


Figura VII.C.10. Espectro de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona 3500-400 cm⁻¹. Complejo C2 $[\text{CuCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\cdot\text{H}_2\text{O}$.

Figura VII.C.11. Espectro de IR en pastilla de KBr a T.A. Zona 3500-400 cm^{-1} . Complejo **C3** $[\text{ZnCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\cdot\text{H}_2\text{O}$.

Apéndice D. Espectrometría de Masas (EM).

Figura VII.D.1. Resultados de la espectrometría de masas. Paracetamol (C₈H₉NO₂).

Figura VII.D.2. Resultados de la espectrometría de masas. Ligante L1 ($C_{14}H_{14}N_2O_2$).

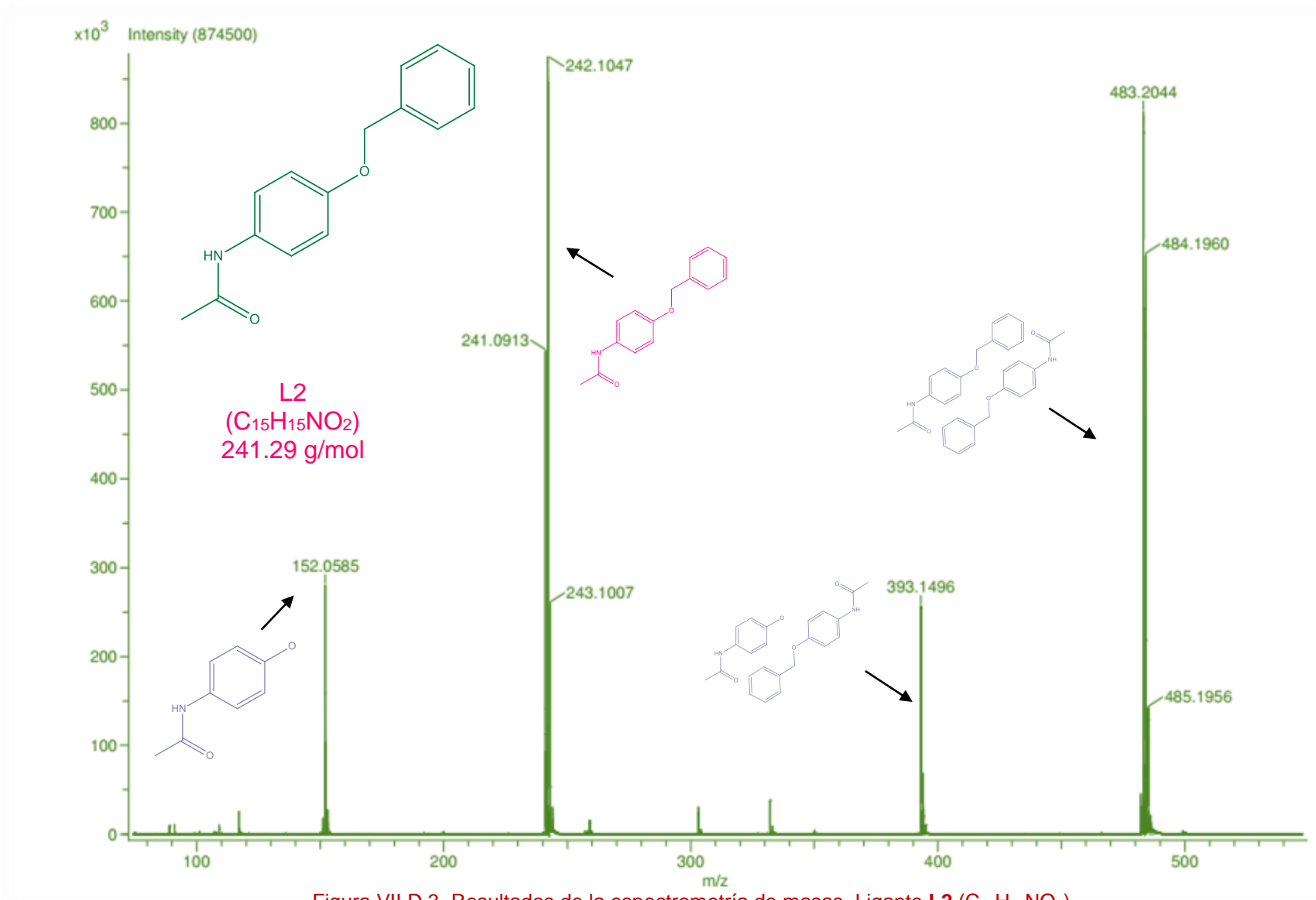


Figura VII.D.3. Resultados de la espectrometría de masas. Ligante L2 (C₁₅H₁₅NO₂).

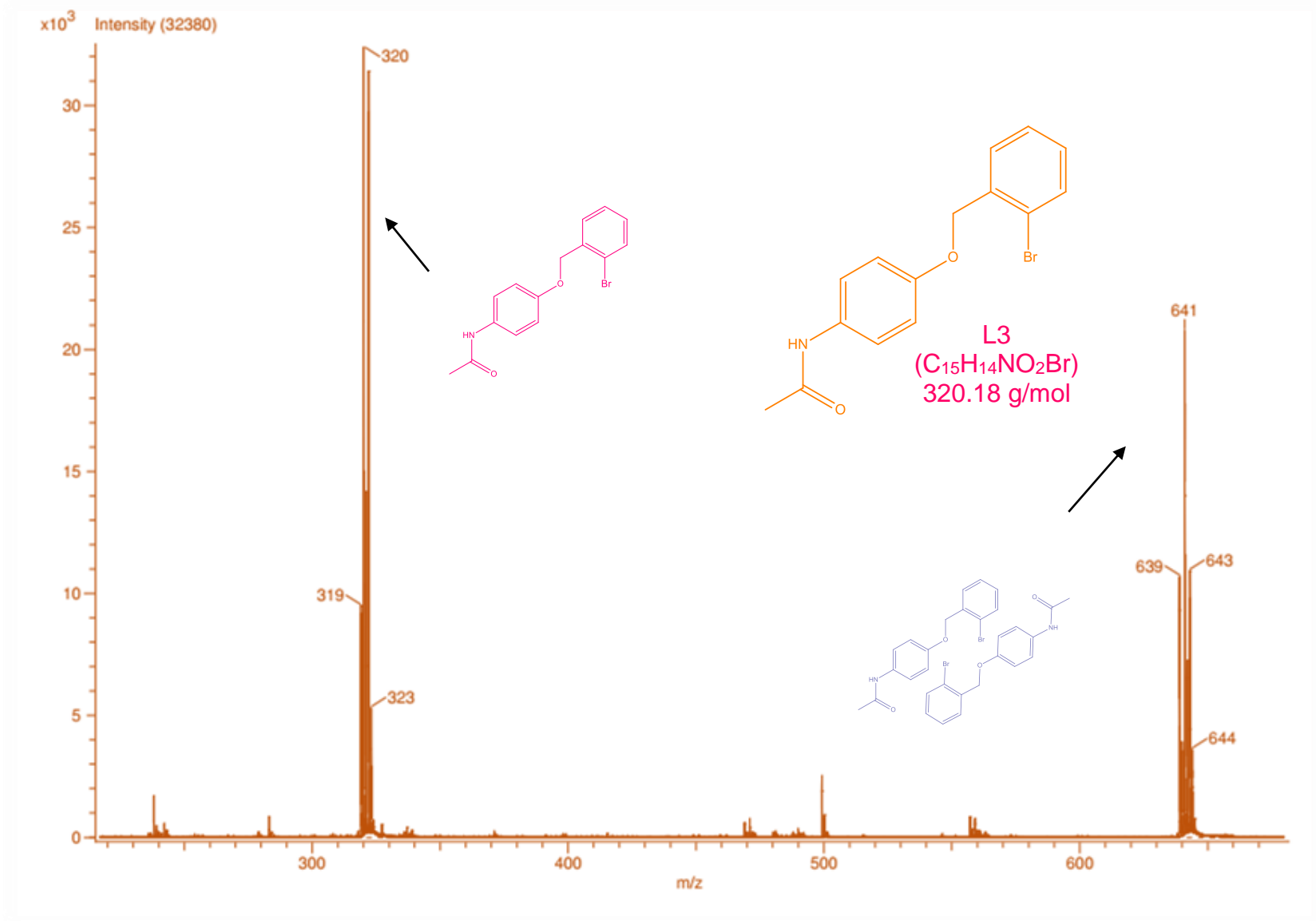
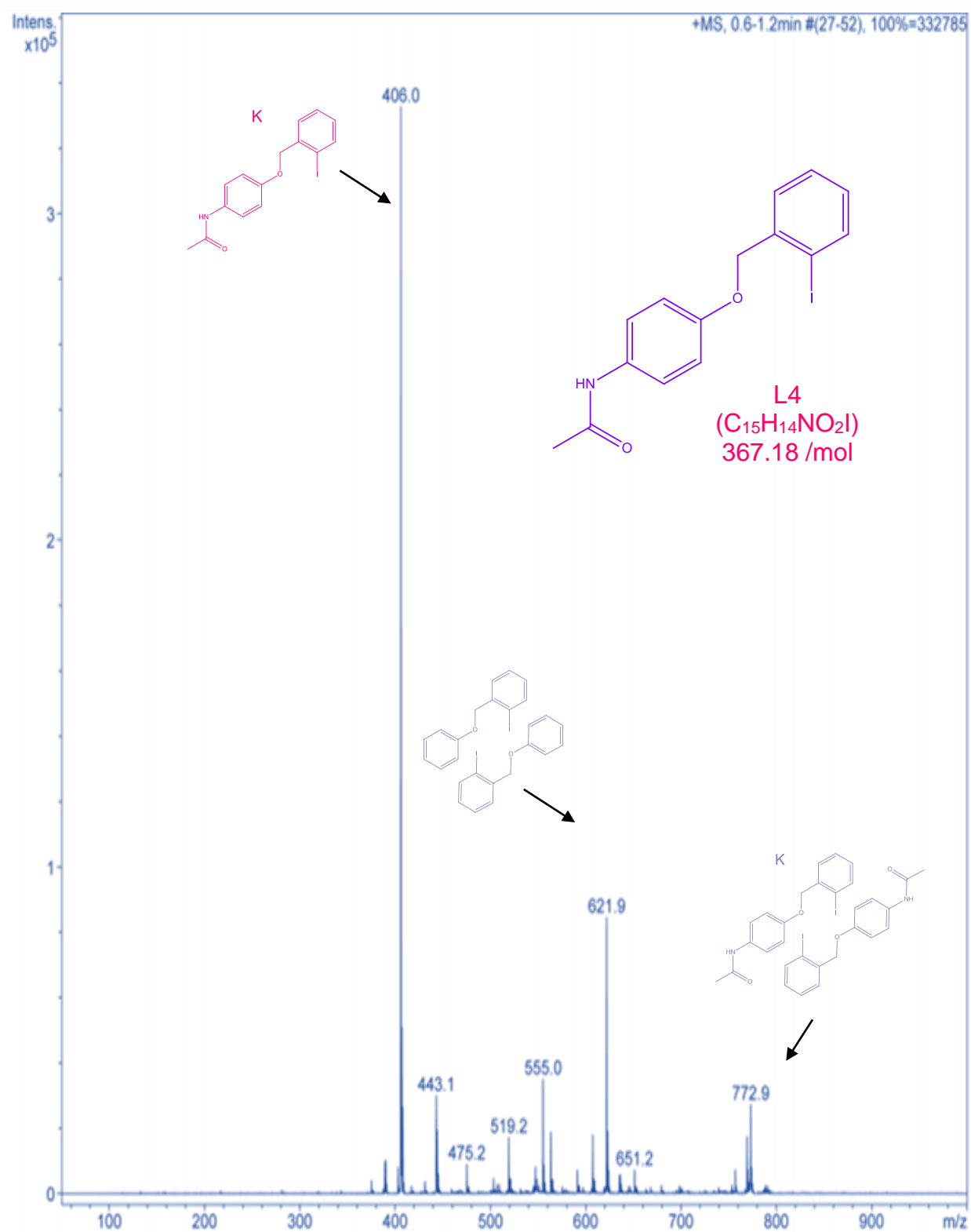
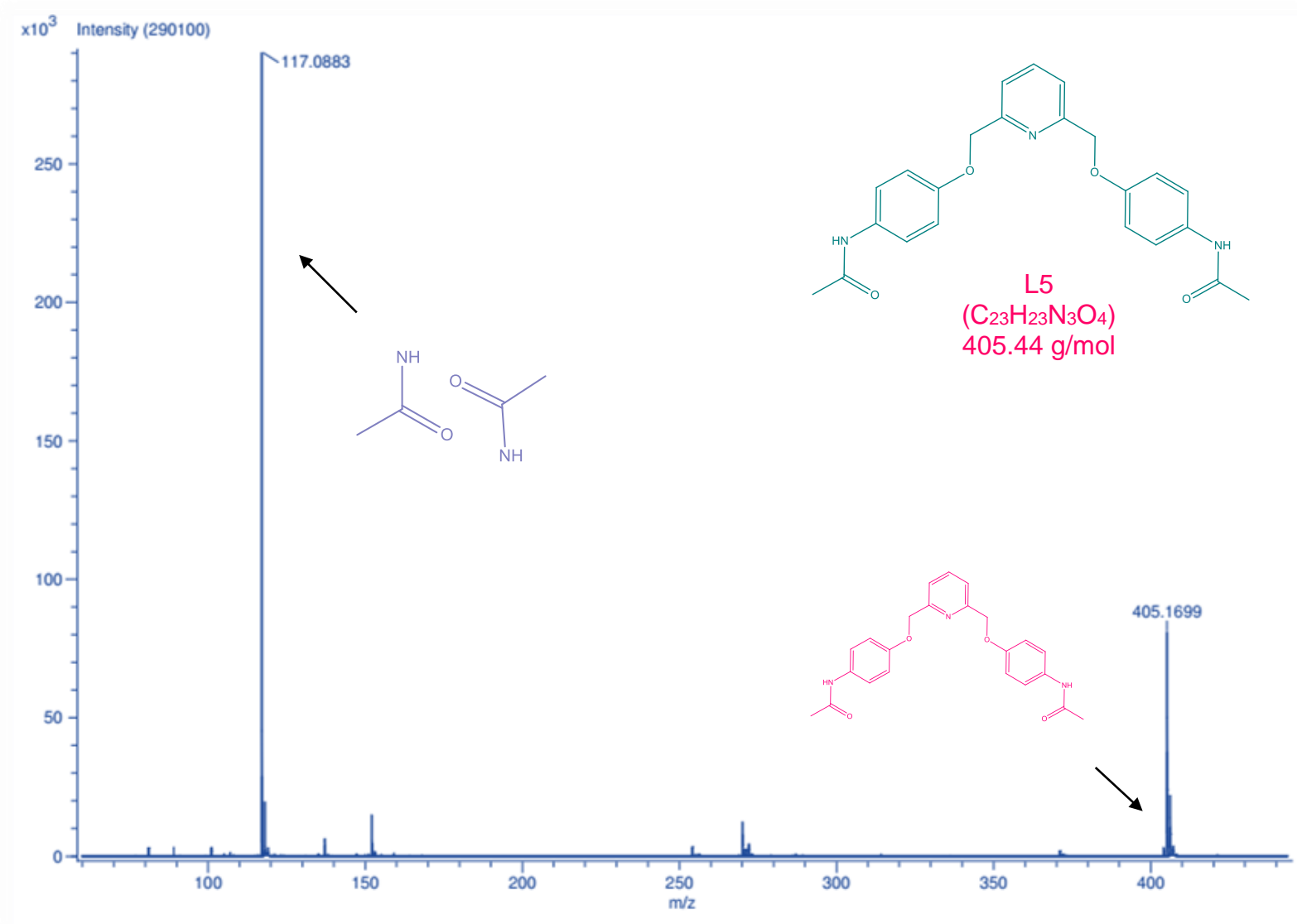


Figura VII.D.4. Resultados de la espectrometría de masas. Ligante **L3** ($C_{15}H_{14}NO_2Br$).

Figura VII.D.5. Resultados de la espectrometría de masas. Ligante L4 (C₁₅H₁₄NO₂).

Figura VII.D.6. Resultados de la espectrometría de masas. Ligante **L5** ($C_{23}H_{23}N_3O_4$).

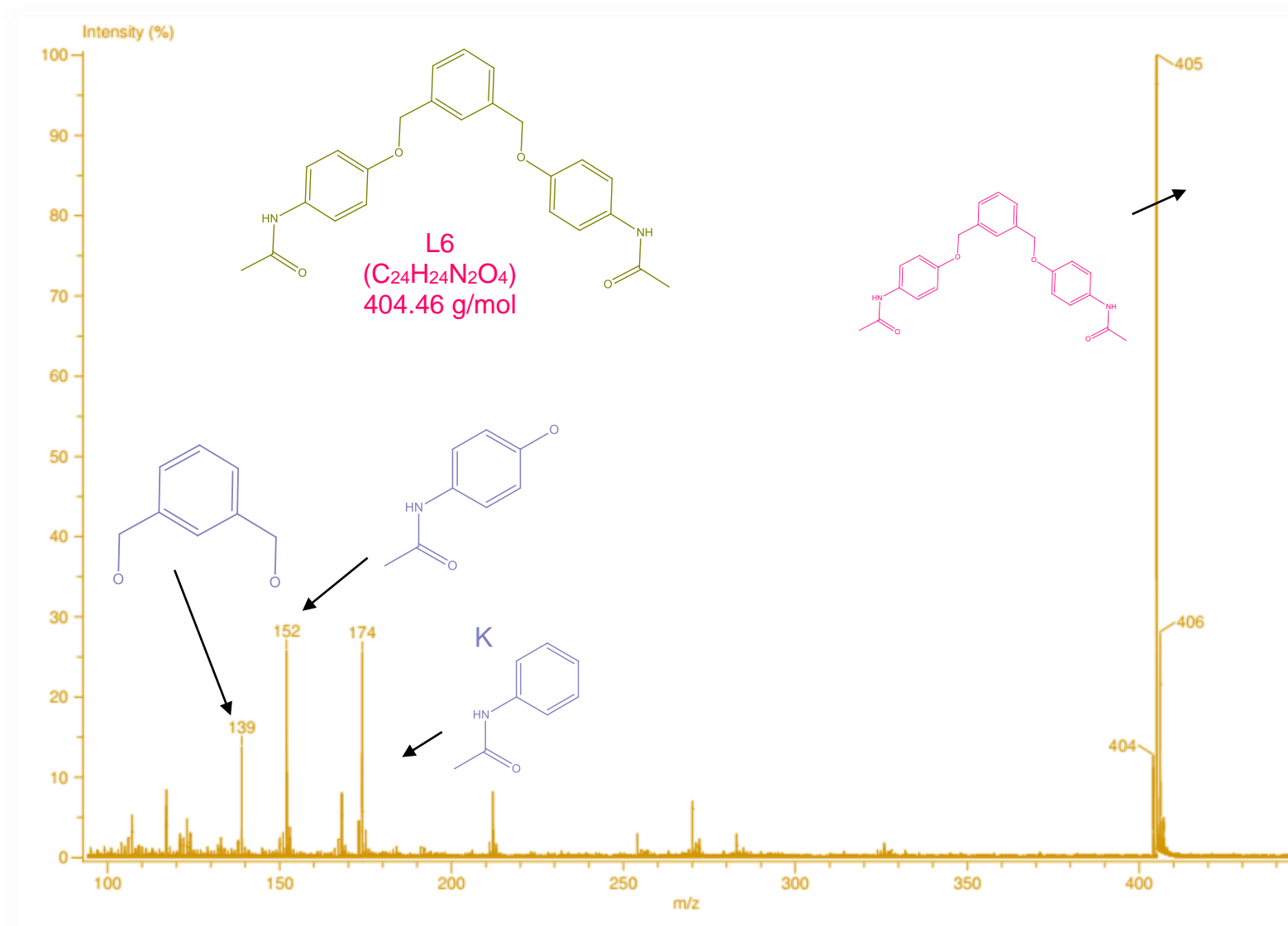
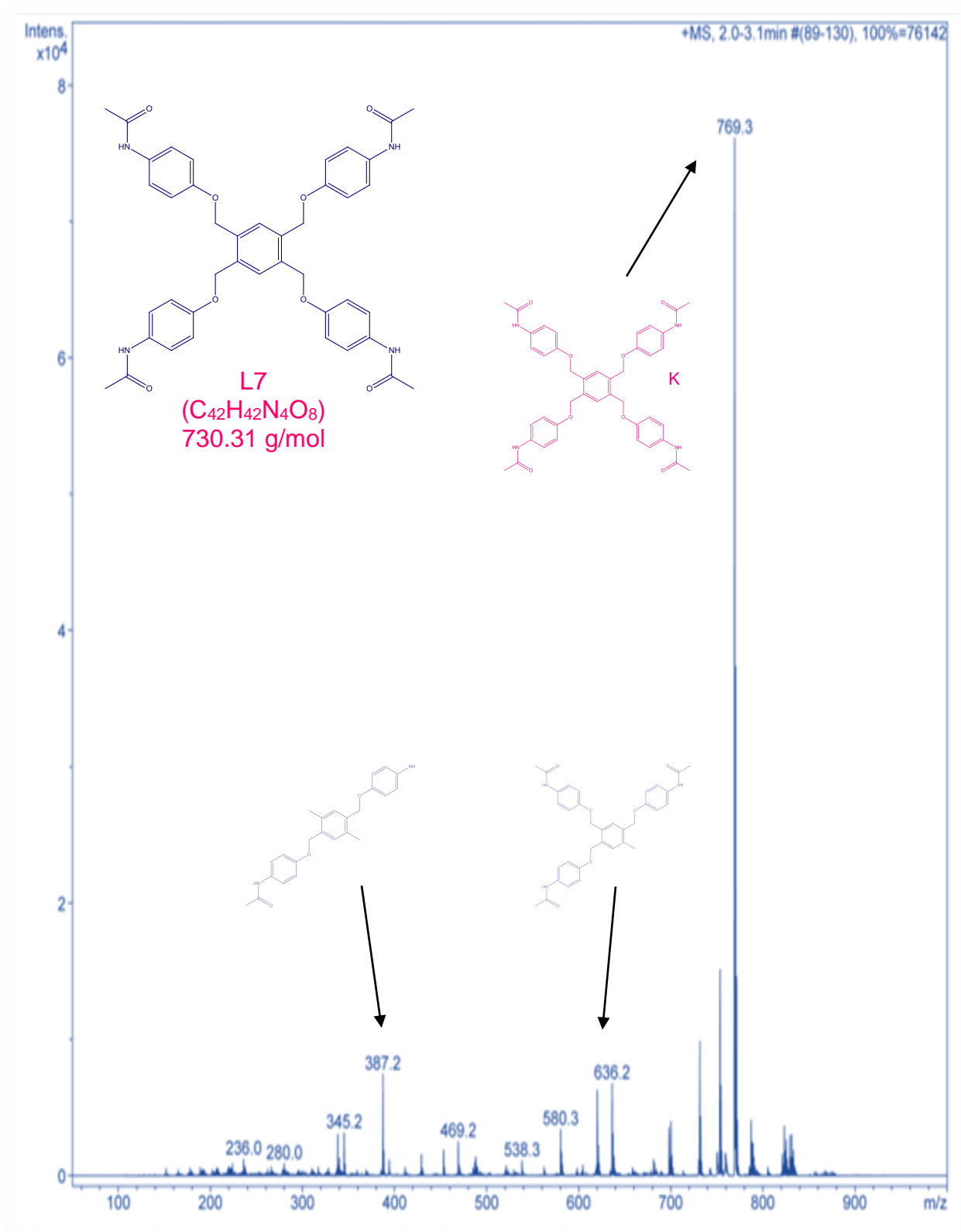


Figura VII.D.7. Resultados de la espectrometría de masas. Ligante **L6** (C₂₄H₂₄N₂O₄).

Figura VII.D.8. Resultados de la espectrometría de masas. Ligante L7 ($C_{42}H_{42}N_4O_8$).

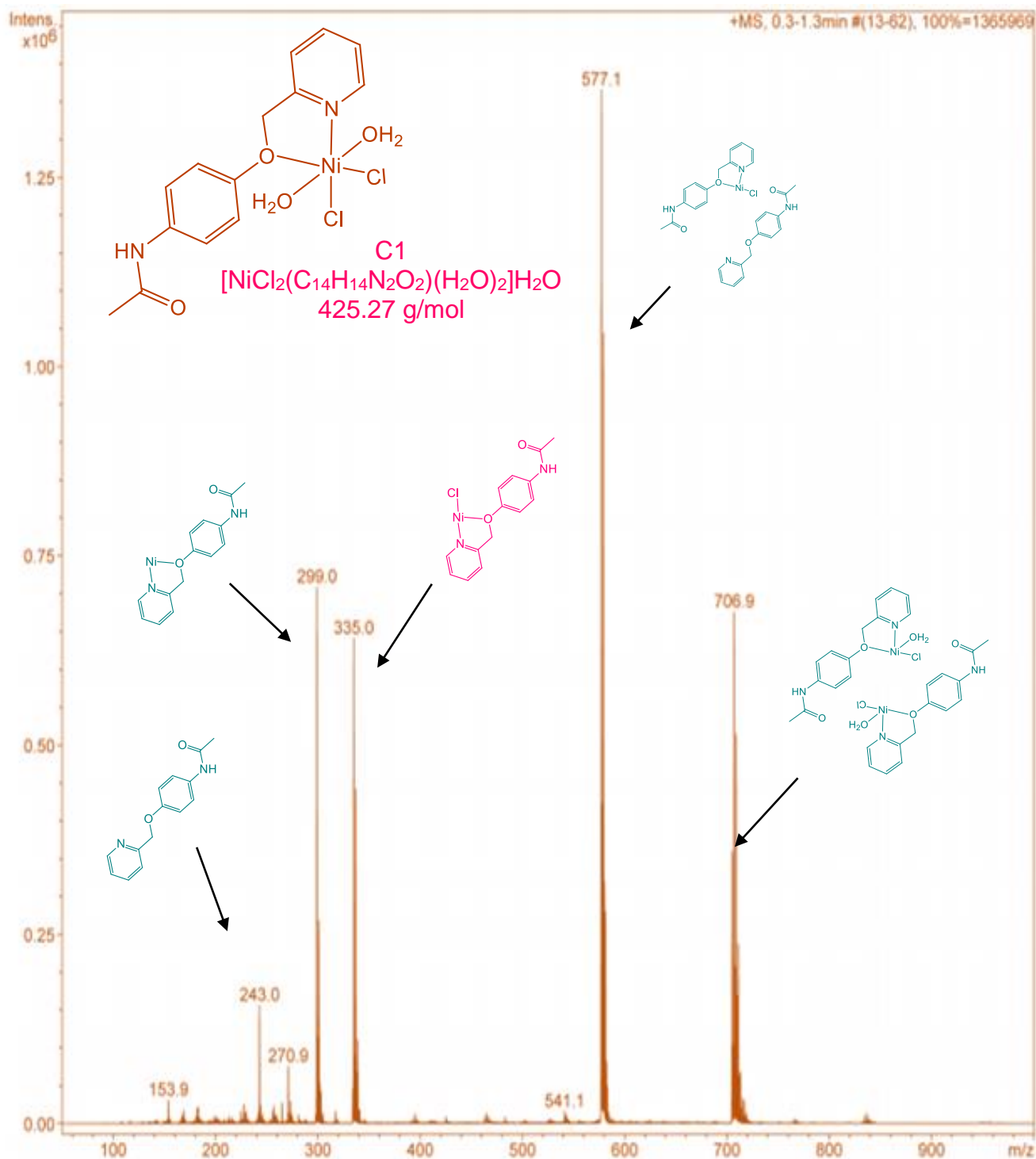
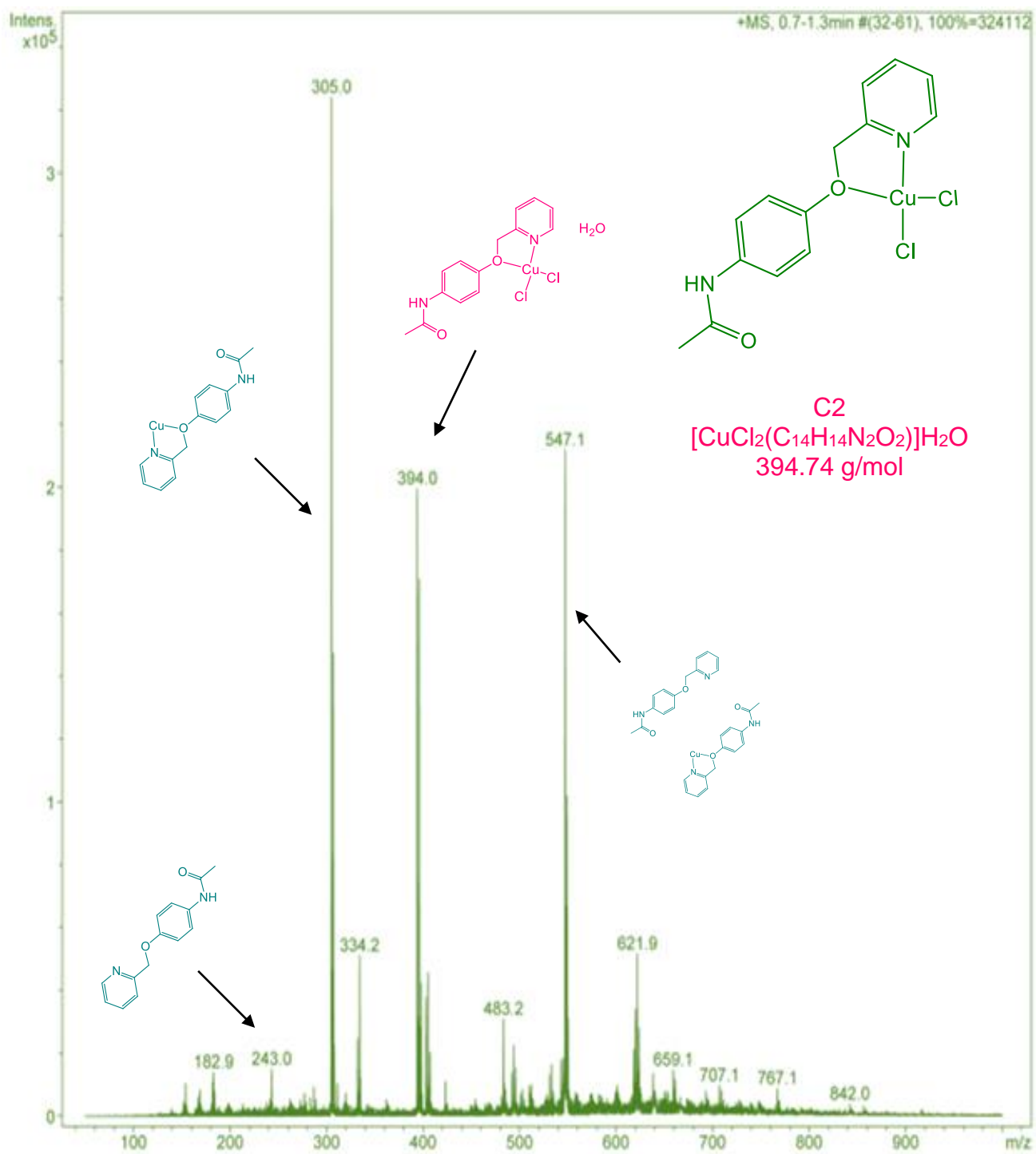
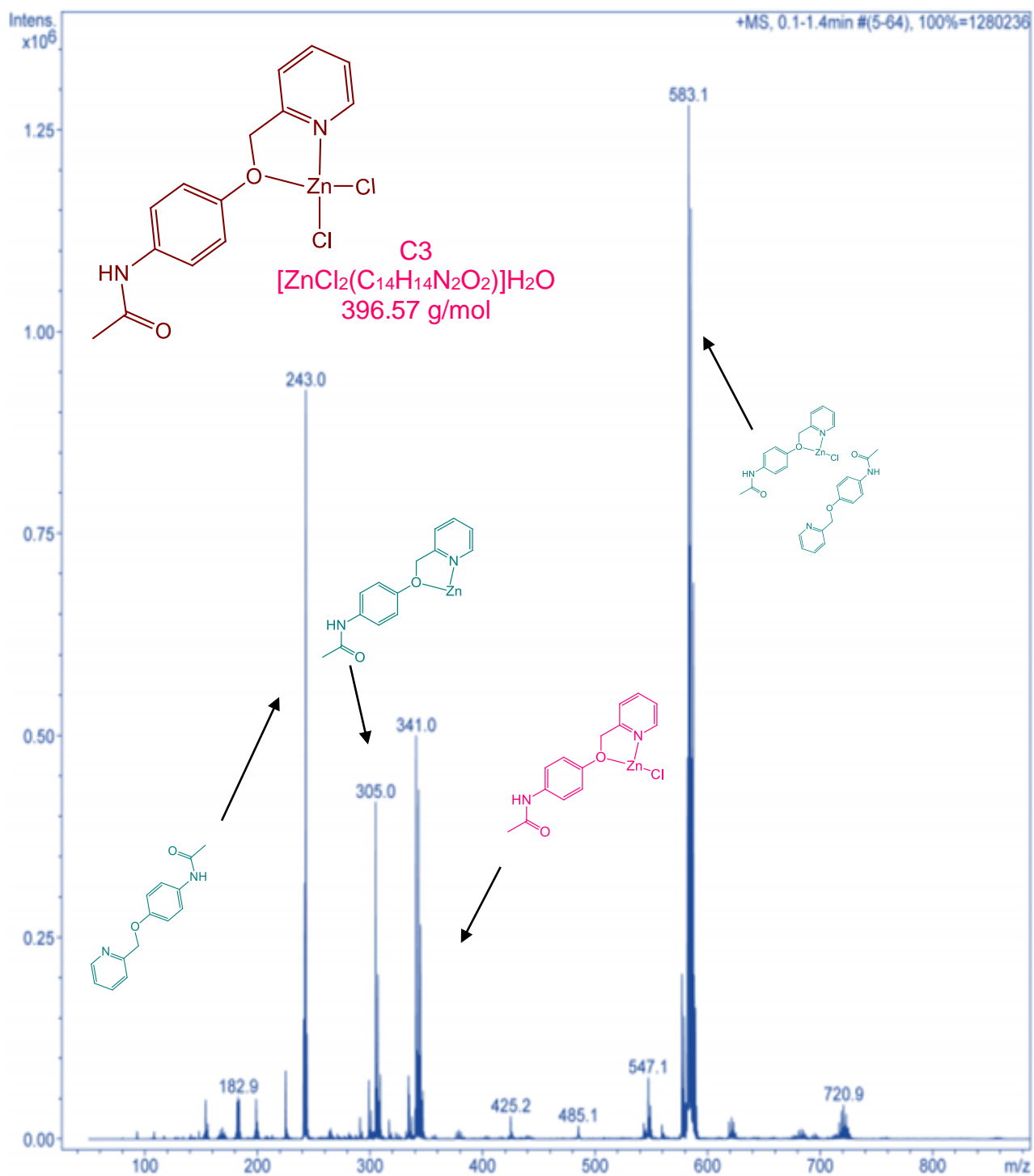


Figura VII.D.9. Resultados de la espectrometría de masas. Complejo **C1**
 $[\text{NiCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_2]\text{H}_2\text{O}$.

Figura VII.D.10. Resultados de la espectrometría de masas. Complejo **C2** [CuCl₂(C₁₄H₁₄N₂O₂)]H₂O.

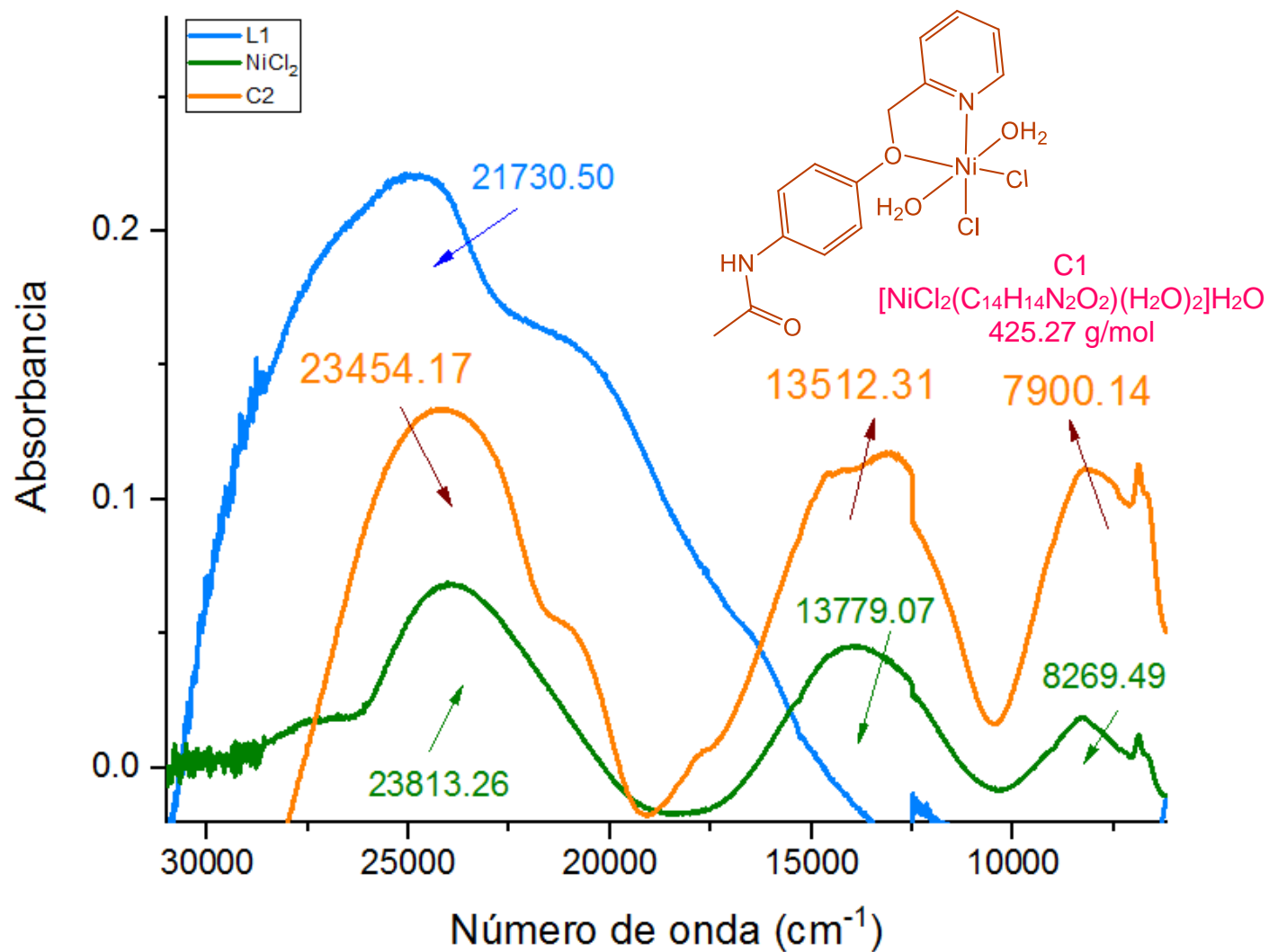
Figura VII.D.11. Resultados de la espectrometría de masas. Complejo **C3** $[\text{ZnCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)]\text{H}_2\text{O}$.

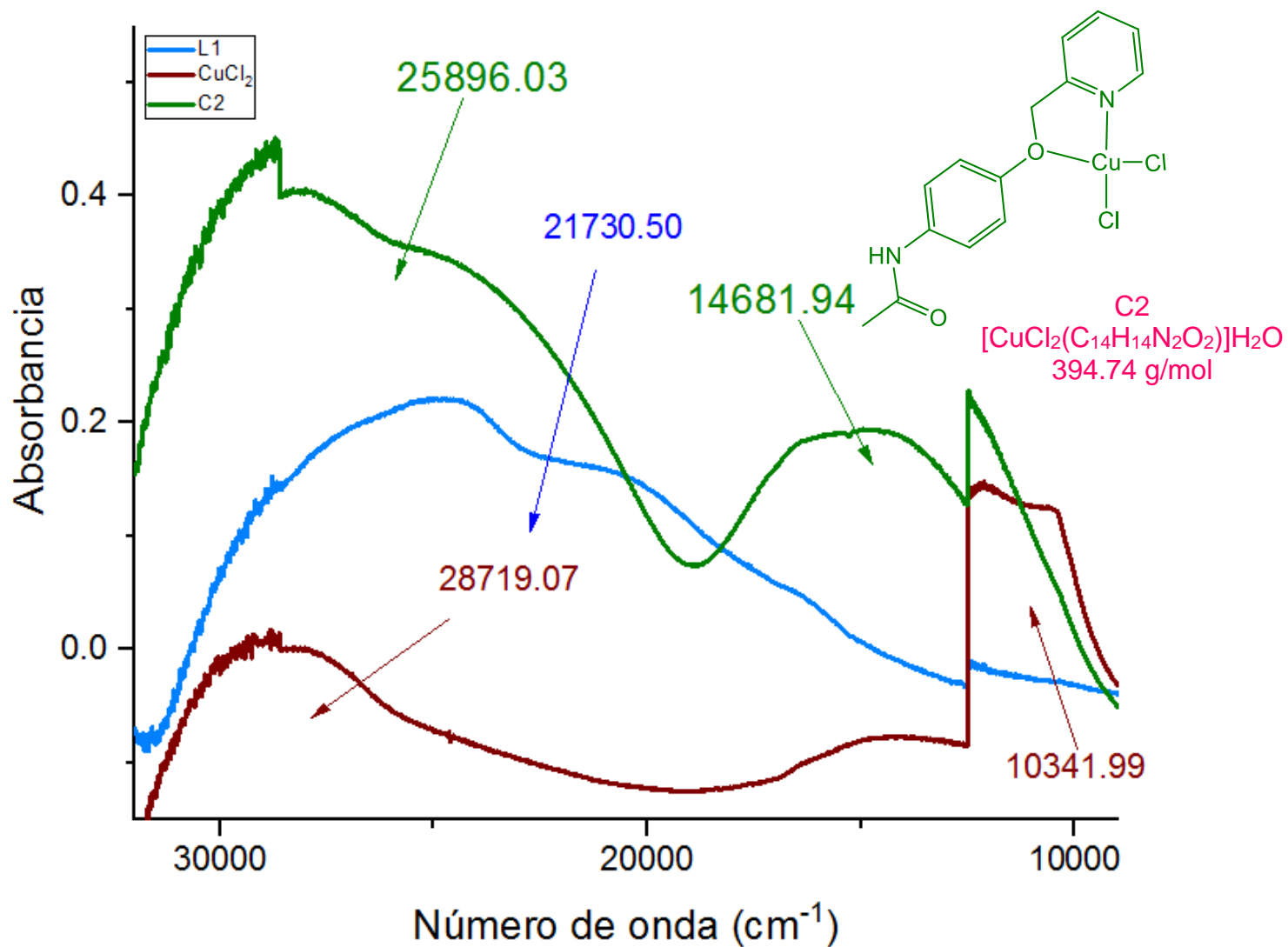
Apéndice E. Análisis Elemental (AE).

Tabla VII.E.1. Resultados del Análisis Elemental. Paracetamol, ligantes L1-L7 y compuestos C1-C3.

| Compuesto | Fórmula molecular | Teórico | | | Experimental | | | Diferencia | | |
|-----------|---|---------|------|-----|--------------|------|-----|------------|-----|-----|
| | | %C | %N | %H | %C | %N | %H | %C | %N | %H |
| Par | C ₈ H ₉ NO ₂ | 63.6 | 9.27 | 6 | 63.4 | 9.25 | 6.1 | 0.2 | 0 | 0.1 |
| L1 | C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂ | 69.4 | 11.6 | 5.8 | 69.1 | 11.5 | 5.7 | 0.3 | 0.1 | 0.1 |
| L2 | (C ₁₅ H ₁₅ NO ₂) | 73.7 | 5.81 | 6.3 | 73.1 | 5.7 | 6.1 | 0.6 | 0.1 | 0.2 |
| L3 | C ₁₅ H ₁₄ NO ₂ Br | 56.3 | 4.37 | 4.4 | 56.7 | 4.3 | 4.5 | 0.4 | 0.1 | 0.1 |
| L4 | C ₁₅ H ₁₄ NO ₂ I | 49.1 | 3.81 | 3.8 | 49 | 3.93 | 3.8 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| L5 | (C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₄)*H ₂ O | 65.2 | 9.92 | 6 | 65.1 | 9.54 | 5.8 | 0.1 | 0.4 | 0.2 |
| L6 | C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₄ | 71.3 | 6.93 | 6 | 70.9 | 6.84 | 5.9 | 0.4 | 0.1 | 0 |
| L7 | (C ₄₂ H ₄₂ N ₄ O ₈)*4H ₂ O | 62.8 | 6.98 | 6.3 | 62.6 | 6.7 | 5.4 | 0.2 | 0.3 | 0.9 |
| C1 | [NiCl ₂ (C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂)(H ₂ O) ₂].H ₂ O | 39.5 | 6.58 | 4.4 | 39.5 | 5.84 | 3.5 | 0 | 0.7 | 0.9 |
| C2 | [CuCl ₂ (C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂)]H ₂ O | 42.6 | 7.1 | 4.1 | 43.1 | 7.15 | 3.7 | 0.5 | 0.1 | 0.4 |
| C3 | [ZnCl ₂ (C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂)]H ₂ O | 42.4 | 7.06 | 4.1 | 42.8 | 7.07 | 3.7 | 0.4 | 0 | 0.4 |

Apéndice F. Espectroscopia Ultravioleta Visible cercana al Infrarrojo. (UV-VIS-NIR).

Figura V.II.F.1. Espectros de UV-VIS-NIR para: ligante L1, compuesto C1 y NiCl₂.

Figura V.II.F.2. Espectros de UV-VIS-NIR para: ligante L1, compuesto C2 y CuCl₂.

Apéndice G. Difracción de Rayos X de monocristal (DRX).

Ligante L1.

Table VII.G.1. Crystal data and structure refinement for L1.

| | | |
|--|---|----------------|
| Empirical formula | C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂ | |
| Formula weight | 242.27 | |
| Temperature | 150(2) K | |
| Wavelength | 0.71073 Å | |
| Crystal system | Monoclinic | |
| Space group | <i>P</i> 2 ₁ /c | |
| Unit cell dimensions | <i>a</i> = 12.1508(10) Å | ∠ = 90° |
| | <i>b</i> = 10.8549(9) Å | ∠ = 98.380(2)° |
| | <i>c</i> = 9.3692(8) Å | ∠ = 90° |
| Volume | 1222.56(18) Å ³ | |
| | <i>Z</i> | 4 |
| Density (calculated) | 1.316 Mg/m ³ | |
| Absorption coefficient | 0.090 mm ⁻¹ | |
| <i>F</i> (000) | 512 | |
| Crystal size / colour / shape | 0.367 x 0.162 x 0.128 mm / colourless / prism | |
| Theta range for data collection | 2.528 to 27.102° | |
| Index ranges | -15 ≤ <i>h</i> ≤ 13, -11 ≤ <i>k</i> ≤ 13, -12 ≤ <i>l</i> ≤ 12 | |
| Reflections collected | 7660 | |
| Independent reflections | 2688 [<i>R</i> (int) = 0.0399] | |
| Completeness to theta | = 25.242° | 99.9 % |
| Measurement device | Bruker Smart Apex CCD diffractometer 01-670-01 | |
| Absorption correction | Semi-empirical from equivalents | |
| Max. and min. transmission | 0.9889 and 0.9687 | |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on <i>F</i> ² | |
| Data / restraints / parameters | 2688 / 0 / 168 | |
| Goodness-of-fit on <i>F</i> ² | 1.035 | |
| Final <i>R</i> indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)] <i>R</i> 1 | = 0.0454, <i>wR</i> 2 = 0.0892 | |
| <i>R</i> indices (all data) <i>R</i> 1 | = 0.0761, <i>wR</i> 2 = 0.1053 | |
| Largest diff. peak and hole | 0.193 and -0.223 e.Å ⁻³ | |

Table VII.G.2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **L1**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|---------|----------|---------|-------|
| O(1) | 1161(1) | 2880(1) | 7451(1) | 39(1) |
| O(2) | 2470(1) | 8298(1) | 5680(1) | 31(1) |
| N(1) | 1243(1) | 3354(1) | 5116(1) | 22(1) |
| C(1) | 1032(1) | 2583(2) | 6164(2) | 24(1) |
| C(2) | 610(2) | 1330(2) | 5676(2) | 28(1) |
| C(3) | 1576(1) | 4600(2) | 5288(2) | 20(1) |
| C(4) | 2246(1) | 5092(2) | 4356(2) | 22(1) |
| C(5) | 2565(1) | 6324(2) | 4439(2) | 24(1) |
| C(6) | 2208(1) | 7070(2) | 5477(2) | 23(1) |
| C(7) | 1518(1) | 6590(2) | 6398(2) | 25(1) |
| C(8) | 1204(1) | 5368(2) | 6307(2) | 24(1) |
| N(9) | 4371(1) | 9830(1) | 6942(2) | 32(1) |
| C(10) | 3713(1) | 9965(2) | 5670(2) | 24(1) |
| C(11) | 3424(2) | 11109(2) | 5078(2) | 34(1) |
| C(12) | 3826(2) | 12152(2) | 5808(2) | 41(1) |
| C(13) | 4494(2) | 12027(2) | 7109(2) | 40(1) |
| C(14) | 4755(2) | 10854(2) | 7640(2) | 36(1) |
| C(15) | 3321(2) | 8787(2) | 4935(2) | 30(1) |

Table VII.G.3. Bond lengths [Å] and angles [°] for L1.

| | | | |
|------------------|------------|---------------------|------------|
| O(1)-C(1) | 1.2358(19) | C(7)-C(8) | 1.380(2) |
| O(2)-C(6) | 1.377(2) | C(7)-H(7) | 0.9500 |
| O(2)-C(15) | 1.431(2) | C(8)-H(8) | 0.9500 |
| N(1)-C(1) | 1.343(2) | N(9)-C(14) | 1.339(2) |
| N(1)-C(3) | 1.414(2) | N(9)-C(10) | 1.342(2) |
| N(1)-H(1) | 0.855(18) | C(10)-C(11) | 1.384(2) |
| C(1)-C(2) | 1.501(2) | C(10)-C(15) | 1.498(2) |
| C(2)-H(2A) | 0.9800 | C(11)-C(12) | 1.374(3) |
| C(2)-H(2B) | 0.9800 | C(11)-H(11) | 0.9500 |
| C(2)-H(2C) | 0.9800 | C(12)-C(13) | 1.369(3) |
| C(3)-C(4) | 1.384(2) | C(12)-H(12) | 0.9500 |
| C(3)-C(8) | 1.392(2) | C(13)-C(14) | 1.387(3) |
| C(4)-C(5) | 1.391(2) | C(13)-H(13) | 0.9500 |
| C(4)-H(4) | 0.9500 | C(14)-H(14) | 0.9500 |
| C(5)-C(6) | 1.384(2) | C(15)-H(15A) | 0.9900 |
| C(5)-H(5) | 0.9500 | C(15)-H(15B) | 0.9900 |
| C(6)-C(7) | 1.389(2) | | |
| C(6)-O(2)-C(15) | 117.45(13) | C(11)-C(10)-C(15) | 122.42(16) |
| C(1)-N(1)-C(3) | 126.53(14) | C(12)-C(11)-C(10) | 119.18(18) |
| C(1)-N(1)-H(1) | 116.8(12) | C(12)-C(11)-H(11) | 120.4 |
| C(3)-N(1)-H(1) | 116.7(12) | C(10)-C(11)-H(11) | 120.4 |
| O(1)-C(1)-N(1) | 122.71(16) | C(13)-C(12)-C(11) | 118.93(18) |
| O(1)-C(1)-C(2) | 121.48(15) | C(13)-C(12)-H(12) | 120.5 |
| N(1)-C(1)-C(2) | 115.81(14) | C(11)-C(12)-H(12) | 120.5 |
| C(1)-C(2)-H(2A) | 109.5 | C(12)-C(13)-C(14) | 118.99(18) |
| C(1)-C(2)-H(2B) | 109.5 | C(12)-C(13)-H(13) | 120.5 |
| H(2A)-C(2)-H(2B) | 109.5 | C(14)-C(13)-H(13) | 120.5 |
| C(1)-C(2)-H(2C) | 109.5 | N(9)-C(14)-C(13) | 122.79(19) |
| H(2A)-C(2)-H(2C) | 109.5 | N(9)-C(14)-H(14) | 118.6 |
| H(2B)-C(2)-H(2C) | 109.5 | C(13)-C(14)-H(14) | 118.6 |
| C(4)-C(3)-C(8) | 118.79(15) | O(2)-C(15)-C(10) | 107.26(14) |
| C(4)-C(3)-N(1) | 118.86(14) | O(2)-C(15)-H(15A) | 110.3 |
| C(8)-C(3)-N(1) | 122.24(15) | C(10)-C(15)-H(15A) | 110.3 |
| C(3)-C(4)-C(5) | 121.37(15) | O(2)-C(15)-H(15B) | 110.3 |
| C(3)-C(4)-H(4) | 119.3 | C(10)-C(15)-H(15B) | 110.3 |
| C(5)-C(4)-H(4) | 119.3 | H(15A)-C(15)-H(15B) | 108.5 |
| C(6)-C(5)-C(4) | 119.20(15) | | |
| C(6)-C(5)-H(5) | 120.4 | | |
| C(4)-C(5)-H(5) | 120.4 | | |
| O(2)-C(6)-C(5) | 124.98(15) | | |
| O(2)-C(6)-C(7) | 115.22(14) | | |
| C(5)-C(6)-C(7) | 119.80(15) | | |
| C(8)-C(7)-C(6) | 120.59(16) | | |
| C(8)-C(7)-H(7) | 119.7 | | |
| C(6)-C(7)-H(7) | 119.7 | | |
| C(7)-C(8)-C(3) | 120.22(16) | | |
| C(7)-C(8)-H(8) | 119.9 | | |
| C(3)-C(8)-H(8) | 119.9 | | |
| C(14)-N(9)-C(10) | 117.59(16) | | |
| N(9)-C(10)-C(11) | 122.51(17) | | |
| N(9)-C(10)-C(15) | 115.07(15) | | |

Table VII.G.4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for L1. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\sin^2\theta [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$.

| | U_{11} | U_{22} | U_{33} | U_{23} | U_{13} | U_{12} |
|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| O(1) | 73(1) | 29(1) | 17(1) | 1(1) | 9(1) | -6(1) |
| O(2) | 33(1) | 22(1) | 40(1) | -4(1) | 15(1) | -7(1) |
| N(1) | 32(1) | 19(1) | 14(1) | -2(1) | 4(1) | -1(1) |
| C(1) | 31(1) | 22(1) | 20(1) | 1(1) | 6(1) | 1(1) |
| C(2) | 37(1) | 22(1) | 26(1) | 1(1) | 8(1) | -5(1) |
| C(3) | 24(1) | 19(1) | 16(1) | 1(1) | 0(1) | 1(1) |
| C(4) | 27(1) | 24(1) | 17(1) | -2(1) | 5(1) | 1(1) |
| C(5) | 26(1) | 24(1) | 22(1) | 1(1) | 7(1) | -3(1) |
| C(6) | 23(1) | 19(1) | 26(1) | 0(1) | 1(1) | -1(1) |
| C(7) | 27(1) | 23(1) | 25(1) | -5(1) | 6(1) | 0(1) |
| C(8) | 26(1) | 26(1) | 22(1) | 0(1) | 7(1) | -1(1) |
| N(9) | 35(1) | 29(1) | 30(1) | 0(1) | 2(1) | -1(1) |
| C(10) | 21(1) | 25(1) | 28(1) | 1(1) | 7(1) | -1(1) |
| C(11) | 28(1) | 35(1) | 38(1) | 12(1) | 5(1) | 4(1) |
| C(12) | 36(1) | 23(1) | 67(2) | 9(1) | 19(1) | 4(1) |
| C(13) | 43(1) | 28(1) | 54(1) | -15(1) | 20(1) | -10(1) |
| C(14) | 37(1) | 36(1) | 36(1) | -10(1) | 6(1) | -9(1) |
| C(15) | 31(1) | 32(1) | 29(1) | -2(1) | 7(1) | -7(1) |

Table VII.G.5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$) for L1.

| | x | y | z | U(eq) |
|--------|----------|----------|----------|-------|
| H(1) | 1176(14) | 3061(16) | 4260(20) | 26(5) |
| H(2A) | 754 | 1185 | 4688 | 43 |
| H(2B) | -192 | 1285 | 5705 | 43 |
| H(2C) | 992 | 702 | 6317 | 43 |
| H(4) | 2494 | 4578 | 3647 | 27 |
| H(5) | 3023 | 6649 | 3789 | 28 |
| H(7) | 1260 | 7107 | 7098 | 30 |
| H(8) | 731 | 5049 | 6942 | 29 |
| H(11) | 2954 | 11173 | 4177 | 41 |
| H(12) | 3643 | 12945 | 5417 | 49 |
| H(13) | 4774 | 12734 | 7640 | 49 |
| H(14) | 5226 | 10773 | 8538 | 43 |
| H(15A) | 3021 | 8945 | 3911 | 36 |
| H(15B) | 3945 | 8196 | 4972 | 36 |

Table VII.G.6. Hydrogen bonds for L1 [\AA and $^\circ$].

| D-H...A | d(D-H) | d(H...A) | d(D...A) | \angle (DHA) |
|----------------------|-----------|-----------|------------|----------------|
| N(1)-H(1)...O(1)#1 | 0.855(18) | 1.977(19) | 2.8226(18) | 169.7(17) |
| C(2)-H(2A)...O(1)#1 | 0.98 | 2.44 | 3.302(2) | 146.1 |
| C(8)-H(8)...O(1) | 0.95 | 2.44 | 2.909(2) | 110.0 |
| C(13)-H(13)...N(9)#2 | 0.95 | 2.51 | 3.405(2) | 157.4 |

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: #1 $x, -y+1/2, z-1/2$ #2 $-x+1, y+1/2, -z+3/2$.

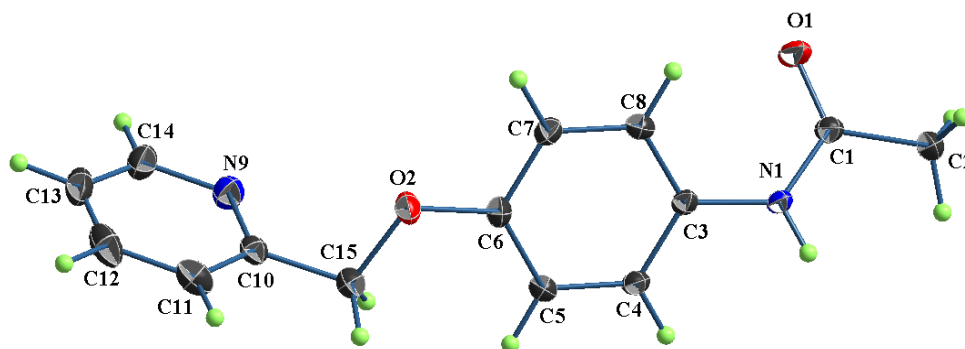


Figura VII.G.1. Vista en perspectiva de la estructura molecular del ligante L1. Los elipsoides son mostrados al 40%.

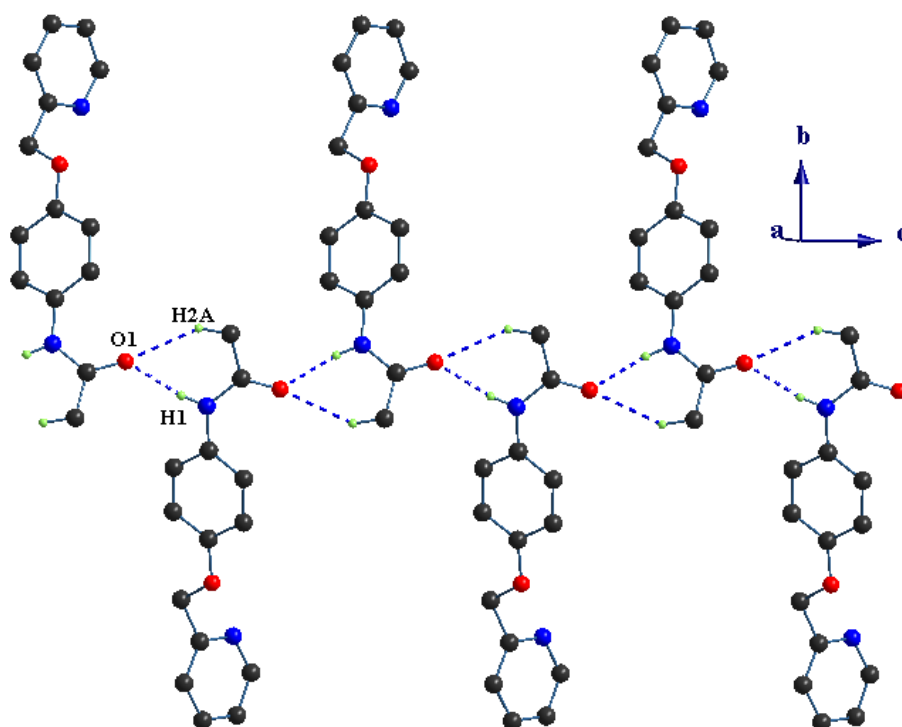


Figura VII.G.2. Representación de las interacciones N-H...O generando un arreglo lineal a lo largo de eje c. Ligante L1.

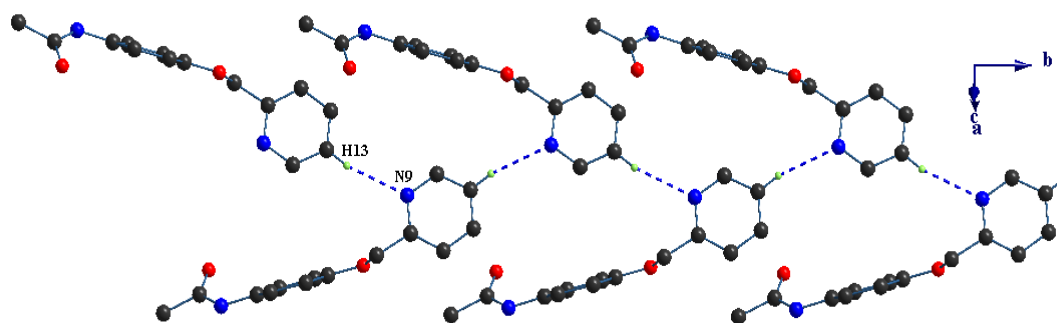


Figura VII.G.3. Interacción C-H...N_{pγ} generando un arreglo lineal. Ligante L1.

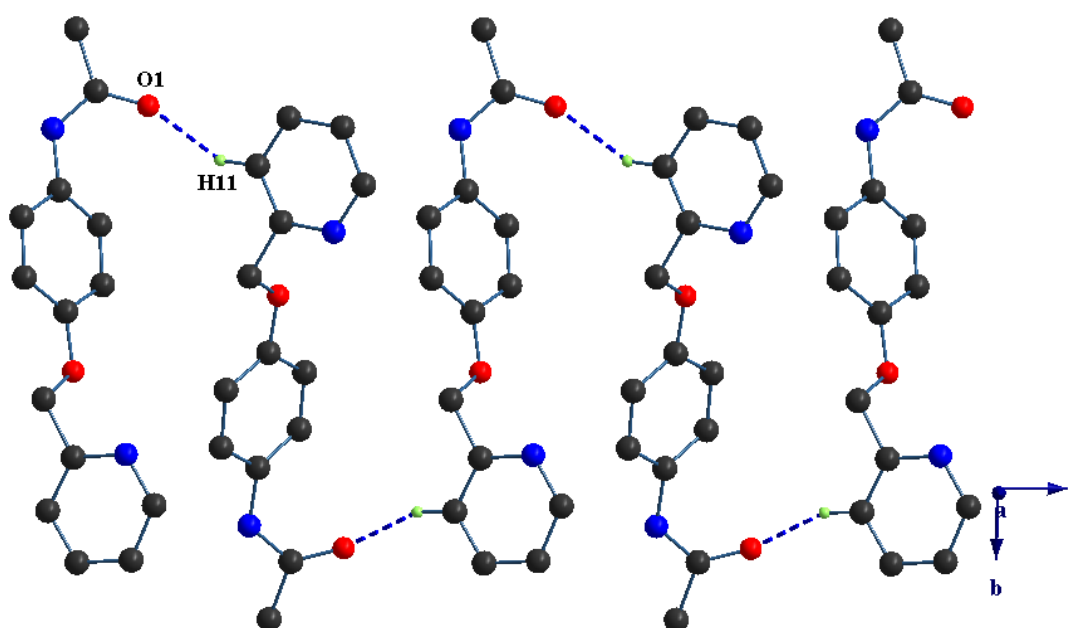


Figura VII.G.4. Representación de la interacción C11-H11...O1. Ligante L1.

Ligante L2. Poliformo Monoclínico.Table VII.G.7. Crystal data and structure refinement for **L2 (M)**.

| | | |
|-------------------------------------|---|----------------------------|
| Empirical formula | $C_{15} H_{15} N O_2$ | |
| Formula weight | 241.28 | |
| Temperature | 298(2) K | |
| Wavelength | 0.71073 Å | |
| Crystal system | Monoclinic | |
| Space group | $P 2_1/c$ | |
| Unit cell dimensions | $a = 16.275(3)$ Å | $\alpha = 90^\circ$ |
| | $b = 10.2003(16)$ Å | $\beta = 103.960(3)^\circ$ |
| | $c = 7.9736(13)$ Å | $\gamma = 90^\circ$ |
| Volume | $1284.6(4)$ Å ³ | |
| Z | 4 | |
| Density (calculated) | 1.248 Mg/m ³ | |
| Absorption coefficient | 0.083 mm ⁻¹ | |
| $F(000)$ | 512 | |
| Crystal size / colour / shape | 0.287 x 0.247 x 0.032 mm / colourless / lamina | |
| Theta range for data collection | 2.377 to 27.100° | |
| Index ranges | $-20 \leq h \leq 20, -13 \leq k \leq 13, -9 \leq l \leq 10$ | |
| Reflections collected | 14540 | |
| Independent reflections | 2840 [$R(\text{int}) = 0.1585$] | |
| Completeness to theta = 25.242° | 99.9 % | |
| Measurement device | Bruker Smart Apex CCD diffractometer 01-670-01 | |
| Absorption correction | Semi-empirical from equivalents | |
| Max. and min. transmission | 0.9973 and 0.9765 | |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F^2 | |
| Data / restraints / parameters | 2840 / 0 / 167 | |
| Goodness-of-fit on F^2 | 1.094 | |
| Final R indices [$>2\sigma(I)$] | $R1 = 0.1013, wR2 = 0.1428$ | |
| R indices (all data) | $R1 = 0.2057, wR2 = 0.1726$ | |
| Largest diff. peak and hole | 0.189 and -0.200 e.Å ⁻³ | |

Table VII.G.8. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **L2 (M)**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|---------|---------|----------|-------|
| O(1) | 129(2) | 5932(3) | 2744(4) | 76(1) |
| O(2) | 3929(1) | 3637(2) | 6189(3) | 38(1) |
| N(1) | 520(2) | 3799(4) | 2743(5) | 51(1) |
| C(1) | -39(2) | 4791(5) | 2357(5) | 53(1) |
| C(2) | -907(2) | 4354(5) | 1326(6) | 79(2) |
| C(3) | 1388(2) | 3866(4) | 3630(5) | 36(1) |
| C(4) | 1740(2) | 4868(4) | 4719(5) | 42(1) |
| C(5) | 2589(2) | 4826(4) | 5598(4) | 36(1) |
| C(6) | 3086(2) | 3788(3) | 5384(4) | 30(1) |
| C(7) | 2734(2) | 2781(4) | 4273(5) | 40(1) |
| C(8) | 1897(2) | 2824(4) | 3401(5) | 44(1) |
| C(9) | 4318(2) | 4636(3) | 7370(5) | 37(1) |
| C(10) | 5209(2) | 4243(3) | 8165(4) | 28(1) |
| C(11) | 5884(2) | 4944(4) | 7857(5) | 38(1) |
| C(12) | 6714(2) | 4590(4) | 8620(5) | 45(1) |
| C(13) | 6860(2) | 3513(4) | 9691(5) | 44(1) |
| C(14) | 6200(2) | 2820(4) | 10027(5) | 43(1) |
| C(15) | 5378(2) | 3188(3) | 9275(5) | 36(1) |

Table VII.G.9. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **L2 (M)**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|---------|---------|----------|-------|
| O(1) | 129(2) | 5932(3) | 2744(4) | 76(1) |
| O(2) | 3929(1) | 3637(2) | 6189(3) | 38(1) |
| N(1) | 520(2) | 3799(4) | 2743(5) | 51(1) |
| C(1) | -39(2) | 4791(5) | 2357(5) | 53(1) |
| C(2) | -907(2) | 4354(5) | 1326(6) | 79(2) |
| C(3) | 1388(2) | 3866(4) | 3630(5) | 36(1) |
| C(4) | 1740(2) | 4868(4) | 4719(5) | 42(1) |
| C(5) | 2589(2) | 4826(4) | 5598(4) | 36(1) |
| C(6) | 3086(2) | 3788(3) | 5384(4) | 30(1) |
| C(7) | 2734(2) | 2781(4) | 4273(5) | 40(1) |
| C(8) | 1897(2) | 2824(4) | 3401(5) | 44(1) |
| C(9) | 4318(2) | 4636(3) | 7370(5) | 37(1) |
| C(10) | 5209(2) | 4243(3) | 8165(4) | 28(1) |
| C(11) | 5884(2) | 4944(4) | 7857(5) | 38(1) |
| C(12) | 6714(2) | 4590(4) | 8620(5) | 45(1) |
| C(13) | 6860(2) | 3513(4) | 9691(5) | 44(1) |
| C(14) | 6200(2) | 2820(4) | 10027(5) | 43(1) |
| C(15) | 5378(2) | 3188(3) | 9275(5) | 36(1) |

Table VII.G.10. Bond lengths [Å] and angles [°] for L2 (M).

| | | | |
|------------------|----------|-------------------|----------|
| O(1)-C(1) | 1.218(5) | C(7)-C(8) | 1.373(4) |
| O(2)-C(6) | 1.376(4) | C(7)-H(7) | 0.9300 |
| O(2)-C(9) | 1.428(4) | C(8)-H(8) | 0.9300 |
| N(1)-C(1) | 1.346(5) | C(9)-C(10) | 1.491(4) |
| N(1)-C(3) | 1.421(4) | C(9)-H(9A) | 0.9700 |
| N(1)-H(1) | 0.91(4) | C(9)-H(9B) | 0.9700 |
| C(1)-C(2) | 1.519(5) | C(10)-C(15) | 1.378(4) |
| C(2)-H(2A) | 0.9600 | C(10)-C(11) | 1.382(4) |
| C(2)-H(2B) | 0.9600 | C(11)-C(12) | 1.389(4) |
| C(2)-H(2C) | 0.9600 | C(11)-H(11) | 0.9300 |
| C(3)-C(4) | 1.374(5) | C(12)-C(13) | 1.376(5) |
| C(3)-C(8) | 1.386(5) | C(12)-H(12) | 0.9300 |
| C(4)-C(5) | 1.391(4) | C(13)-C(14) | 1.365(5) |
| C(4)-H(4) | 0.9300 | C(13)-H(13) | 0.9300 |
| C(5)-C(6) | 1.367(4) | C(14)-C(15) | 1.379(4) |
| C(5)-H(5) | 0.9300 | C(14)-H(14) | 0.9300 |
| C(6)-C(7) | 1.387(4) | C(15)-H(15) | 0.9300 |
| C(6)-O(2)-C(9) | 117.4(3) | O(2)-C(9)-H(9B) | 110.0 |
| C(1)-N(1)-C(3) | 127.9(4) | C(10)-C(9)-H(9B) | 110.0 |
| C(1)-N(1)-H(1) | 118(2) | H(9A)-C(9)-H(9B) | 108.3 |
| C(3)-N(1)-H(1) | 114(2) | C(15)-C(10)-C(11) | 118.3(3) |
| O(1)-C(1)-N(1) | 124.2(4) | C(15)-C(10)-C(9) | 120.4(3) |
| O(1)-C(1)-C(2) | 122.7(4) | C(11)-C(10)-C(9) | 121.3(3) |
| N(1)-C(1)-C(2) | 113.1(4) | C(10)-C(11)-C(12) | 121.2(3) |
| C(1)-C(2)-H(2A) | 109.5 | C(10)-C(11)-H(11) | 119.4 |
| C(1)-C(2)-H(2B) | 109.5 | C(12)-C(11)-H(11) | 119.4 |
| H(2A)-C(2)-H(2B) | 109.5 | C(13)-C(12)-C(11) | 118.9(3) |
| C(1)-C(2)-H(2C) | 109.5 | C(13)-C(12)-H(12) | 120.5 |
| H(2A)-C(2)-H(2C) | 109.5 | C(11)-C(12)-H(12) | 120.5 |
| H(2B)-C(2)-H(2C) | 109.5 | C(14)-C(13)-C(12) | 120.6(3) |
| C(4)-C(3)-C(8) | 118.9(3) | C(14)-C(13)-H(13) | 119.7 |
| C(4)-C(3)-N(1) | 124.3(3) | C(12)-C(13)-H(13) | 119.7 |
| C(8)-C(3)-N(1) | 116.8(3) | C(13)-C(14)-C(15) | 120.0(4) |
| C(3)-C(4)-C(5) | 120.5(3) | C(13)-C(14)-H(14) | 120.0 |
| C(3)-C(4)-H(4) | 119.8 | C(15)-C(14)-H(14) | 120.0 |
| C(5)-C(4)-H(4) | 119.8 | C(10)-C(15)-C(14) | 120.9(3) |
| C(6)-C(5)-C(4) | 120.5(3) | C(10)-C(15)-H(15) | 119.5 |
| C(6)-C(5)-H(5) | 119.8 | C(14)-C(15)-H(15) | 119.5 |
| C(4)-C(5)-H(5) | 119.8 | | |
| C(5)-C(6)-O(2) | 125.6(3) | | |
| C(5)-C(6)-C(7) | 119.1(3) | | |
| O(2)-C(6)-C(7) | 115.3(3) | | |
| C(8)-C(7)-C(6) | 120.5(3) | | |
| C(8)-C(7)-H(7) | 119.8 | | |
| C(6)-C(7)-H(7) | 119.8 | | |
| C(7)-C(8)-C(3) | 120.6(3) | | |
| C(7)-C(8)-H(8) | 119.7 | | |
| C(3)-C(8)-H(8) | 119.7 | | |
| O(2)-C(9)-C(10) | 108.6(3) | | |
| O(2)-C(9)-H(9A) | 110.0 | | |
| C(10)-C(9)-H(9A) | 110.0 | | |

Table VII.G.11. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **L2 (M)**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \square^2 [h^2 a^* U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

| | U_{11} | U_{22} | U_{33} | U_{23} | U_{13} | U_{12} |
|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| O(1) | 50(2) | 58(2) | 104(3) | -1(2) | -10(2) | 13(2) |
| O(2) | 30(1) | 39(2) | 40(2) | -13(1) | -6(1) | 2(1) |
| N(1) | 28(2) | 56(2) | 62(2) | -7(2) | -3(2) | -2(2) |
| C(1) | 32(2) | 68(3) | 55(3) | 1(3) | 1(2) | 5(2) |
| C(2) | 34(2) | 113(4) | 79(4) | -21(3) | -5(2) | 2(3) |
| C(3) | 28(2) | 40(2) | 37(2) | -1(2) | 0(2) | -4(2) |
| C(4) | 33(2) | 38(2) | 52(3) | -5(2) | 3(2) | 7(2) |
| C(5) | 35(2) | 34(2) | 36(2) | -9(2) | 1(2) | -1(2) |
| C(6) | 26(2) | 34(2) | 29(2) | 1(2) | 2(2) | 3(2) |
| C(7) | 35(2) | 34(2) | 45(3) | -8(2) | 0(2) | 7(2) |
| C(8) | 39(2) | 39(3) | 48(3) | -14(2) | -1(2) | -1(2) |
| C(9) | 33(2) | 28(2) | 45(2) | -4(2) | -2(2) | -2(2) |
| C(10) | 29(2) | 20(2) | 32(2) | -4(2) | 2(2) | -1(2) |
| C(11) | 40(2) | 33(2) | 38(2) | 3(2) | 4(2) | 0(2) |
| C(12) | 36(2) | 48(3) | 52(3) | -4(2) | 14(2) | -9(2) |
| C(13) | 28(2) | 46(3) | 50(3) | -12(2) | -7(2) | 4(2) |
| C(14) | 48(2) | 31(2) | 43(3) | 1(2) | -4(2) | 5(2) |
| C(15) | 35(2) | 28(2) | 42(2) | -2(2) | 0(2) | -6(2) |

Table VII.G.12 Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$) for **L2 (M)**.

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|---------|----------|----------|-------|
| H(1) | 330(20) | 2980(40) | 2450(50) | 62 |
| H(2A) | -954 | 4508 | 119 | 118 |
| H(2B) | -1337 | 4842 | 1693 | 118 |
| H(2C) | -978 | 3436 | 1515 | 118 |
| H(4) | 1408 | 5581 | 4869 | 51 |
| H(5) | 2820 | 5507 | 6337 | 44 |
| H(7) | 3067 | 2072 | 4119 | 48 |
| H(8) | 1669 | 2149 | 2649 | 52 |
| H(9A) | 4010 | 4746 | 8262 | 45 |
| H(9B) | 4309 | 5463 | 6766 | 45 |
| H(11) | 5781 | 5667 | 7125 | 45 |
| H(12) | 7164 | 5073 | 8412 | 54 |
| H(13) | 7413 | 3255 | 10190 | 53 |
| H(14) | 6304 | 2100 | 10763 | 52 |
| H(15) | 4931 | 2718 | 9521 | 44 |

Table VII.G.13. Hydrogen bonds for **L2 (M)** [\AA and $^\circ$].

| D-H...A | d(D-H) | d(H...A) | d(D...A) | \angle (DHA) |
|--------------------|---------|----------|----------|----------------|
| N(1)-H(1)...O(1)#1 | 0.91(4) | 2.21(4) | 3.102(5) | 169(4) |
| C(4)-H(4)...O(1) | 0.93 | 2.37 | 2.923(4) | 117.6 |

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: #1 -x,y-1/2,-z+1/2

Ligante L2. Poliformo Triclínico.Table VII.G.14. Crystal data and structure refinement for **L2 (T)**.

| | |
|---|---|
| Empirical formula | C ₁₅ H ₁₅ N O ₂ |
| Formula weight | 241.28 |
| Temperature | 298(2) K |
| Wavelength | 0.71073 Å |
| Crystal system | Triclinic |
| Space group | <i>P</i> -1 |
| Unit cell dimensions | <i>a</i> = 9.392(3) Å α = 88.942(7)° <i>b</i> = 9.557(3) Å β = 78.298(7)° <i>c</i> = 14.821(5) Å γ = 79.410(8)° |
| Volume | 1280.3(7) Å ³ |
| <i>Z</i> | 4 |
| Density (calculated) | 1.252 Mg/m ³ |
| Absorption coefficient | 0.083 mm ⁻¹ |
| <i>F</i> (000) | 512 |
| Crystal size / colour / shape | 0.475 x 0.127 x 0.108 mm / colourless / prism |
| Theta range for data collection | 2.253 to 27.103° |
| Index ranges | -12 ≤ <i>h</i> ≤ 12, -12 ≤ <i>k</i> ≤ 12, -18 ≤ <i>l</i> ≤ 18 |
| Reflections collected | 12864 |
| Independent reflections | 5631 [<i>R</i> (int) = 0.0418] |
| Completeness to theta = | 25.242° 99.9 % |
| Measurement device | Bruker Smart Apex CCD diffractometer 01-670-01 |
| Absorption correction | Semi-empirical from equivalents |
| Max. and min. transmission | 0.9910 and 0.9575 |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on <i>F</i> ² |
| Data / restraints / parameters | 5631 / 0 / 334 |
| Goodness-of-fit on <i>F</i> ² | 0.989 |
| Final <i>R</i> indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)] | <i>R</i> 1 = 0.0503, <i>wR</i> 2 = 0.1086 |
| <i>R</i> indices (all data) | <i>R</i> 1 = 0.1250, <i>wR</i> 2 = 0.1446 |
| Extinction coefficient | 0.0075(13) |
| Largest diff. peak and hole | 0.157 and -0.181 e.Å ⁻³ |

Table VII.G.15. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for L2 (T). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|----------|---------|----------|-------|
| O(1) | 9969(2) | 4962(2) | -3443(1) | 75(1) |
| O(2) | 6829(2) | 4362(2) | 658(1) | 57(1) |
| N(1) | 10036(2) | 2765(2) | -2867(1) | 51(1) |
| C(1) | 10344(2) | 3663(2) | -3546(1) | 50(1) |
| C(2) | 11192(3) | 3005(2) | -4449(1) | 70(1) |
| C(3) | 9243(2) | 3203(2) | -1958(1) | 44(1) |
| C(4) | 7740(2) | 3733(2) | -1798(1) | 49(1) |
| C(5) | 6968(2) | 4107(2) | -919(1) | 49(1) |
| C(6) | 7698(2) | 3957(2) | -187(1) | 45(1) |
| C(7) | 9197(2) | 3445(2) | -343(1) | 50(1) |
| C(8) | 9960(2) | 3069(2) | -1232(1) | 49(1) |
| C(9) | 6258(2) | 4288(2) | 2290(1) | 53(1) |
| C(10) | 5207(3) | 3443(2) | 2543(2) | 66(1) |
| C(11) | 4119(3) | 3767(3) | 3324(2) | 73(1) |
| C(12) | 4079(3) | 4938(3) | 3851(2) | 73(1) |
| C(13) | 5100(3) | 5792(3) | 3610(2) | 72(1) |
| C(14) | 6192(3) | 5463(2) | 2831(2) | 63(1) |
| C(15) | 7442(2) | 3936(3) | 1448(1) | 65(1) |
| O(21) | 10962(2) | 9736(2) | -3284(1) | 69(1) |
| O(22) | 6609(2) | 9404(2) | 654(1) | 61(1) |
| N(21) | 10176(2) | 7713(2) | -2760(1) | 49(1) |
| C(21) | 10961(2) | 8463(2) | -3382(2) | 50(1) |
| C(22) | 11873(3) | 7635(2) | -4212(2) | 68(1) |
| C(23) | 9259(2) | 8182(2) | -1904(1) | 43(1) |
| C(24) | 8149(2) | 7445(2) | -1543(1) | 52(1) |
| C(25) | 7235(2) | 7814(2) | -702(1) | 54(1) |
| C(26) | 7426(2) | 8950(2) | -198(1) | 47(1) |
| C(27) | 8536(2) | 9694(2) | -556(1) | 49(1) |
| C(28) | 9452(2) | 9314(2) | -1393(1) | 47(1) |
| C(29) | 5016(2) | 9115(2) | 2074(1) | 48(1) |
| C(30) | 3540(2) | 9261(2) | 2478(2) | 59(1) |
| C(31) | 3041(3) | 9682(3) | 3392(2) | 71(1) |
| C(32) | 4020(3) | 9963(3) | 3907(2) | 71(1) |
| C(33) | 5493(3) | 9830(2) | 3509(2) | 67(1) |
| C(34) | 5986(2) | 9410(2) | 2603(2) | 58(1) |
| C(35) | 5549(2) | 8596(2) | 1100(1) | 54(1) |

Table VII.G.16. Bond lengths [Å] and angles [°] for L2 (T).

| | | | |
|---------------------|------------|---------------------|------------|
| O(1)-C(1) | 1.230(2) | O(21)-C(21) | 1.229(2) |
| O(2)-C(6) | 1.367(2) | O(22)-C(26) | 1.369(2) |
| O(2)-C(15) | 1.429(2) | O(22)-C(35) | 1.421(2) |
| N(1)-C(1) | 1.333(3) | N(21)-C(21) | 1.342(3) |
| N(1)-C(3) | 1.430(2) | N(21)-C(23) | 1.410(2) |
| N(1)-H(1) | 0.86(2) | N(21)-H(21) | 0.870(19) |
| C(1)-C(2) | 1.495(3) | C(21)-C(22) | 1.494(3) |
| C(2)-H(2A) | 0.9600 | C(22)-H(22A) | 0.9600 |
| C(2)-H(2B) | 0.9600 | C(22)-H(22B) | 0.9600 |
| C(2)-H(2C) | 0.9600 | C(22)-H(22C) | 0.9600 |
| C(3)-C(8) | 1.373(3) | C(23)-C(24) | 1.378(3) |
| C(3)-C(4) | 1.383(3) | C(23)-C(28) | 1.391(3) |
| C(4)-C(5) | 1.374(3) | C(24)-C(25) | 1.374(3) |
| C(4)-H(4) | 0.9300 | C(24)-H(24) | 0.9300 |
| C(5)-C(6) | 1.389(3) | C(25)-C(26) | 1.387(3) |
| C(5)-H(5) | 0.9300 | C(25)-H(25) | 0.9300 |
| C(6)-C(7) | 1.376(3) | C(26)-C(27) | 1.381(3) |
| C(7)-C(8) | 1.384(3) | C(27)-C(28) | 1.371(3) |
| C(7)-H(7) | 0.9300 | C(27)-H(27) | 0.9300 |
| C(8)-H(8) | 0.9300 | C(28)-H(28) | 0.9300 |
| C(9)-C(14) | 1.377(3) | C(29)-C(30) | 1.377(3) |
| C(9)-C(10) | 1.378(3) | C(29)-C(34) | 1.385(3) |
| C(9)-C(15) | 1.491(3) | C(29)-C(35) | 1.491(3) |
| C(10)-C(11) | 1.377(3) | C(30)-C(31) | 1.383(3) |
| C(10)-H(10) | 0.9300 | C(30)-H(30) | 0.9300 |
| C(11)-C(12) | 1.367(3) | C(31)-C(32) | 1.372(3) |
| C(11)-H(11) | 0.9300 | C(31)-H(31) | 0.9300 |
| C(12)-C(13) | 1.360(3) | C(32)-C(33) | 1.373(3) |
| C(12)-H(12) | 0.9300 | C(32)-H(32) | 0.9300 |
| C(13)-C(14) | 1.378(3) | C(33)-C(34) | 1.370(3) |
| C(13)-H(13) | 0.9300 | C(33)-H(33) | 0.9300 |
| C(14)-H(14) | 0.9300 | C(34)-H(34) | 0.9300 |
| C(15)-H(15A) | 0.9700 | C(35)-H(35A) | 0.9700 |
| C(15)-H(15B) | 0.9700 | C(35)-H(35B) | 0.9700 |
| C(6)-O(2)-C(15) | 117.18(16) | C(26)-O(22)-C(35) | 118.28(15) |
| C(1)-N(1)-C(3) | 123.88(17) | C(21)-N(21)-C(23) | 128.42(18) |
| C(1)-N(1)-H(1) | 118.5(14) | C(21)-N(21)-H(21) | 116.6(13) |
| C(3)-N(1)-H(1) | 117.6(14) | C(23)-N(21)-H(21) | 114.3(13) |
| O(1)-C(1)-N(1) | 122.52(19) | O(21)-C(21)-N(21) | 123.3(2) |
| O(1)-C(1)-C(2) | 121.3(2) | O(21)-C(21)-C(22) | 121.3(2) |
| N(1)-C(1)-C(2) | 116.18(18) | N(21)-C(21)-C(22) | 115.32(19) |
| C(1)-C(2)-H(2A) | 109.5 | C(21)-C(22)-H(22A) | 109.5 |
| C(1)-C(2)-H(2B) | 109.5 | C(21)-C(22)-H(22B) | 109.5 |
| H(2A)-C(2)-H(2B) | 109.5 | H(22A)-C(22)-H(22B) | 109.5 |
| C(1)-C(2)-H(2C) | 109.5 | C(21)-C(22)-H(22C) | 109.5 |
| H(2A)-C(2)-H(2C) | 109.5 | H(22A)-C(22)-H(22C) | 109.5 |
| H(2B)-C(2)-H(2C) | 109.5 | H(22B)-C(22)-H(22C) | 109.5 |
| C(8)-C(3)-C(4) | 119.37(19) | C(24)-C(23)-C(28) | 118.53(19) |
| C(8)-C(3)-N(1) | 120.30(19) | C(24)-C(23)-N(21) | 118.02(17) |
| C(4)-C(3)-N(1) | 120.32(19) | C(28)-C(23)-N(21) | 123.41(19) |
| C(5)-C(4)-C(3) | 120.3(2) | C(25)-C(24)-C(23) | 121.45(19) |
| C(5)-C(4)-H(4) | 119.9 | C(25)-C(24)-H(24) | 119.3 |
| C(3)-C(4)-H(4) | 119.9 | C(23)-C(24)-H(24) | 119.3 |
| C(4)-C(5)-C(6) | 120.1(2) | C(24)-C(25)-C(26) | 119.8(2) |
| C(4)-C(5)-H(5) | 120.0 | C(24)-C(25)-H(25) | 120.1 |
| C(6)-C(5)-H(5) | 120.0 | C(26)-C(25)-H(25) | 120.1 |
| O(2)-C(6)-C(7) | 124.77(19) | O(22)-C(26)-C(27) | 115.64(18) |
| O(2)-C(6)-C(5) | 115.36(18) | O(22)-C(26)-C(25) | 125.31(19) |
| C(7)-C(6)-C(5) | 119.87(19) | C(27)-C(26)-C(25) | 119.0(2) |
| C(6)-C(7)-C(8) | 119.5(2) | C(28)-C(27)-C(26) | 120.93(19) |
| C(6)-C(7)-H(7) | 120.3 | C(28)-C(27)-H(27) | 119.5 |
| C(8)-C(7)-H(7) | 120.3 | C(26)-C(27)-H(27) | 119.5 |
| C(3)-C(8)-C(7) | 120.94(19) | C(27)-C(28)-C(23) | 120.3(2) |
| C(3)-C(8)-H(8) | 119.5 | C(27)-C(28)-H(28) | 119.9 |
| C(7)-C(8)-H(8) | 119.5 | C(23)-C(28)-H(28) | 119.9 |
| C(14)-C(9)-C(10) | 118.6(2) | C(30)-C(29)-C(34) | 118.4(2) |
| C(14)-C(9)-C(15) | 120.7(2) | C(30)-C(29)-C(35) | 120.2(2) |
| C(10)-C(9)-C(15) | 120.6(2) | C(34)-C(29)-C(35) | 121.4(2) |
| C(11)-C(10)-C(9) | 120.5(2) | C(29)-C(30)-C(31) | 120.7(2) |
| C(11)-C(10)-H(10) | 119.8 | C(29)-C(30)-H(30) | 119.6 |
| C(9)-C(10)-H(10) | 119.8 | C(31)-C(30)-H(30) | 119.6 |
| C(12)-C(11)-C(10) | 119.8(2) | C(32)-C(31)-C(30) | 120.1(2) |
| C(12)-C(11)-H(11) | 120.1 | C(32)-C(31)-H(31) | 120.0 |
| C(10)-C(11)-H(11) | 120.1 | C(30)-C(31)-H(31) | 120.0 |
| C(13)-C(12)-C(11) | 120.6(2) | C(31)-C(32)-C(33) | 119.7(2) |
| C(13)-C(12)-H(12) | 119.7 | C(31)-C(32)-H(32) | 120.2 |
| C(11)-C(12)-H(12) | 119.7 | C(33)-C(32)-H(32) | 120.2 |
| C(12)-C(13)-C(14) | 119.6(2) | C(34)-C(33)-C(32) | 120.3(2) |
| C(12)-C(13)-H(13) | 120.2 | C(34)-C(33)-H(33) | 119.9 |
| C(14)-C(13)-H(13) | 120.2 | C(32)-C(33)-H(33) | 119.9 |
| C(9)-C(14)-C(13) | 120.9(2) | C(33)-C(34)-C(29) | 120.9(2) |
| C(9)-C(14)-H(14) | 119.6 | C(33)-C(34)-H(34) | 119.6 |
| C(13)-C(14)-H(14) | 119.6 | C(29)-C(34)-H(34) | 119.6 |
| O(2)-C(15)-C(9) | 108.66(17) | O(22)-C(35)-C(29) | 108.62(16) |
| O(2)-C(15)-H(15A) | 110.0 | O(22)-C(35)-H(35A) | 110.0 |
| C(9)-C(15)-H(15A) | 110.0 | C(29)-C(35)-H(35A) | 110.0 |
| O(2)-C(15)-H(15B) | 110.0 | O(22)-C(35)-H(35B) | 110.0 |
| C(9)-C(15)-H(15B) | 110.0 | C(29)-C(35)-H(35B) | 110.0 |
| H(15A)-C(15)-H(15B) | 108.3 | H(35A)-C(35)-H(35B) | 108.3 |

Table VII.G.17. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for L2 (T). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

| | U_{11} | U_{22} | U_{33} | U_{23} | U_{13} | U_{12} |
|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| O(1) | 108(1) | 40(1) | 69(1) | -1(1) | 4(1) | -16(1) |
| O(2) | 51(1) | 73(1) | 36(1) | 3(1) | -5(1) | 12(1) |
| N(1) | 68(1) | 34(1) | 45(1) | -2(1) | 1(1) | -4(1) |
| C(1) | 57(1) | 44(1) | 46(1) | -6(1) | -1(1) | -13(1) |
| C(2) | 86(2) | 66(2) | 50(2) | -4(1) | 6(1) | -13(1) |
| C(3) | 53(1) | 33(1) | 42(1) | -3(1) | -2(1) | -5(1) |
| C(4) | 56(1) | 46(1) | 44(1) | 1(1) | -12(1) | -6(1) |
| C(5) | 45(1) | 49(1) | 49(1) | 1(1) | -8(1) | 0(1) |
| C(6) | 46(1) | 41(1) | 41(1) | 2(1) | -3(1) | 1(1) |
| C(7) | 47(1) | 55(1) | 46(1) | 1(1) | -12(1) | -1(1) |
| C(8) | 41(1) | 48(1) | 53(1) | -4(1) | -3(1) | 0(1) |
| C(9) | 56(1) | 56(1) | 39(1) | 7(1) | -6(1) | 5(1) |
| C(10) | 82(2) | 55(2) | 55(2) | -4(1) | -9(1) | -6(1) |
| C(11) | 78(2) | 72(2) | 65(2) | 13(2) | 0(2) | -19(2) |
| C(12) | 83(2) | 74(2) | 49(2) | 2(1) | 5(1) | -1(2) |
| C(13) | 93(2) | 61(2) | 57(2) | -9(1) | -10(2) | -4(2) |
| C(14) | 71(2) | 64(2) | 53(2) | 3(1) | -8(1) | -12(1) |
| C(15) | 61(2) | 78(2) | 47(1) | 6(1) | -11(1) | 7(1) |
| O(21) | 80(1) | 39(1) | 82(1) | -2(1) | 3(1) | -16(1) |
| O(22) | 75(1) | 54(1) | 52(1) | -10(1) | 2(1) | -21(1) |
| N(21) | 61(1) | 36(1) | 48(1) | -4(1) | -6(1) | -10(1) |
| C(21) | 51(1) | 43(1) | 54(1) | 1(1) | -10(1) | -9(1) |
| C(22) | 81(2) | 61(2) | 55(2) | -4(1) | 3(1) | -17(1) |
| C(23) | 50(1) | 33(1) | 46(1) | -1(1) | -14(1) | -3(1) |
| C(24) | 65(2) | 42(1) | 52(1) | -9(1) | -9(1) | -17(1) |
| C(25) | 62(1) | 46(1) | 55(1) | -5(1) | -6(1) | -20(1) |
| C(26) | 54(1) | 41(1) | 46(1) | -4(1) | -10(1) | -7(1) |
| C(27) | 57(1) | 40(1) | 53(1) | -5(1) | -18(1) | -10(1) |
| C(28) | 50(1) | 42(1) | 51(1) | -1(1) | -14(1) | -10(1) |
| C(29) | 53(1) | 40(1) | 48(1) | 2(1) | -9(1) | -3(1) |
| C(30) | 52(2) | 61(2) | 61(2) | 6(1) | -14(1) | -2(1) |
| C(31) | 57(2) | 76(2) | 68(2) | 9(1) | -1(1) | 5(1) |
| C(32) | 85(2) | 66(2) | 53(2) | -1(1) | -2(2) | -4(2) |
| C(33) | 77(2) | 72(2) | 57(2) | -2(1) | -17(1) | -22(1) |
| C(34) | 57(2) | 64(2) | 54(2) | -2(1) | -11(1) | -14(1) |
| C(35) | 58(1) | 49(1) | 56(1) | -1(1) | -10(1) | -12(1) |

Table VII.G.18. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$) for **L2 (T)**.

| | x | y | z | U(eq) |
|--------|-----------|----------|-----------|-------|
| H(1) | 10340(20) | 1860(20) | -2977(14) | 62 |
| H(2A) | 11057 | 2037 | -4484 | 105 |
| H(2B) | 12224 | 3023 | -4500 | 105 |
| H(2C) | 10840 | 3532 | -4943 | 105 |
| H(4) | 7249 | 3837 | -2288 | 59 |
| H(5) | 5957 | 4460 | -815 | 59 |
| H(7) | 9693 | 3352 | 144 | 60 |
| H(8) | 10973 | 2721 | -1338 | 59 |
| H(10) | 5233 | 2647 | 2184 | 79 |
| H(11) | 3414 | 3192 | 3492 | 88 |
| H(12) | 3347 | 5153 | 4380 | 88 |
| H(13) | 5061 | 6592 | 3968 | 86 |
| H(14) | 6894 | 6043 | 2668 | 76 |
| H(15A) | 8248 | 4431 | 1473 | 78 |
| H(15B) | 7829 | 2920 | 1414 | 78 |
| H(21) | 10110(20) | 6870(20) | -2934(13) | 59 |
| H(22A) | 11565 | 6737 | -4243 | 101 |
| H(22B) | 12897 | 7475 | -4170 | 101 |
| H(22C) | 11745 | 8162 | -4757 | 101 |
| H(24) | 8016 | 6680 | -1876 | 63 |
| H(25) | 6491 | 7305 | -471 | 64 |
| H(27) | 8664 | 10463 | -226 | 58 |
| H(28) | 10206 | 9814 | -1620 | 56 |
| H(30) | 2871 | 9073 | 2132 | 71 |
| H(31) | 2042 | 9776 | 3658 | 85 |
| H(32) | 3687 | 10242 | 4524 | 85 |
| H(33) | 6158 | 10026 | 3855 | 81 |
| H(34) | 6986 | 9321 | 2341 | 69 |
| H(35A) | 5996 | 7595 | 1083 | 65 |
| H(35B) | 4726 | 8705 | 786 | 65 |

Table VII.G.19. Hydrogen bonds for **L2 (T)** [\AA and $^\circ$].

| D-H...A | d(D-H) | d(H...A) | d(D...A) | $\angle(\text{DHA})$ |
|---------------------|-----------|----------|----------|----------------------|
| N(1)-H(1)...O(21)#1 | 0.86(2) | 2.04(2) | 2.905(2) | 177(2) |
| C(5)-H(5)...O(2)#2 | 0.93 | 2.62 | 3.543(3) | 174.1 |
| N(21)-H(21)...O(1) | 0.870(19) | 2.02(2) | 2.888(2) | 175.4(19) |
| C(22)-H(22A)...O(1) | 0.96 | 2.58 | 3.431(3) | 147.5 |
| C(28)-H(28)...O(21) | 0.93 | 2.42 | 2.930(3) | 114.2 |

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: #1 x,y-1,z #2 -x+1,-y+1,-z

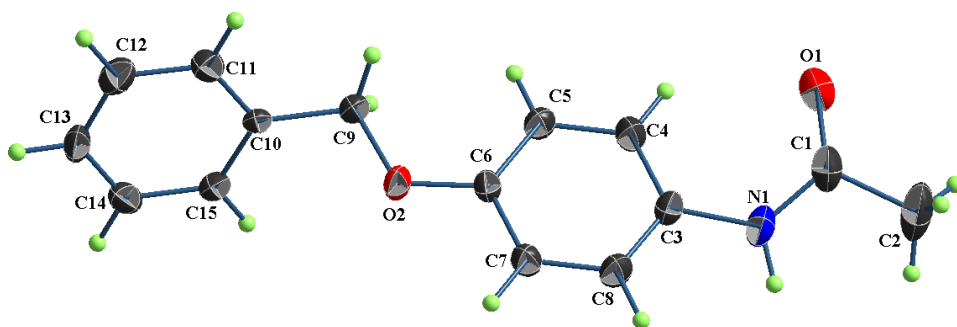


Figura VII.G.5. Vista en perspectiva de la estructura molecular del compuesto **L2 (M)**. Polimorfo monoclinico. Los elipsoides son mostrados al 40%.

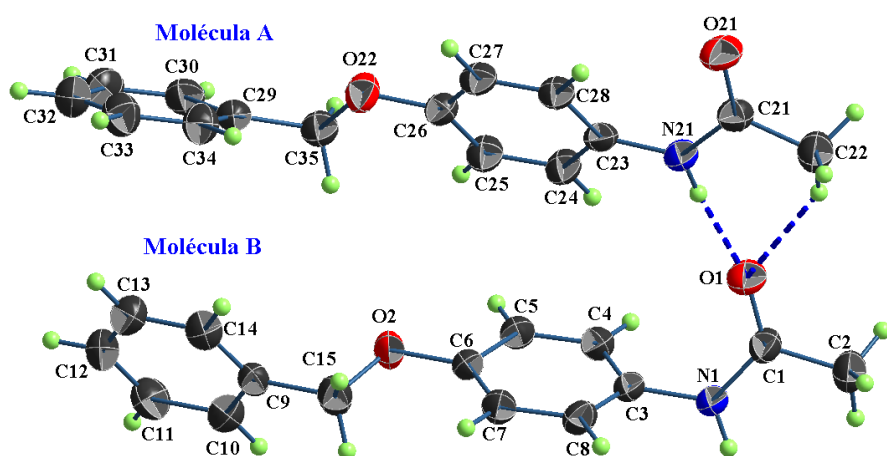


Figura VII.G.6. Vista en perspectiva de la estructura molecular del ligante **L2 (T)**. Polimorfo triclinico. Los elipsoides son mostrados al 40%.

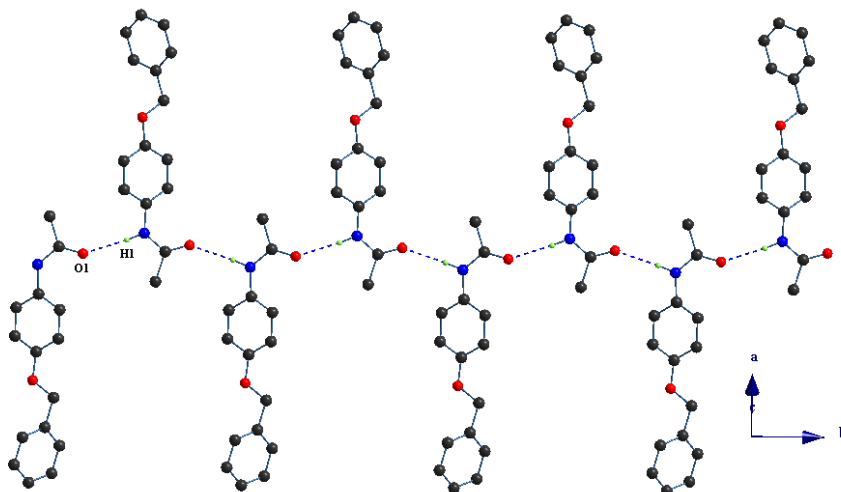


Figura VII.G.7. Arreglo lineal generado por la interacción N1-H1...O1 a lo largo del eje *b* para el ligante **L2 (M)** polimorfo monoclinico. Los átomos de hidrógeno que no participan se omiten por claridad.

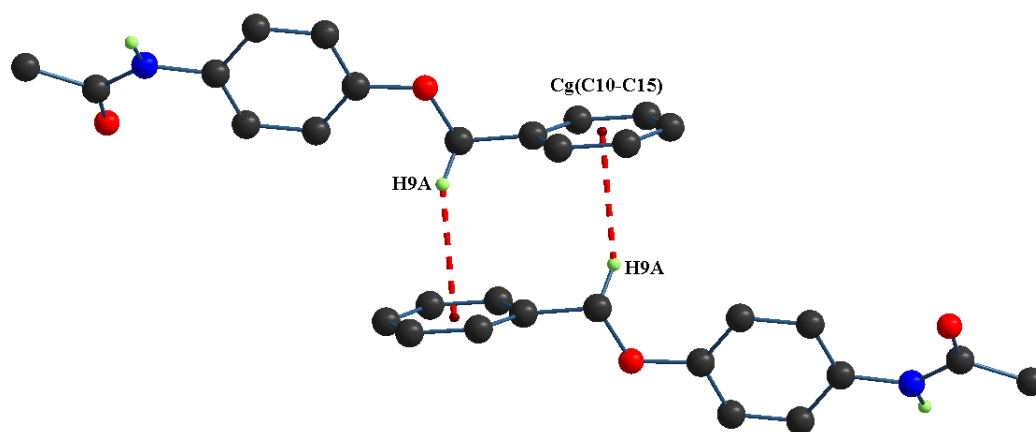


Figura VII.G.8. Representación de la interacción C-H... π . Ligante **L2 (M)** Polimorfo monoclinico.

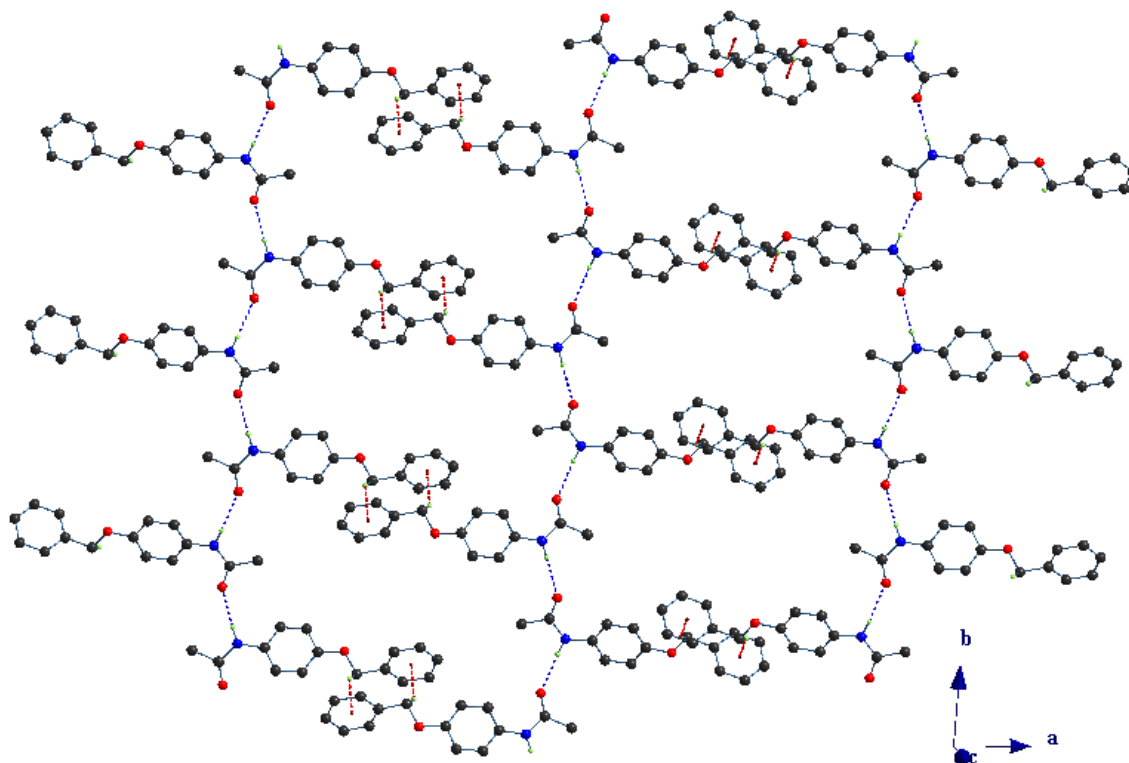


Figura VII.G.9. Representación de la interacción C-H... π a mayor panorama, para el Ligante **L2 (M)** Polimorfo monoclinico.

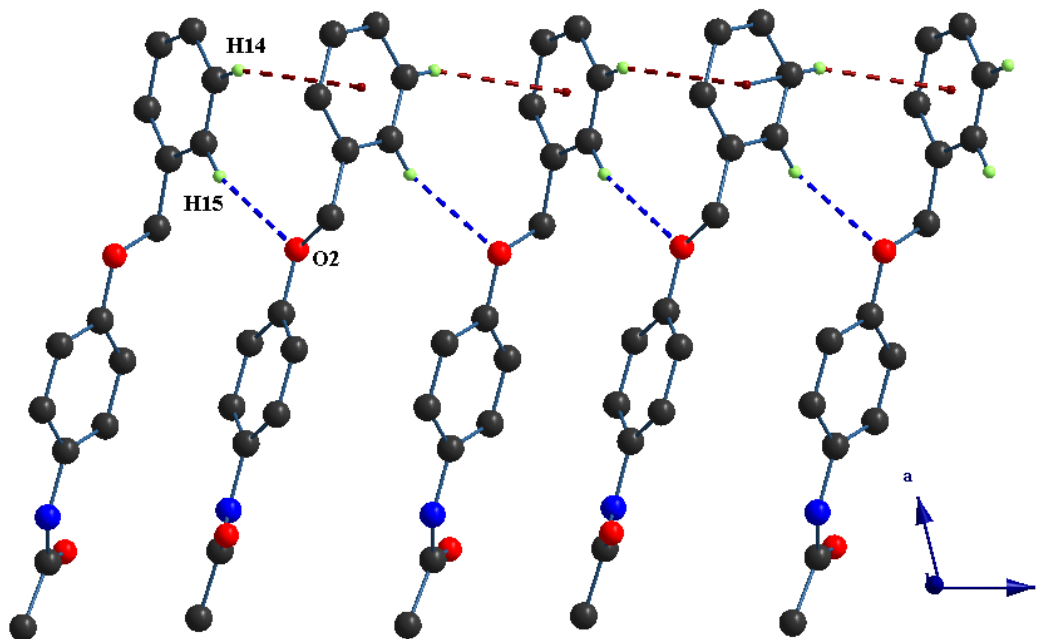


Figura VII.G.10. Interacciones C15-H15...O2 y C14-H14... π (C10-C15). Ligante **L2(M)** polimorfo monoclinico.

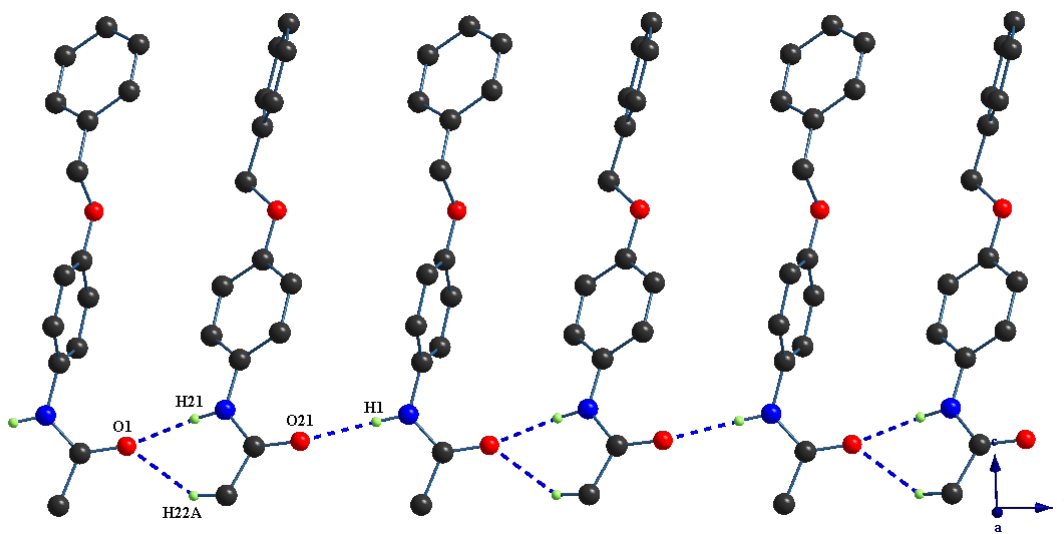


Figura VII.G.11. Representación del arreglo lineal a lo largo del eje *b*. para el ligante L2 polimorfo triclinico.

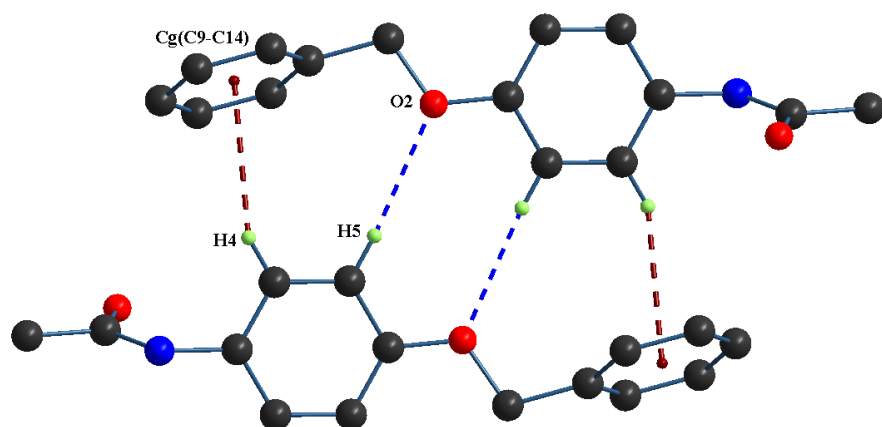


Figura VII.G.12. Interacciones identificadas que forman dímeros de las moléculas A, para el polimorfo triclinico del ligante L2.

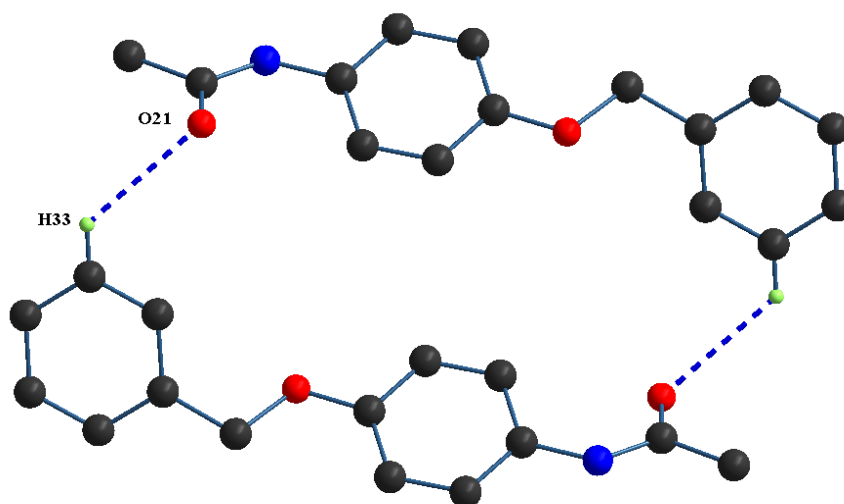


Figura VII.G.13. Interacciones identificadas que forman dímeros de las moléculas B, para el polimorfo triclinico del ligante L2.

Ligante L3.

Table VII.G.20. Crystal data and structure refinement for L3.

| | | |
|-----------------------------------|---|---------|
| Empirical formula | C ₁₅ H ₁₄ Br N O ₂ | |
| Formula weight | 320.18 | |
| Temperature | 298(2) K | |
| Wavelength | 0.71073 Å | |
| Crystal system | Orthorhombic | |
| Space group | P b c a | |
| Unit cell dimensions | a = 9.4976(4) Å | ∠ = 90° |
| | b = 8.9896(4) Å | ∠ = 90° |
| | c = 33.4891(15) Å | ∠ = 90° |
| Volume | 2859.3(2) Å ³ | |
| Z | 8 | |
| Density (calculated) | 1.488 Mg/m ³ | |
| Absorption coefficient | 2.872 mm ⁻¹ | |
| F(000) | 1296 | |
| Crystal size / colour / shape | 0.456 x 0.122 x 0.072 mm / colourless / prism | |
| Theta range for data collection | 2.433 to 27.100° | |
| Index ranges | -12 ≤ h ≤ 9, -11 ≤ k ≤ 11, -42 ≤ l ≤ 42 | |
| Reflections collected | 22498 | |
| Independent reflections | 3153 [R(int) = 0.0532] | |
| Completeness to theta = 25.242° | 100.0 % | |
| Measurement device | Bruker Smart Apex CCD diffractometer 01-670-01 | |
| Absorption correction | Semi-empirical from equivalents | |
| Max. and min. transmission | 0.8199 and 0.3542 | |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F ² | |
| Data / restraints / parameters | 3153 / 0 / 176 | |
| Goodness-of-fit on F ² | 1.010 | |
| Final R indices [I > 2σ(I)] | R1 = 0.0513, wR2 = 0.1166 | |
| R indices (all data) | R1 = 0.1120, wR2 = 0.1451 | |
| Largest diff. peak and hole | 0.571 and -0.654 e.Å ⁻³ | |

Table VII.G.21. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **L3**. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|---------|----------|---------|--------|
| Br(1) | 5652(1) | 10296(1) | 3554(1) | 115(1) |
| O(1) | 2383(3) | 3159(3) | 5112(1) | 66(1) |
| O(2) | 4177(3) | 6730(3) | 3488(1) | 70(1) |
| N(1) | 4519(3) | 3040(3) | 4816(1) | 54(1) |
| C(1) | 4336(3) | 4006(4) | 4487(1) | 47(1) |
| C(2) | 5305(4) | 3912(4) | 4177(1) | 60(1) |
| C(3) | 5227(4) | 4834(4) | 3857(1) | 62(1) |
| C(4) | 4161(4) | 5866(4) | 3825(1) | 52(1) |
| C(5) | 3172(4) | 5955(4) | 4126(1) | 54(1) |
| C(6) | 3265(4) | 5030(4) | 4454(1) | 54(1) |
| C(7) | 3591(4) | 2681(4) | 5104(1) | 53(1) |
| C(8) | 4119(4) | 1616(5) | 5413(1) | 67(1) |
| C(9) | 3568(4) | 8789(4) | 3096(1) | 58(1) |
| C(10) | 4627(4) | 9833(4) | 3087(1) | 64(1) |
| C(11) | 4976(5) | 10563(5) | 2736(2) | 88(1) |
| C(12) | 4286(7) | 10241(7) | 2392(2) | 99(2) |
| C(13) | 3242(6) | 9229(7) | 2392(2) | 98(2) |
| C(14) | 2878(5) | 8512(5) | 2740(1) | 80(1) |
| C(15) | 3193(4) | 7927(4) | 3464(1) | 68(1) |

Table VII.G.22. Bond lengths [Å] and angles [°] for L3.

| | | | |
|-----------------|----------|------------------|----------|
| Br(1)-C(10) | 1.887(4) | C(7)-C(8) | 1.498(5) |
| O(1)-C(7) | 1.226(4) | C(8)-H(8A) | 0.9600 |
| O(2)-C(4) | 1.371(4) | C(8)-H(8B) | 0.9600 |
| O(2)-C(15) | 1.428(4) | C(8)-H(8C) | 0.9600 |
| N(1)-C(7) | 1.344(4) | C(9)-C(10) | 1.376(5) |
| N(1)-C(1) | 1.414(4) | C(9)-C(14) | 1.385(5) |
| N(1)-H(1) | 0.83(| C(9)-C(15) | 1.498(5) |
| C(1)-C(6) | 1.377(5) | C(10)-C(11) | 1.386(6) |
| C(1)-C(2) | 1.390(5) | C(11)-C(12) | 1.357(7) |
| C(2)-C(3) | 1.358(5) | C(11)-H(11) | 0.9300 |
| C(2)-H(2) | 0.930 | C(12)-C(13) | 1.346(7) |
| C(3)-C(4) | 1.377(5) | C(12)-H(12) | 0.9300 |
| C(3)-H(3) | 0.930 | C(13)-C(14) | 1.375(7) |
| C(4)-C(5) | 1.378(5) | C(13)-H(13) | 0.9300 |
| C(5)-C(6) | 1.381(5) | C(14)-H(14) | 0.9300 |
| C(5)-H(5) | 0.930 | C(15)-H(15A) | 0.9700 |
| C(6)-H(6) | 0.930 | C(15)-H(15B) | 0.9700 |
| | 0 | | |
| C(4)-O(2)-C(15) | 117.8(3) | C(4)-C(5)-C(6) | 120.1(3) |
| C(7)-N(1)-C(1) | 128.7(3) | C(4)-C(5)-H(5) | 119.9 |
| C(7)-N(1)-H(1) | 115(3) | C(6)-C(5)-H(5) | 119.9 |
| C(1)-N(1)-H(1) | 117(3) | C(1)-C(6)-C(5) | 121.0(3) |
| C(6)-C(1)-C(2) | 118.0(3) | C(1)-C(6)-H(6) | 119.5 |
| C(6)-C(1)-N(1) | 124.4(3) | C(5)-C(6)-H(6) | 119.5 |
| C(2)-C(1)-N(1) | 117.6(3) | O(1)-C(7)-N(1) | 123.1(4) |
| C(3)-C(2)-C(1) | 121.1(3) | O(1)-C(7)-C(8) | 121.4(3) |
| C(3)-C(2)-H(2) | 119.4 | N(1)-C(7)-C(8) | 115.5(3) |
| C(1)-C(2)-H(2) | 119.4 | C(7)-C(8)-H(8A) | 109.5 |
| C(2)-C(3)-C(4) | 120.8(3) | C(7)-C(8)-H(8B) | 109.5 |
| C(2)-C(3)-H(3) | 119.6 | H(8A)-C(8)-H(8B) | 109.5 |
| C(4)-C(3)-H(3) | 119.6 | C(7)-C(8)-H(8C) | 109.5 |
| O(2)-C(4)-C(3) | 115.9(3) | H(8A)-C(8)-H(8C) | 109.5 |
| O(2)-C(4)-C(5) | 125.1(3) | H(8B)-C(8)-H(8C) | 109.5 |

Table VII.G.23. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for L3. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \sum h^2 a^* U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}$

| | U_{11} | U_{22} | U_{33} | U_{23} | U_{13} | U_{12} |
|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Br(1) | 95(| 140 | 110 | -19(1) | -14(1) | -23(1) |
| O(1) | 42(| 76(| 81(| 10(2) | 8(1) | -2(1) |
| O(2) | 78(| 65(| 67(| 12(1) | 21(1) | 23(1) |
| N(1) | 38(| 64(| 59(| 2(| 0(1) | 1(|
| C(1) | 40(| 49(| 51(| -5(2) | - | -5(2) |
| C(2) | 48(| 70(| 64(| -3(2) | 7(2) | 15(2) |
| C(3) | 53(| 75(| 58(| 4(| 16(2) | 13(2) |
| C(4) | 52(| 49(| 55(| -5(2) | 6(2) | 2(|
| C(5) | 49(| 47(| 66(| -3(2) | 7(2) | 7(|
| C(6) | 49(| 55(| 59(| -7(2) | 13(2) | 0(|
| C(7) | 47(| 58(| 55(| -5(2) | - | -12(2) |
| C(8) | 58(| 81(| 63(| 7(| - | -6(2) |
| C(9) | 50(| 55(| 69(| 4(| 7(2) | 13(2) |
| C(10) | 57(| 63(| 73(| 2(| 9(2) | 5(|
| C(11) | 77(| 76(| 110 | 20(3) | 27(3) | 10(3) |
| C(12) | 106 | 110 | 82(| 30(3) | 22(3) | 47(4) |
| C(13) | 105 | 123 | 66(| 2(| - | 47(4) |
| C(14) | 70(| 81(| 90(| -10(3) | - | 10(2) |
| C(15) | 60(| 61(| 83(| 8(| 15(2) | 13(2) |

Table VII.G.24. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for L3.

| | x | y | z | U(eq) |
|--------|----------|----------|----------|-------|
| H(1) | 5300(40) | 2640(40) | 4839(11) | 65 |
| H(2) | 6019 | 3205 | 4189 | 73 |
| H(3) | 5901 | 4768 | 3656 | 75 |
| H(5) | 2440 | 6639 | 4107 | 65 |
| H(6) | 2594 | 5099 | 4655 | 65 |
| H(8A) | 5082 | 1368 | 5358 | 101 |
| H(8B) | 3557 | 728 | 5408 | 101 |
| H(8C) | 4054 | 2069 | 5672 | 101 |
| H(11) | 5685 | 11277 | 2737 | 105 |
| H(12) | 4536 | 10719 | 2157 | 119 |
| H(13) | 2765 | 9015 | 2156 | 118 |
| H(14) | 2149 | 7822 | 2735 | 96 |
| H(15A) | 3262 | 8556 | 3699 | 82 |

Table VII.G.25. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$) for L3.

| | x | y | z | U(eq) |
|--------|----------|----------|----------|-------|
| H(1) | 5300(40) | 2640(40) | 4839(11) | 65 |
| H(2) | 6019 | 3205 | 4189 | 73 |
| H(3) | 5901 | 4768 | 3656 | 75 |
| H(5) | 2440 | 6639 | 4107 | 65 |
| H(6) | 2594 | 5099 | 4655 | 65 |
| H(8A) | 5082 | 1368 | 5358 | 101 |
| H(8B) | 3557 | 7 | 5408 | 101 |
| H(8C) | 4054 | 2069 | 5672 | 101 |
| H(11) | 5685 | 11277 | 2737 | 105 |
| H(12) | 4536 | 10719 | 2157 | 119 |
| H(13) | 2765 | 9015 | 2156 | 118 |
| H(14) | 2149 | 7822 | 2735 | 96 |
| H(15A) | 3262 | 8556 | 3699 | 82 |
| H(15B) | 2240 | 7548 | 3445 | 82 |

Table VII.G.26. Hydrogen bonds for L3 [\AA and $^\circ$].

| D-H...A | d(D-H) | d(H... A) | d(D... A) | \angle (DHA) |
|--------------------|---------|--------------|--------------|----------------|
| N(1)-H(1)...O(1)#1 | 0.83(4) | 2.11(^) | 2.935 ^) | 174(4) |

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: #1 $x+1/2, -y+1/2, -z+1$

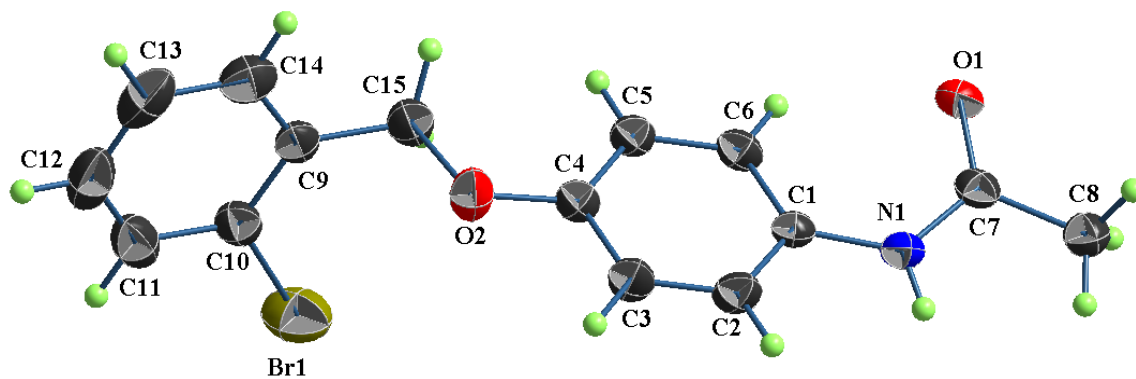


Figura VII.G.14. Estructura molecular del ligante **L3**. Los elipsoides son mostrados al 30%.

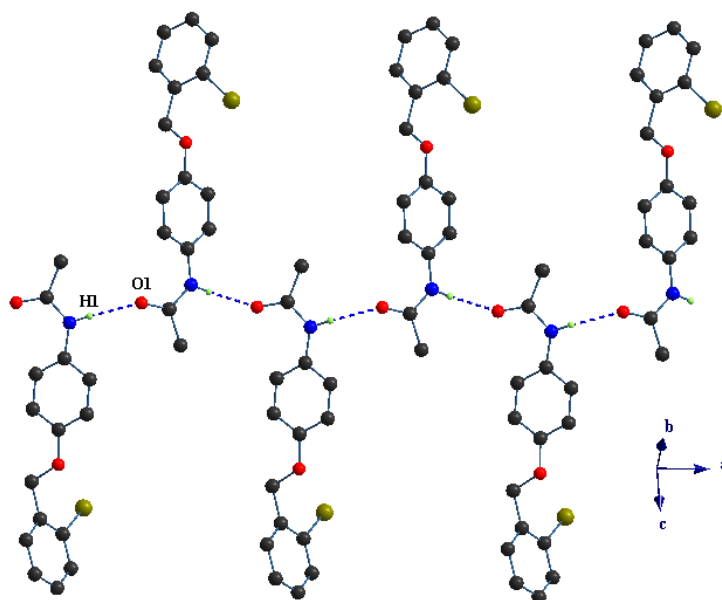


Figura VII.G.15. Interacciones N-H...O generando arreglo a lo largo del eje a, para los ligantes *orto*-sustituídos. Ejemplo: **L3**. Los átomos de hidrógeno que no participan se omiten por claridad.

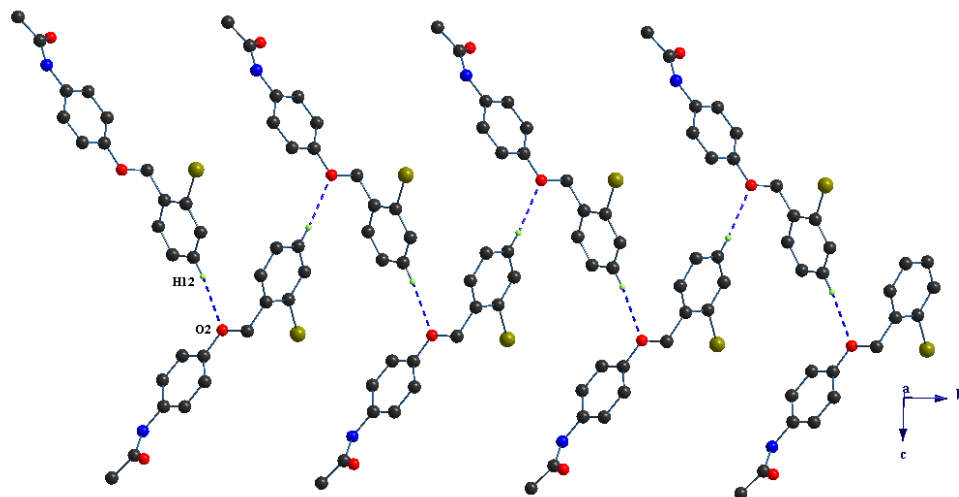


Figura VII.G.16. Representación de la interacción C-H...O a lo largo del eje a, para los ligantes *orto*-sustituidos. Ejemplo: **L3**.

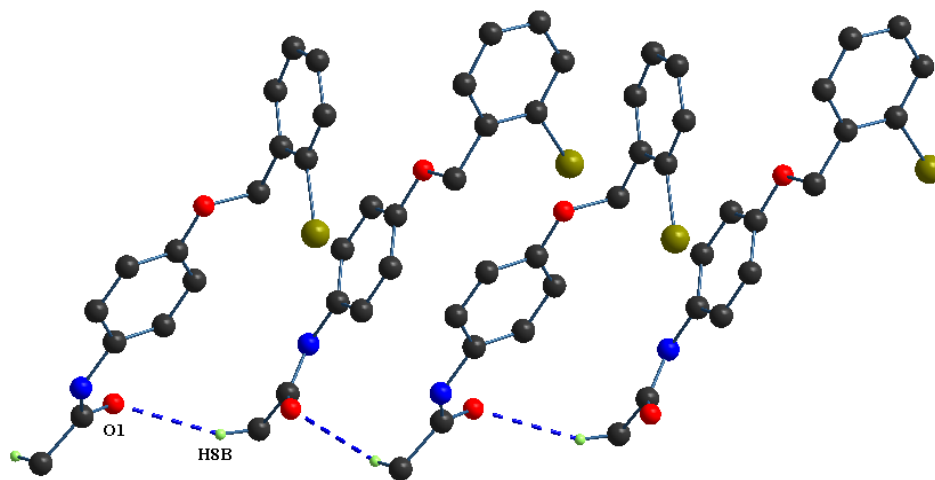


Figura VII.G.17. Interacción C-H...O entre el oxígeno del carbonilo y el grupo metilo. Ligante **L3**.

Ligante L4.

Table VII.G.27. Crystal data and structure refinement for L4.

| | | |
|--|--|---------------------|
| Empirical formula | $C_{15} H_{14} I N O_2$ | |
| Formula weight | 367.17 | |
| Temperature | 298(2) K | |
| Wavelength | 0.71073 Å | |
| Crystal system | Orthorhombic | |
| Space group | $P b c a$ | |
| Unit cell dimensions | $a = 9.6955(8)$ Å | $\alpha = 90^\circ$ |
| | $b = 8.5130(7)$ Å | $\beta = 90^\circ$ |
| | $c = 35.499(3)$ Å | $\gamma = 90^\circ$ |
| Volume | $2930.0(4)$ Å ³ | |
| Z | 8 | |
| Density (calculated) | 1.665 Mg/m ³ | |
| Absorption coefficient | 2.183 mm ⁻¹ | |
| $F(000)$ | 1440 | |
| Crystal size / colour / shape | $0.463 \times 0.197 \times 0.040$ mm / colourless / lamina | |
| Theta range for data collection | 2.295 to 27.512° | |
| Index ranges | $-12 \leq h \leq 12, -11 \leq k \leq 11, -45 \leq l \leq 40$ | |
| Reflections collected | 32962 | |
| Independent reflections | 3363 [$R(\text{int}) = 0.0828$] | |
| Completeness to theta = 25.242° | 100.0 % | |
| Measurement device | Bruker Smart Apex CCD diffractometer 01-670-01 | |
| Absorption correction | Semi-empirical from equivalents | |
| Max. and min. transmission | 0.9178 and 0.4314 | |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F^2 | |
| Data / restraints / parameters | 3363 / 0 / 176 | |
| Goodness-of-fit on F^2 | 1.021 | |
| Final R indices [$I > 2\sigma(I)$] | $R1 = 0.0524, wR2 = 0.0933$ | |
| R indices (all data) | $R1 = 0.1114, wR2 = 0.1174$ | |
| Largest diff. peak and hole | 0.500 and -0.630 e.Å ⁻³ | |

Table VII.G.28. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for L4. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|---------|---------|---------|-------|
| I(1) | 4175(1) | 6(1) | 3494(1) | 96(1) |
| O(1) | 7606(3) | 6849(4) | 5097(1) | 63(1) |
| O(2) | 5923(3) | 3714(4) | 3482(1) | 58(1) |
| N(1) | 5478(4) | 6965(5) | 4834(1) | 49(1) |
| C(1) | 5686(4) | 6107(5) | 4499(1) | 43(1) |
| C(2) | 4743(5) | 6324(6) | 4211(1) | 53(1) |
| C(3) | 4847(5) | 5512(6) | 3879(1) | 55(1) |
| C(4) | 5901(4) | 4459(5) | 3826(1) | 44(1) |
| C(5) | 6856(5) | 4227(5) | 4109(1) | 49(1) |
| C(6) | 6742(4) | 5053(5) | 4445(1) | 50(1) |
| C(7) | 6406(5) | 7302(6) | 5109(1) | 49(1) |
| C(8) | 5870(5) | 8284(7) | 5426(1) | 67(2) |
| C(9) | 6858(5) | 2432(6) | 3433(1) | 60(1) |
| C(10) | 6480(5) | 1672(5) | 3069(1) | 48(1) |
| C(11) | 5375(5) | 651(6) | 3027(1) | 51(1) |
| C(12) | 5035(6) | 19(6) | 2683(2) | 66(1) |
| C(13) | 5792(7) | 446(7) | 2370(2) | 73(2) |
| C(14) | 6872(6) | 1435(8) | 2400(2) | 75(2) |
| C(15) | 7216(5) | 2025(6) | 2745(2) | 64(1) |

Table VII.G.29. Bond lengths [Å] and angles [°] for L4.

| | | | |
|------------------|----------|-------------------|----------|
| I(1)-C(11) | 2.100(5) | C(7)-C(8) | 1.496(6) |
| O(1)-C(7) | 1.227(5) | C(8)-H(8A) | 0.9600 |
| O(2)-C(4) | 1.376(5) | C(8)-H(8B) | 0.9600 |
| O(2)-C(9) | 1.430(5) | C(8)-H(8C) | 0.9600 |
| N(1)-C(7) | 1.356(6) | C(9)-C(10) | 1.490(6) |
| N(1)-C(1) | 1.412(6) | C(9)-H(9A) | 0.9700 |
| N(1)-H(1) | 0.77(5) | C(9)-H(9B) | 0.9700 |
| C(1)-C(6) | 1.375(6) | C(10)-C(15) | 1.386(6) |
| C(1)-C(2) | 1.385(6) | C(10)-C(11) | 1.387(6) |
| C(2)-C(3) | 1.369(6) | C(11)-C(12) | 1.374(7) |
| C(2)-H(2) | 0.9300 | C(12)-C(13) | 1.382(8) |
| C(3)-C(4) | 1.372(6) | C(12)-H(12) | 0.9300 |
| C(3)-H(3) | 0.9300 | C(13)-C(14) | 1.348(8) |
| C(4)-C(5) | 1.379(6) | C(13)-H(13) | 0.9300 |
| C(5)-C(6) | 1.389(6) | C(14)-C(15) | 1.363(7) |
| C(5)-H(5) | 0.9300 | C(14)-H(14) | 0.9300 |
| C(6)-H(6) | 0.9300 | C(15)-H(15) | 0.9300 |
| C(4)-O(2)-C(9) | 118.1(3) | C(15)-C(10)-C(11) | 116.4(5) |
| C(7)-N(1)-C(1) | 128.3(4) | C(15)-C(10)-C(9) | 119.9(5) |
| C(7)-N(1)-H(1) | 117(4) | C(11)-C(10)-C(9) | 123.6(4) |
| C(1)-N(1)-H(1) | 115(4) | C(12)-C(11)-C(10) | 121.7(5) |
| C(6)-C(1)-C(2) | 118.4(4) | C(12)-C(11)-I(1) | 117.8(4) |
| C(6)-C(1)-N(1) | 124.2(4) | C(10)-C(11)-I(1) | 120.5(4) |
| C(2)-C(1)-N(1) | 117.4(4) | C(11)-C(12)-C(13) | 119.0(5) |
| C(3)-C(2)-C(1) | 121.3(4) | C(11)-C(12)-H(12) | 120.5 |
| C(3)-C(2)-H(2) | 119.4 | C(13)-C(12)-H(12) | 120.5 |
| C(1)-C(2)-H(2) | 119.4 | C(14)-C(13)-C(12) | 120.7(5) |
| C(2)-C(3)-C(4) | 120.1(4) | C(14)-C(13)-H(13) | 119.6 |
| C(2)-C(3)-H(3) | 119.9 | C(12)-C(13)-H(13) | 119.6 |
| C(4)-C(3)-H(3) | 119.9 | C(13)-C(14)-C(15) | 119.5(6) |
| C(3)-C(4)-O(2) | 115.6(4) | C(13)-C(14)-H(14) | 120.2 |
| C(3)-C(4)-C(5) | 119.7(4) | C(15)-C(14)-H(14) | 120.2 |
| O(2)-C(4)-C(5) | 124.7(4) | C(14)-C(15)-C(10) | 122.6(5) |
| C(4)-C(5)-C(6) | 119.9(4) | C(14)-C(15)-H(15) | 118.7 |
| C(4)-C(5)-H(5) | 120.1 | C(10)-C(15)-H(15) | 118.7 |
| C(6)-C(5)-H(5) | 120.1 | | |
| C(1)-C(6)-C(5) | 120.6(4) | | |
| C(1)-C(6)-H(6) | 119.7 | | |
| C(5)-C(6)-H(6) | 119.7 | | |
| O(1)-C(7)-N(1) | 122.6(4) | | |
| O(1)-C(7)-C(8) | 122.1(4) | | |
| N(1)-C(7)-C(8) | 115.3(4) | | |
| C(7)-C(8)-H(8A) | 109.5 | | |
| C(7)-C(8)-H(8B) | 109.5 | | |
| H(8A)-C(8)-H(8B) | 109.5 | | |
| C(7)-C(8)-H(8C) | 109.5 | | |
| H(8A)-C(8)-H(8C) | 109.5 | | |
| H(8B)-C(8)-H(8C) | 109.5 | | |
| O(2)-C(9)-C(10) | 106.4(4) | | |
| O(2)-C(9)-H(9A) | 110.4 | | |
| C(10)-C(9)-H(9A) | 110.4 | | |
| O(2)-C(9)-H(9B) | 110.4 | | |
| C(10)-C(9)-H(9B) | 110.4 | | |
| H(9A)-C(9)-H(9B) | 108.6 | | |

Table VII.G.30. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for L4. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \sin^2 \theta [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$.

| | U_{11} | U_{22} | U_{33} | U_{23} | U_{13} | U_{12} |
|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| I(1) | 76(1) | 125(1) | 88(1) | 32(1) | 12(1) | -15(1) |
| O(1) | 39(2) | 83(2) | 68(2) | -7(2) | -9(2) | -4(2) |
| O(2) | 64(2) | 59(2) | 50(2) | -5(2) | -14(2) | 21(2) |
| N(1) | 32(2) | 65(3) | 48(2) | 0(2) | -1(2) | 0(2) |
| C(1) | 33(2) | 51(3) | 45(3) | 7(2) | 0(2) | -4(2) |
| C(2) | 39(2) | 63(3) | 58(3) | 1(3) | -5(2) | 12(2) |
| C(3) | 46(3) | 72(3) | 47(3) | 1(2) | -12(2) | 16(2) |
| C(4) | 42(2) | 43(2) | 46(3) | 7(2) | 0(2) | 3(2) |
| C(5) | 43(3) | 47(3) | 57(3) | 7(2) | -5(2) | 10(2) |
| C(6) | 41(2) | 55(3) | 54(3) | 10(2) | -10(2) | 4(2) |
| C(7) | 46(3) | 53(3) | 46(3) | 7(2) | 2(2) | -10(2) |
| C(8) | 56(3) | 86(4) | 58(3) | -10(3) | 3(3) | -8(3) |
| C(9) | 47(3) | 57(3) | 76(4) | -2(3) | -10(3) | 10(2) |
| C(10) | 43(3) | 48(3) | 55(3) | -2(2) | -4(2) | 13(2) |
| C(11) | 42(2) | 55(3) | 57(3) | 5(2) | -1(2) | 6(2) |
| C(12) | 64(3) | 56(3) | 79(4) | -9(3) | -19(3) | 5(3) |
| C(13) | 86(4) | 70(4) | 62(4) | -16(3) | -9(3) | 36(4) |
| C(14) | 73(4) | 87(4) | 64(4) | 5(3) | 15(3) | 26(4) |
| C(15) | 46(3) | 65(4) | 81(4) | 8(3) | 8(3) | 7(3) |

Table VII.G.31. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for L4.

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|----------|----------|----------|-------|
| H(1) | 4760(50) | 7350(60) | 4853(14) | 58 |
| H(2) | 4026 | 7036 | 4243 | 64 |
| H(3) | 4203 | 5673 | 3689 | 66 |
| H(5) | 7576 | 3519 | 4075 | 59 |
| H(6) | 7386 | 4891 | 4635 | 60 |
| H(8A) | 6362 | 9263 | 5433 | 100 |
| H(8B) | 5999 | 7736 | 5660 | 100 |
| H(8C) | 4906 | 8485 | 5388 | 100 |
| H(9A) | 6771 | 1689 | 3638 | 72 |
| H(9B) | 7801 | 2808 | 3424 | 72 |
| H(12) | 4306 | -685 | 2662 | 80 |
| H(13) | 5554 | 45 | 2135 | 87 |
| H(14) | 7378 | 1714 | 2188 | 90 |
| H(15) | 7974 | 2690 | 2763 | 77 |

Table VII.G.32. Hydrogen bonds for L4 [\AA and $^\circ$].

| D-H...A | d(D-H) | d(H...A) | d(D...A) | \angle (DHA) |
|--------------------|---------|----------|----------|----------------|
| N(1)-H(1)...O(1)#1 | 0.77(5) | 2.20(5) | 2.971(5) | 173(5) |
| C(6)-H(6)...O(1) | 0.93 | 2.35 | 2.897(6) | 117.6 |

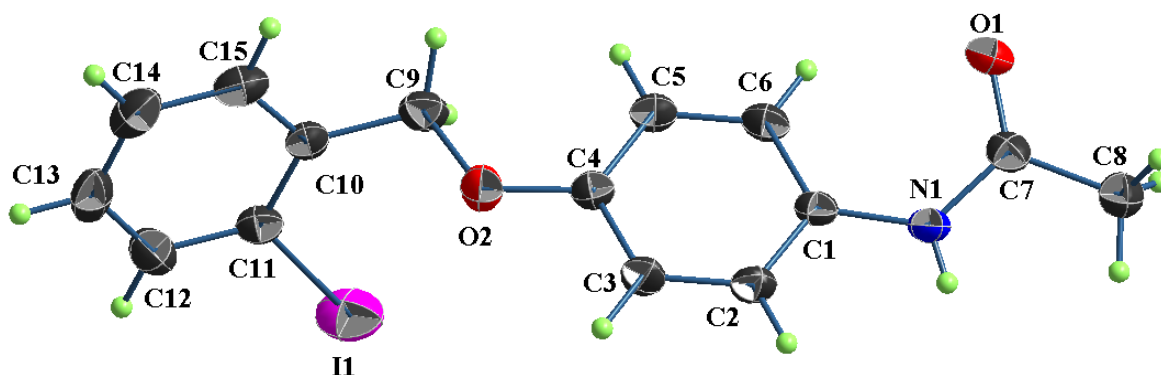
Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: #1 $x-1/2, -y+3/2, -z+1$ 

Figura VII.G.18. Estructura molecular del ligante L4. Los elipsoides son mostrados al 30%.

Ligante L6.

Table VII.G.33. Crystal data and structure refinement for L6.

| | | |
|-----------------------------------|---|----------------|
| Empirical formula | C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₄ | |
| Formula weight | 404.45 | |
| Temperature | 298(2) K | |
| Wavelength | 0.71073 Å | |
| Crystal system | Monoclinic | |
| Space group | P 2 ₁ | |
| Unit cell dimensions | a = 6.0270(2) Å | ∠ = 90° |
| | b = 46.1369(14) Å | ∠ = 90.293(1)° |
| | c = 7.4520(2) Å | ∠ = 90° |
| Volume | 2072.13(11) Å ³ | |
| Z | 4 | |
| Density (calculated) | 1.296 Mg/m ³ | |
| Absorption coefficient | 0.089 mm ⁻¹ | |
| F(000) | 856 | |
| Crystal size / colour / shape | 0.240 x 0.217 x 0.159 mm / colourless / prism | |
| Theta range for data collection | 1.766 to 27.898° | |
| Index ranges | -7 ≤ h ≤ 7, -60 ≤ k ≤ 60, -9 ≤ l ≤ 9 | |
| Reflections collected | 21643 | |
| Independent reflections | 9756 [R(int) = 0.0377] | |
| Completeness to theta = 25.242° | 99.8 % | |
| Measurement device | Bruker Smart Apex CCD diffractometer 01-670-01 | |
| Absorption correction | Semi-empirical from equivalents | |
| Max. and min. transmission | 0.7456 and 0.6670 | |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F ² | |
| Data / restraints / parameters | 9756 / 7 / 557 | |
| Goodness-of-fit on F ² | 1.023 | |
| Final R indices [I > 2σ(I)] | R1 = 0.0519, wR2 = 0.1012 | |
| R indices (all data) | R1 = 0.0896, wR2 = 0.1221 | |
| Absolute structure parameter | ? (Merged Data) | |
| Largest diff. peak and hole | 0.184 and -0.196 e.Å ⁻³ | |

Table VII.G.34. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) For **L6** $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

| | x | y | z | $U(\text{eq})$ |
|-------|----------|---------|----------|----------------|
| O(1) | 884(4) | 2223(1) | 7811(3) | 41(1) |
| O(2) | -455(4) | 3625(1) | 7460(4) | 53(1) |
| O(3) | 2832(7) | 976(1) | 10511(5) | 113(2) |
| O(4) | 2227(7) | 4842(1) | 4611(6) | 123(2) |
| N(1) | 4396(5) | 1104(1) | 7933(4) | 44(1) |
| N(2) | 3987(6) | 4681(1) | 7008(5) | 50(1) |
| C(1) | -1713(6) | 2599(1) | 7175(4) | 34(1) |
| C(2) | -379(6) | 2837(1) | 6803(5) | 36(1) |
| C(3) | -1056(6) | 3117(1) | 7209(4) | 33(1) |
| C(4) | -3113(6) | 3160(1) | 7968(5) | 37(1) |
| C(5) | -4467(6) | 2924(1) | 8343(5) | 40(1) |
| C(6) | -3768(6) | 2647(1) | 7951(5) | 40(1) |
| C(7) | -1006(6) | 2295(1) | 6739(5) | 40(1) |
| C(8) | 500(6) | 3364(1) | 6835(5) | 42(1) |
| C(9) | 1641(6) | 1942(1) | 7751(4) | 33(1) |
| C(10) | 614(6) | 1720(1) | 6831(5) | 41(1) |
| C(11) | 1516(6) | 1441(1) | 6919(5) | 44(1) |
| C(12) | 3436(6) | 1388(1) | 7880(5) | 36(1) |
| C(13) | 4449(6) | 1612(1) | 8776(5) | 40(1) |
| C(14) | 3551(6) | 1888(1) | 8727(5) | 39(1) |
| C(15) | 753(6) | 3875(1) | 7317(5) | 40(1) |
| C(16) | -254(6) | 4120(1) | 7996(5) | 46(1) |
| C(17) | 799(6) | 4384(1) | 7880(6) | 48(1) |
| C(18) | 2857(6) | 4406(1) | 7105(5) | 42(1) |
| C(19) | 3855(6) | 4163(1) | 6439(5) | 47(1) |
| C(20) | 2811(6) | 3896(1) | 6539(6) | 49(1) |
| C(21) | 4102(7) | 922(1) | 9280(6) | 57(1) |
| C(22) | 5478(9) | 651(1) | 9257(7) | 74(2) |
| C(23) | 3669(7) | 4876(1) | 5740(6) | 58(1) |
| C(24) | 5165(9) | 5134(1) | 5742(7) | 76(2) |
| O(31) | 4629(5) | 3622(1) | 2189(4) | 62(1) |

| | | | | |
|-------|----------|---------|---------|-------|
| O(32) | 6016(4) | 2224(1) | 2559(3) | 40(1) |
| O(33) | 7060(5) | 4911(1) | -205(4) | 71(1) |
| O(34) | 7425(6) | 885(1) | 5164(4) | 76(1) |
| N(31) | 9224(5) | 1091(1) | 2829(4) | 44(1) |
| N(32) | 8690(6) | 4705(1) | 2224(4) | 47(1) |
| C(31) | 4057(6) | 3122(1) | 2701(4) | 34(1) |
| C(32) | 4717(6) | 2846(1) | 3205(4) | 34(1) |
| C(33) | 3363(6) | 2607(1) | 2915(4) | 33(1) |
| C(34) | 1308(6) | 2647(1) | 2122(5) | 39(1) |
| C(35) | 616(6) | 2922(1) | 1633(5) | 39(1) |
| C(36) | 1975(6) | 3158(1) | 1918(5) | 38(1) |
| C(37) | 4028(6) | 2304(1) | 3471(5) | 38(1) |
| C(38) | 5615(6) | 3372(1) | 2946(5) | 40(1) |
| C(39) | 5749(6) | 3881(1) | 2246(5) | 40(1) |
| C(40) | 7824(6) | 3922(1) | 2996(5) | 44(1) |
| C(41) | 8755(6) | 4199(1) | 2980(5) | 43(1) |
| C(42) | 7628(6) | 4430(1) | 2222(5) | 37(1) |
| C(43) | 5533(6) | 4384(1) | 1516(5) | 43(1) |
| C(44) | 4618(6) | 4111(1) | 1512(5) | 43(1) |
| C(45) | 6680(6) | 1939(1) | 2709(4) | 32(1) |
| C(46) | 8628(6) | 1866(1) | 1826(5) | 37(1) |
| C(47) | 9420(6) | 1586(1) | 1887(5) | 36(1) |
| C(48) | 8285(6) | 1371(1) | 2816(5) | 35(1) |
| C(49) | 6302(6) | 1443(1) | 3643(5) | 39(1) |
| C(50) | 5520(6) | 1725(1) | 3614(5) | 38(1) |
| C(51) | 8434(7) | 4918(1) | 1012(6) | 50(1) |
| C(52) | 10001(9) | 5171(1) | 1213(7) | 79(2) |
| C(53) | 8837(7) | 876(1) | 3996(5) | 48(1) |
| C(54) | 10323(9) | 614(1) | 3798(7) | 78(2) |

Table VII.G.35. Bond lengths [Å] and angles [°] for L6.

| | | | |
|-------------|----------|-------------|----------|
| O(1)-C(9) | 1.376(4) | O(31)-C(39) | 1.373(4) |
| O(1)-C(7) | 1.426(4) | O(31)-C(38) | 1.412(4) |
| O(2)-C(15) | 1.367(4) | O(32)-C(45) | 1.381(4) |
| O(2)-C(8) | 1.415(4) | O(32)-C(37) | 1.430(4) |
| O(3)-C(21) | 1.223(5) | O(33)-C(51) | 1.225(5) |
| O(4)-C(23) | 1.217(5) | O(34)-C(53) | 1.221(4) |
| N(1)-C(21) | 1.320(5) | N(31)-C(53) | 1.341(5) |
| N(1)-C(12) | 1.432(4) | N(31)-C(48) | 1.412(4) |
| N(2)-C(23) | 1.317(5) | N(32)-C(51) | 1.345(5) |
| N(2)-C(18) | 1.442(4) | N(32)-C(42) | 1.421(4) |
| C(1)-C(6) | 1.388(5) | C(31)-C(32) | 1.385(5) |
| C(1)-C(2) | 1.391(5) | C(31)-C(36) | 1.392(5) |
| C(1)-C(7) | 1.502(5) | C(31)-C(38) | 1.500(5) |
| C(2)-C(3) | 1.388(5) | C(32)-C(33) | 1.388(5) |
| C(3)-C(4) | 1.379(5) | C(33)-C(34) | 1.382(5) |
| C(3)-C(8) | 1.504(5) | C(33)-C(37) | 1.509(5) |
| C(4)-C(5) | 1.389(5) | C(34)-C(35) | 1.384(5) |
| C(5)-C(6) | 1.379(5) | C(35)-C(36) | 1.378(5) |
| C(9)-C(10) | 1.378(5) | C(39)-C(44) | 1.375(5) |
| C(9)-C(14) | 1.381(5) | C(39)-C(40) | 1.381(5) |
| C(10)-C(11) | 1.400(5) | C(40)-C(41) | 1.394(5) |
| C(11)-C(12) | 1.380(5) | C(41)-C(42) | 1.382(5) |
| C(12)-C(13) | 1.373(5) | C(42)-C(43) | 1.381(5) |
| C(13)-C(14) | 1.385(5) | C(43)-C(44) | 1.375(5) |
| C(15)-C(20) | 1.375(5) | C(45)-C(50) | 1.384(5) |
| C(15)-C(16) | 1.381(5) | C(45)-C(46) | 1.389(5) |
| C(16)-C(17) | 1.375(5) | C(46)-C(47) | 1.378(5) |
| C(17)-C(18) | 1.375(5) | C(47)-C(48) | 1.393(5) |
| C(18)-C(19) | 1.367(5) | C(48)-C(49) | 1.388(5) |
| C(19)-C(20) | 1.387(5) | C(49)-C(50) | 1.383(5) |
| C(21)-C(22) | 1.503(5) | C(51)-C(52) | 1.509(5) |
| C(23)-C(24) | 1.493(6) | C(53)-C(54) | 1.511(5) |

| | | | |
|-------------------|----------|-------------------|----------|
| C(9)-O(1)-C(7) | 117.6(3) | C(15)-O(2)-C(8) | |
| 118.3(3) | | | |
| C(21)-N(1)-C(12) | 123.1(3) | N(1)-C(21)-C(22) | 116.4(4) |
| C(23)-N(2)-C(18) | 124.6(3) | O(4)-C(23)-N(2) | 120.7(4) |
| C(6)-C(1)-C(2) | 118.3(3) | O(4)-C(23)-C(24) | 122.1(4) |
| C(6)-C(1)-C(7) | 119.6(3) | N(2)-C(23)-C(24) | 117.2(4) |
| C(2)-C(1)-C(7) | 122.0(3) | C(39)-O(31)-C(38) | 119.5(3) |
| C(3)-C(2)-C(1) | 121.4(3) | C(45)-O(32)-C(37) | 116.8(3) |
| C(4)-C(3)-C(2) | 119.3(3) | C(53)-N(31)-C(48) | 127.7(3) |
| C(4)-C(3)-C(8) | 122.0(3) | C(51)-N(32)-C(42) | 127.1(3) |
| C(2)-C(3)-C(8) | 118.7(3) | C(32)-C(31)-C(36) | 118.8(3) |
| C(3)-C(4)-C(5) | 120.0(3) | C(32)-C(31)-C(38) | 119.8(3) |
| C(6)-C(5)-C(4) | 120.3(3) | C(36)-C(31)-C(38) | 121.4(3) |
| C(5)-C(6)-C(1) | 120.7(3) | C(31)-C(32)-C(33) | 121.3(3) |
| O(1)-C(7)-C(1) | 108.7(3) | C(34)-C(33)-C(32) | 119.0(3) |
| O(2)-C(8)-C(3) | 109.2(3) | C(34)-C(33)-C(37) | 118.5(3) |
| O(1)-C(9)-C(10) | 124.7(3) | C(32)-C(33)-C(37) | 122.5(3) |
| O(1)-C(9)-C(14) | 115.4(3) | C(33)-C(34)-C(35) | 120.2(3) |
| C(10)-C(9)-C(14) | 119.9(3) | C(36)-C(35)-C(34) | 120.4(3) |
| C(9)-C(10)-C(11) | 119.2(3) | C(35)-C(36)-C(31) | 120.2(3) |
| C(12)-C(11)-C(10) | 120.8(3) | O(32)-C(37)-C(33) | 109.3(3) |
| C(13)-C(12)-C(11) | 119.2(3) | O(31)-C(38)-C(31) | 108.5(3) |
| C(13)-C(12)-N(1) | 119.8(3) | O(31)-C(39)-C(44) | 114.7(3) |
| C(11)-C(12)-N(1) | 121.0(3) | O(31)-C(39)-C(40) | 125.3(3) |
| C(12)-C(13)-C(14) | 120.5(3) | C(44)-C(39)-C(40) | 120.0(3) |
| C(9)-C(14)-C(13) | 120.3(3) | C(39)-C(40)-C(41) | 119.2(3) |
| O(2)-C(15)-C(20) | 125.0(3) | C(42)-C(41)-C(40) | 120.8(3) |
| O(2)-C(15)-C(16) | 115.3(3) | C(43)-C(42)-C(41) | 119.0(3) |
| C(20)-C(15)-C(16) | 119.7(3) | C(43)-C(42)-N(32) | 123.1(3) |
| C(17)-C(16)-C(15) | 119.9(4) | C(41)-C(42)-N(32) | 117.8(3) |
| C(18)-C(17)-C(16) | 120.7(4) | C(44)-C(43)-C(42) | 120.4(3) |
| C(19)-C(18)-C(17) | 119.4(3) | C(39)-C(44)-C(43) | 120.6(3) |
| C(19)-C(18)-N(2) | 119.7(4) | O(32)-C(45)-C(50) | 124.8(3) |
| C(17)-C(18)-N(2) | 121.0(4) | O(32)-C(45)-C(46) | 115.8(3) |
| C(18)-C(19)-C(20) | 120.6(3) | C(50)-C(45)-C(46) | 119.4(3) |
| C(15)-C(20)-C(19) | 119.7(4) | C(47)-C(46)-C(45) | 120.2(3) |
| O(3)-C(21)-N(1) | 121.8(4) | C(46)-C(47)-C(48) | 120.9(3) |
| O(3)-C(21)-C(22) | 121.8(4) | C(49)-C(48)-C(47) | 118.4(3) |
| C(49)-C(48)-N(31) | 124.3(3) | O(33)-C(51)-C(52) | 120.9(4) |
| C(47)-C(48)-N(31) | 117.3(3) | N(32)-C(51)-C(52) | 115.5(4) |
| C(50)-C(49)-C(48) | 120.9(3) | O(34)-C(53)-N(31) | 124.1(3) |
| C(49)-C(50)-C(45) | 120.2(3) | O(34)-C(53)-C(54) | 120.9(4) |
| O(33)-C(51)-N(32) | 123.5(4) | N(31)-C(53)-C(54) | 115.0(3) |

Table VII.G.36. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for L6. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \sin^2 \theta [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

| | U_{11} | U_{22} | U_{33} | U_{23} | U_{13} | U_{12} |
|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| O(1) | 45(2) | 30(1) | 48(2) | -2(1) | -14(1) | 4(1) |
| O(2) | 45(2) | 32(2) | 83(2) | -8(1) | 18(1) | - |
| O(3) | 149(4) | 80(3) | 111(3) | 44(2) | 88(3) | 6(1) |
| O(4) | 150(4) | 88(3) | 130(4) | 54(3) | 100(3) | 56(2) |
| N(1) | 51(2) | 37(2) | 43(2) | 3(1) | 12(2) | - |
| N(2) | 57(2) | 41(2) | 51(2) | 2(2) | - | 60(3) |
| C(1) | 33(2) | 33(2) | 36(2) | 0(2) | 22(2) | 16(2) |
| C(2) | 33(2) | 35(2) | 39(2) | -2(2) | -3(2) | - |
| C(3) | 36(2) | 28(2) | 36(2) | 2(2) | 0(2) | 17(2) |
| C(4) | 37(2) | 29(2) | 47(2) | 0(2) | -1(2) | 6(2) |
| C(5) | 33(2) | 42(2) | 46(2) | 1(2) | 1(2) | 4(2) |
| C(6) | 34(2) | 36(2) | 50(2) | 5(2) | 6(2) | 4(2) |
| C(7) | 40(2) | 34(2) | 46(2) | -1(2) | 1(2) | 8(2) |
| C(8) | 40(2) | 31(2) | 56(2) | -3(2) | 5(2) | 3(2) |
| C(9) | 39(2) | 25(2) | 34(2) | -1(1) | 2(2) | 3(2) |
| C(10) | 41(2) | 35(2) | 46(2) | -6(2) | - | 6(2) |
| C(11) | 47(2) | 31(2) | 52(2) | -10(2) | 10(2) | - |
| C(12) | 39(2) | 32(2) | 36(2) | 0(2) | -7(2) | 3(2) |
| C(13) | 39(2) | 38(2) | 42(2) | 3(2) | 7(2) | 9(2) |
| C(14) | 42(2) | 32(2) | 43(2) | 1(2) | -5(2) | 2(2) |
| C(15) | 37(2) | 33(2) | 48(2) | -4(2) | -9(2) | - |
| C(16) | 40(2) | 38(2) | 61(3) | -8(2) | 2(2) | 3(2) |
| C(17) | 44(2) | 40(2) | 61(3) | -10(2) | 8(2) | 4(2) |
| C(18) | 49(2) | 34(2) | 44(2) | -1(2) | 0(2) | 0(2) |
| C(19) | 38(2) | 45(2) | 58(3) | 0(2) | - | 1(2) |
| C(20) | 44(2) | 42(2) | 63(3) | -9(2) | 10(2) | - |
| C(21) | 63(3) | 46(2) | 61(3) | 13(2) | 7(2) | 7(2) |
| C(22) | 94(4) | 46(3) | 82(3) | 17(2) | 9(2) | 1(2) |
| C(23) | 66(3) | 46(2) | 61(3) | 7(2) | 24(2) | 19(2) |
| C(24) | 90(4) | 52(3) | 86(4) | 21(3) | 24(3) | 32(3) |
| O(31) | 58(2) | 34(2) | 93(2) | 18(2) | - | - |
| | | | | | 21(2) | 19(2) |
| | | | | | 26(3) | - |
| | | | | | - | 31(3) |
| | | | | | 26(2) | - |
| | | | | | | 12(1) |

| | | | | | | |
|-------|--------|-------|-------|-------|--------|--------|
| O(32) | 39(2) | 29(1) | 52(2) | 4(1) | 10(1) | 5(1) |
| O(33) | 90(2) | 53(2) | 69(2) | 16(2) | -38(2) | -24(2) |
| O(34) | 106(3) | 49(2) | 75(2) | 18(2) | 50(2) | 28(2) |
| N(31) | 52(2) | 35(2) | 45(2) | 1(1) | 14(2) | 13(2) |
| N(32) | 53(2) | 37(2) | 50(2) | 5(2) | -18(2) | -16(2) |
| C(31) | 36(2) | 28(2) | 36(2) | -1(2) | 1(2) | 1(2) |
| C(32) | 31(2) | 33(2) | 38(2) | 3(2) | -4(2) | 5(2) |
| C(33) | 32(2) | 27(2) | 39(2) | 0(2) | 2(2) | 1(2) |
| C(34) | 38(2) | 33(2) | 45(2) | -2(2) | -4(2) | -1(2) |
| C(35) | 31(2) | 40(2) | 48(2) | -2(2) | -5(2) | -1(2) |
| C(36) | 34(2) | 34(2) | 44(2) | 3(2) | 2(2) | 5(2) |
| C(37) | 32(2) | 33(2) | 47(2) | 1(2) | 6(2) | 2(2) |
| C(38) | 38(2) | 29(2) | 51(2) | -1(2) | -3(2) | 2(2) |
| C(39) | 42(2) | 30(2) | 48(2) | 3(2) | -5(2) | -6(2) |
| C(40) | 45(2) | 36(2) | 50(2) | 6(2) | -11(2) | 0(2) |
| C(41) | 36(2) | 42(2) | 51(2) | 2(2) | -7(2) | -3(2) |
| C(42) | 42(2) | 33(2) | 36(2) | 1(2) | -4(2) | -5(2) |
| C(43) | 43(2) | 32(2) | 55(2) | 4(2) | -6(2) | 2(2) |
| C(44) | 35(2) | 39(2) | 55(2) | 7(2) | -12(2) | -6(2) |
| C(45) | 33(2) | 30(2) | 35(2) | 1(1) | -2(2) | 2(2) |
| C(46) | 36(2) | 34(2) | 43(2) | -1(2) | 5(2) | -2(2) |
| C(47) | 34(2) | 34(2) | 39(2) | -2(2) | 4(2) | 5(2) |
| C(48) | 39(2) | 32(2) | 35(2) | 1(1) | 2(2) | 7(2) |
| C(49) | 43(2) | 34(2) | 40(2) | 7(2) | 10(2) | 3(2) |
| C(50) | 34(2) | 35(2) | 43(2) | 3(2) | 6(2) | 7(2) |
| C(51) | 62(3) | 39(2) | 50(2) | 3(2) | -11(2) | -12(2) |
| C(52) | 106(4) | 52(3) | 78(3) | 18(3) | -33(3) | -37(3) |
| C(53) | 65(3) | 33(2) | 47(2) | 4(2) | 13(2) | 13(2) |
| C(54) | 110(4) | 45(3) | 79(3) | 18(2) | 34(3) | 35(3) |

Table VII.G.37. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$) for L6

| | x | y | z | U(eq) |
|--------|-----------|---------|----------|-------|
| H(1) | 5370(60) | 1068(9) | 7190(40) | 52 |
| H(2A) | 5000(50) | 4711(9) | 7740(40) | 60 |
| H(2) | 997 | 2808 | 6272 | 43 |
| H(4) | -3593 | 3347 | 8229 | 45 |
| H(5) | -5850 | 2954 | 8859 | 49 |
| H(6) | -4684 | 2490 | 8211 | 48 |
| H(7A) | -2207 | 2161 | 6986 | 48 |
| H(7B) | -637 | 2280 | 5477 | 48 |
| H(8A) | 1908 | 3331 | 7436 | 51 |
| H(8B) | 769 | 3378 | 5555 | 51 |
| H(10) | -664 | 1755 | 6161 | 49 |
| H(11) | 814 | 1289 | 6321 | 52 |
| H(13) | 5748 | 1578 | 9421 | 48 |
| H(14) | 4237 | 2038 | 9354 | 47 |
| H(16) | -1641 | 4107 | 8531 | 56 |
| H(17) | 112 | 4549 | 8331 | 58 |
| H(19) | 5247 | 4177 | 5914 | 57 |
| H(20) | 3499 | 3731 | 6083 | 59 |
| H(22A) | 4610 | 4 | 9692 | 111 |
| H(22B) | 6758 | 6 | 10014 | 111 |
| H(22C) | 5946 | 6 | 8052 | 111 |
| H(24A) | 4408 | 5295 | 5207 | 114 |
| H(24B) | 6475 | 5091 | 5065 | 114 |
| H(24C) | 5573 | 5181 | 6954 | 114 |
| H(31) | 10290(50) | 1053(9) | 2170(50) | 53 |
| H(32A) | 9790(50) | 4729(9) | 2880(50) | 56 |
| H(32) | 6095 | 2820 | 3749 | 41 |
| H(34) | 387 | 2488 | 1916 | 46 |
| H(35) | -775 | 2948 | 1110 | 47 |
| H(36) | 1498 | 3342 | 1585 | 45 |

| | | | | |
|--------|-------|------|------|-----|
| H(37A) | 4272 | 2298 | 4758 | 45 |
| H(37B) | 2850 | 2169 | 3174 | 45 |
| H(38A) | 5904 | 3403 | 4214 | 47 |
| H(38B) | 7014 | 3332 | 2359 | 47 |
| H(40) | 8591 | 3768 | 3506 | 53 |
| H(41) | 10151 | 4229 | 3485 | 51 |
| H(43) | 4737 | 4539 | 1041 | 52 |
| H(44) | 3220 | 4082 | 1009 | 52 |
| H(46) | 9399 | 2008 | 1193 | 45 |
| H(47) | 10732 | 1541 | 1299 | 43 |
| H(49) | 5487 | 1301 | 4223 | 47 |
| H(50) | 4212 | 1772 | 4205 | 45 |
| H(52A) | 9257 | 5346 | 862 | 118 |
| H(52B) | 11271 | 5142 | 463 | 118 |
| H(52C) | 10471 | 5187 | 2442 | 118 |
| H(54A) | 9461 | 441 | 3941 | 117 |
| H(54B) | 11468 | 620 | 4698 | 117 |
| H(54C) | 10985 | 615 | 2629 | 117 |

Table VII.G.38. Hydrogen bonds for L6 [Å and °].

| D-H...A | d(D-H) | d(H... A) | d(D... A) | <(DH A) |
|-----------------------|---------|--------------|--------------|-------------|
| N(1)-H(1)...O(34) | 0.83(2) | 2.13(^) | 2.941 ^ | 166(^) |
| N(2)-H(2A)...O(33)#1 | 0.83(2) | 2.18(^) | 2.972 ^ | 162(4 ^) |
| N(31)-H(31)...O(3)#2 | 0.83(2) | 2.01(^) | 2.833 ^ | 178(4 ^) |
| N(32)-H(32A)...O(4)#3 | 0.83(2) | 2.02(^) | 2.841 ^ | 171(4 ^) |

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: #1 x,y,z+1
x+1,y,z

#2 x+1,y,z-1 #3

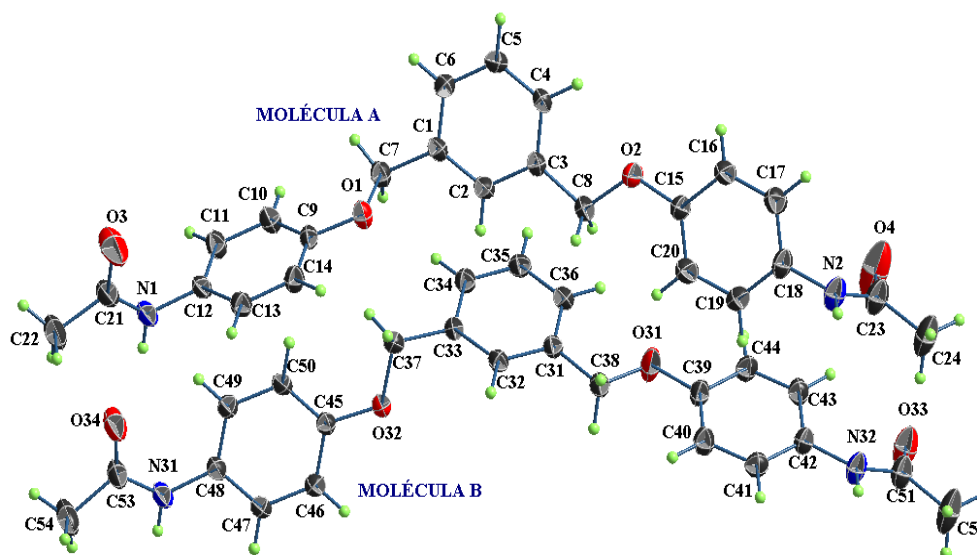


Figura VII.G.19. Estructura molecular del ligante L6. Los elipsoides son mostrados al 40%.

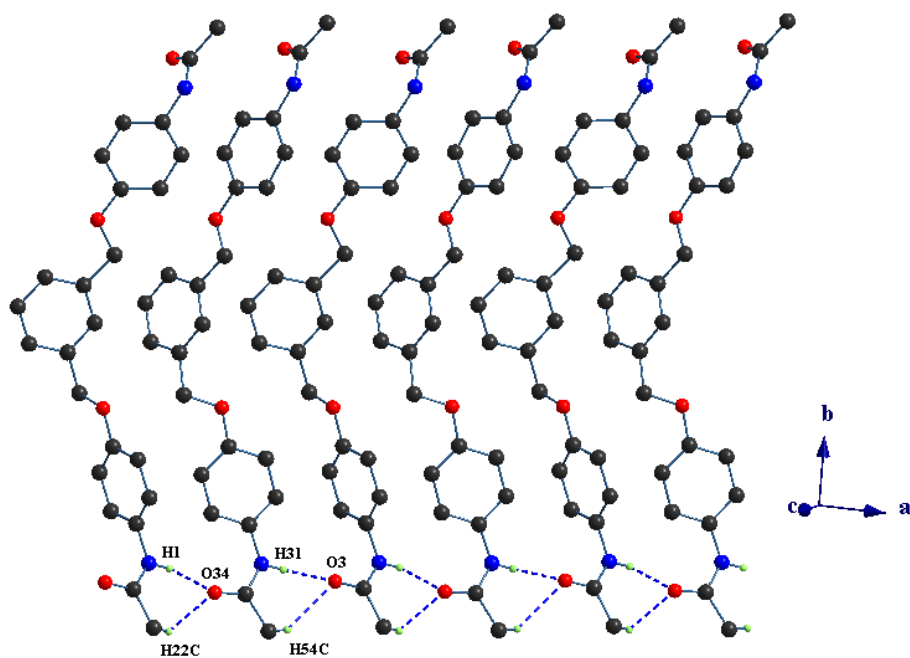


Figura VII.G.20. Representación de las interacciones N1-H1...O34, N31-H31...O3, C22-H22C...O34 y C54-H54C...O3.

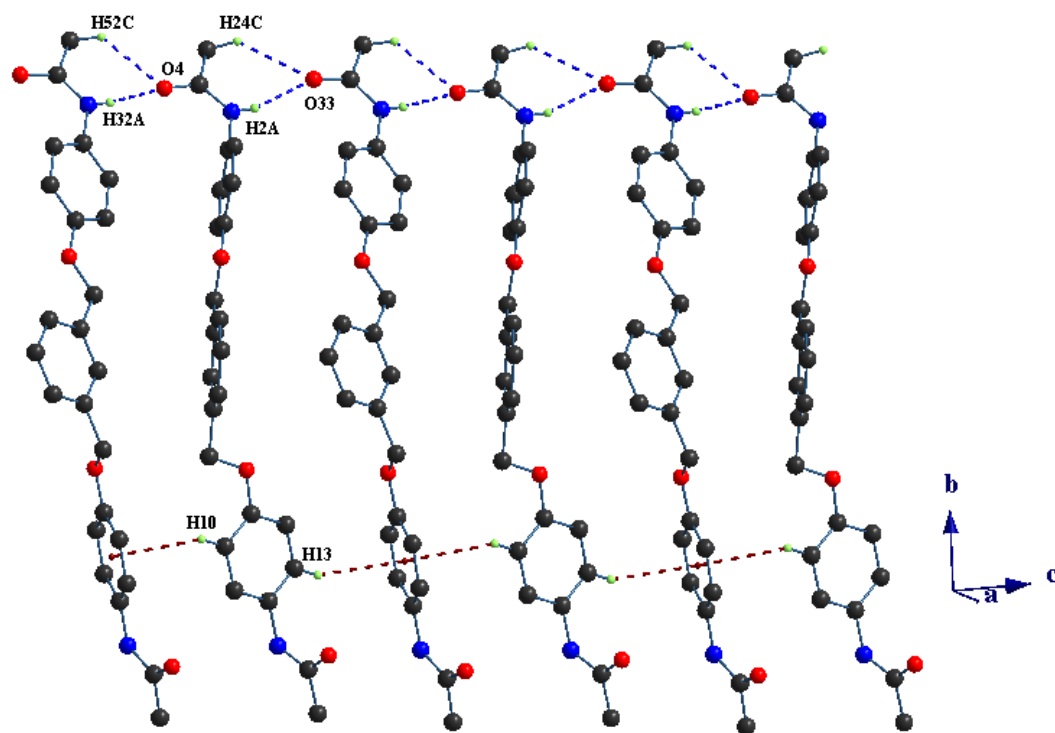


Figura VII.G.21. Representación de enlaces de hidrógeno encontrados en L6.

Apéndice H. Reducción del radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH).

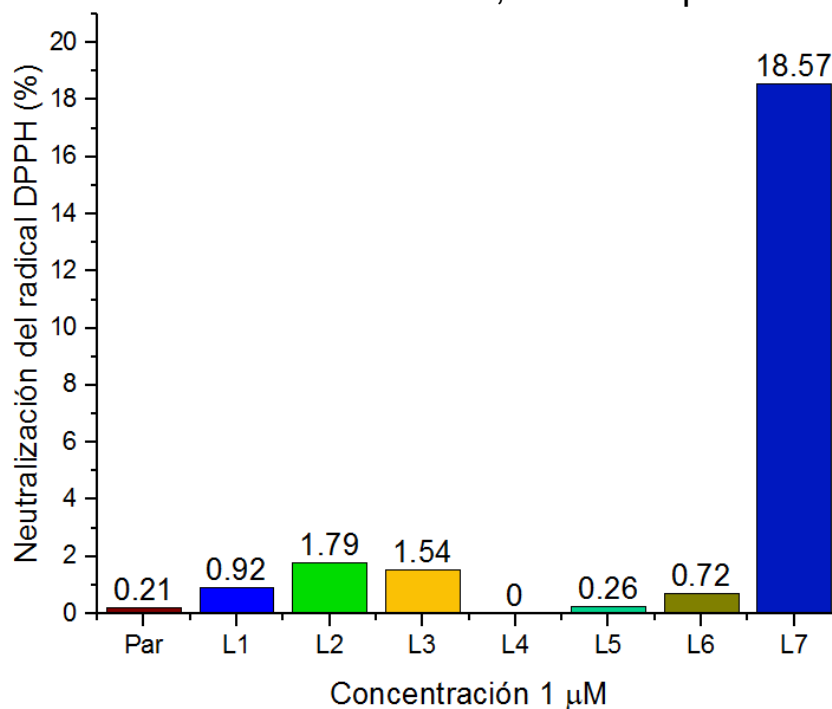


Figura VII.H.1. Porcentaje de neutralización del radical **DPPH** para el Paracetamol y los ligantes sintetizados **L1-L7** a concentración de **1µM**.

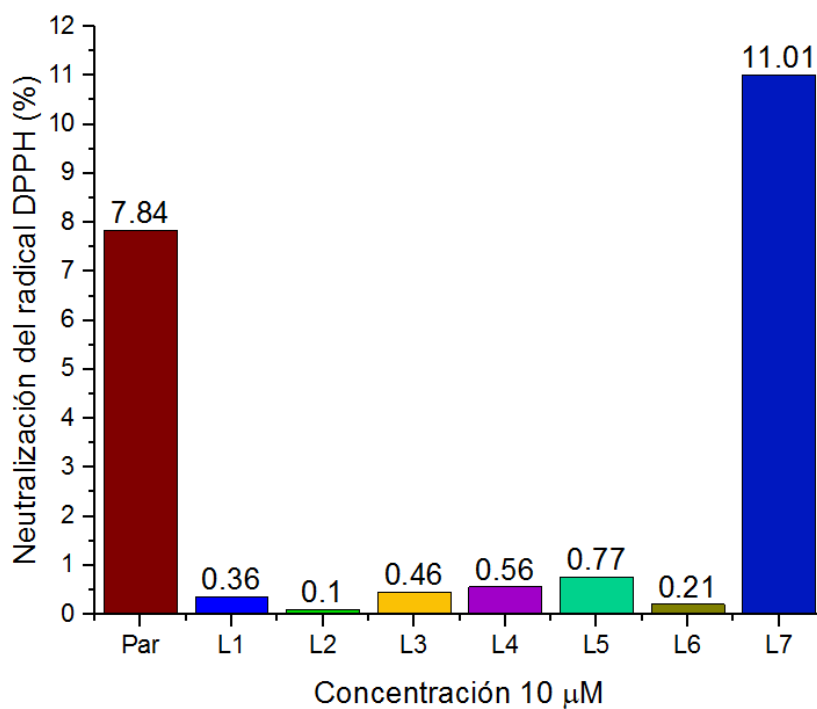


Figura VII.H.2. Porcentaje de neutralización del radical **DPPH** para el Paracetamol y los ligantes sintetizados **L1-L7** a concentraciones de **10µM**.

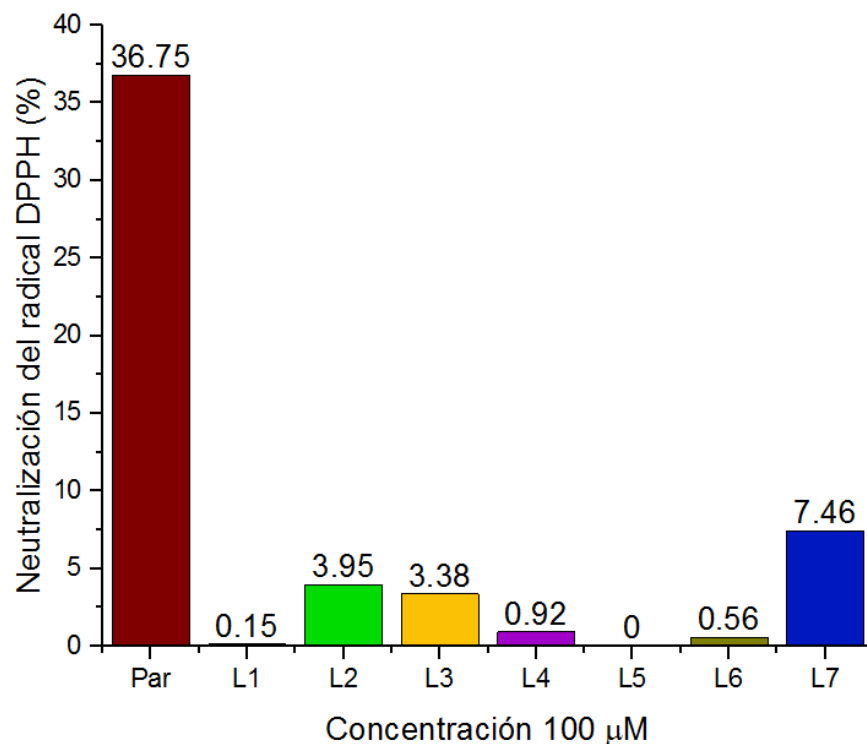


Figura VII.H.3. Porcentaje de neutralización del radical **DPPH** para el Paracetamol y los ligantes sintetizados **L1-L7** a concentraciones de **100 μM** .

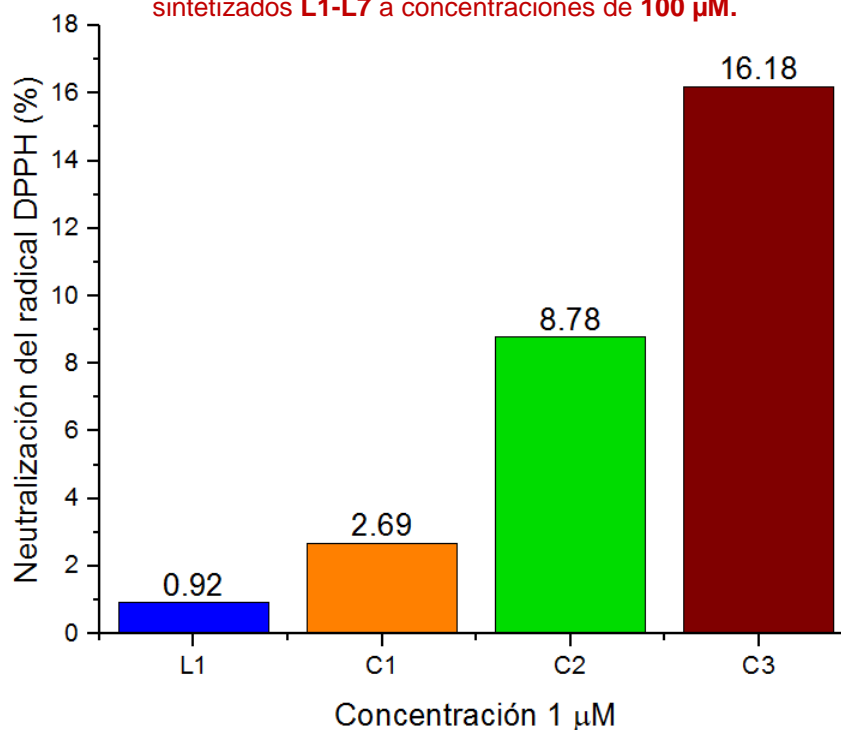


Figura VII.H.4. Porcentaje de neutralización del radical **DPPH** para el ligante **L1** y los compuestos de coordinación **C1-C3** a concentraciones de **1 μM** .

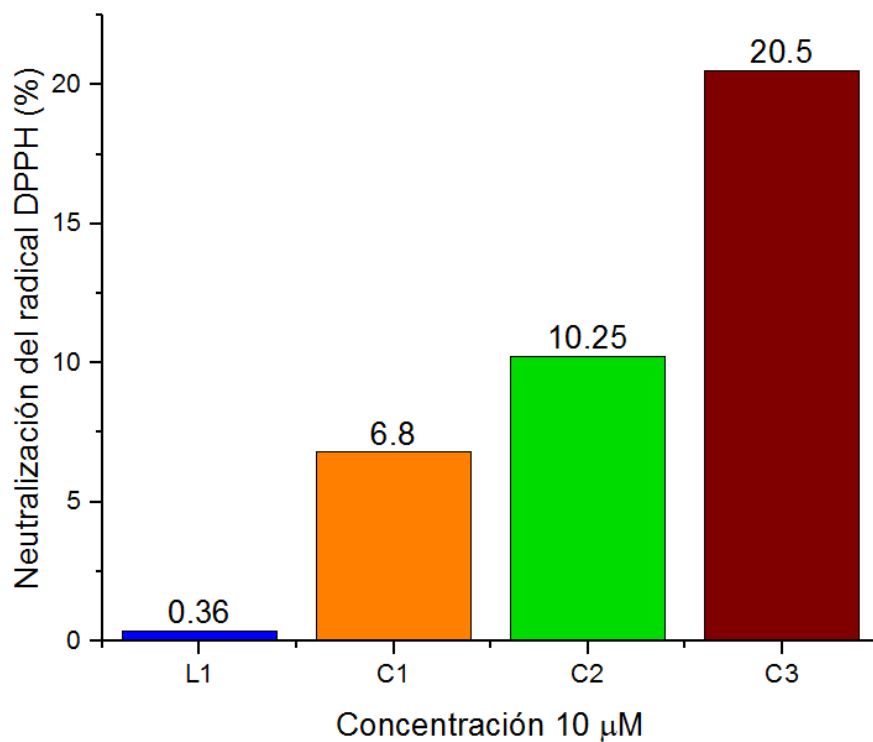


Figura VII.H.5. Porcentaje de neutralización del radical **DPPH** para el ligante **L1** y los compuestos de coordinación **C1-C3** a concentraciones de **10μM**.

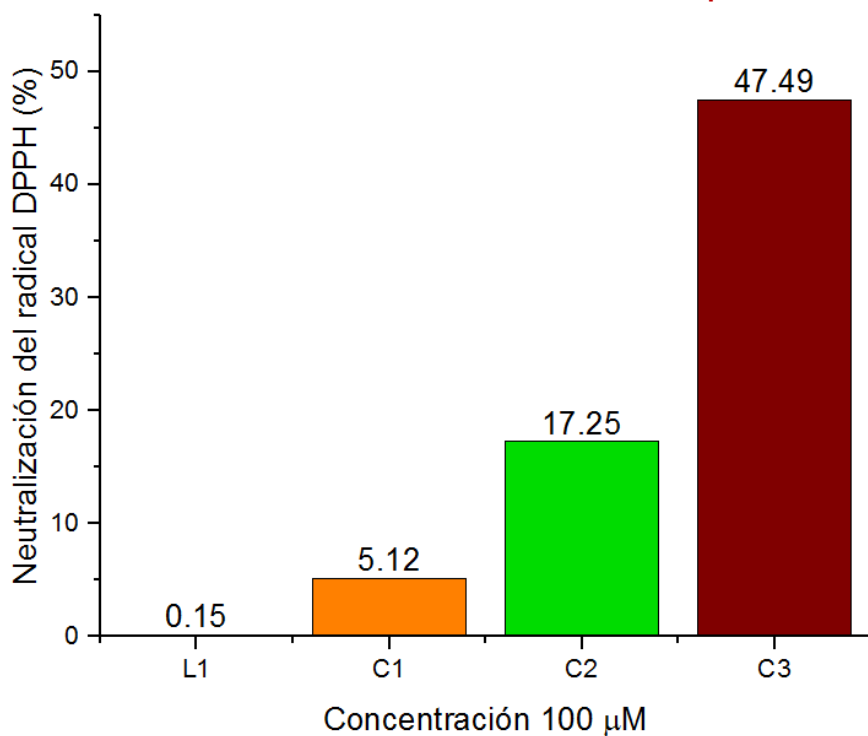


Figura VII.H.6. Porcentaje de neutralización del radical **DPPH** para el ligante **L1** y los compuestos de coordinación **C1-C3** a concentraciones de **100μM**.

Apéndice I. Voltamperometría Cíclica en disolución (VC-DMSO).

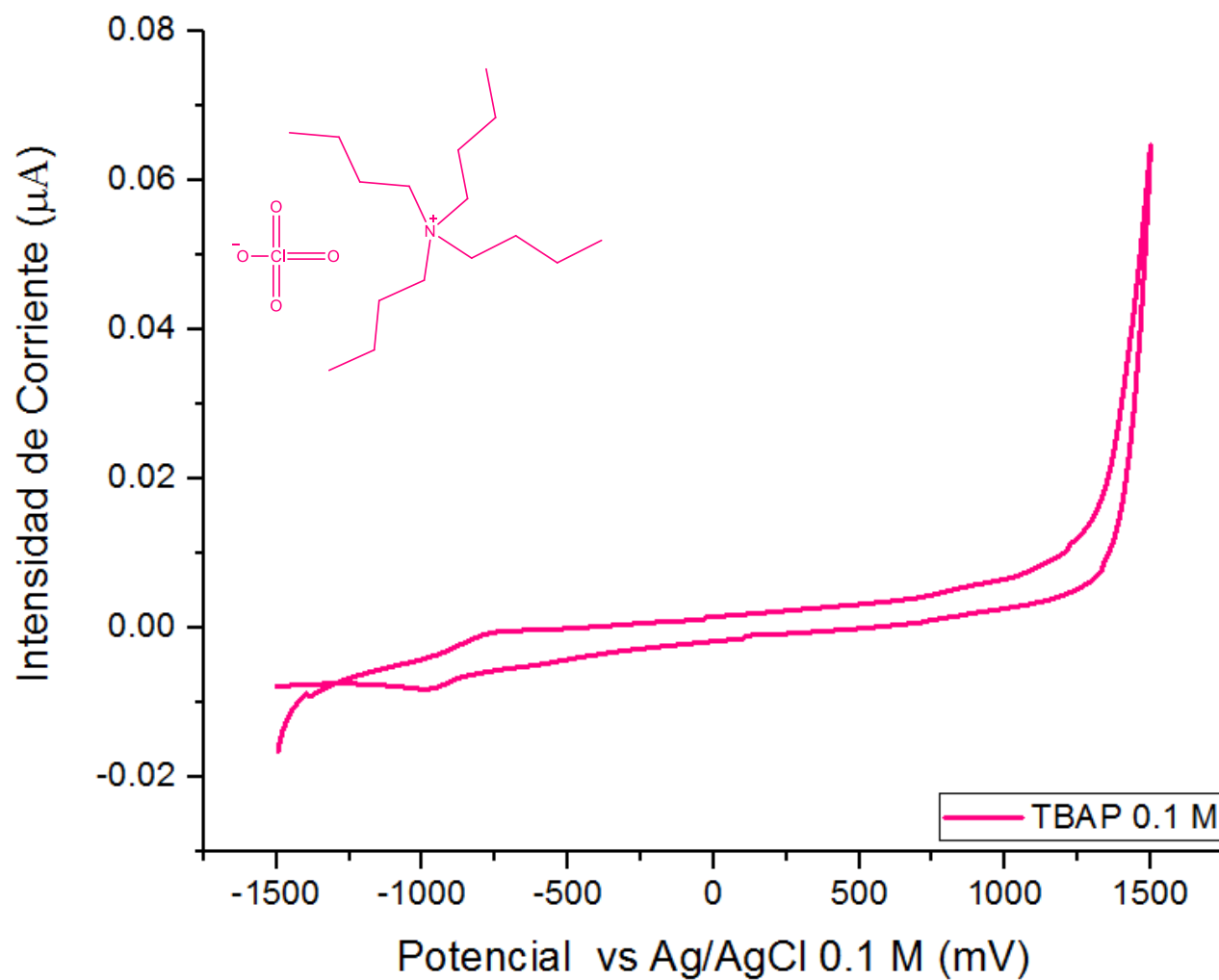


Figura VII.I.1. Resultados de la voltamperometría cíclica en disolución de DMSO electrólito soporte TBAP 0.1 M.

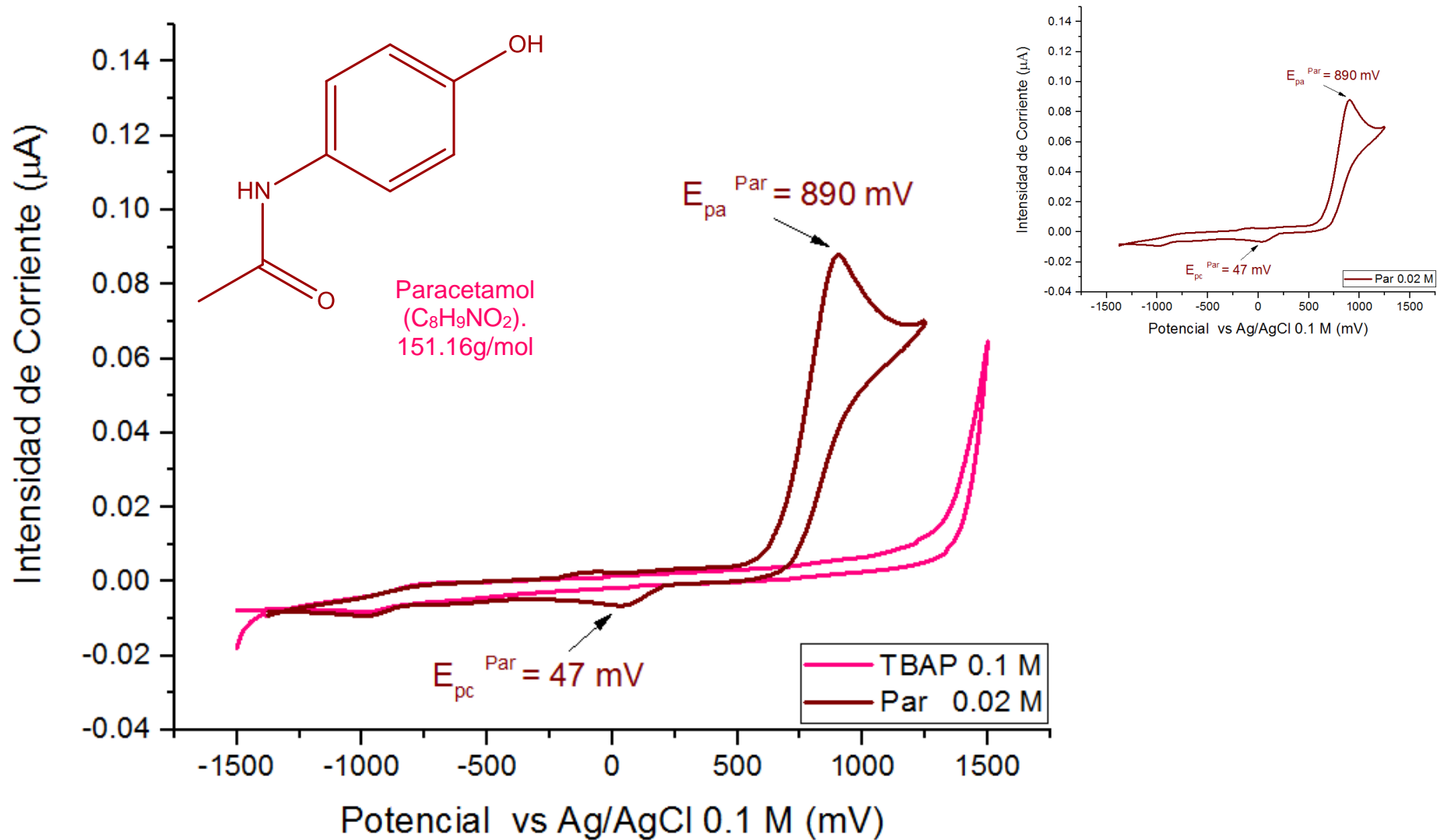


Figura VII.I.2. Resultados de la voltamperometría cíclica en disolución de DMSO. Electrólito soporte TBAP 0.1 M y Paracetamol.0.02 M

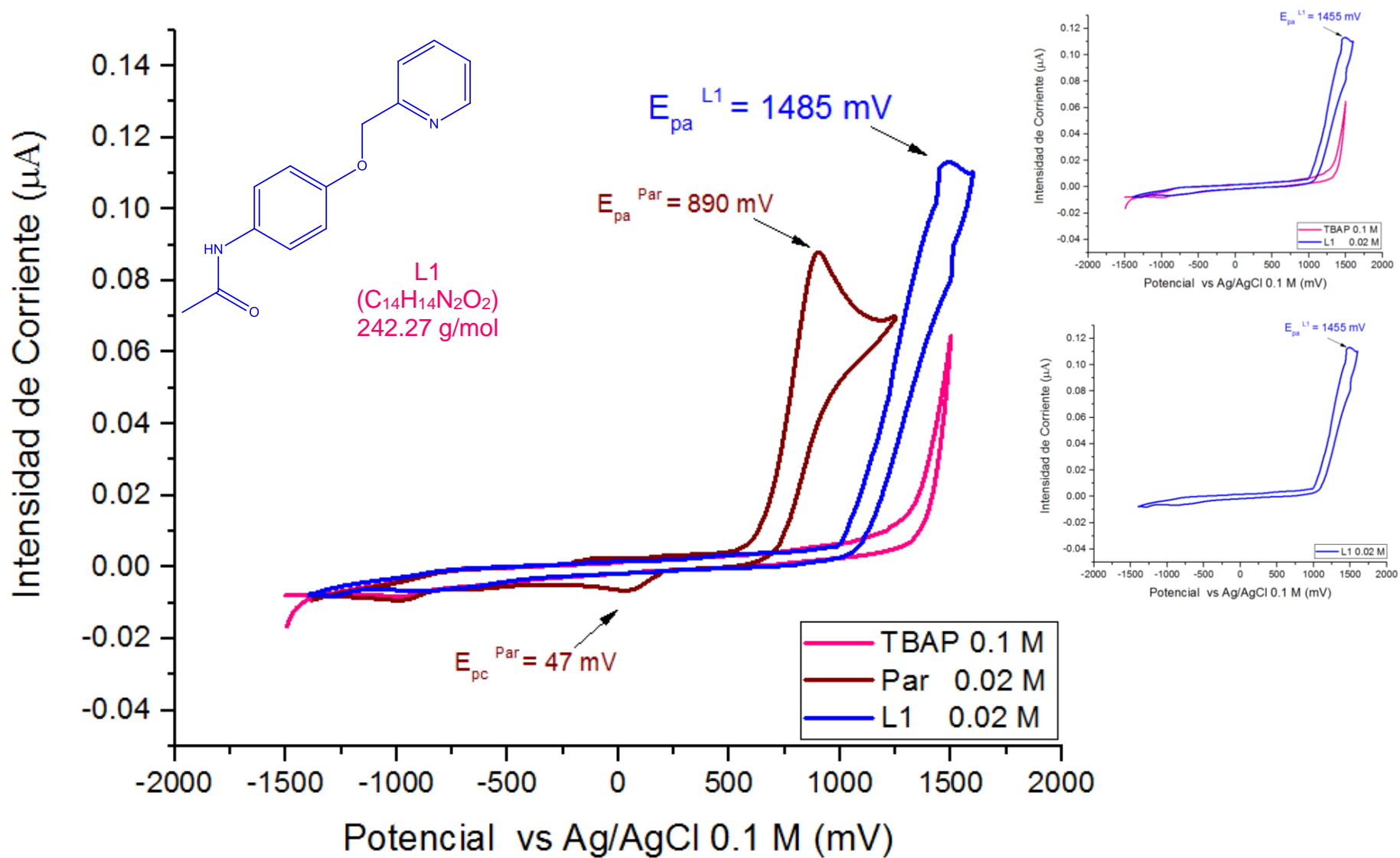


Figura VII.I.3. Resultados de la voltamperometría cíclica en disolución de DMSO. Electrolito soporte TBAP 0.1 M, Paracetamol.0.02 M y Ligante L1 0.02 M.

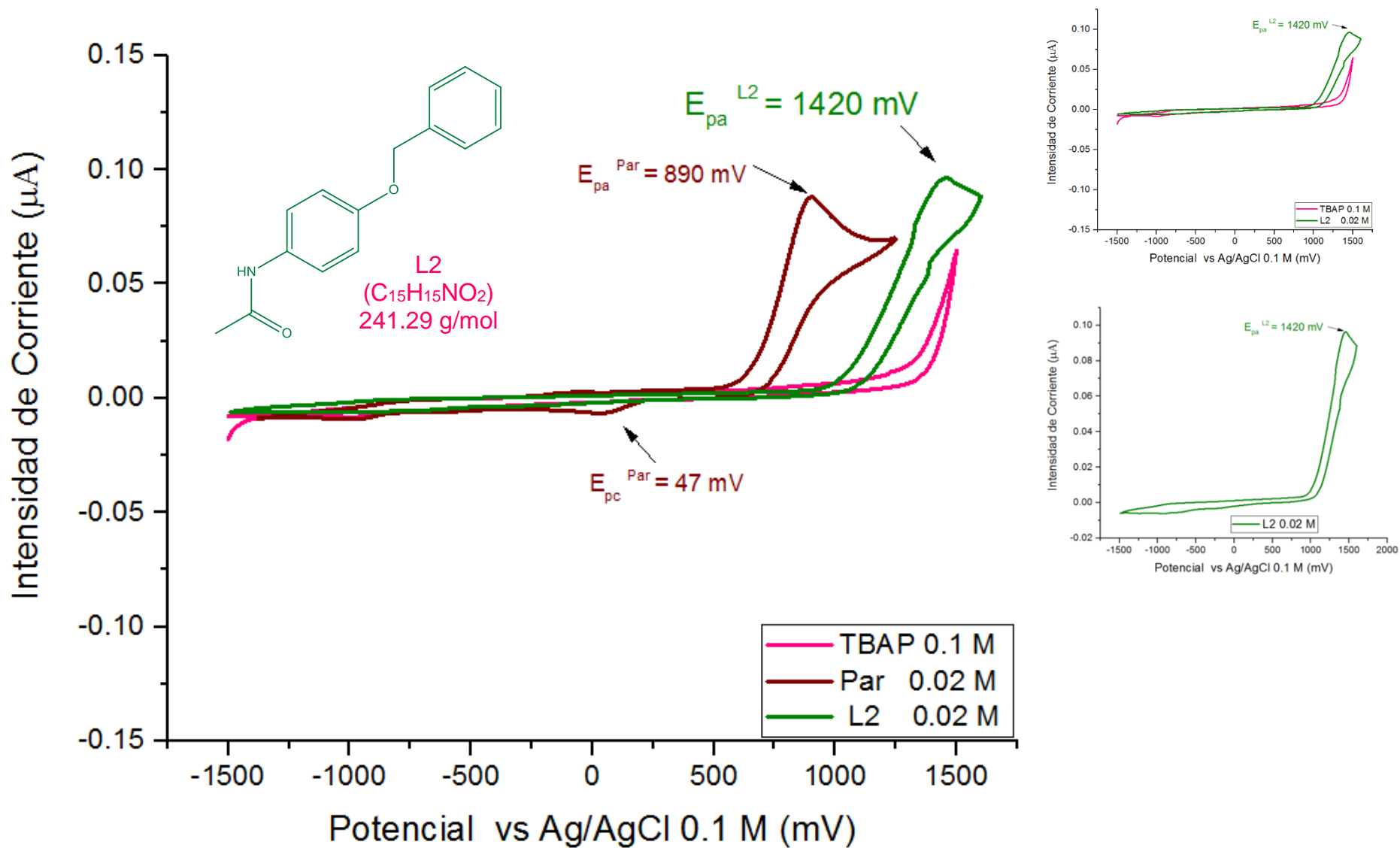


Figura VII.I.4. Resultados de la voltamperometría cíclica en disolución de DMSO. Electrólito soporte TBAP 0.1 M, Paracetamol.0.02 M y Ligante L2 0.02 M.

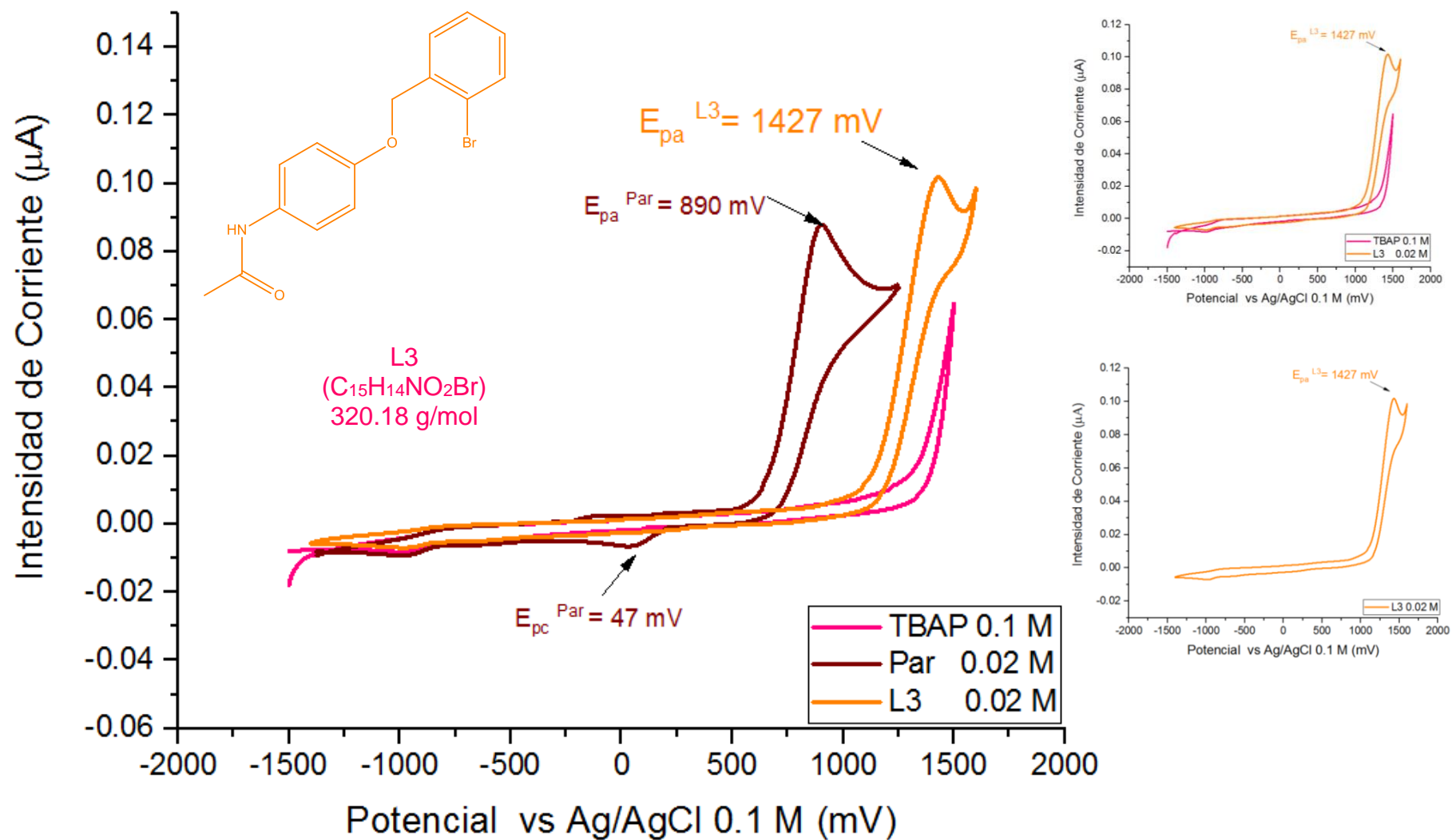


Figura VII.I.5. Resultados de la voltamperometría cíclica en disolución de DMSO. Electrólito soporte TBAP 0.1 M, Paracetamol.0.02 M y Ligante **L3 0.02 M**.

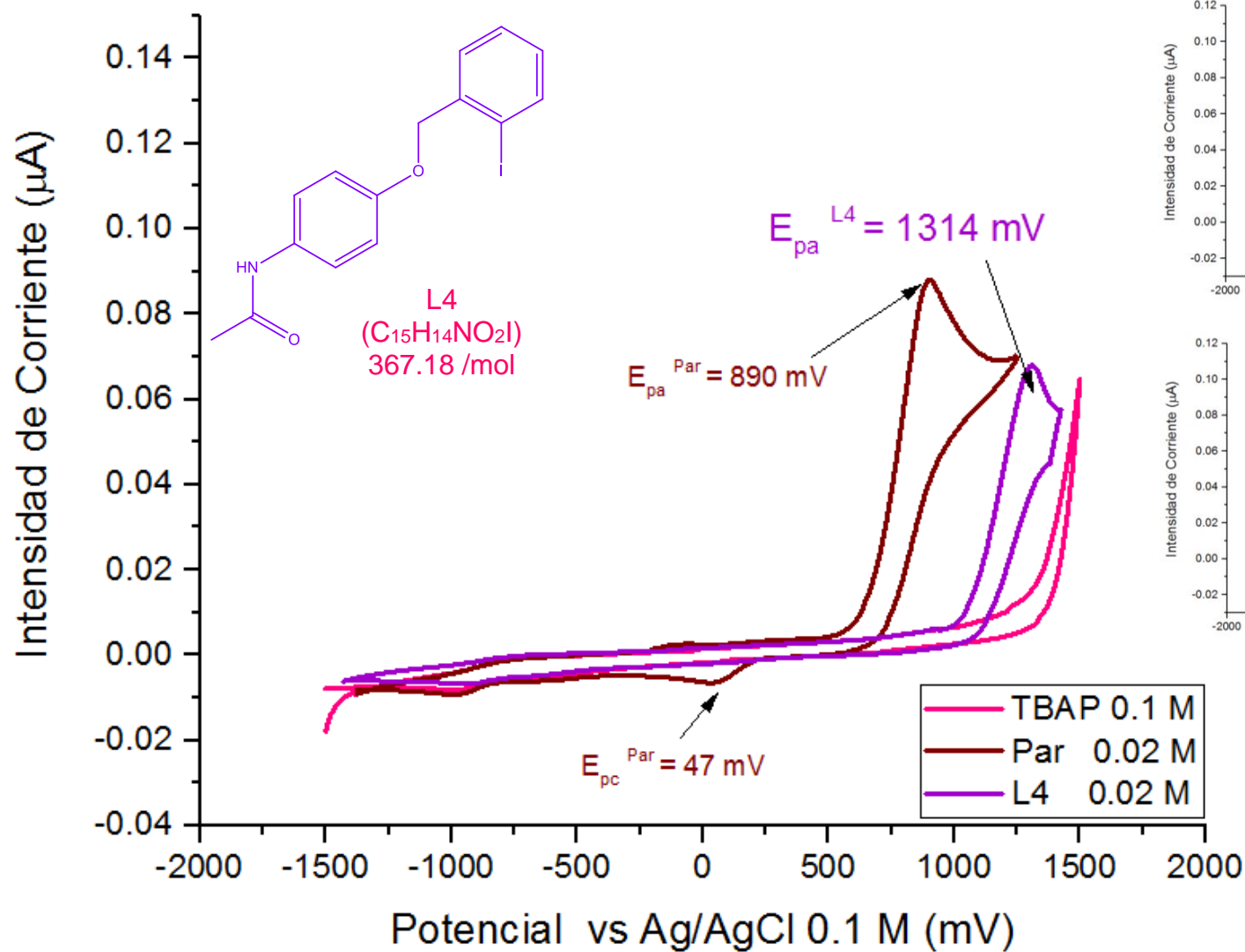


Figura VII.I.6. Resultados de la voltamperometría cíclica en disolución de DMSO. Electrólito soporte TBAP 0.1 M, Paracetamol.0.02 M y Ligante L4 0.02 M.

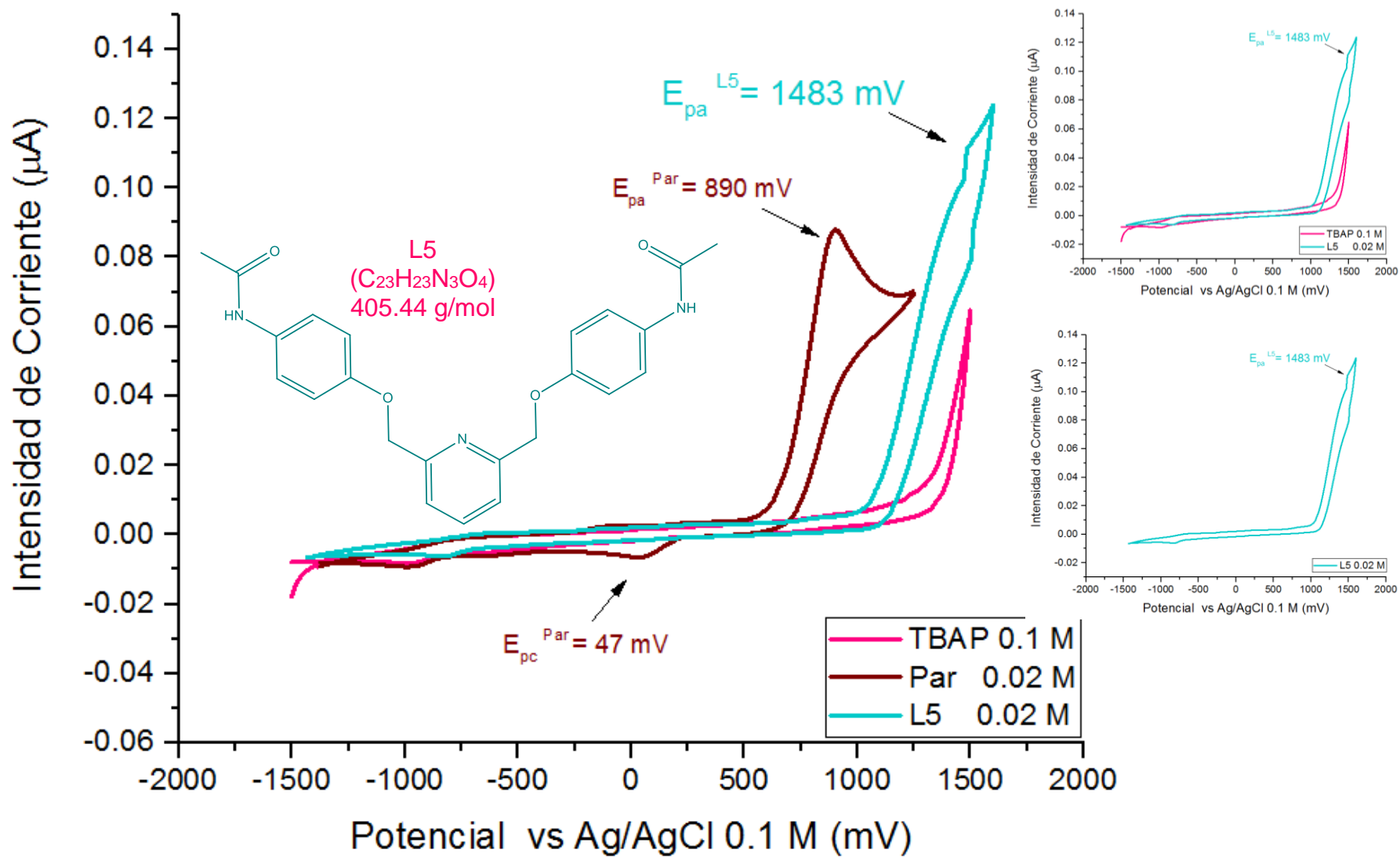


Figura VII.I.7. Resultados de la voltamperometría cíclica en disolución de DMSO. Electrólito soporte TBAP 0.1 M, Paracetamol.0.02 M y Ligante L5 0.02 M.

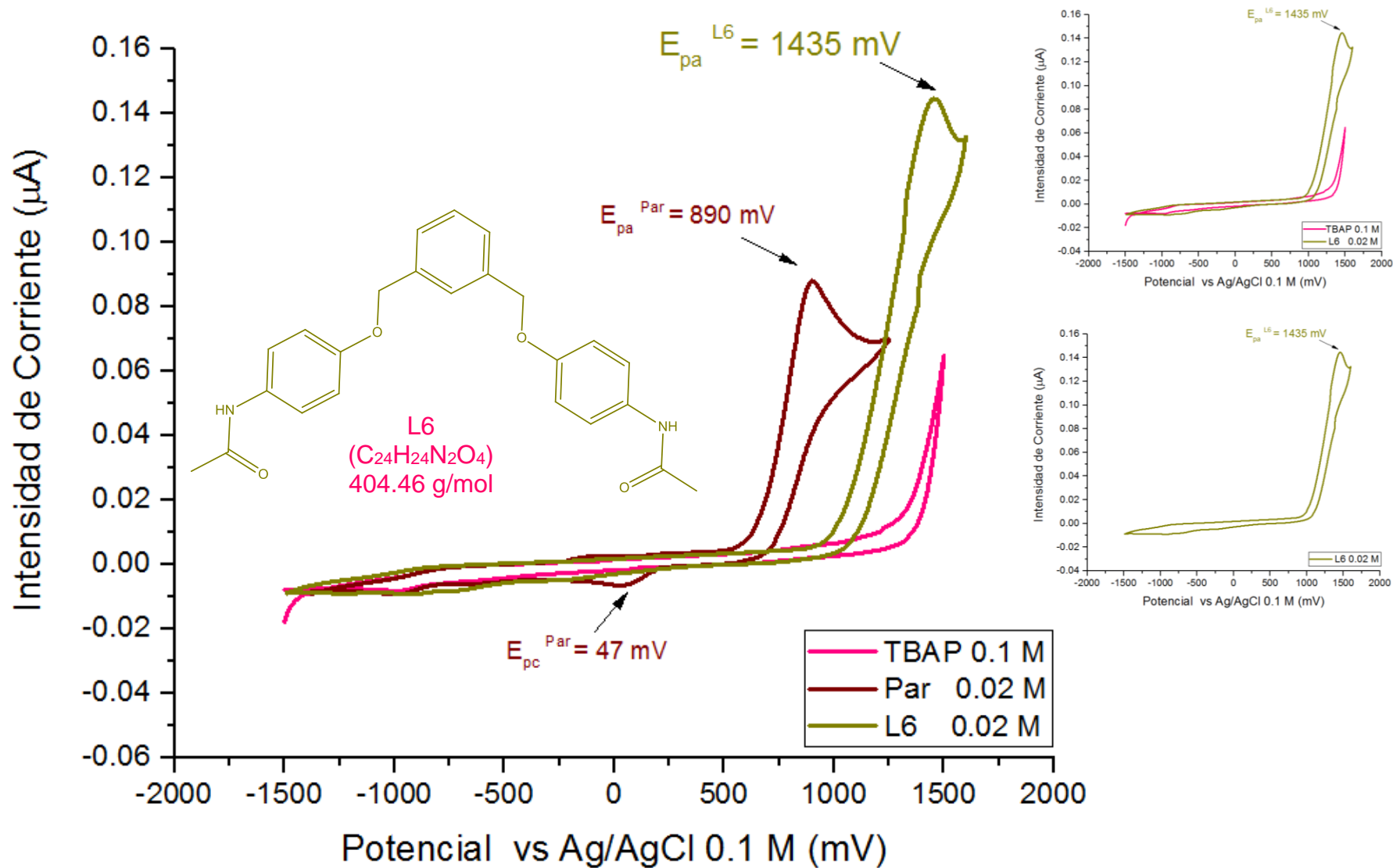


Figura VII.I.8. Resultados de la voltamperometría cíclica en disolución de DMSO. Electrólito soporte TBAP 0.1 M, Paracetamol.0.02 M y Ligante **L6 0.02 M**.

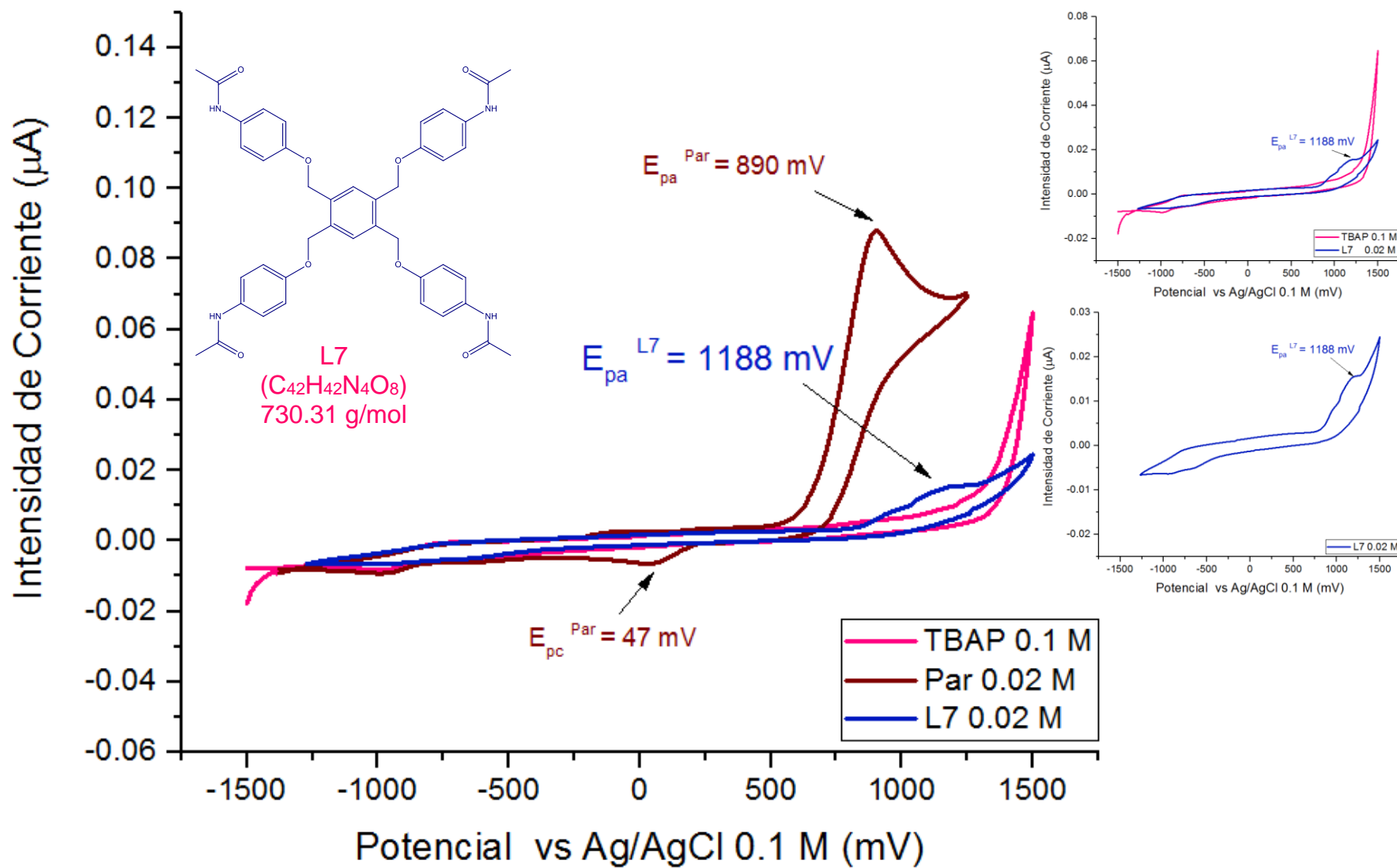


Figura VII.I.9. Resultados de la voltamperometría cíclica en disolución de DMSO. Electrólito soporte TBAP 0.1 M, Paracetamol.0.02 M y Ligante **L7 0.02 M**.

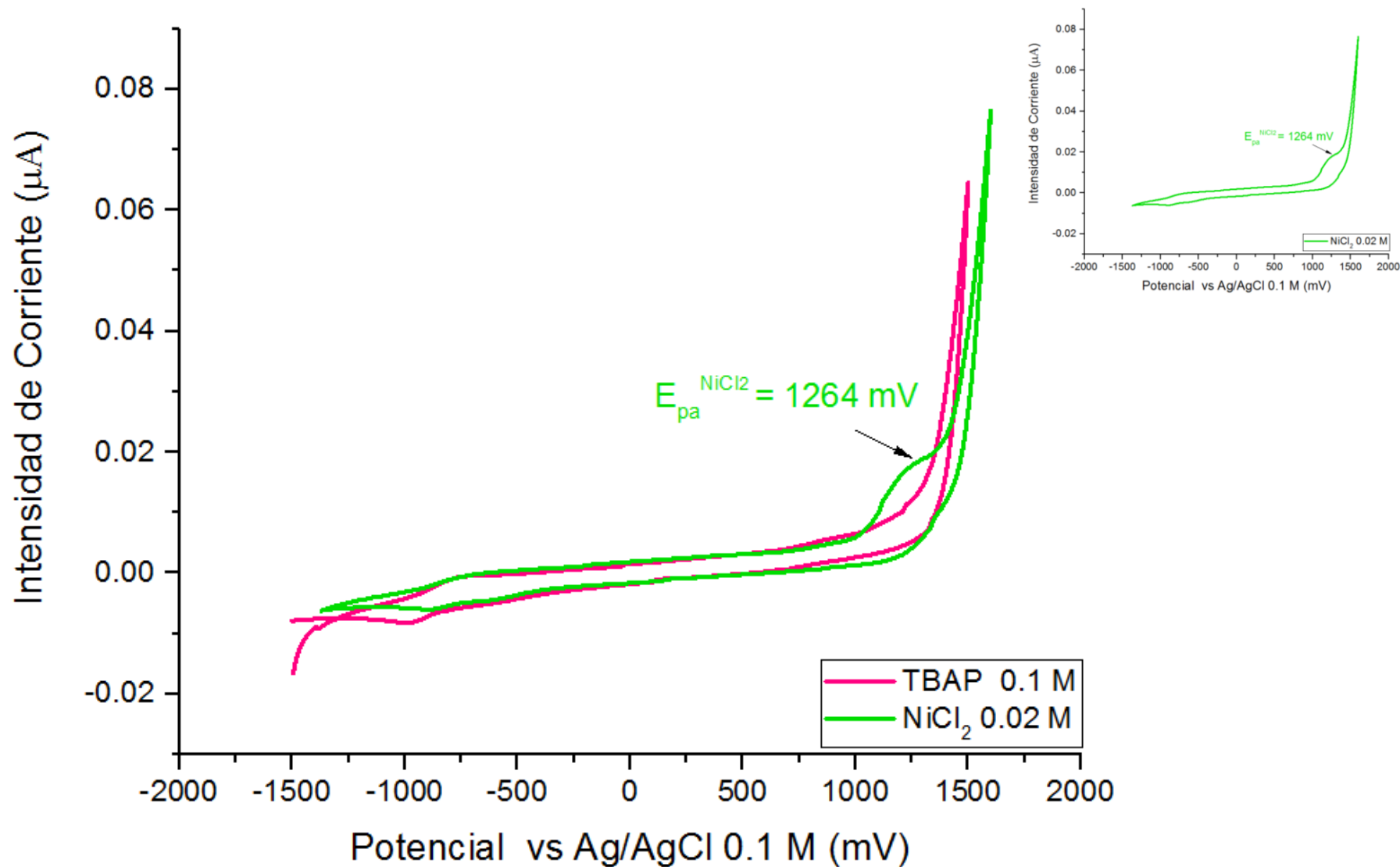


Figura VII.I.10. Resultados de la voltamperometría cíclica en disolución de DMSO. Electrolito soporte TBAP 0.1 M y $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 0.02 M.

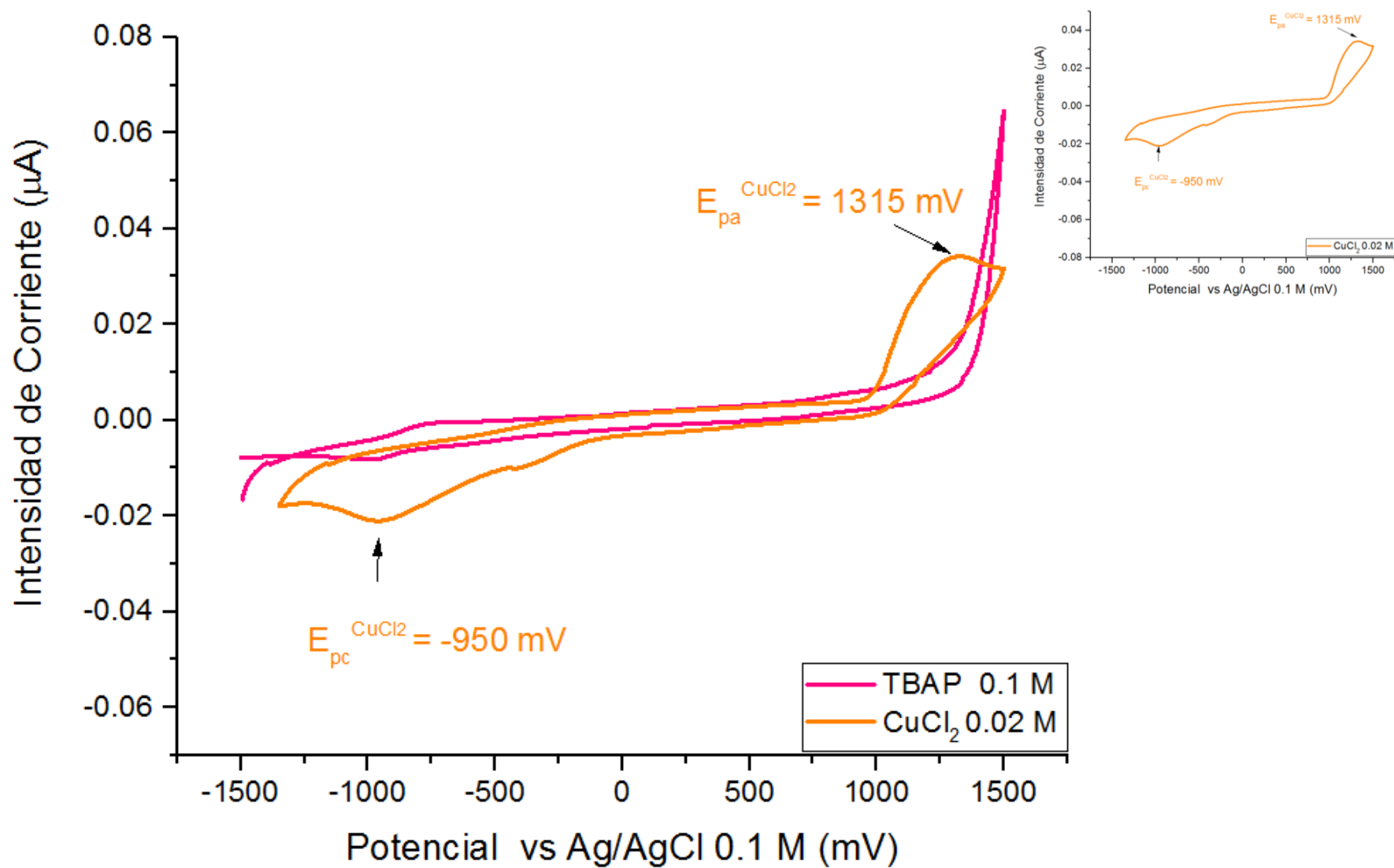


Figura VII.I.11. Resultados de la voltamperometría cíclica en disolución de DMSO. Electrolito soporte TBAP 0.1 M y CuCl₂ 0.02 M.

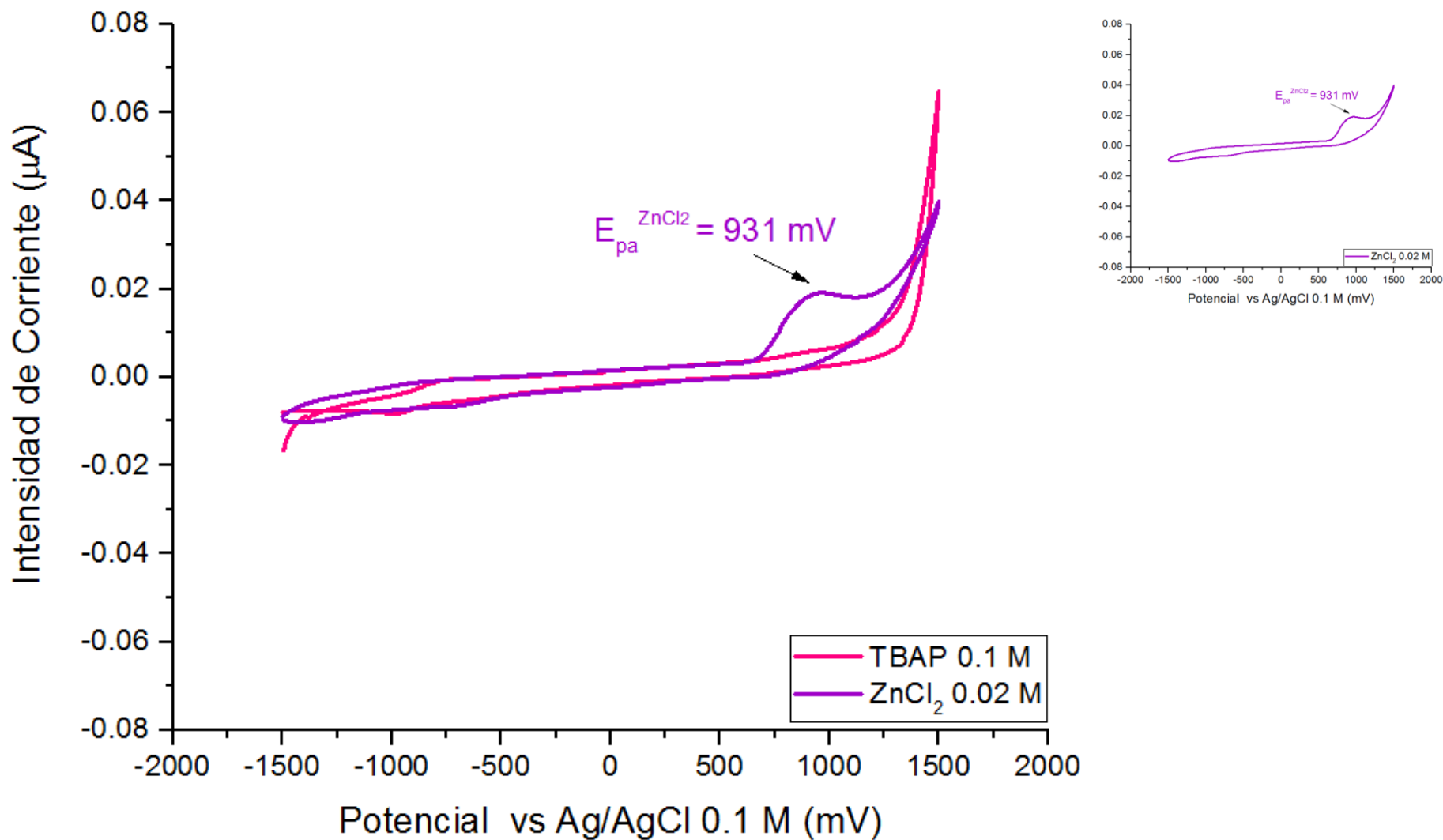


Figura VII.I.12. Resultados de la voltamperometría cíclica en disolución de DMSO. Electrolito soporte TBAP 0.1 M y ZnCl₂ 0.02 M.

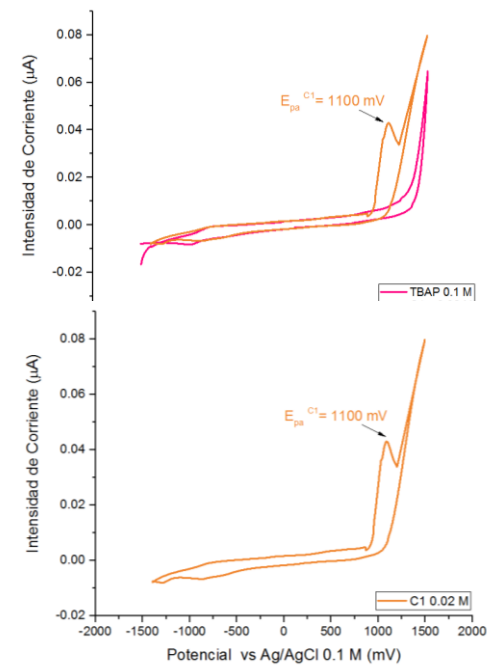
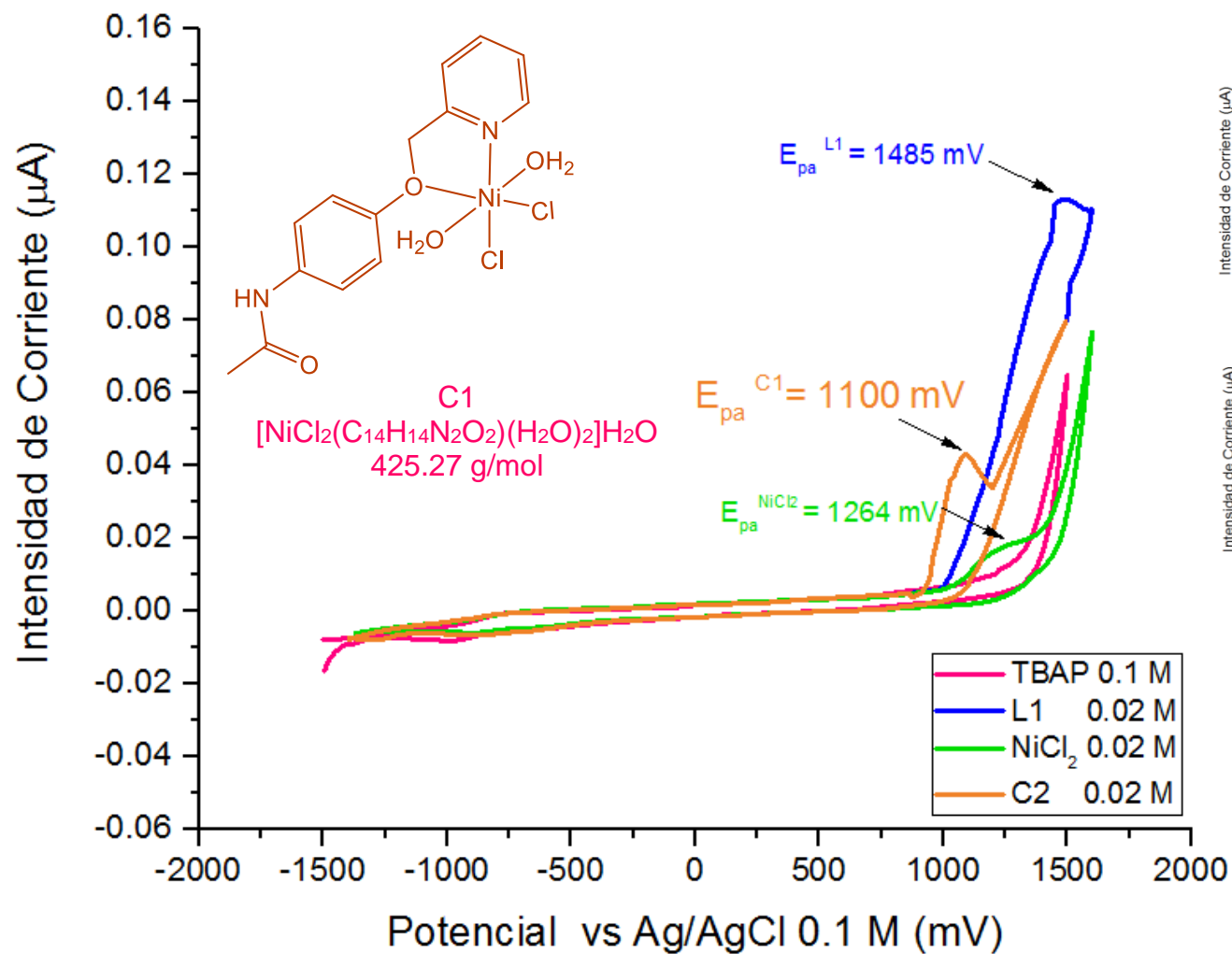


Figura VII.I.13. Resultados de la voltamperometría cíclica en disolución de DMSO. Electrólito soporte TBAP 0.1 M, ligante L1 0.02 M, NiCl₂·6H₂O 0.02 M y complejo C1 0.02 M.

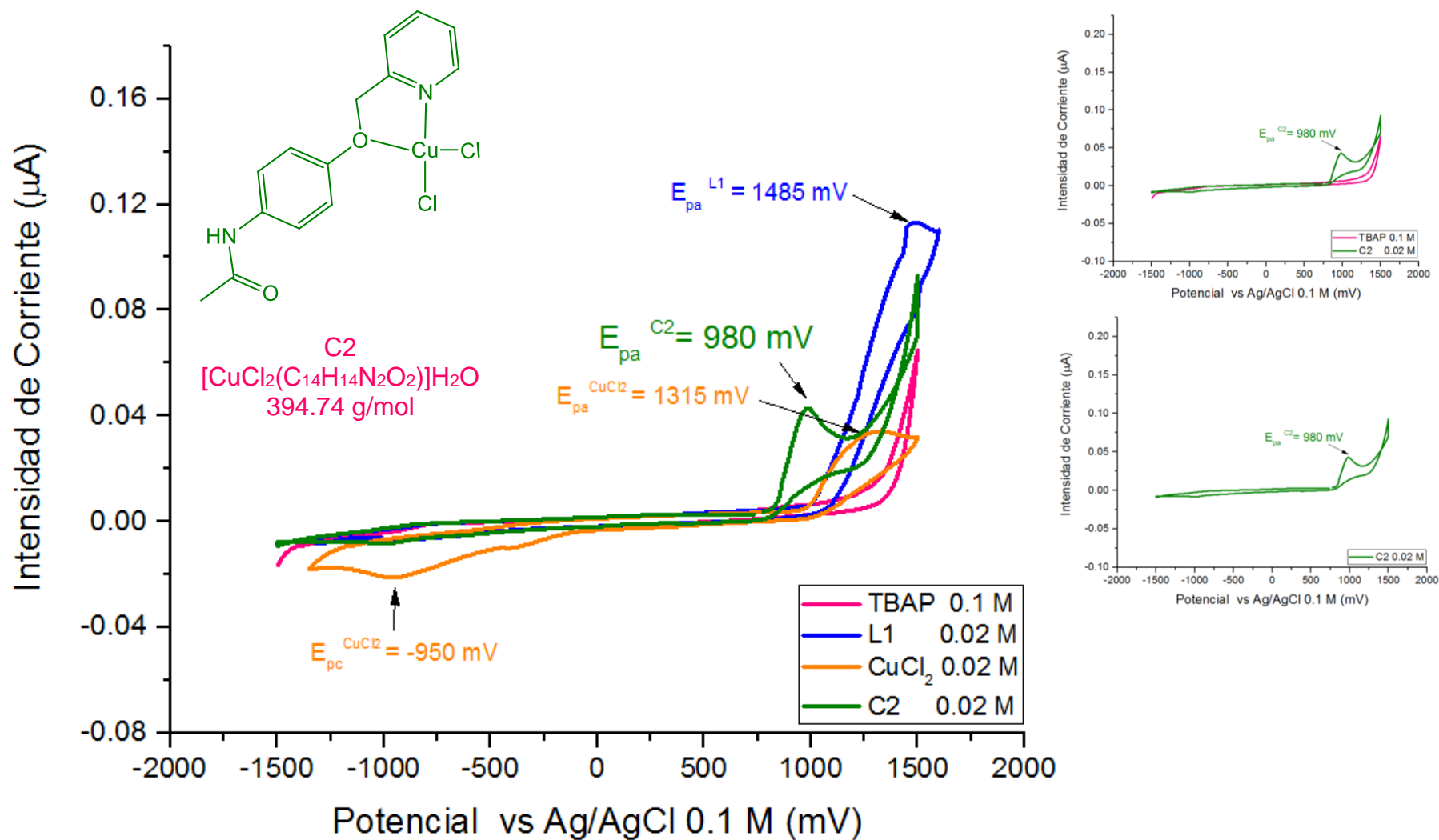


Figura VII.I.14. Resultados de la voltamperometría cíclica en disolución de DMSO. Electrólito soporte TBAP 0.1 M, ligante L1 0.02 M, CuCl₂ 0.02 M y complejo C2 0.02 M.

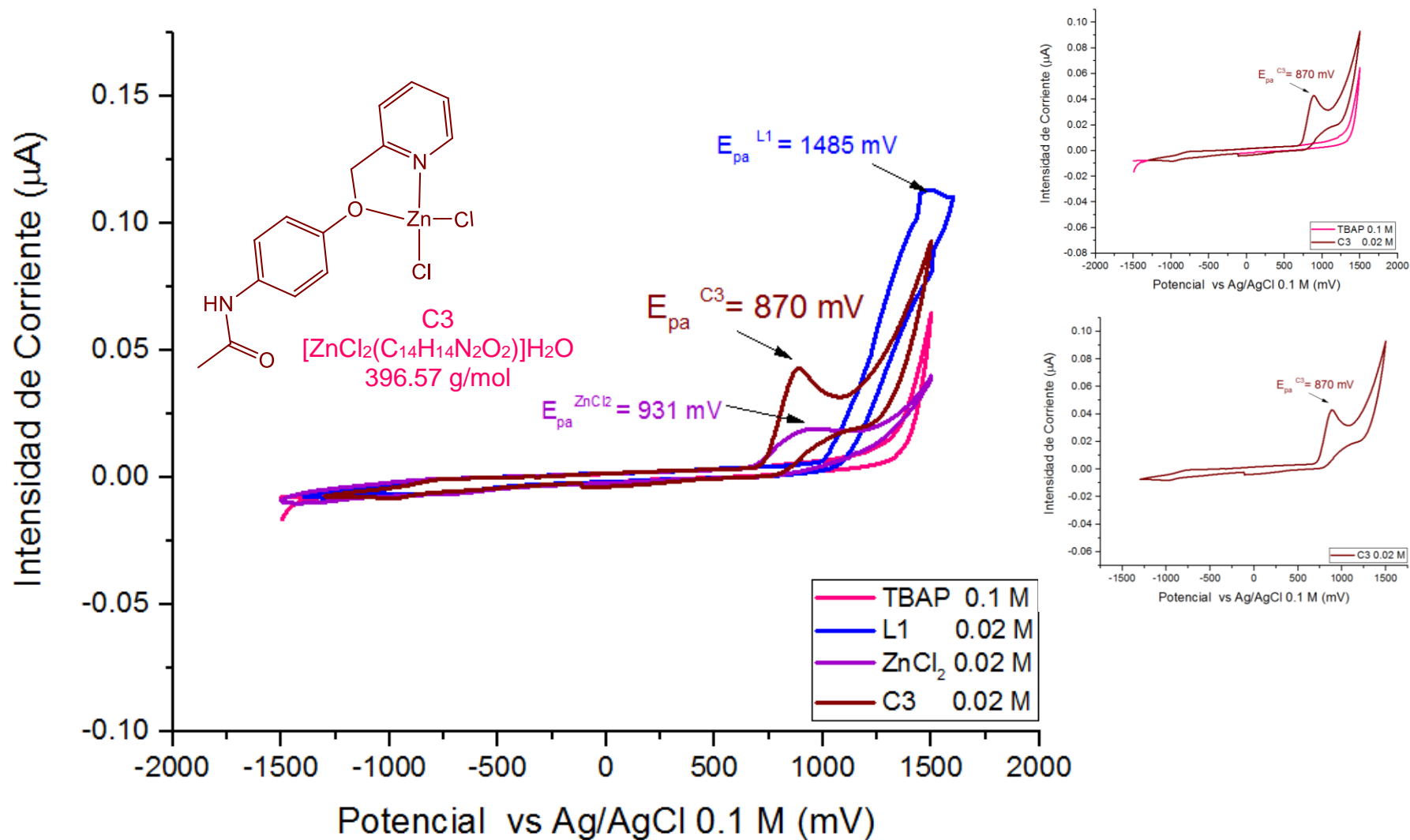


Figura VII.1.15. Resultados de la voltamperometría cíclica en disolución de DMSO. Electrólito soporte TBAP 0.1 M, ligante L1 0.02 M, ZnCl_2 0.02 M y complejo C3 0.02 M.

Apéndice J. Voltamperometría Cíclica en Electrodo Pasta de Carbono (VC-EPC).

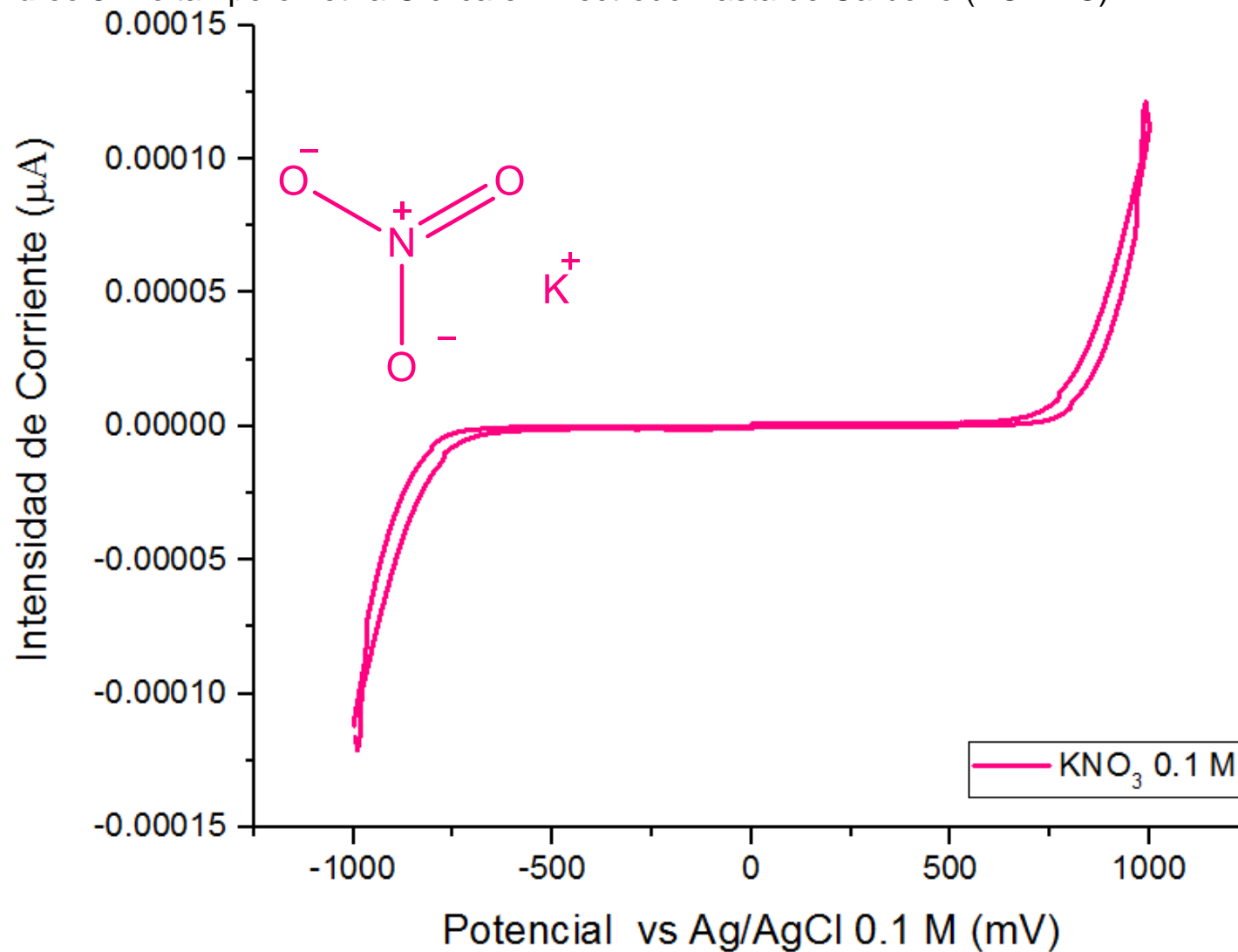


Figura VII.J.1. Resultados de la voltamperometría cíclica en electrodo pasta de carbono electrólito soporte KNO₃ 0.1 M.

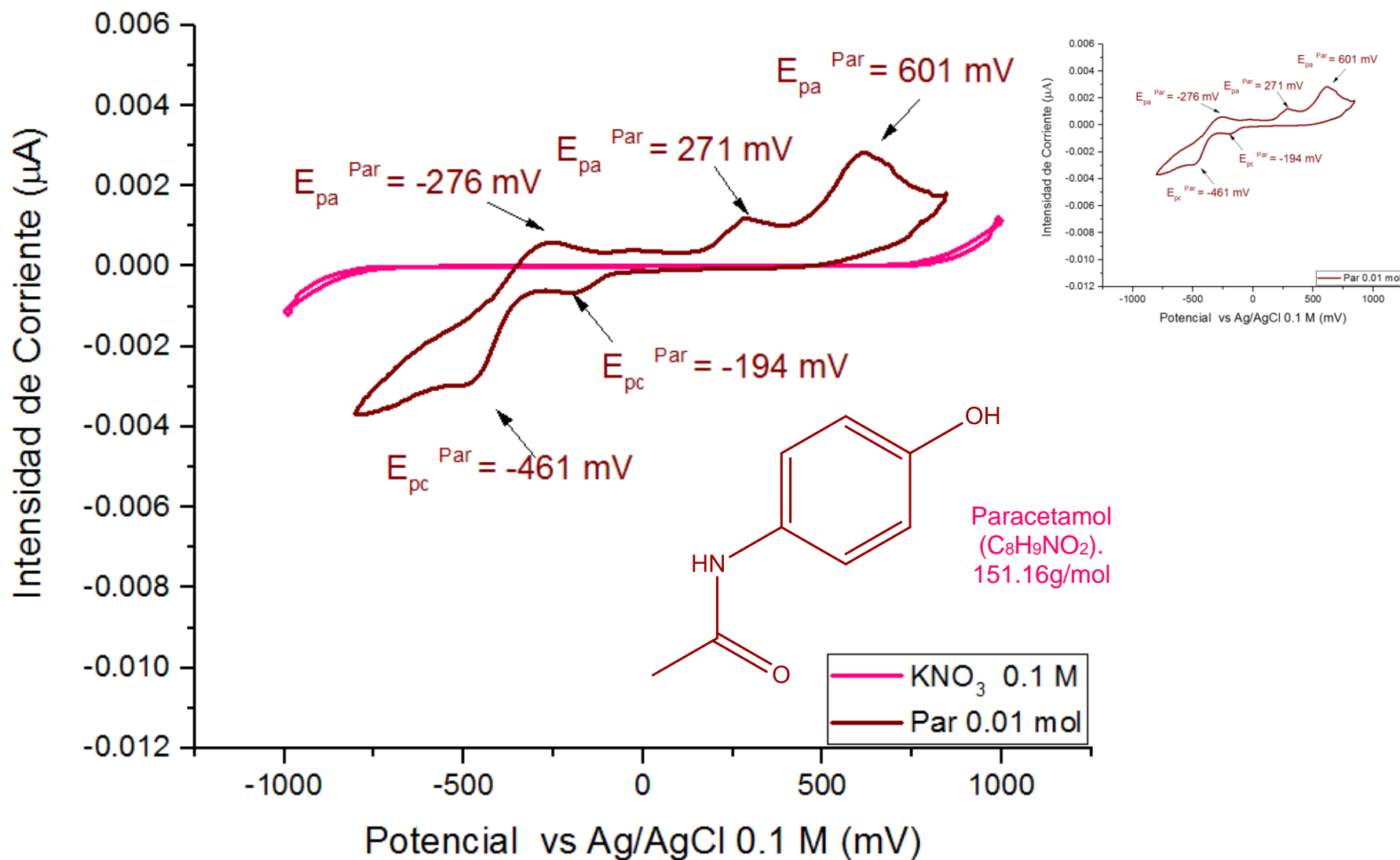


Figura VII.J.2. Resultados de la voltamperometría cíclica en electrodo pasta de carbono electrólito soporte KNO_3 0.1 M y Paracetamol 0.01 mol.

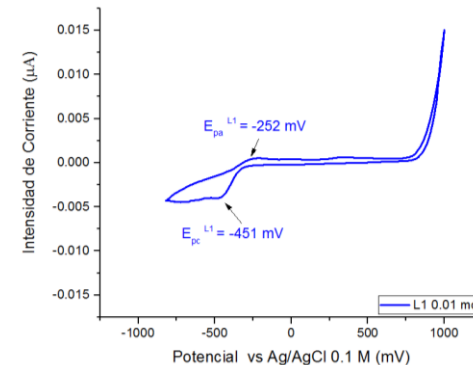
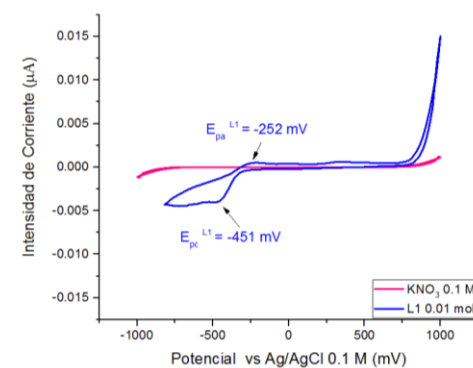
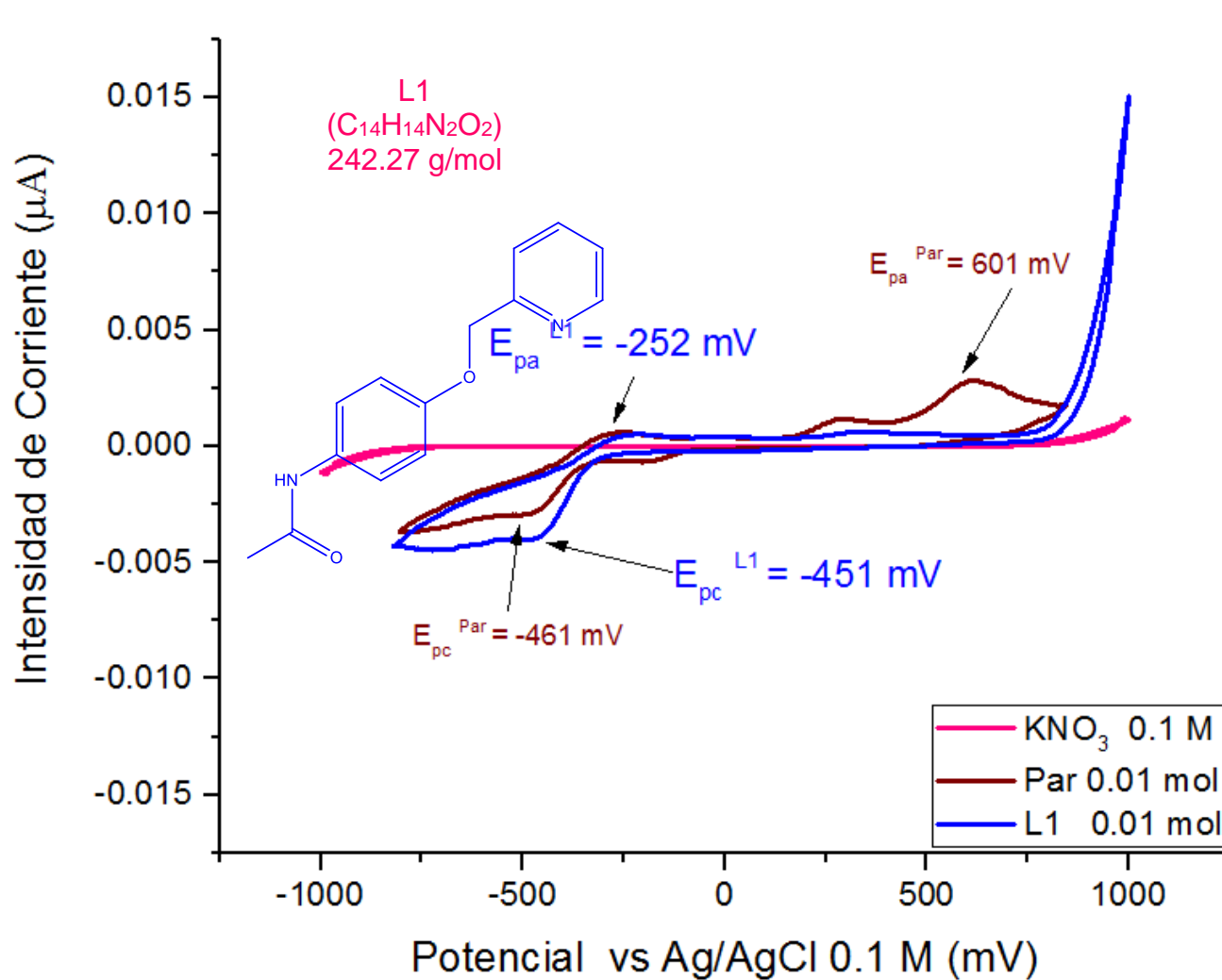


Figura VII.J.3. Resultados de la voltamperometría cíclica en electrodo pasta de carbono. Electrólito soporte KNO_3 0.1 M, Paracetamol 0.01 mol y ligante L1 0.01 mol.

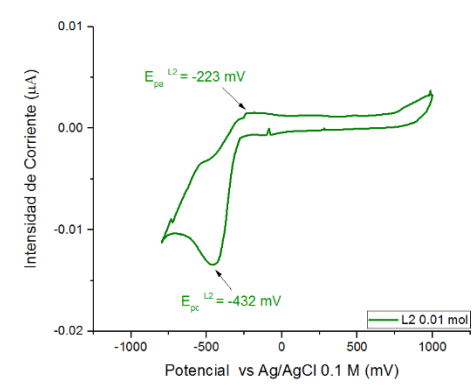
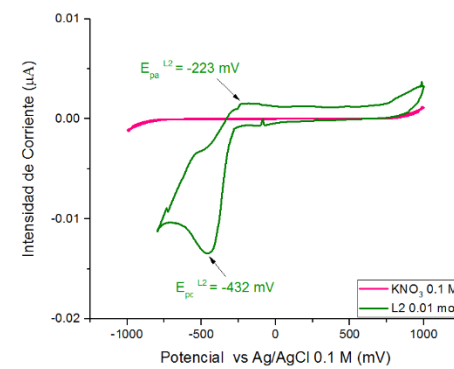
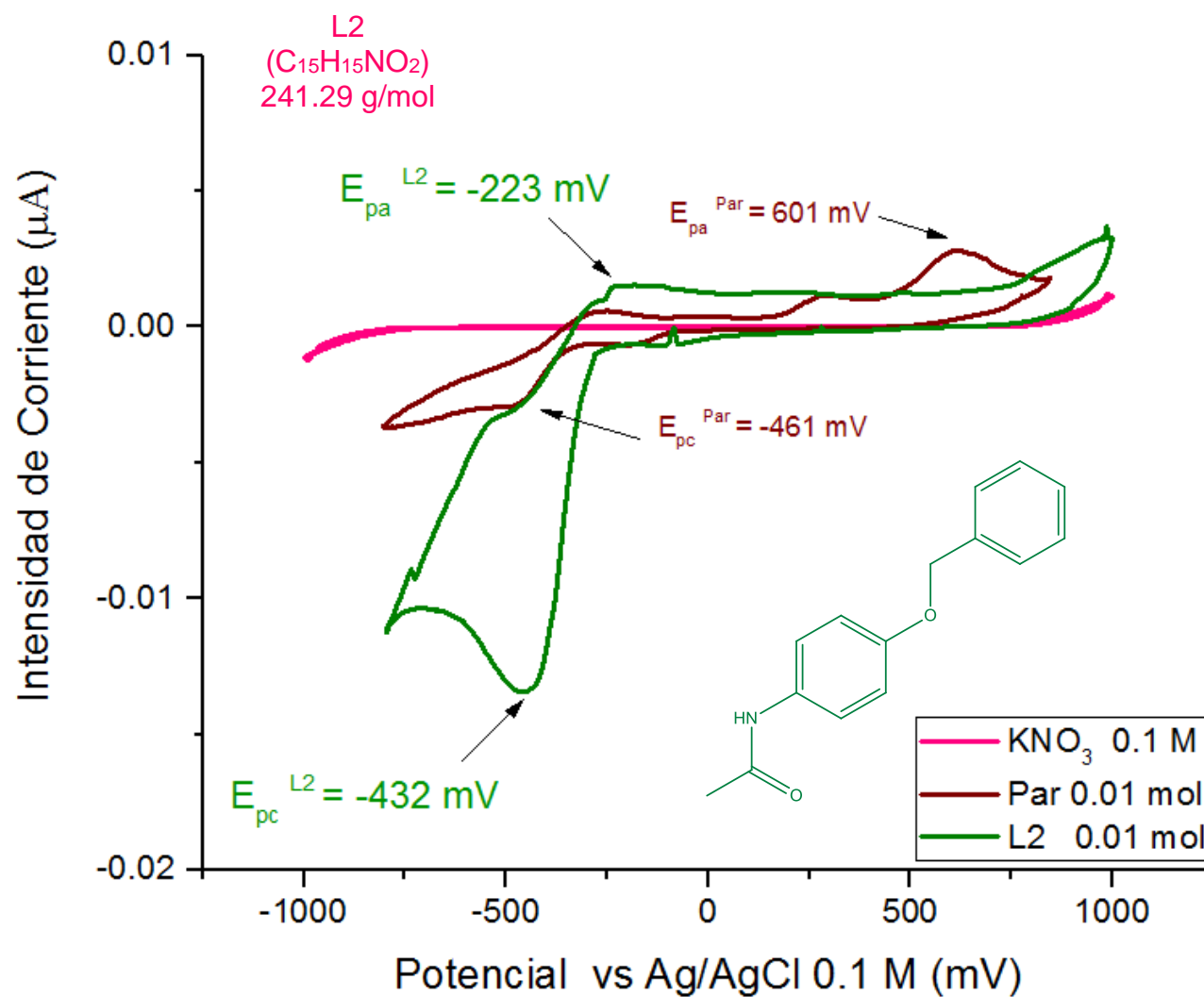


Figura VII.J.4. Resultados de la voltamperometría cíclica en electrodo pasta de carbono. Electrólito soporte KNO_3 0.1 M, Paracetamol 0.01 mol y ligante **L2** 0.01 mol.

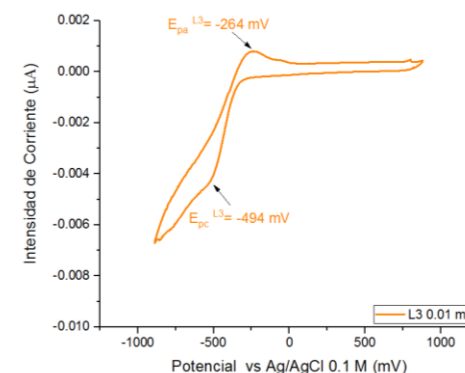
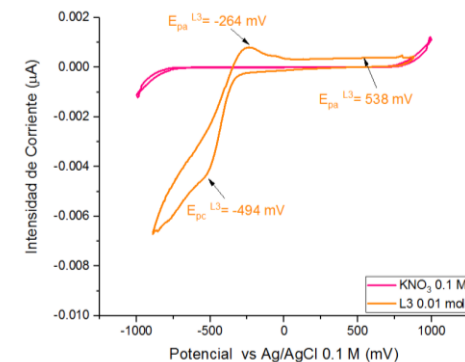
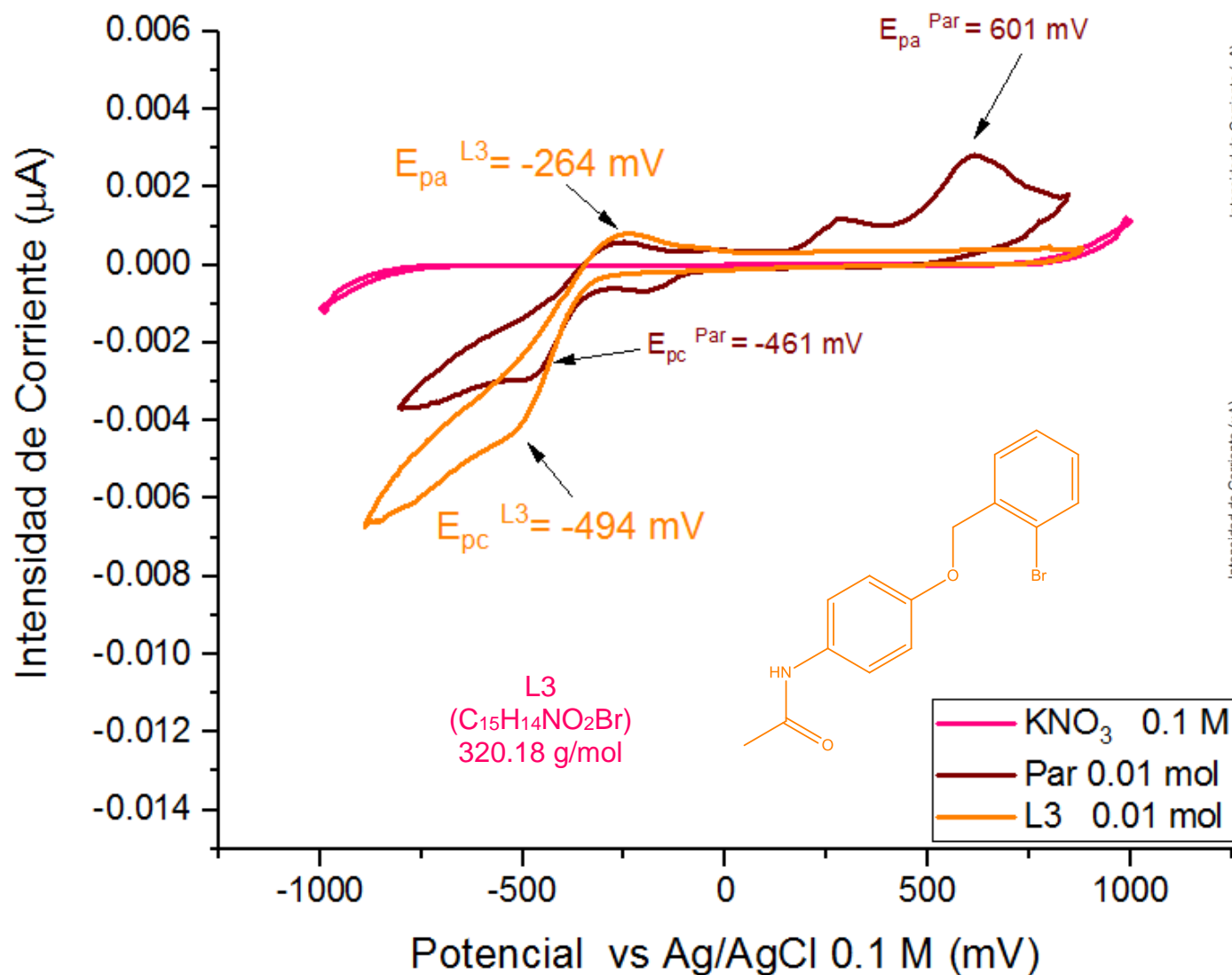


Figura VII.J.5. Resultados de la voltamperometría cíclica en electrodo pasta de carbono. Electrólito soporte KNO_3 0.1 M, Paracetamol 0.01 mol y ligante **L3** 0.01 mol.

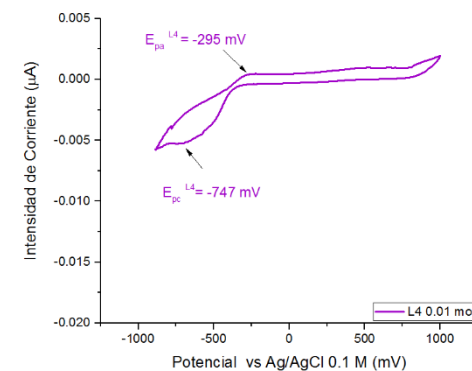
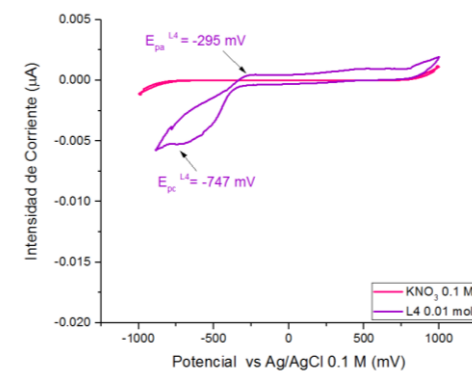
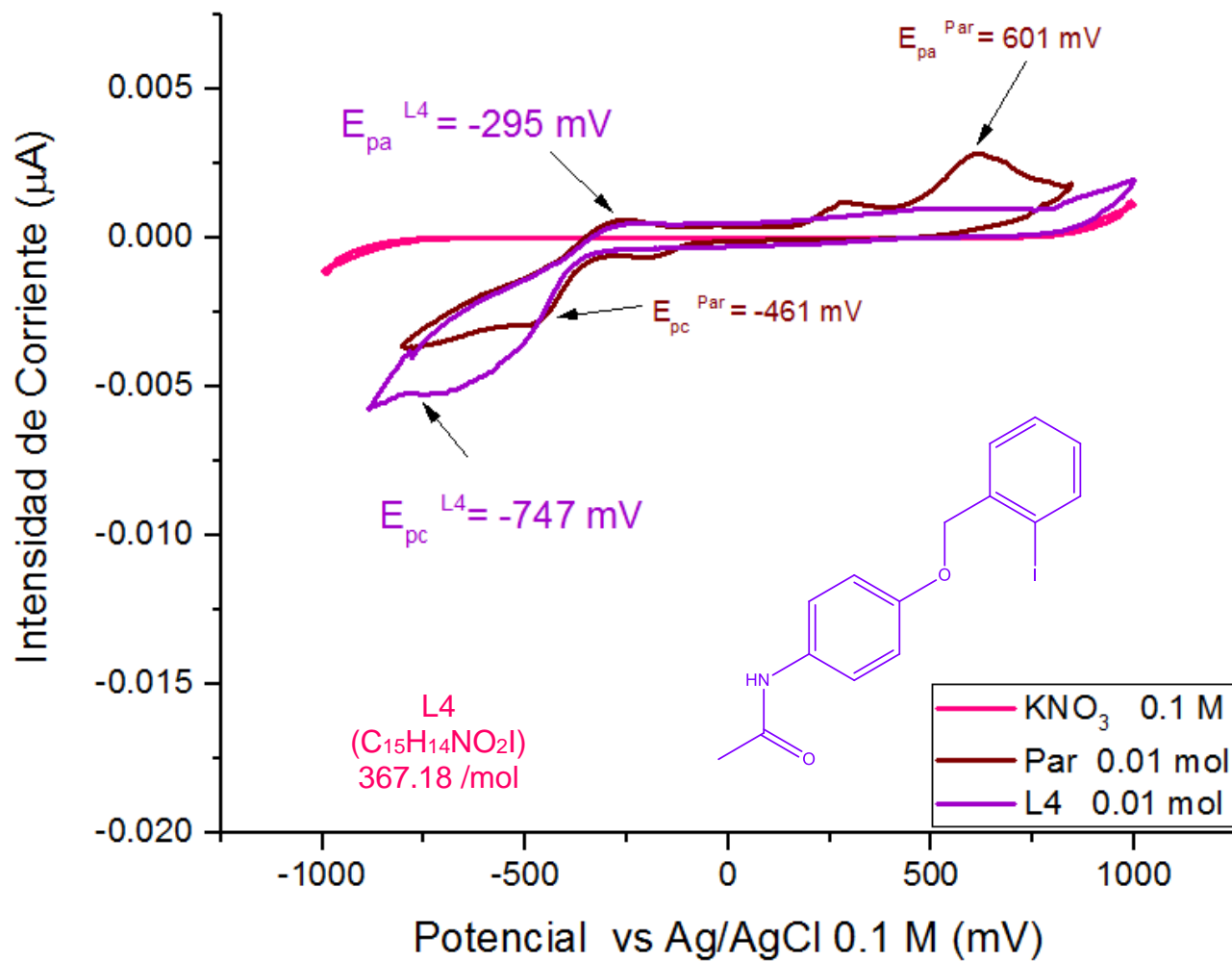


Figura VII.J.6. Resultados de la voltamperometría cíclica en electrodo pasta de carbono. Electrólito soporte KNO_3 0.1 M, Paracetamol 0.01 mol y ligante **L4** 0.01 mol.

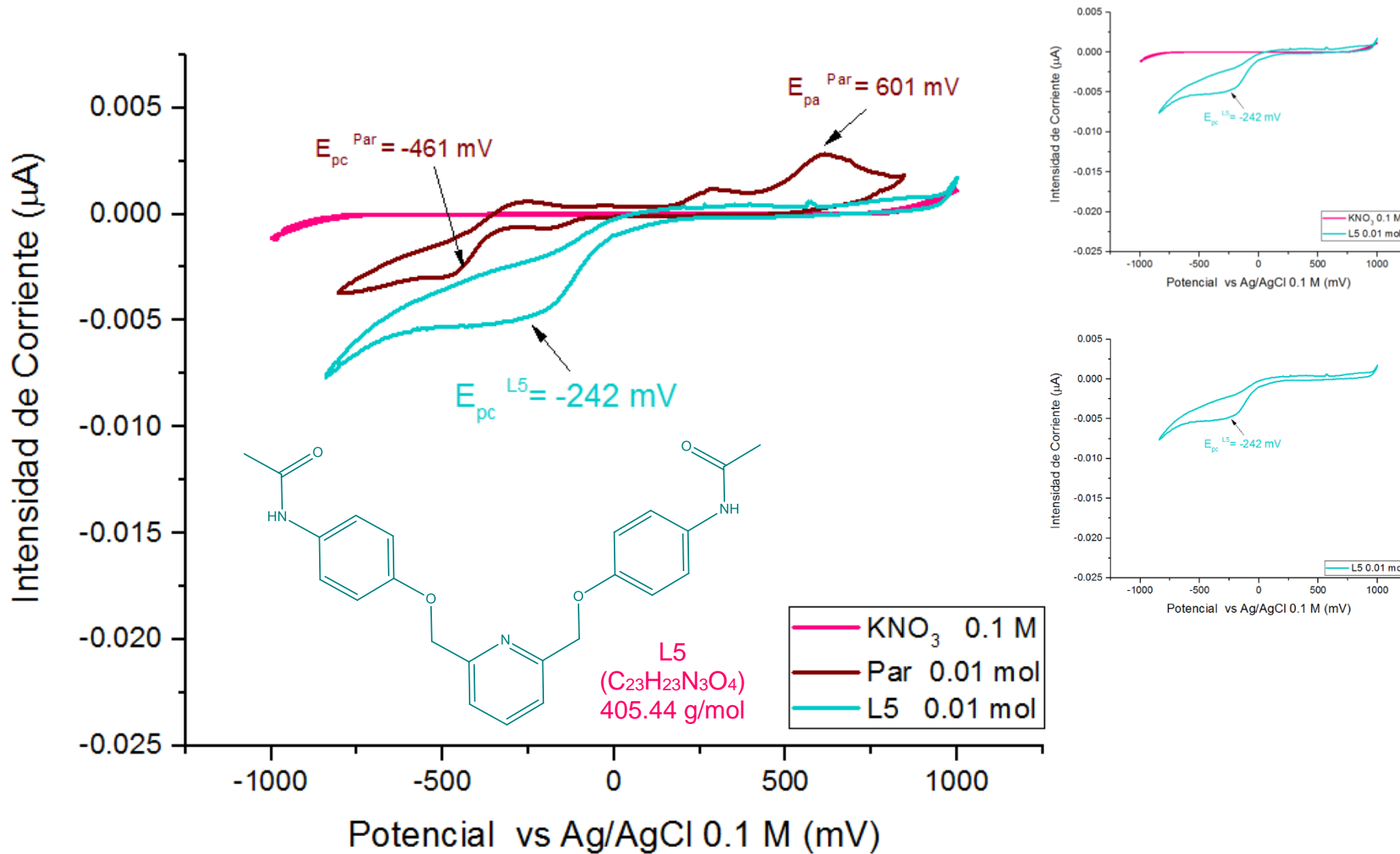


Figura VII.J.7. Resultados de la voltamperometría cíclica en electrodo pasta de carbono. Electrólito soporte KNO₃ 0.1 M, Paracetamol 0.01 mol y ligante L5 0.01 mol.

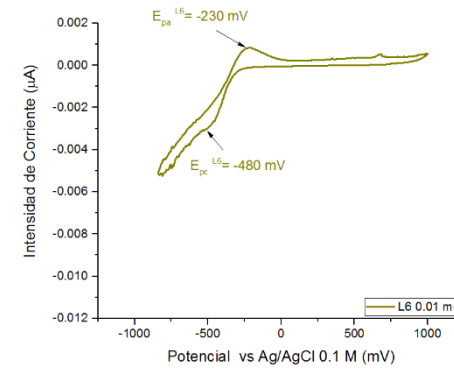
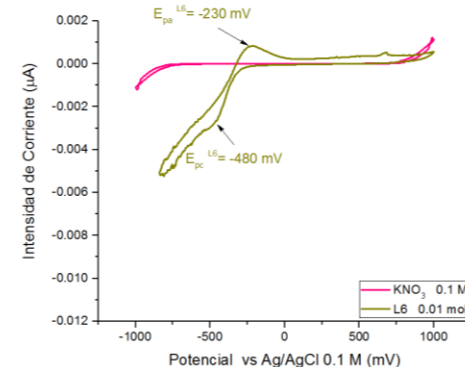
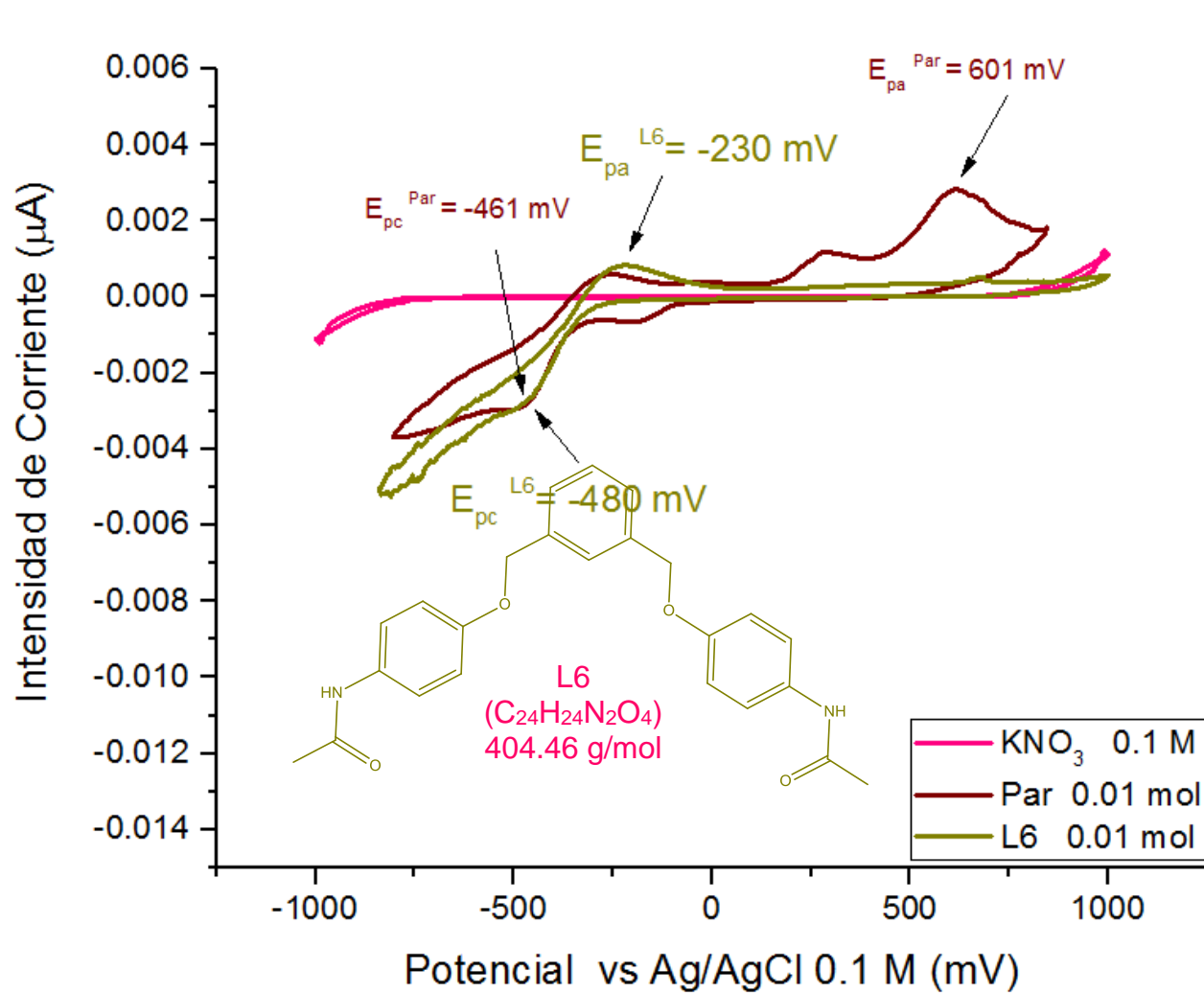


Figura VII.J.8. Resultados de la voltamperometría cíclica en electrodo pasta de carbono. Electrólito soporte KNO₃ 0.1 M, Paracetamol 0.01 mol y ligante L6 0.01 mol.

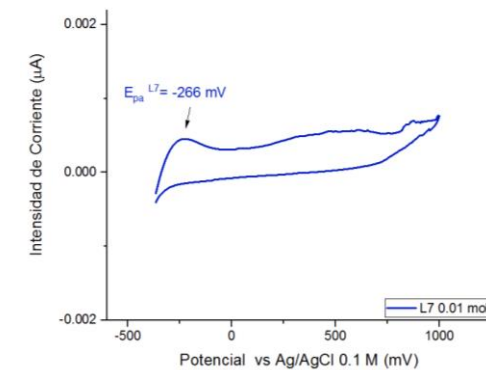
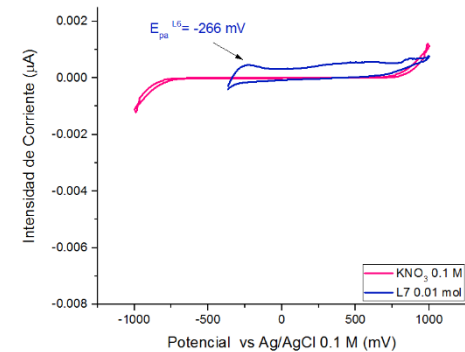
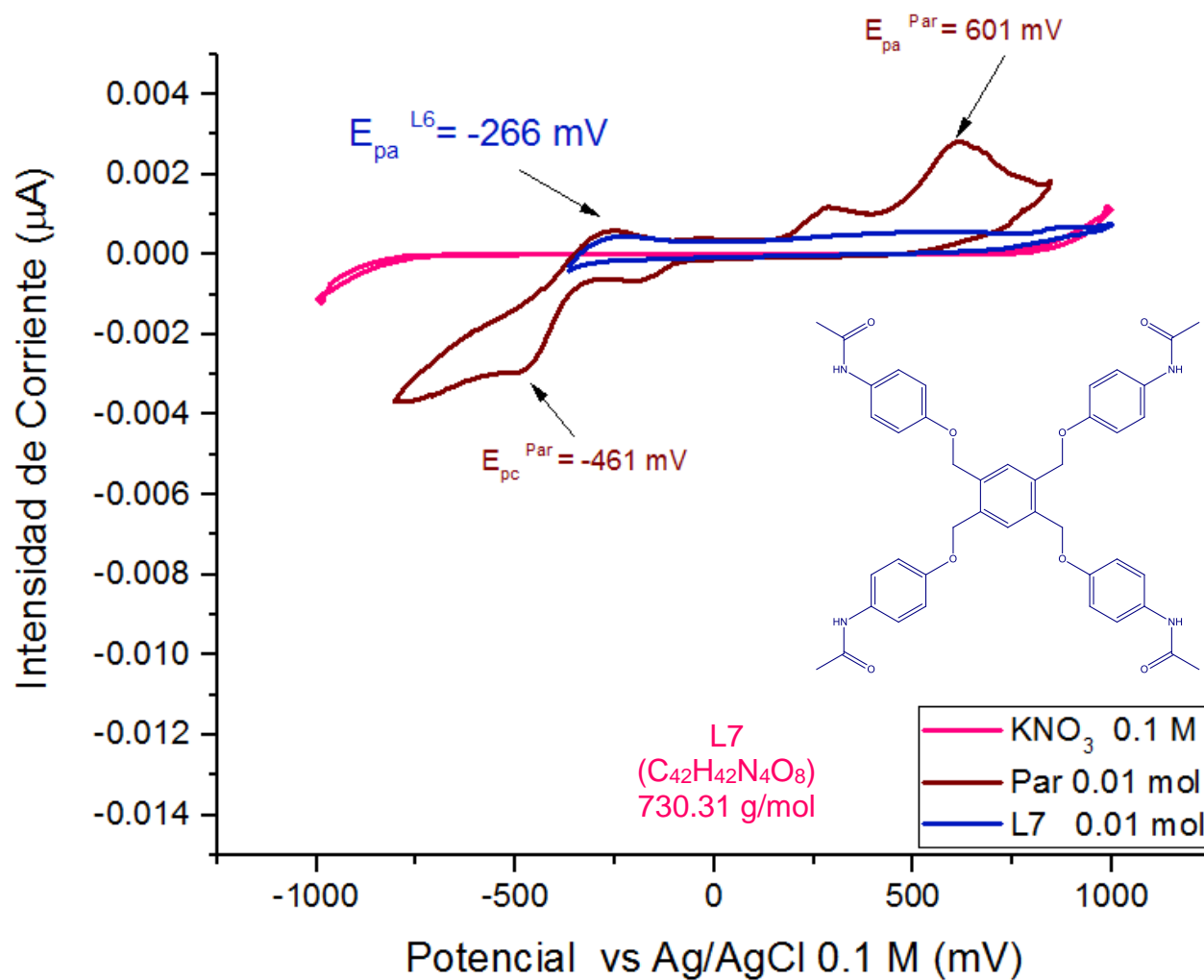


Figura VII.J.9. Resultados de la voltamperometría cíclica en electrodo pasta de carbono. Electrólito soporte KNO_3 0.1 M, Paracetamol 0.01 mol y ligante L7 0.01 mol.

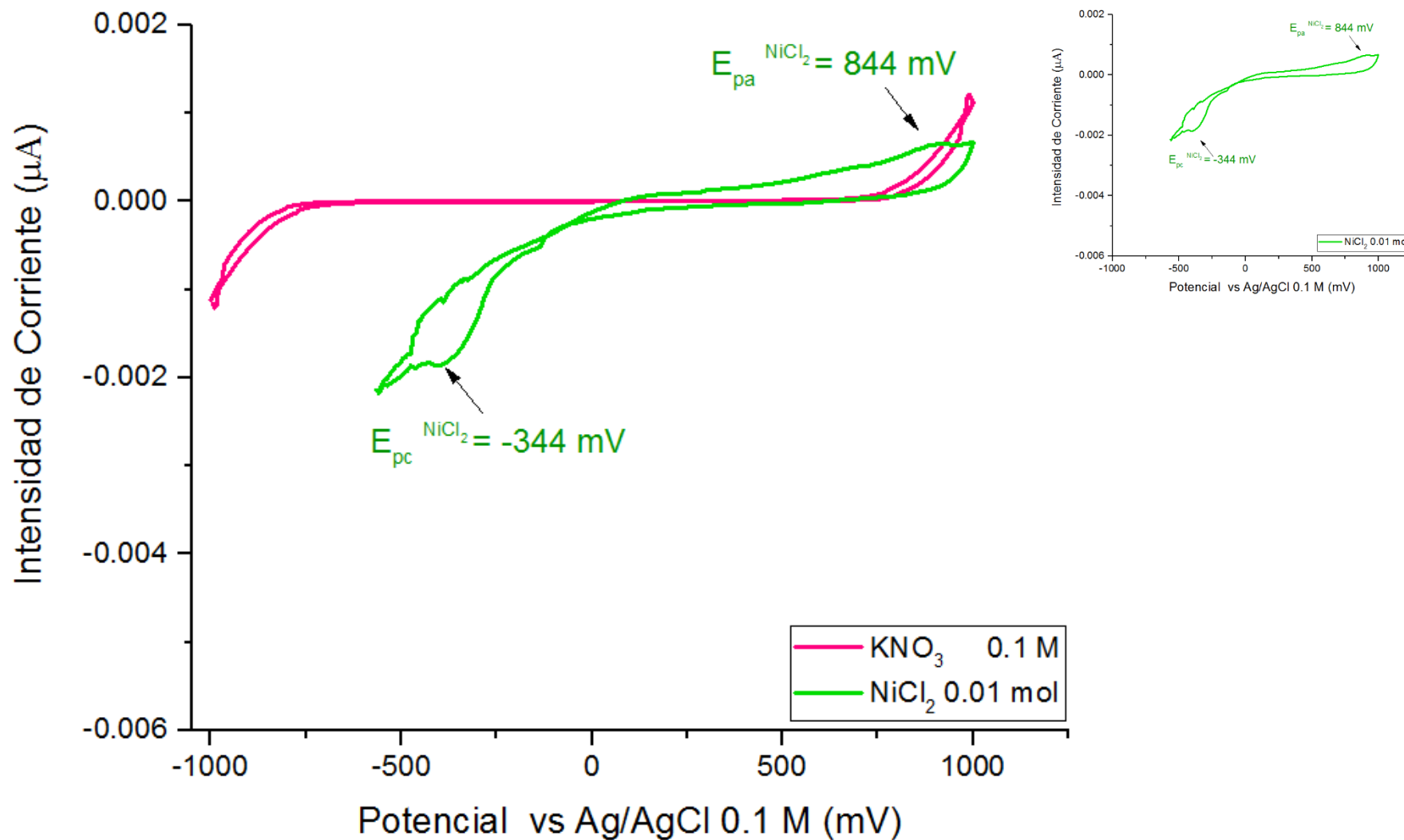


Figura VII.J.10. Resultados de la voltamperometría cíclica en electrodo pasta de carbono. Electrólito soporte KNO_3 0.1 M, y $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 0.01 mol.

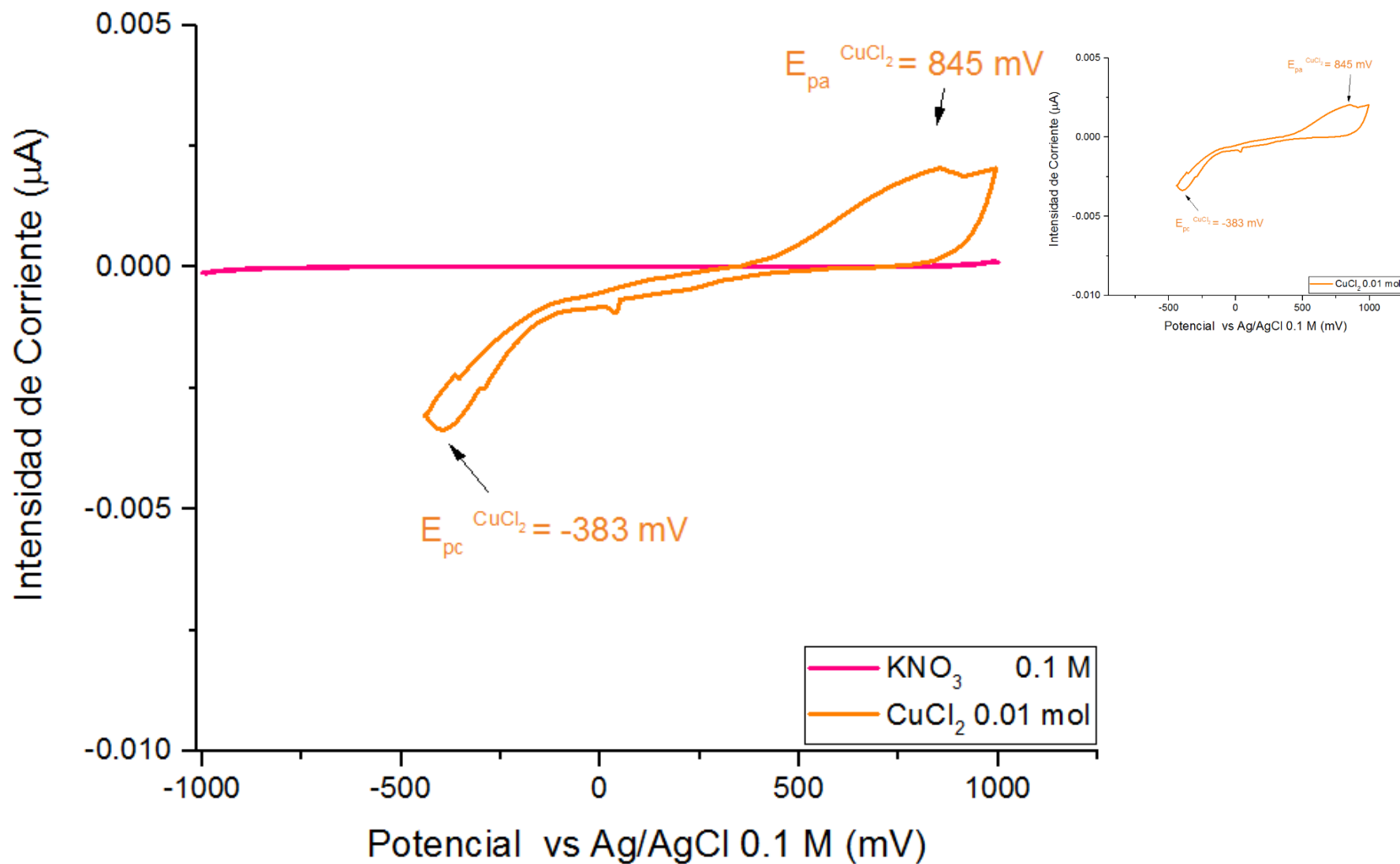


Figura VII.J.11. Resultados de la voltamperometría cíclica en electrodo pasta de carbono. Electrólito soporte KNO_3 0.1 M, y CuCl_2 0.01 mol.

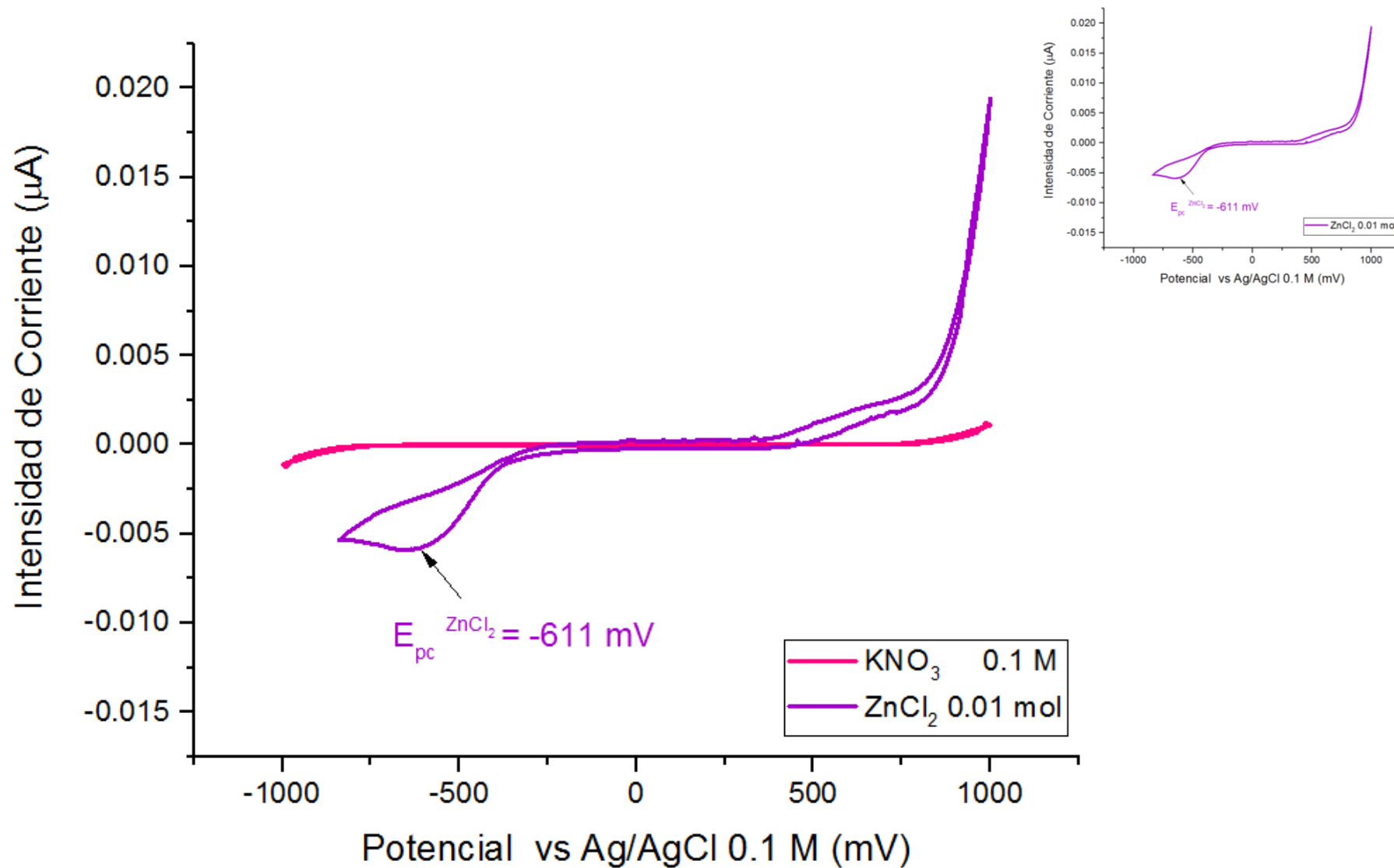


Figura VII.J.12. Resultados de la voltamperometría cíclica en electrodo pasta de carbono. Electrólito soporte KNO₃ 0.1 M, y ZnCl₂ 0.01 mol.

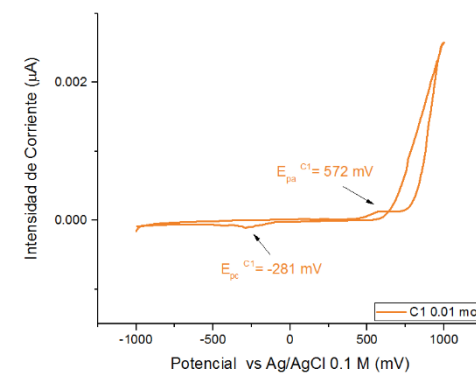
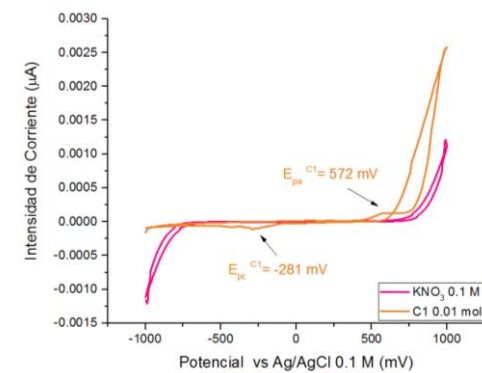
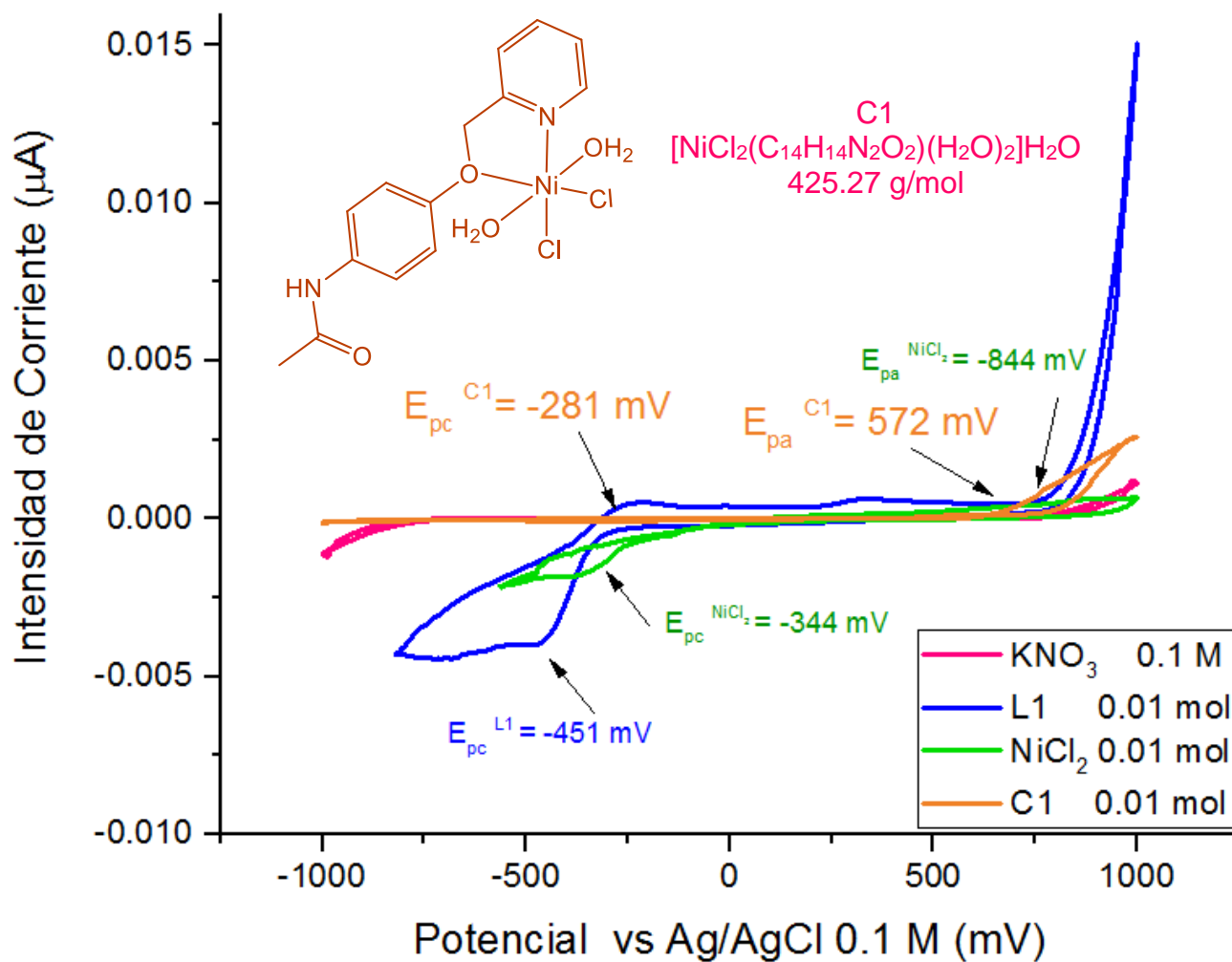


Figura VII.J.13. Resultados de la voltamperometría cíclica en electrodo pasta de carbono. Electrólito soporte KNO₃ 0.1 M, ligante L1 0.01 mol, NiCl₂*6H₂O 0.01 mol y complejo **C1** 0.01 mol.

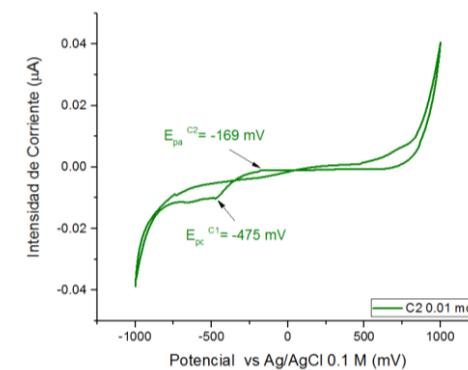
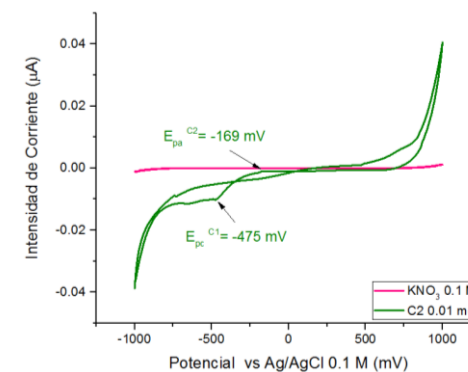
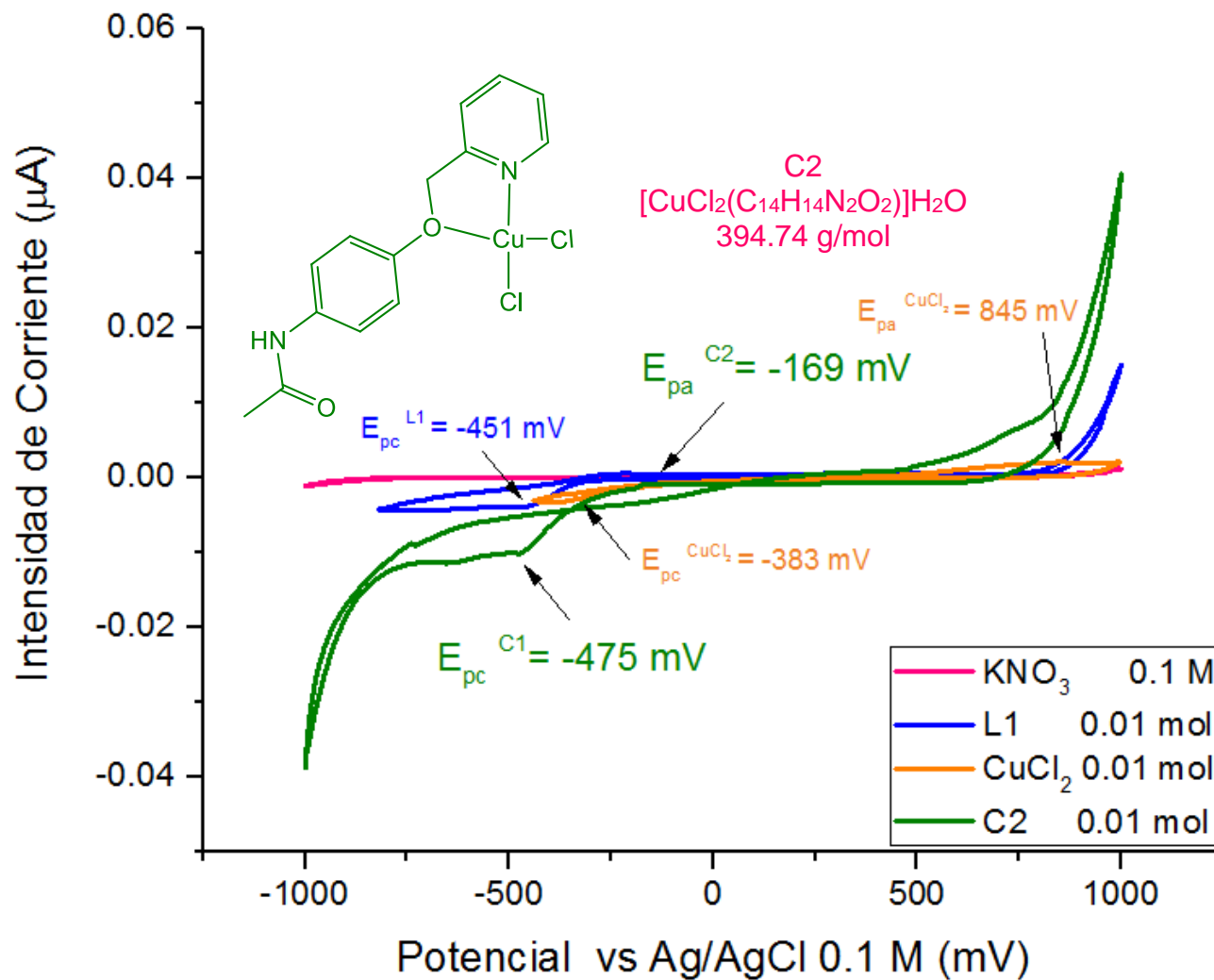


Figura VII.J.14. Resultados de la voltamperometría cíclica en electrodo pasta de carbono. Electrólito soporte KNO_3 0.1 M, ligante L1 0.01 mol, CuCl_2 0.01 mol y complejo C2 0.01 mol.

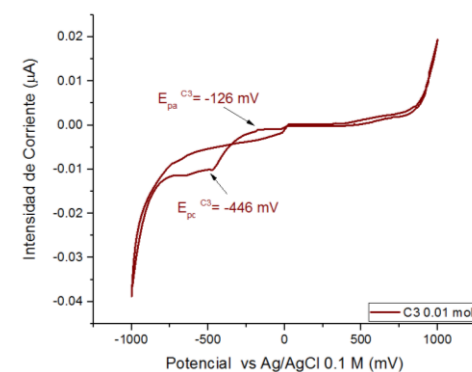
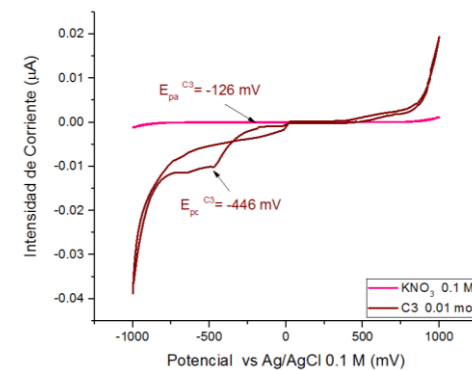
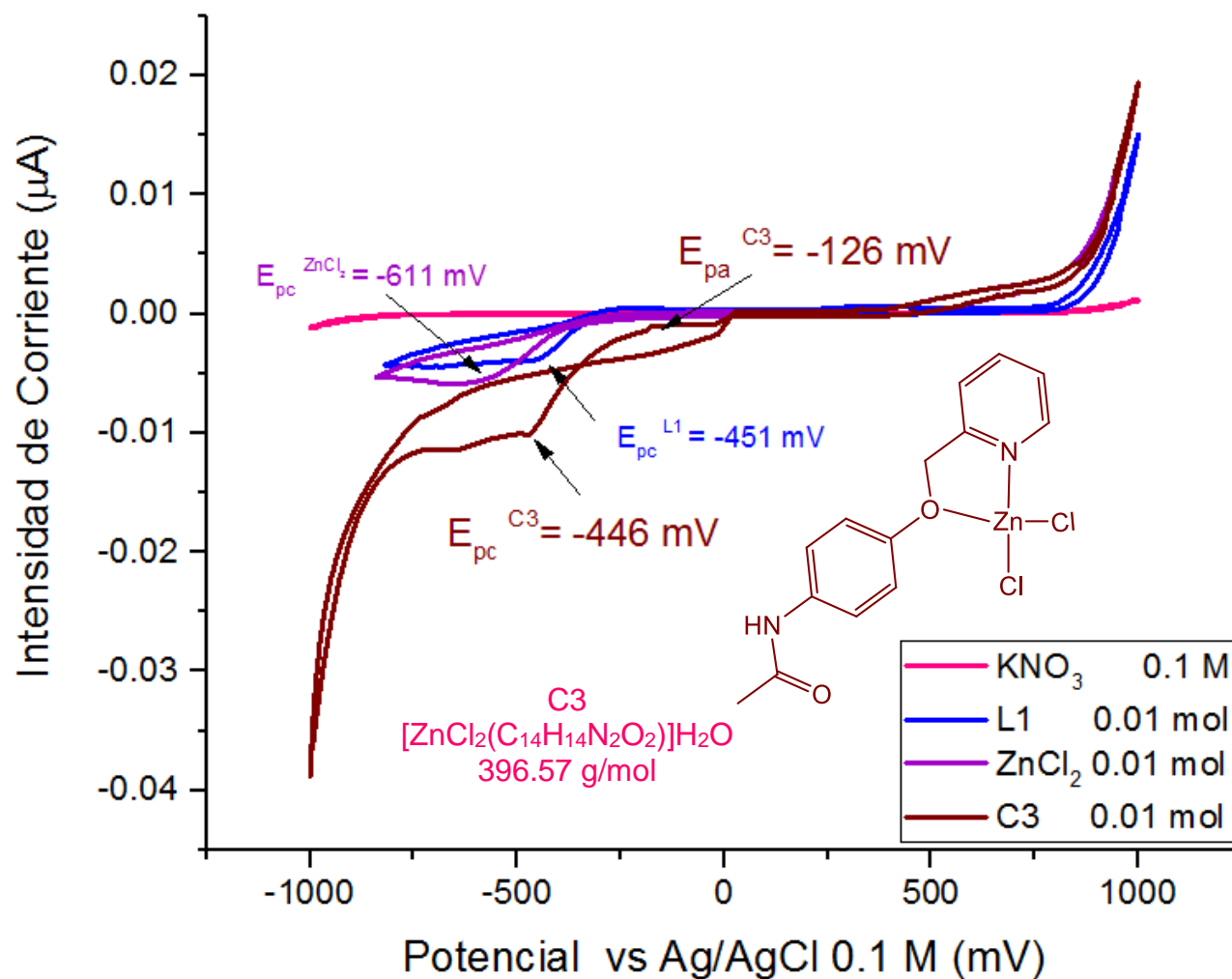


Figura VII.J.15. Resultados de la voltamperometría cíclica en electrodo pasta de carbono. Electrólito soporte KNO_3 0.1 M, ligante L1 0.01 mol, ZnCl_2 0.01 mol y complejo C3 0.01 mol.

Apéndice K. Pruebas biológicas. Susceptibilidad Microbiana (SM).

Tabla VII.K.1. Resultados de Susceptibilidad microbiana. Paracetamol, ligantes L1-L7 y compuestos C1-C3.

| Compuesto | mg/mL | Escherichia coli ATCC 25922 | | Klebsiella pneumoniae Cepa aislada FQ | | Bacillus subtilis ATCC 6633 | | Staphylococcus aureus ATCC 6538 | | Saccharomyces cerevisiae ATCC 9763 | | Candida albicans ATCC 90028 | |
|-------------|-------|--------------------------------|-------|--|-----|--------------------------------|-------|------------------------------------|-----|---------------------------------------|-----|--------------------------------|-----|
| | | cm | % | cm | % | cm | % | cm | % | cm | % | cm | % |
| Disolvente | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Antibiótico | | 1.8 | 100 | 1.9 | 100 | 2.47 | 100 | 1.7 | 100 | 1.8 | 100 | 2.5 | 100 |
| Par | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0.1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0.01 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0.001 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| L1 | 100 | 1.7 | 94.44 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0.1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0.01 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0.001 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| L2 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0.1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0.01 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0.001 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| L3 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0.1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0.01 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0.001 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| L4 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0.1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0.01 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0.001 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| L5 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0.1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0.01 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0.001 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| L6 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0.1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0.01 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0.001 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| L7 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0.1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0.01 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0.001 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Antibiótico | | 1.8 | 100 | 1.9 | 100 | 2.47 | 100 | 1.7 | 100 | 1.8 | 100 | 2.5 | 100 |
| C1 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0.1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0.01 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| C2 | 0.001 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0.1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| C3 | 0.01 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0.001 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 88.89 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Apéndice L. Pruebas biológicas. Pruebas de citotoxicidad en líneas celulares con cáncer (CCC).

Tabla VII.L.1. Resultados de pruebas de citotoxicidad en líneas celulares con cáncer. Ligantes L1-L7 y compuestos C1-C3.

% de inhibición del crecimiento por la línea celular

| Muestra | U-251 | PC-3 | K-562 | HCT-15 | MCF-7 | SKLU-1 |
|----------------|--------------|-------------|--------------|---------------|--------------|---------------|
| L1 | NC | NC | 57.5 | NC | NC | 4.5 |
| L2 | NC | 6.8 | 66.8 | 40.2 | 31.7 | 21.4 |
| L3 | NC | 48.8 | 85.7 | 74.6 | 79.4 | 70.6 |
| L4 | NC | 8 | 64.2 | 62.2 | 54.7 | 61.2 |
| L5 | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| L6 | NC | 7.5 | 35.3 | NC | NC | 1.6 |
| L7 | 100 | 1.8 | NC | 20.6 | NC | 7.8 |
| C1 | NC | 24.6 | 30.3 | 5.6 | 42.54 | 7.4 |
| C2 | NC | 14.4 | NC | 6.2 | NC | 16.8 |
| C3 | NC | NC | 10.2 | 3.8 | NC | 4.2 |

REFERENCIAS.

- [1] Aminoshariae, A.; Khan, A., Acetaminophen Old Drug, New Issues, *Joe* **2015**, 1, 12-15.
- [2] Muhammad, A. M., Syed, T. H.; Sarfaraz, A. M.; Abdul, R. K. Simultaneous Quantification Of Ibuprofen And Paracetamol in Tablet Formulations Using Transmission Fourier Transform Infrared Spectroscopy, *Am. J. Anal. Chem*, **2012**, 3, 503-511.
- [3] Gilman, A. G.; Goodman, L. S.; Gilman, A. *The Pharmacological Basis Of Therapeutics*, Mcgraw Hill Publishing Co. 11^a. Ed., New York, **2005**, Cap. 26.
- [4] Mcevoy, G.K.; *Ahfs Drug Information*. American Society Of Health-System Pharmacists; Bethesda; Madrid. **2007**, 2182.
- [5] Reynolds, J.E.; *Dalethe M. Extra Pharmacopoeia*. In The Pharmaceutical Press; Prasad, A.B., Ed., **1982**, 28th Ed., 269.
- [6] Vial, T.; Bergeret A.; Delattre D.; Descotes, J. Side Effect Of Paracetamol. **1988**, *Lyon Pharm.*, 39,3,187-189.
- [7] Graham,G.; Day R.; Milligan M.; Current Concepts Of The Actions Of Paracetamol (Acetaminophen) And Nsaids. *Inflammopharmacology*. **1999**, 7, 255-264.
- [8] Graham, G.; Scott, K., Mechanisms Of Action Of Paracetamol And Related Analgesics. *Inflammopharmacology*. 2003;11:401–413.
- [9] Bonnefont J.; Courade J.; Alloui A.; Eschaliere A. Antinociceptive Mechanism Of Action Of Paracetamol, *Drugs* **2003**, 63, 2, 1-4.
- [10] Graham, G.; Scott, K. Mechanism Of Action Of Paracetamol. *Am J Ther*, **2005**,12, 46-55.
- [11] Ottani, A.; Leone, S.; Sandrini, M. The Analgesic Activity Of Paracetamol Is Prevented by the Blockade of Cannabinoid CB1 Receptors. *Eur J Pharmacol*, **2006**, 531, 280-281.
- [12] Hogestatt, E.; Jonsson, B. ; Ermund, A. Conversion of Acetaminophen to the Bioactive N-Acylphenolamine AM404 Via Fatty Acid Amide Hydrolase-Dependent Arachidonic Acid Conjugation in the Nervous System. *J Biol Chem*, **2005**, 280, 31405-31412.
- [13] Brian, J.; Anderson. Paracetamol (Acetaminophen): Mechanisms Of Action, *Pediatric Anesthesia* **2008**, 18, 915-921.
- [14] Piletta, P.; Porchet, H.; Dayer, P. Central Analgesic Effect Of Acetaminophen but not of Aspirin. *Clin Pharmacol Ther*, **1991**, 49, 350-354.
- [15] Carlsson, K.; Jurna, I. Central Analgesic Effect of Acetaminophen Manifested by Depression of Nociceptive Activity in Thalamic Neurones of the Rat. *Neurosci Lett*, **1987**, 77, 339-343.
- [16] Clissold, S. Acetaminophen And Phenacetin. *Drugs* **1986**, 32, 4, 46-59.
- [17] Guggenheimer, J.; Moore, P. The Therapeutic Applications of and Risks Associated with Acetaminophen Use: A Review and Update. *J Am Dent Assoc*, **2011**, 142, 38–44.

- [18] Wierkosz, T.; Jordan, L.; McBride, M.; MCGough, K.; Devlin, J.; Botting, R. Actions of Paracetamol on Cyclooxygenases in Tissue and Cell Homogenates of Mouse and Rabbit". *Med Sci Monit*, **2002**, 8, 12, 496-503.
- [19] Garry, G.; Graham, K.; Scott, F. Mechanism of Action of Paracetamol, *Am. J. Phytomed. Clin. Ther*, **2005**, 12, 46–55.
- [20] Moreno-Corral, R.; Höpfl H.; Machi-Lara, L. Synthesis, Structural Characterization and Metal Inclusion Properties of 18-, 20- And 22-Membered Oxaazacyclophanes and Oxaazacalix[4]Arene Analogues: Macrocyclic Amine and Schiff Base Receptors with variable NxOy Donor Sets, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 2148–2162.
- [21] Covarrubias-Gómez, A. El Dolor Agudo Perioperatorio y el Paracetamol: Una Visión Basada en la Evidencia, *Revista Mexicana De Anestesiología*, **2013**, 36,1, 47-55.
- [22] Ramón-Romero, F.; Farías, J.M. Dolor y Fiebre, *Revista Facultad de Medicina, UNAM*, 2014, 57, 4, 21-32
- [23] Chandrasekharan, N. V.; Dai H.; Lamar T.K. COX-3, Acyclooxygenase-1 Variant Inhibited by Acetaminophen and other Analgesic/Antipyretic Drugs: Cloning, Structure, And Expression, *PNAS*, 2002, 99, 21, 13926-13931.
- [24] Guyton, A.C.; Hall, J.E. *Tratado De Fisiología Médica*, 11 Edición, Elsevier, **2006**, 48, 598-613.
- [25] Herrera González, N. E.; Herrera García, Y. Inmunomodulación De Cox-2 en Cáncer de Mama, *Rev Esp Méd Quir*, **2012**, 17, 4, 308-312.
- [26] Davies, N.M.; Good, R.L.; Kathryn, A.; Yáñez, J.A. Cyclooxygenase-3: Axiom, Dogma, Anomaly, Enigma or Splice Error. *J Pharm Pharmaceut Sci*, **2004**, 7, 2, 217-226.
- [27] Graham, G.; Robins, S.A.; Bryant, K. Inhibition of Prostaglandin Synthesis in Intact Cells by Paracetamol (Acetaminophen). *Inflammopharmacology*. **2001**, 9, 131-142.
- [28] Warner, Td.; Mitchell, J. Cyclooxygenase-3 (Cox-3): Filling in the Gaps Toward A Cox Continuum, *Proc Natl Acad Sci*, **2002**, 99, 13371-13373.
- [29] Vane, J. Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin like Drugs. *Nat New Biol.*, **1971**, 231, 232-235.
- [30] Teisman, P.; Ferger, B. Inhibition of the Cyclooxygenase Isoenzymes Cox-1 and Cox-2 Provide Neuroprotection in the Mptp-Mouse Model OGF Parkinson's Disease. *Synapse*, **2001**, 39, 167-174.
- [31] Flower, R.; Vane, J. Inhibition of Prostaglandin Synthetase in Brain Explains the Antipyretic Activity of Paracetamol (4-Acetamidophenol), *Nature*, **1972**, 240, 410-411.
- [32] Chiesa, A. L.; Petersen, C. B.: *El Abc De Las Prostaglandinas*, Toray S.A. Ed, Barcelona, **1983**, 148-159, 168-178.
- [33] Narumiya, S.; Sugimoto, U.F. Prostanoid Receptors Structures, Properties, and Funtions. *Physiol Rev* **1999**, 79, 1193-1226.
- [34] Li, L.; Prabhakaran, K.; Shou, Y.; Borowitz, J.; Isom, G. Oxidative Stress and Cyclooxygenase-2 Induction Mediate Cyanide-Induced Apoptosis of Cortical Cells. *Toxicol Appl Pharmacol*, **2002**, 185, 55-63

- [35] Hla, T.; Neilson, K. Human Cyclooxygenase-2 Cdna, *Proc Natl Acad Sci Usa*, **1992**, 89, 7384-7388.
- [36] Roth G.; Stanford, N.; Mejerus, P.; Acetylation of Prostaglandin Synthase by Aspirin. *Proc Natl Acad Sci Usa*, **1975**, 72, 3073-3076.
- [37] Martinez Canabal A.; Selva Rivas, A. *Funciones De Las Prostaglandinas en el Sistema Nervioso Cental*, Revista Facultad de Med, UNAM [En Línea], **2011**, www.ejournal.unam.mx/rfm/no48-5/RFM48509.pdf, (consultada: mayo 12, 2015).
- [38] Morita, I. Distinct Functions of COX-1 and COX-2. Prostaglandins other Lipid Mediat. *US Nat. Lib. of Med.*, **2002**, 68-69; 165-175.
- [39] Boutaud, O.; Aronoff, D.; Richardson, J.; Et Al. Determinants of the Cellular Specificity of Acetaminophen as an Inhibitor of Prostaglandin H(2) Synthases. *Proc Natl Acad Sci USA*. **2002**, 99, 7130-7135.
- [40] Boyce, E.; Takiya, L. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Factors Guiding Formulary Selection*, **2000**, 35, 142-168.
- [41] Goldenberg, M.M. Celecoxib, a Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor for the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *Clin Ther.* **1999**, 21, 9,1497-1513.
- [42] Katzung, G. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, Nonopioid Analgesics, & Drugs Used In Gout *Basic & Clinical Pharmacology*. McGraw-Hill. 9th Ed. **2007**, 36, 458-478.
- [43] Coley, W. Treatment of Inoperable Malignant Tumors with Toxins of Erysipelas and the Bacillus Prodigiosus. *Trans Am Surg Assoc.* **2001**, 12, 183-212.
- [44] Van Den B. Prevalence of Pain in Patients with Cancer: A Systematic Review of the Past 40 Years. *Annals Of Oncology*, **2007**, 18, 1437-1449.
- [45] Foley, K. *Pain Control for People with Cancer and Aids*. In Jamison, Dt. Eds. Disease Control Priorities in Developing Countries, 2nd Ed. New York, The World Bank And Oxford University Press, **2006**, 981-993.
- [46] Osorio Yañez, R. N.; Morales D. Síntesis y Caracterización de Compuestos Tipo Pinza Pd(II)-SCS Derivados de Mercaptanos. Evaluación Catalítica en Reacciones de Acoplamiento C-C. Tesis de Licenciatura, Instituto de Química, UNAM, **2013**.
- [47] Samy, M.; Reham, Z.; Moamen, S. Preparation, Spectroscopic, Thermal, Antihepatotoxicity, Hematological Parameters and Liver Antioxidant Capacity Characterizations of Cd(II), Hg(II), And Pb(II). Mononuclear Complexes of Paracetamol Antiinflammatory Drug. *Spectrochimica Acta Part A*, **2014**, 131, 534-544.
- [48] Arun, P. Stability Constants of Binary and Ternary Complexes of Ibuprofen and Paracetamol, *Razayan J Chem*, **2013**, 6, 3, 168-171.
- [49] Refat, M.S. Spectroscopic And Thermal Degradation Behavior Of Mg(II), Ca(II), Ba(II) and Sr(II) Complexes with Paracetamol Drug. *Arabian J. Chem.*, **2013**, 6, 43-54.

- [50] Aderoju, A.; Oluwatoosin, B.A. Synthesis, Characterization and Antibacterial Properties of some Heteroleptic Metal(II) Complexes of Paracetamol and Vanillin, *Asian J Pharm Clin Res*, **2014**, 7, 3, 145-149.
- [51] Muhammad, R.A.; Sultan M. Z. The Study of in Vitro and in Vivo Effects of Concurrent Administration of Paracetamol and Zinc on the Antibacterial Activity of Ciprofloxacin. *J. Pharm. Sci.* **2011**, 10, 2, 137-142.
- [52] Ahsan, M. R.; Sultan M. Z.; Amjad, F. M. Complexation of Ciprofloxacin with Paracetamol and Zinc in Aqueous Medium, *J. Sci. Res.* **2012**, 4, 3, 701-08.
- [53] Moamen, S. R.; Sabry, A.; Mostafa, A. Ligational, Spectroscopic (Infrared and Electronic) and Thermal Studies on the Mn(II), Co(II), Fe(II) And Cu(II) Complexes with Analgesic Drugs, *Can. Chem. Trans.*, 2014, 2, 1, 24-35.
- [54] Anwar, S.; Shahawy, A.M. Ahmed, M.; Nager K. Some Calculations And Structural Spectroscopic Studies of Paracetamol Complexes, *Spectroscopy Letters*, **2006**, 39, 163–179.
- [55]. Chandrathilaka, A.M.D.S.M; Ileperuma, O.A. Spectrophotometric and PH-Metric Studies on Pb(II), Cd(II), Al(III) and Cu(II) Complexes of Paracetamol and Ascorbic Acid., *Sri Lanka Natn. Sci. Found.* **2013**, 41, 4, 337-344.
- [56] Sheng-Fu W.; Fen X. Carbon-Coated Nickel Magnetic Nanoparticles Modified Electrodes as a Sensor for Determination of Acetaminophen, *Sens. Actuators B*, **2007**, 123, 1, 495-500.
- [57] Patel, J.; Cockerill, F.R., Alder, Jeff. Performance Standards For Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement, , *Clinical And Laboratory Standards Institute*, **2014**, 34, 1.
- [58] Taroco, R.; Seija, V.; Vignoli, R. *Temas de Bacteriología y Virología Médica. Métodos de Estudio de la Sensibilidad Antibiótica*, Fefmur, 2^a ed, Universidad de la República, Uruguay, **2006**, 36, 663-671.
- [59] La Rosa A.; Vigo López, F. Evaluación de la Actividad Antioxidante del Pisco Peruano mediante Voltametría Cíclica, *Rev. Soc. Quím. Perú.* **2011**, 70, 2, 127-134.
- [60] Flores Malta, D.A.; Sandoval Cortés, J. Uso de Técnicas Electroquímicas para Evaluar el Poder Antioxidante en Alimentos. Tesis de Licenciatura, UAA, **2010**.
- [61] Arriaga Pérez, W.E. Evaluación del Potencial Antioxidante de Extractos de Especies de Bursera, Matricaria y Cymbopogon mediante Técnicas Electroquímicas. Tesis de Licenciatura, UAQ, **2011**.
- [62] Champy, R.; Mitrovic, D.; Collin, P, Lomri, A. Reactive Oxygen Species and Superoxide Dismutases: Role in Joint Diseases. *Joint Bone Spine* **2007**, 74, 4, 324-329.
- [63] World Health Organization (WHO). *World Health Statistics 2015*. Cause Specific Mortality and Morbidity, Luxembourg, **2015**, 8, 55-76.
- [64] Wenner, M. Antioxidants May Make Cancer Worse, New animal studies explain why Supposedly Healthy Supplements like Betacarotene Could Exacerbate a Dead Disease [En Linea], **2015**, *Sci. Am.* <http://www.scientificamerican.com/article/antioxidants-may-make-cancer-worse>. (Consultada: junio 15, 2015.)

- [65] Moreno, R. I.; Morales, D. Síntesis y Caracterización de Compuestos de Zn(II) del Tipo $[Zn(Bpy)(SAr_F)_2]$ ($SAr_F = SC_6F_4-4-H, SC_6F_5$). Su Uso como Catalizadores en la Reacción Domino Knoevenagel/Michael De Aldehídos Aromáticos con Dimedona, Tesis de Licenciatura, Instituto de Química, UNAM, **2013**.
- [66] Andsrinivasan, P.M. Pyridine- And Imidazoledicarboxylates of Zinc: Hydrothermal Synthesis, Structure, and Properties. *Appl. Solid State Sci.* **2005**, 11, 3, 2156-2163.
- [67] Skoog, D. A. *Principios de Análisis Instrumental*. 5ª Ed., McGraw Hill, **2001**. 322-340, 481-534, 435-463, 537-560, 691-725.
- [68] Morrison, R.T. *Química Orgánica*, 5ª Ed., Pearson Education, **1990**. 690-692.
- [69] Osorio Yáñez, R.N.; Morales, D. Síntesis Y Caracterización de Ligantes Derivados de 2-Clorometilbencimidazol y Tioles Clorados. Estudio de su Actividad Biológica y de Reactividad Frente Ru(II). Tesis de Maestría, Instituto de Química, UNAM, **2015**.
- [70] Herrera A.M. Nickel(II) and Copper(II) Complexes with Pyridine-Containing Macrocycles Bearing an Aminopropyl. Synthesis, Characterization, and Modifications of The Pendant Amino Group, *Dalton Trans.*, **2003**, 10, 5, 846–856.
- [71] Brand-Williams, W.; Cuvelier, M.E.; Berset, C. Use of Free Radical Method to Evaluate Antioxidant Activity. *LWT*, **1995**, 28, 25-30.
- [72] A. L. Spek, *Acta Cryst.* **2009**, **D65**, 148-155.
- [73] Mercury, Crystal Structure Visualization Version Mercury 2.3 <http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/mercury/>].
- [74] *DIAMOND*, Visual Crystal Structure Information System, Version 3.1c, CRYSTAL IMPACT, Bonn, Germany 2006. Brandenburg, K. (2006). *DIAMOND*. Crystal Impact GbR, Bonn, Germany.