



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN ELECTROQUÍMICA DE COMPUESTOS DE
COORDINACIÓN CON METALES DE LA PRIMERA SERIE DE TRANSICIÓN
CON LIGANTES POLIAMÍNICOS (N4 Y N6)**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. ARTURO VERDUZCO RAMÍREZ

Dr. RAFAEL MORENO ESPARZA

FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

México, Ciudad de México. Mayo de 2018



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.

Este trabajo se presentó en los siguientes congresos

- 52° Congreso Mexicano de Química y 36° Congreso Nacional de Educación Química celebrado en Puerto Vallarta, Jalisco, México del 26 al 29 de septiembre de 2017 con el título de “Síntesis de Compuestos de Coordinación con Ligantes Poliamínicos con Propiedades Redox” en modalidad de Presentación Oral.
- 51° Congreso Mexicano de Química y 36° Congreso Nacional de Educación Química celebrado en Pachuca de Soto, Hidalgo, México del 28 de septiembre al 1 de octubre de 2016 con el título de “Síntesis de Compuestos de Coordinación usando Metales Esenciales con Ligantes Poliamínicos con Actividad Biológica” en modalidad de Cartel.
- V Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry LABIC, celebrado en Santiago de Querétaro, Querétaro, México del 18 al 22 de octubre de 2016 en modalidad de Cartel.

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Química por la formación académica y profesional que me han brindado.

Al Dr. Rafael Moreno Esparza por el apoyo brindando durante la elaboración de este manuscrito y del trabajo experimental.

A los proyectos PAPIIT IG 200616 y PAIP 500-9047 por el financiamiento otorgado para la realización de este proyecto.

Al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas de la UNAM y al CONACyT por el otorgamiento de la beca nacional para estudios de maestría con número de becario 599190 y número de CVU 572977.

A los sinodales los doctores Hugo Torrens Miquel, Ignacio González Martínez, Martha Sosa Torres, Liliana Quintanar Vera y Luis Fernando Olguín Contreras por sus revisión y valiosas contribuciones a la escritura de este manuscrito.

Al Dr. Luis Fernando Olguin Contreras por permitirme hacer uso de su laboratorio para llevar a cabo las pruebas biológicas en *E. coli*.

A la Dra. Norah Barba por permitirme hacer uso del equipo de balanza magnética.

A mis papás (Fidel Verduzco Calderón y María Teresa Ramírez Suárez) por el apoyo durante toda mi estancia en la maestría.

A mi hermano Alberto Verduzco Ramírez por su apoyo durante toda la maestría y que estando lejos cuento con su apoyo.

Índice

	Capítulo	Página
1.	Resumen.	1
2.	Introducción.	3
2.1	<i>Escherichia coli</i> .	4
2.2	Química Bioinorgánica.	4
2.2.1	Química Bioinorgánica e inorgánica médica.	5
2.2.1.1	Elementos tóxicos.	5
2.2.1.2	Elementos terapéuticos.	6
2.2.1.3	Elementos esenciales.	6
2.3	Metalofármacos.	7
2.4	Ligantes redox activos.	8
3.	Antecedentes.	11
3.1	Ligantes poliamínicos.	13
3.1.1	Compuestos poliamínicos derivados de la 1,10-fenantrolina.	13
3.2	Aspectos importantes en el diseño de metalofármacos con ligantes diimínicos o poliamínicos con actividad biológica.	14
4.	Justificación.	18
5.	Hipótesis.	19
6.	Objetivo General.	20
6.1	Objetivos Particulares.	20
7.	Resultados y Discusión.	21
7.1	Ligantes 2,9-di(2'-azabutanil)-4,7-difenil-1,10-fenantrolina (Φ_2N4)	21
2,9-di(2',5'-diazahexanil)-4,7-difenil-1,10-fenantrolina (Φ_2N6).		
Espectroscopia de IR.		21
Análisis elemental.		22
Espectroscopia de absorción electrónica en la región de UV-Visible.		23
Resonancia Magnética Nuclear.		25
Φ_2N4 .		25
1H -RMN.		25
^{13}C -RMN.		28
HSQC.		30
Φ_2N6 .		32
1H -RMN.		32
^{13}C -RMN.		34
HSQC.		37
Electroquímica.		39
7.2	Resultados y discusión de resultados de los compuestos de coordinación con los ligantes.	41
Análisis elemental.		41
Espectroscopia de IR.		42
Conductividad.		45
Susceptibilidad magnética.		46
Espectroscopia de absorción electrónica en la región de UV-Visible.		48
Compuestos de coordinación de Zn (II).		49
Compuestos de coordinación de Cu (II).		50

Compuestos de coordinación de Ni (II).	51
Compuestos de coordinación de Co (II).	52
Compuestos de coordinación de Fe (II).	53
Compuestos de coordinación de Mn (II).	55
Resonancia Paramagnética Electrónica.	58
RPE de los compuestos de coordinación de Cu (II).	58
RPE de los compuestos de coordinación de Fe (II).	59
RPE de los compuestos de coordinación de Mn (II).	60
Electroquímica.	61
Compuestos de coordinación de Zn (II).	61
Compuestos de coordinación de Cu (II).	62
Compuestos de coordinación de Ni (II).	63
Compuestos de coordinación de Co (II).	64
Compuestos de coordinación de Fe (II).	66
Compuestos de coordinación de Mn (II).	67
Pruebas biológicas en <i>Escherichia coli</i> .	68
8. Conclusiones.	71
9. Procedimiento Experimental.	73
9.1 Reactivos.	73
9.2 Caracterización.	73
9.3 Voltamperometría cíclica.	74
9.4 Pruebas biológicas en <i>Escherichia coli</i> .	76
9.4.1 Preparación de medio LB (líquido y sólido) en incubación de las bacterias.	76
9.4.2 Medidas.	76
9.5 Síntesis.	77
9.5.1 Síntesis de la 2,9-diformil-7,5-difenil-1,10-fenantrolina.	77
9.5.2 Síntesis de 2,9-bis(2',5'-diazahexanil)-4,7-difenil-1,10-fenantrolina (Φ_2N6) y 2,9-bis(2'-diazabutanil)-4,7-difenil-1,10-fenantrolina (Φ_2N4).	79
9.5.3 Síntesis de los compuestos de coordinación.	80
10. Referencias.	82
11. Anexos.	86
11.1 Anexo I: Espectroscopia de IR.	86
11.2 Anexo II: Reflectancia Difusa.	94

1. Resumen

En este trabajo se presenta la síntesis de dos compuestos derivados de la 1,10-fenantrolina. El 2,9-bis(2',5'-diazahexnil)-4,7-difenil-1,10-fenantrolina (Φ_2N6) y el 2,9-bis(2'-hazabutanil)-4,7-difenil-1,10-fenantrolina (Φ_2N4) (Figura 1). Estas moléculas fueron utilizadas como ligantes para la síntesis de una serie de compuestos de coordinación con metales de la primera serie de transición, tales como manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre y zinc, todos en estado de oxidación 2+

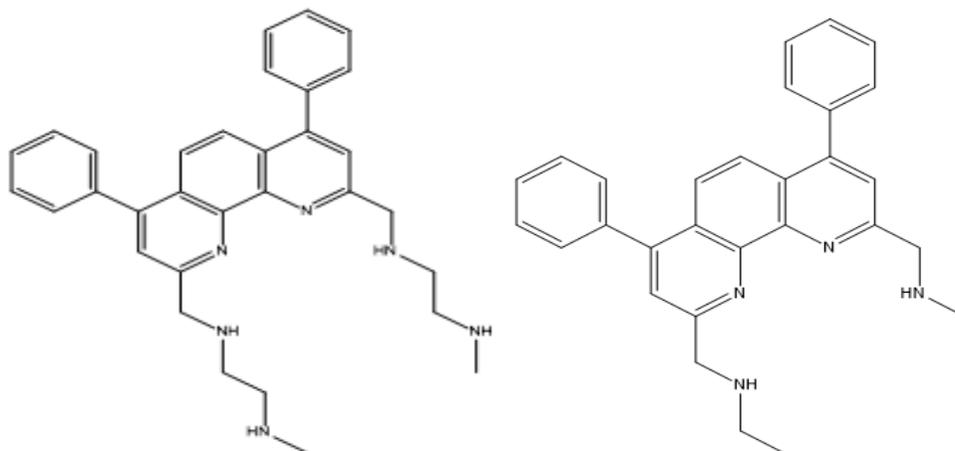


Figura 1: Izquierda 2,9-bis(2',5'-diazahexnil)-4,7-difenil-1,10-fenantrolina (Φ_2N6) y derecha 2,9-bis(2'-hazabutanil)-4,7-difenil-1,10-fenantrolina (Φ_2N4)

Así mismo, se presenta la caracterización de todos los compuestos sintetizados mediante el uso de diferentes técnicas espectroscópicas y analíticas. Con ayuda de estas técnicas se pudo proponer que la estructura de los compuestos de coordinación, adoptan una geometría octaédrica y en los compuestos de cobre se observa una distorsión de Jahn Teller.

Se realizó el estudio voltamperométrico de los compuestos y se observó que el ligante Φ_2N6 es activa redox. Se realizaron estudios de voltamperometría cíclica de los compuestos de coordinación, sin embargo no se obtuvo mucha información de esta técnica por falta de experimentos. Se probaron los compuestos como primera aproximación contra *E coli* cepa BL21, pero presentaron un valor de CI_{50} mayor al de los compuestos de coordinación con el ligante 2,9-diformil-4,7-difenil-1,10-fenantrolina. Los compuestos que presentaron una mayor actividad fueron los que contenían zinc. Se trató de realizar una correlación entre esta actividad y el potencial redox del ligante en los compuestos de coordinación; sin embargo no

se encontró ninguna relación sugiriendo que la determinación de los potenciales redox no es adecuada, o que esta actividad no depende de los procesos redox de la molécula.

Es necesario continuar con la investigación de estos compuestos, y probarlos en líneas tumorales así como en amibas, pues sus análogos presentaron tener actividad en dichas células. A su vez, es importante probar estos compuestos en células sanas, para determinar si son selectivas o no.

2. Introducción

En los años recientes, la población mundial ha enfrentado un grave problema en cuestión de salud pública debido a que las bacterias han creado resistencia a antibióticos conocidos, dando lugar a nuevas cepas bacterianas. Esta resistencia se ha desarrollado debido principalmente a mutaciones genéticas ocasionadas por el uso inadecuado de los antibióticos. Aunado a esto, muchas industrias farmacéuticas han perdido el interés en el desarrollo de nuevos antibióticos, debido a la alta inversión canalizada hacia la investigación, pues ésta no compensa las ventas en el mercado.¹⁻³

De acuerdo a la OMS, varias de las principales causas de muerte prematuras en hombres y mujeres a nivel mundial, son causadas por enfermedades generadas por bacterias, tales como el paludismo, tuberculosis, diarreas, entre otras.⁴

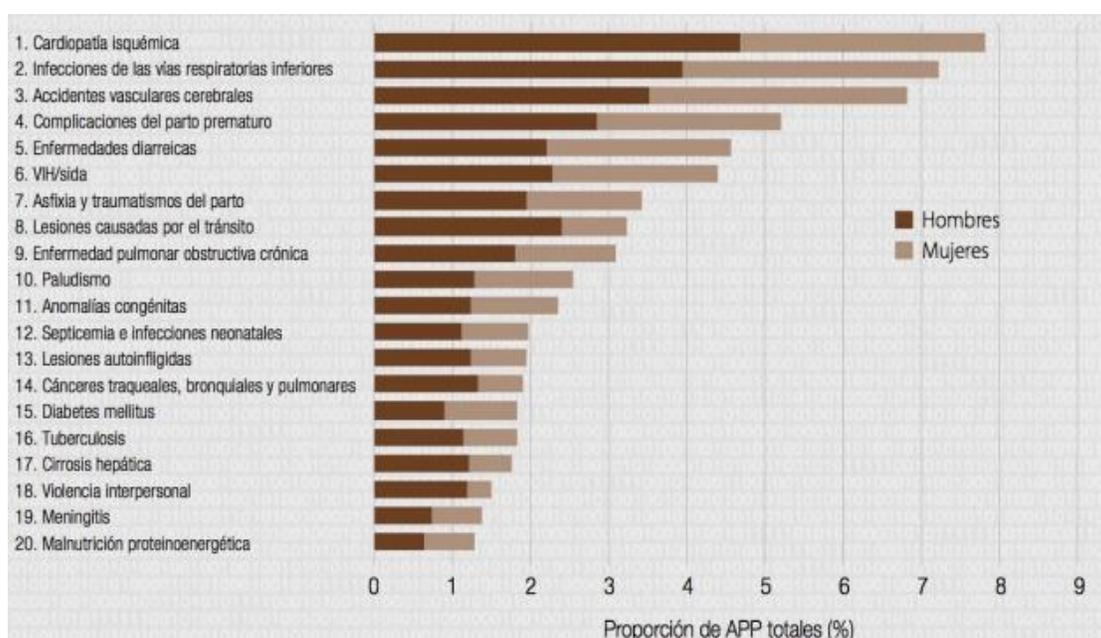


Figura 2.1: Principales causas de muerte prematura en hombres y mujeres en el 2012 de acuerdo a la OMS.⁴

A nivel mundial, la segunda causa de muerte en niños menores de 5 años, es provocada por enfermedades diarreicas. Uno de los principales motivos de este síntoma es la *Escherichia coli*.⁵ Por esto es importante seguir con la investigación de compuestos con actividad bactericida

2.1 *Escherichia coli*.

Esta bacteria pertenece a la familia de las enterobacterias y es un bacilo Gram (-). Se aloja principalmente en el intestino distal (parte final del colon) de los organismos que poseen sangre caliente.⁶

Existen muchas cepas de *E. coli*; sin embargo una de especial interés es aquella que llega a producir la toxina Shiga (ETEC Enterotoxigenic *Escherichia coli* por sus siglas en inglés). Esta bacteria es la causante de enfermedades diarreicas que atacan a niños de países en vías de desarrollo. La transmisión de estas bacterias en humanos, se debe a la pobre higiene que se tiene al cocinar o alimentarse. Los principales síntomas que se generan cuando esta bacteria ha infectado a un humano son calambres abdominales, en algunos casos fiebre, vómito y diarrea que, en caso de no ser controlada, puede llevar a diarrea sanguinolenta.⁷

Debido a que en varias ocasiones existe un mal diagnóstico de la enfermedad, se medican antibióticos que no son los necesarios para erradicar de manera completa a la bacteria, y esto genera una resistencia hacia los medicamentos. Por este motivo es necesario controlar la venta de medicamentos y el abuso en el consumo de antibióticos. A su vez, es de principal importancia la generación de nuevos medicamentos con diferentes estructuras a los antibióticos ya conocidos.^{8, 9} Una de las alternativas para el control de las bacterias resistentes, es la de probar con compuestos de coordinación como antibióticos.

2.2 Química Bioinorgánica

A la rama de la química que se encarga del estudio de los metales en el organismo se le conoce como química bioinorgánica; dentro de esta disciplina se ha estudiado los metales en medicina y de allí la síntesis y desarrollo de metalofármacos

Esta rama es definida como “la ciencia que trata del estudio de la reactividad química de los elementos y compuestos inorgánicos en los sistemas vivos”.¹⁰ Se ha visto que los iones metálicos juegan un papel importante en diferentes procesos biológicos, así como el ambiente de coordinación que llegan a adoptar los metales en las proteínas y enzimas. Así mismo, busca poder utilizar a los metales con fines terapéuticos, y también la síntesis de metalofármacos, rama llamada química bioinorgánica médica o química bioinorgánica medicinal.^{11, 12}

2.2.1 Química bioinorgánica e inorgánica médica

En este campo de la medicina, existen una gran cantidad de ejemplos de compuestos que son diferentes a los elementos clásicos de la vida (C, H, O, N, P, S). Estos compuestos inorgánicos se han utilizado de manera efectiva en el tratamiento y diagnóstico de enfermedades. Sin embargo, todos estos compuestos pueden llegar a ser tóxicos, dependiendo de la dosis con la cual se suministren. No obstante, en concentraciones bajas pueden llegar a ser benéficos para la salud e incluso, pueden llegar a ser utilizados como terapéuticos.

En la figura 2.2 se muestra el diagrama de Bertrand¹³ que representa la dosis contra efecto fisiológico de los elementos en el organismo.



Figura 2.2: Diagrama de Bertrand¹³

Como se observa en la figura 2.2, existen tres tipos de compuestos. Los terapéuticos, los esenciales y por último los tóxicos.

2.2.1.1 Elementos tóxicos

Son denominados así puesto que pueden alterar seriamente el metabolismo de los organismos, generando intoxicación crónica o aguda. La química bioinorgánica medicinal también se ha encargado de estudiar el posible mecanismo por el cual este tipo de elementos afectan al organismo y, con base a esto, desarrollar posibles antídotos. Como también se observa en la figura 2.2, cualquier dosis de este tipo de elementos provoca un efecto fisiológico negativo.

2.2.1.2 Elementos terapéuticos

Son denominados de esta manera aquellos elementos que presentan actividad en el tratamiento de ciertas enfermedades o funcionan para el diagnóstico de las mismas. Evidentemente, el exceso de este tipo de elementos puede llegar a presentar un efecto fisiológico negativo en concentraciones altas.

2.2.1.3 Elementos esenciales

Son aquellos que resultan indispensables para que se lleve a cabo un funcionamiento correcto en el metabolismo de los organismos. Como se observa en la figura 2.2, cuando no existen en el organismo, hay un efecto fisiológico negativo, así como cuando están en exceso. En la figura 2.3 se muestra una tabla periódica que indica elementos que son considerados como esenciales



Figura 2.3: Tabla periódica de los elementos esenciales

Como se observa en la figura 2.3, existen dos tipos de elementos esenciales, los cuáles son los mayoritarios y los traza. Al mismo tiempo se observa que los elementos a nivel traza, en su mayoría son metales de la primera serie de transición.

Cabe mencionar que cuando se tienen en exceso los tres tipos de elementos, empiezan a dañar al organismo, pues citando a Paracelso: “Todas las cosas son veneno y sin ellas no hay veneno, solo la dosis hace que algo sea o no veneno”.¹⁴

Los elementos esenciales traza pueden también utilizarse como elementos terapéuticos. Ejemplo de ello son la plata y el cobre, que desde tiempos inmemoriales han sido ampliamente utilizados como desinfectantes de agua y como agentes para conservar la comida.¹⁵ Teniendo en cuenta esto, utilizar este tipo de elementos es vital para continuar con la investigación de compuestos para el tratamiento de bacterias resistentes o emergentes, dando lugar a la síntesis y desarrollo de metalofármacos.

2.3 Metalofármacos

El diseño, síntesis y evaluación de este tipo de compuestos ha ido creciendo durante las últimas décadas. Se ha visto que estos compuestos son efectivos contra varias clases de cáncer, bacterias y parásitos.¹⁶⁻¹⁸ Es necesario hacer un especial énfasis en la caracterización exhaustiva de los nuevos compuestos, pues es de vital importancia saber qué es lo que se está evaluando. Es deseable que el compuesto a probar tenga una alta selectividad al tejido dañado o se tenga ya bien definido un blanco molecular para de esta manera evitar que sea dañino al organismo y únicamente ataque a la enfermedad o patógeno, buscando así un equilibrio entre toxicidad y actividad.

Dado que los metales pueden adoptar una gran variedad de geometrías, dependiendo de los ligantes a los que se coordinen, pueden interactuar de una manera específica con diferentes tipos de biomoléculas tales como ácidos nucleicos o incluso proteínas. Se ha visto que los ligantes que contienen anillos aromáticos, tales como la bipyridina y la fenantrolina, pueden interactuar con el ADN intercalándose en la doble hélice.¹⁹ A su vez, los metales son capaces de tener un comportamiento redox, en el cual pueden reducirse u oxidarse, generando otro tipo de mecanismo por el cual pueden actuar contra ciertas enfermedades, tales como el cáncer.^{19, 20}

También se ha visto que diferentes moléculas orgánicas tienen propiedades redox. Uno de los tipos de ligantes que se ha visto que tienen esta clase de comportamiento son los mencionados previamente (fenantrolina y bipyridina). El principal proceso redox de este tipo de ligantes es la reducción de uno de los anillos aromáticos dando lugar a una especie reducida o incluso dos ($L \rightarrow L^{\cdot-}$, $L^{\cdot-} \rightarrow L^{2-}$), el cual el valor de potencial se pudo correlacionar con el valor de CI_{50} en *E. coli*.²¹ Al combinar este tipo de ligantes que tienen actividad redox,

con metales, hace que se tenga un compuesto que posea dos centros capaces de oxidarse o reducirse, generando de esta manera una mayor actividad biológica. A este tipo de ligante, que tienen procesos redox en los compuestos de coordinación, se les conoce como ligantes “no inocentes”.²²

2. 4 Ligantes redox activos.

Este tipo de ligantes han sido conocidos desde el año 1960, cuando compuestos eneditioles fueron sintetizados por primera vez.²³ Sin embargo fue hasta 1966 que el término de ligante “no inocente” o culpable fue introducido por el químico Jørgensen^{22, 24}. De acuerdo a la definición, un ligante es considerado como inocente si es posible determinar el estado de oxidación sin equivocación del átomo central en el compuesto de coordinación.²⁴ Sin embargo actualmente el comportamiento de un ligante “inocente” o “no inocente” se entiende como el comportamiento redox del ligante únicamente en el compuesto de coordinación.²⁵

Existen varios tipos de ligantes que se pueden considerar como “no inocentes”. Tal es el caso del ligante 2,9-bis(2',5'-diazahexanil)-1,10-fenantrolina (N6) que al estar formando compuestos de coordinación, presenta actividad redox medida por voltamperometría cíclica, el cual se le asocia a la reducción en el anillo aromático (figura 2.4).¹⁹ Cabe mencionar que en el caso de todos los compuestos de coordinación usando el ligante N6¹⁹ presentaron dos procesos redox, los cuales fueron asociados al ligante y el otro al metal, y que en presencia del metal, se veían modificados los valores de potencial de media onda del ligante.

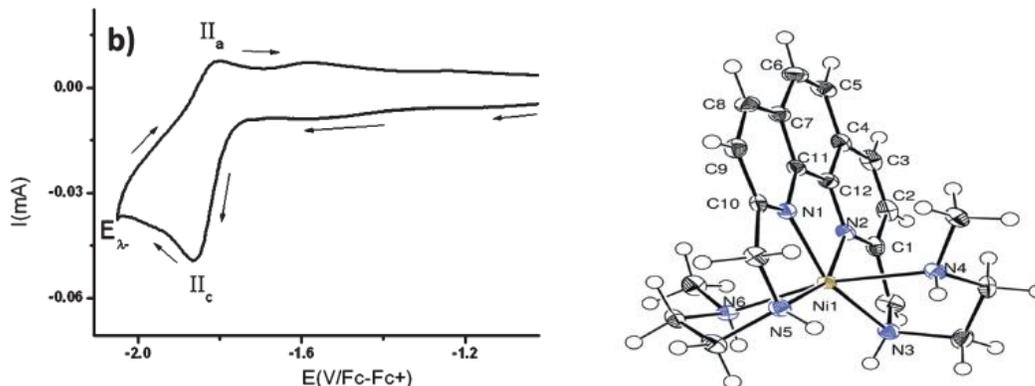


Figura 2.4: Voltamperometría cíclica del compuesto de coordinación $[Ni(N6)]^{2+}$ (derecha) en acetonitrilo con 0.1 M de TBABF₄ barrido en dirección negativa. Velocidad de barrido 0.1 V s⁻¹. Electrodo de trabajo fue carbón vítreo. Sección del voltamperograma donde se muestra la reducción/oxidación del ligante en el compuesto de coordinación.¹⁹

A su vez, otro ligante similar al mencionado previamente mostró dos comportamientos redox que fueron asociados al anillo aromático, generando en la segunda reducción una fenantrolina con dos cargas negativas del ligante (figura 2.5). Este fue el 2,9-bis(2'-azabutanil)-1,10-fenantrolina (N4).²⁶ En el trabajo no se hizo ninguna propuesta de estructura. Con los compuestos de coordinación del ligante N4 una vez que se coordinaba el metal, también se veía modificado el potencial de media onda del ligante con respecto al ligante libre.

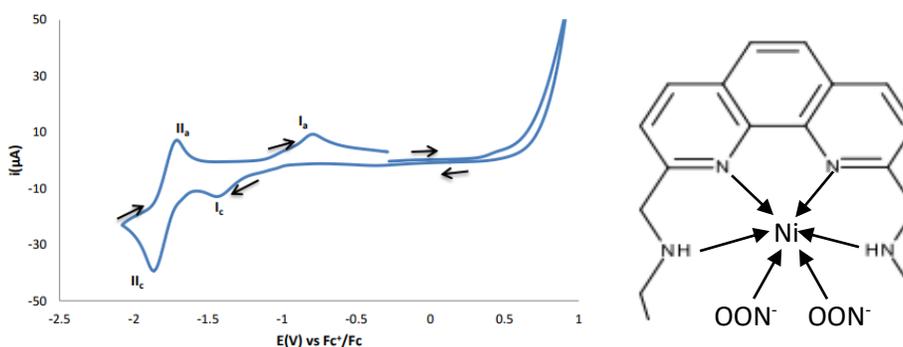


Figura 2.4: Voltamperometría cíclica del compuesto de coordinación $[Ni(N4)]^{2+}$ (derecha) en DMSO con 0.1 M de TBAPF₄ barrido en dirección negativa. Velocidad de barrido 0.1 V s⁻¹. Electrodo de trabajo fue carbón vítreo.²⁶

Este tipo de ligantes con sus respectivos compuestos de coordinación, fueron probados en amibas y líneas tumorales, dando como resultado un efecto positivo en la inhibición de la proliferación de éstas. Como se ha reportado en otros trabajos, cuando los compuestos tienen

actividad en líneas tumorales, también tienen actividad bactericida.²⁷ También se observó que una vez que se llevaba a cabo la coordinación del metal, el valor del potencial de media onda del ligante variaba.

En este trabajo se realizó la síntesis y caracterización electroquímica de compuestos de coordinación con metales esenciales (Mn, Fe, Co, Ni, Cu y Zn todos en estado de oxidación 2+) y ligantes activos redox derivados del N4 y N6, este tipo de ligantes son considerados como moléculas orgánicas poliamínicas. A su vez, se evaluó la actividad biológica de todos los compuestos sintetizados en *Escherichia coli*.

3. Antecedentes

El primer compuesto inorgánico que presentó actividad biológica inhibiendo la proliferación de la *Escherichia coli* fue el *cis*-platino en 1965.²⁸ Sin embargo se ha demostrado que este compuesto puede llegar a ser tóxico, carcinógeno y llegar a producir otro tipo de daños al organismo, como disfunción renal, alergias, sordera, cambios degenerativos entre otros.^{29, 30} Actualmente este compuesto no es utilizado para el tratamiento de la *E. coli*, sin embargo fue un precursor para abrir el campo de investigación de los compuestos inorgánicos en el tratamiento de este tipo de bacterias.³¹

A lo largo de los años, se han desarrollado muchos compuestos de coordinación con metales de la primera serie de transición para el tratamiento de esta bacteria. Uno de los compuestos de coordinación que han presentado una mayor actividad biológica en el tratamiento de la *E. coli*, es con el ligante 7-cloro-4-(*o*-hidroxibencilidenedihidrazona)quinolina (figura 3.1).³²

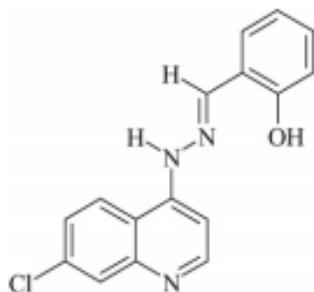


Figura 3.1: 7-cloro-4-(*o*-hidroxibencilidenedihidrazona)quinolina

Se demostró que los compuestos de coordinación de hierro, cobalto y níquel con este ligante presentaron actividad biológica contra la bacteria inhibiendo la proliferación celular. Aunque el ligante por si mismo presentó actividad biológica. Esto indica que no necesariamente la presencia de metales, es la que hace activos a los compuestos de coordinación.

Otro tipo de compuestos de coordinación que presentaron actividad bactericida fueron los compuestos de coordinación del ligante 2,9-diformil-4,7-difenil-1,10-fenantrolina (figura 3.2).²⁷

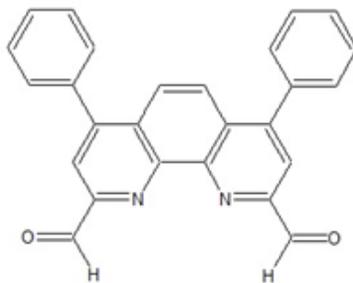


Figura 3.2: 2,9-diformil-4,7-difenil-1,10-fenantrolina

Este tipo de ligante con sus respectivos compuestos de coordinación presentó actividad bactericida. En este caso, el ligante también presentó actividad biológica, pero al tener coordinados los metales, esta actividad se vio incrementada. En este trabajo, se correlacionó la actividad con el potencial redox del ligante. Este compuesto presentó dos procesos redox los cuáles fueron asociados a la reducción de cada uno de los carbonilos ($R-COH + e^- \rightarrow R-COH^-$). Al haberse coordinado los metales, el potencial de los procesos redox se desplaza hacia valores menos negativos. A su vez los compuestos de coordinación presentaron actividad contra la línea tumoral CPH-212 y *E. coli* y el potencial de media onda del ligante se correlacionó con el valor de CI_{50} (Figura 3.3) y además fueron más activos que el *cis*-platino.²⁷ Entre estos dos tipos de células existen muchas similitudes ya que ambas células viven y se duplican dentro de un organismo huésped, así mismo tienen una reproducción descontrolada y son susceptibles al estrés oxidativo que puede ser generado por metales o los mismos ligantes “no inocentes”.^{19, 27, 33}

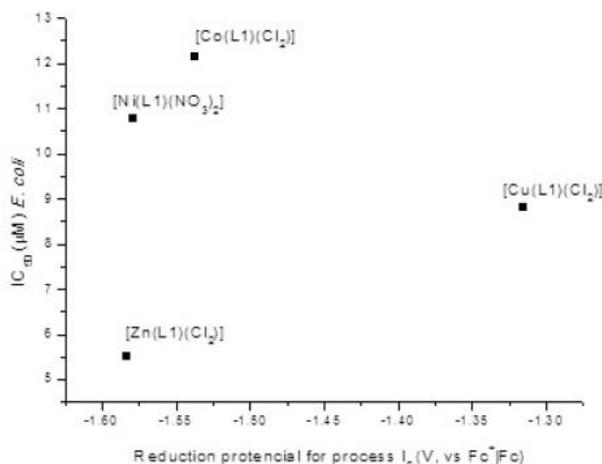


Figura 3.3: Correlación entre el valor del proceso I_c contra la CI_{50} en *E. coli* con los compuestos de coordinación con el ligante 2,9-diformil-4,7-difenil-1,10-fenantrolina.²⁷

Como se mencionó en la sección de “introducción”, los ligantes que contienen fenantrolinas han presentado actividad redox, y a su vez, compuestos poliamínicos han sido utilizados como ligantes para la síntesis de compuestos de coordinación para el tratamiento de enfermedades y de evaluación “*in vitro*”.

3.1 Ligantes poliamínicos

Son compuestos denominados de esta manera, a aquellos que tienen 2 o más grupos amino en su estructura. Las poliaminas (como también se les conoce) se han utilizado de manera extensiva en la química de coordinación.^{34, 35} Se han reportado este tipo de compuestos, siendo algunos de cadena abierta o de cadena cerrada (figuras 3).^{36, 37} Este tipo de compuestos son únicamente alifáticos, sin embargo también se han sintetizado compuestos poliamínicos derivados de la 1,10-fenantrolina los cuales presentan aromaticidad en ciertas zonas de la molécula



Figura 3.3: 1,4,7,10,13,16-hexaazahexadecano y 1,4,7,10,13,16-hexaazaciclooctadecano

3.1.1 Compuestos poliamínicos derivados de la 1,10-fenantrolina

La ventaja de utilizar compuestos derivados de la 1,10-fenantrolina, surge del hecho de que ésta es una molécula plana, hidrofóbica y es capaz de formar enlaces de coordinación gracias a los átomos donadores, que en este caso son nitrógenos. Otra ventaja de este tipo de compuestos es que pueden llegar a ser donadores σ así como donadores π .³⁸

Se han reportado diversos compuestos poliamínicos derivados de la 1,10-fenantrolina con 4, 5, 6 y 7 nitrógenos, y varias de estas moléculas se han utilizado para sintetizar compuestos de coordinación como los mostrados en la figura 3.4.^{36, 37}

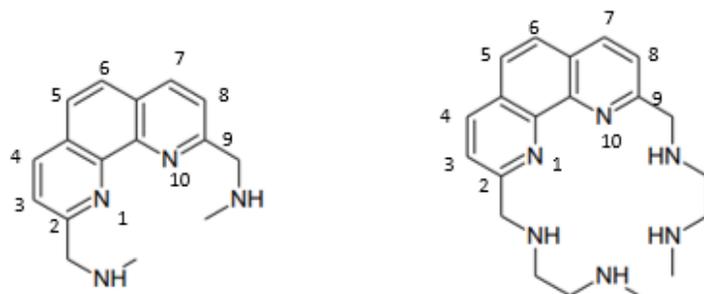


Figura 3.4: 2,9-bis(2'-azapropil)-1,10-fenantrolina (N4), 2,9-bis(2'-azabutanyl)-1,10-fenantrolina y 2,9-bis(2',5'-diazahexanyl)-1,10-fenantrolina (N6)

3.2 Aspectos importantes en el diseño de metalofármacos con ligantes diimínicos o poliamínicos con actividad biológica

Algunos de los metales que se han empleado para la formación de compuestos de coordinación con los ligantes N4 y N6 son manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre, zinc, cadmio, plomo y platino todos en estado de oxidación 2+. ^{19, 26, 36, 39}

Algunos de estos compuestos de coordinación han sido probados para evaluar su actividad biológica. Por el ejemplo, el compuesto de coordinación con el N4 butanílico con Pt²⁺ fue probado contra las líneas tumorales L1210 (leucemia de ratón) y Bel7402 (tumor en hígado de ratón) teniendo un valor de CI₅₀ mayor a 32 μM resultando ser menos activos que el *cis*-platino. ³⁸ Este tipo de ligantes generan una estructura pentacoordinada en torno al metal, haciendo que tengan una geometría de bipirámide trigonal distorsionada. ^{26, 40} A su vez, también se han reportado una familia de este tipo de ligantes con cobre, con los cuales se realizaron ensayos de desnaturalización térmica del ADN. De igual forma se realizaron estudios cinéticos y termodinámicos de la interacción que tienen estos compuestos con el ADN. ⁴¹ Por otra parte, se ha reportado que los ligante N6 también presentan actividad biológica. La geometría que adoptan los metales es cercana a la octaédrica, ya que los 6 nitrógenos del ligante se coordinan al metal. ^{19, 42}

Como se mencionó previamente en la sección de “Introducción” los compuestos 2,9-bis(2'-azahexanyl)-1,10-fenantrolina (N4) y 2,9-bis(2',5'-diazahexanyl)-1,10-fenantrolina (N6) se ha evaluado su actividad biológica contra amibas y ciertas líneas tumorales, ^{19, 26} sin embargo

no presentan actividad biológica, pero una vez que se coordinan al metal, los compuestos de coordinación ya presentan actividad biológica. De igual forma los compuestos que presentaron una mayor actividad biológica fueron los correspondientes a aquellos donde se utilizó el N6, siendo su actividad mayor a los fármacos de primera elección (*cis*-platino). Contrariamente los compuestos con el ligante N4 no presentaron una mayor actividad que los fármacos de primera elección (*cis*-platino). Se intentó correlacionar el potencial de media onda ($E_{1/2}$) del ligante y la CI_{50} observada contra *Entoemoeba histolytica* para establecer si existía alguna correspondencia entre ambas propiedades (Figura 3.5a y 3.5b) y también se realizó la misma correlación con el potencial de media onda del centro metálico en el compuesto de coordinación y la CI_{50} (Figura 3.6)

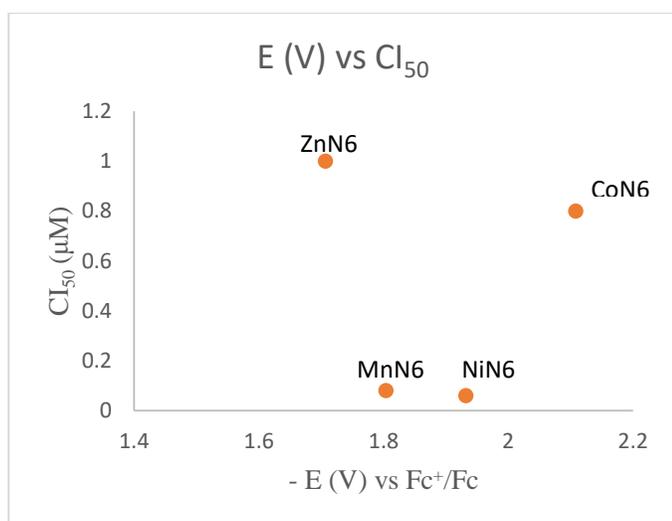


Figura 3.5a: Correlación entre el potencial de media onda del ligante N6 en los compuestos de coordinación y el valor de CI_{50} medido contra *E. histolytica*.¹⁹

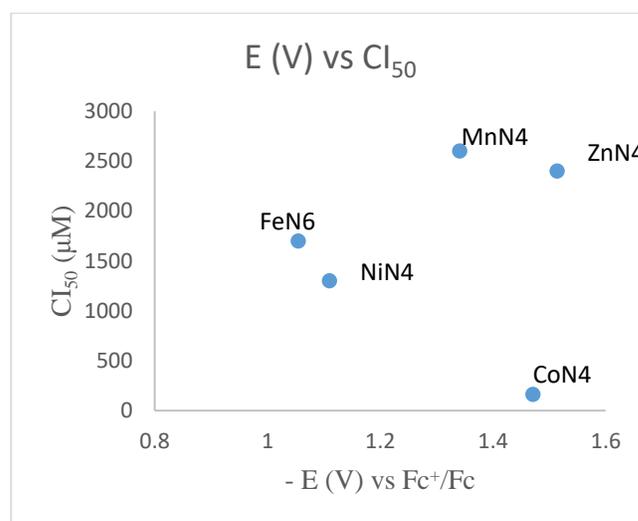


Figura 3.5b: Correlación entre el potencial de media onda del ligante N4 en los compuestos de coordinación y el valor de CI_{50} medido contra *E. histolytica*.²⁶

Sin embargo, como se puede observar en la figura 3.5 no existe una correlación directa entre el potencial de media onda del ligante en los compuestos de coordinación, con la CI_{50} . La figura 3.5 muestra los compuestos con el ligante N6 son más activos que los compuestos del ligante N4. También se realizó la correlación entre el potencial de media onda del metal en los compuestos de coordinación con la CI_{50} (Figura 3.6)

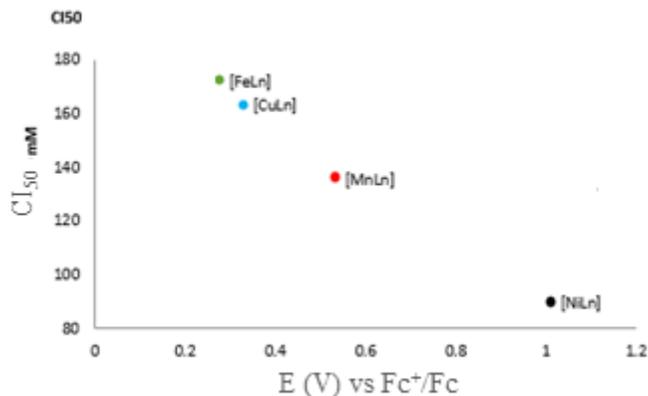


Figura 3.6: Correlación entre el potencial de media onda del centro metálico en los compuestos de coordinación y el valor de CI_{50} medido contra *E. histolytica*.²⁶

En el caso de la figura 3.6 se observa que cuando se correlaciona el potencial de media onda del centro metálico con la CI_{50} si existe una correlación con tendencia lineal.

Ahora bien, la actividad biológica de ciertos compuestos se puede incrementar si se emplean ciertos sustituyentes en los anillos de la fenantrolina, como se ha establecido con la serie de compuestos que llevan por nombre Casiopeínas®, que son una familia de más de 100 compuestos de coordinación de fórmula general $[Cu(N-N)(N-O)]NO_3$ y $[Cu(N-N)(O-O)]NO_3$ donde N-N es un ligante aromático bidentado, tal como bipyridina o fenantrolina (figura 3.7).⁴³

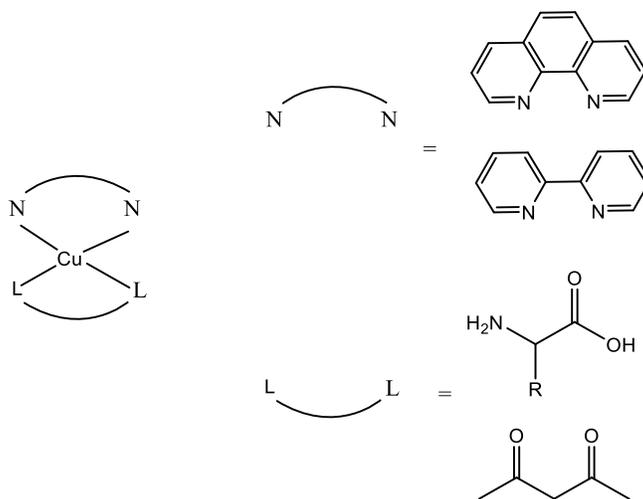


Figura 3.7: Estructura general de la familia de compuestos Casiopeínas®

En las pruebas biológicas que se llevaron a cabo con esta familia de compuestos, se encontró que aquellos que tienen sustituyentes fenilos en la posición 4 y 7, son los que presentan una mayor actividad de inhibición de la proliferación celular.²⁰

4. Justificación

Los compuestos de coordinación de los ligantes N4 ($C_{18}N_4H_{22}$) y N6 ($C_{20}N_6H_{26}$), han presentado actividad biológica inhibiendo la proliferación de ciertas células (amebas, líneas tumorales como CHP-212 y HeLa). Adicionalmente, se ha encontrado que los compuestos denominados Casiopeínas®, cuando tienen sustituyentes fenilos en las posiciones 4 y 7 de la fenantrolina, presentan una mayor actividad que todos los demás compuestos con otro tipo de sustituyentes.

Por esto se propone realizar una modificación estructural a los compuestos N4 y N6 sintetizando nuevos compuestos de este tipo, con sustituyentes fenilos en las posiciones 4 y 7 de la fenantrolina, y trabajar con los compuestos de coordinación.

Debido a que la *Escherichia coli* es una bacteria que está mutando y ha creado resistencia a diversos antibióticos, es indispensable seguir con el desarrollo e investigación de bactericidas. Para este fin se propone probar con nuevos compuestos de coordinación, ya que éstos han mostrado tener actividad biológica en otras células tales como amibas y líneas tumorales, además de que no se ha hecho mucha investigación de éstos como bactericidas.

5. Hipótesis

Los grupos fenilos donarán la densidad electrónica a la fenantrolina y por consiguiente al centro metálico. Debido a esto los compuestos de coordinación presentarán diferentes propiedades electrónicas con respecto a sus análogos. La presencia de fenilos aumenta la hidrofobicidad mejorando el paso de membranas celulares.

Los ligantes tendrán un comportamiento redox así como lo presentaron sus análogos sin los fenilos. De igual forma dependiendo del metal, se verán modificados los potenciales de media onda de la fenantrolina en los compuestos de coordinación.

6. Objetivo General

Sintetizar y caracterizar mediante diferentes técnicas espectroscópicas los ligantes 2,9-bis(2',5'-diazahexnil)-4,7-difenil-1,10-fenantrolina (Φ_2N6) y 2,9-bis(2'-hazabutanil)-4,7-difenil-1,10-fenantrolina (Φ_2N4), y sus compuestos de coordinación con metales de la primera serie de transición (Mn, Fe, Co, Ni, Cu y Zn) en estado de oxidación 2+. Mediante pruebas de solubilidad observar si estos compuestos son más hidrofóbicos que sus análogos y al mismo tiempo determinar las propiedades redox de todos los compuestos de coordinación mediante la técnica de voltamperometría cíclica, y finalmente determinar la capacidad bactericida de dichos compuestos contra *E. coli*.

6.1 Objetivos Particulares

- Sintetizar los ligantes Φ_2N6 y Φ_2N4 , así como de sus compuestos de coordinación.
- Caracterizar estructuralmente la geometría de los compuestos de coordinación, mediante técnicas espectroscópicas (UV-Vis, Reflectancia difusa, Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13 y de protón, y Resonancia Paramagnética Electrónica) y analíticas (Análisis elemental, susceptibilidad magnética y conductividad).
- Realizar un estudio voltamperométrico de todos los compuestos, y determinar su comportamiento redox.
- Sembrar bacterias de *Escherichia coli* cepa BL21 y posteriormente medir la capacidad de inhibición de crecimiento que tienen todos los compuestos.

7. Resultados y discusión

7.1. Ligantes 2,9-di(2'-azabutanil)-4,7-difenil-1,10-fenantrolina (Φ_2N4) 2,9-di(2',5'-diazahexanil)-4,7-difenil-1,10-fenantrolina (Φ_2N6)

Espectroscopia de IR

Los ligantes fueron sintetizados con un rendimiento de 76% y 83% para el Φ_2N4 y Φ_2N6 respectivamente. Las principales frecuencias de vibración que se observaron en el espectro de IR del ligante Φ_2N4 y del ligante Φ_2N6 se muestran en la tabla 7.1. Así mismo en esa tabla se presentan las principales frecuencias de vibración del Dialdehído (que es la materia de partida para la síntesis de los ligantes), para de esta manera tener una referencia y detectar la aparición y desaparición de las bandas de los principales grupos funcionales de la materia prima. A continuación se muestra la ruta sintética para los ligantes Φ_2N4 y Φ_2N6 (Diagrama 7.1)

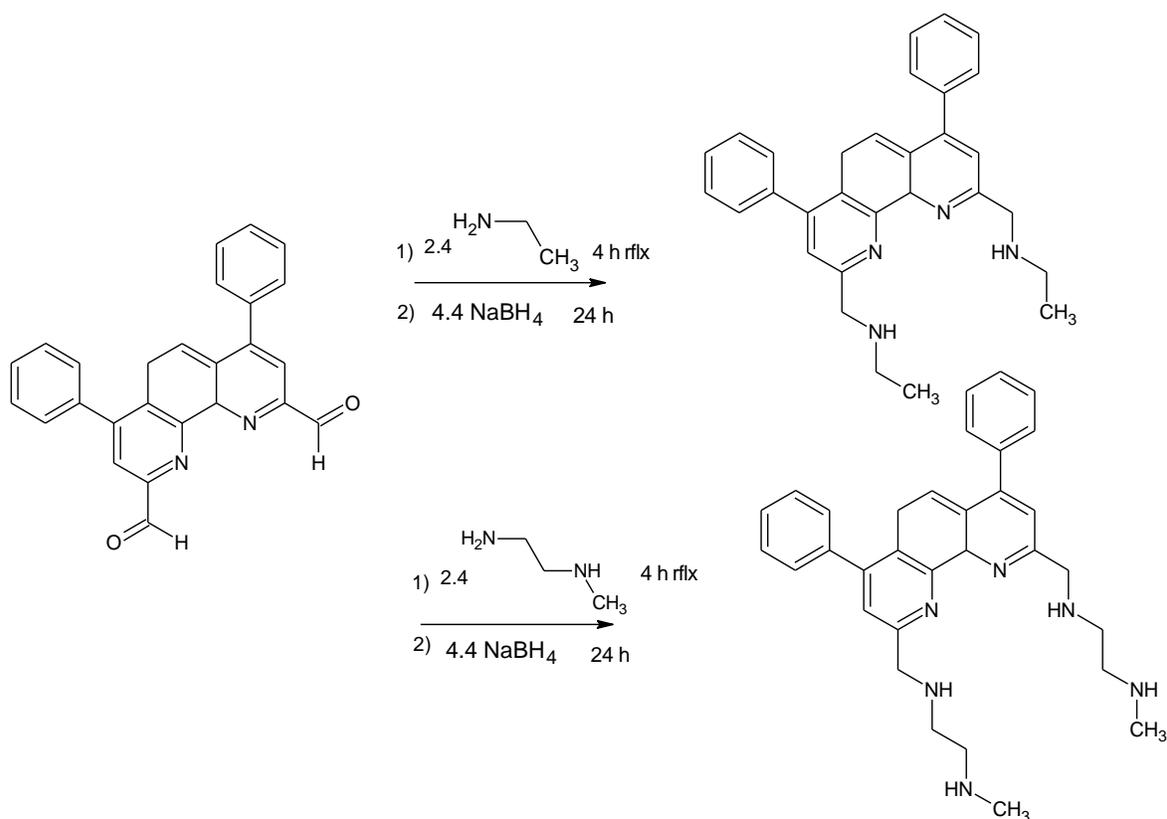


Diagrama 7.1: Ruta sintética de los ligantes

En la tabla 7.1 se observa que la frecuencia de vibración del carbonilo (C=O), así como la de la resonancia de fermi (H-CO), que son características de los aldehídos,²⁷ y por consiguiente de la materia de partida, ya no aparecen en los productos poliamínicos. Esto nos indica que en el Φ_2N4 y en el Φ_2N6 ya no se encuentra el carbonilo del aldehído, pues este reaccionó con la amina para formar la imina correspondiente que posteriormente se reduciría con $NaBH_4$. Así mismo en el Φ_2N4 y en el Φ_2N6 existen frecuencias de carbonos de tipo sp^2 y sp^3 , los cuáles no se encuentran en el Dialdehído, y estas frecuencias nos indican que en el compuesto ahora se encuentran carbonos con ese tipo de hibridación, que son los correspondientes a la cadena alifática de la amina que reaccionó.

Tabla 7.1: Principales bandas de absorción de la materia prima y del compuesto sintetizado en el IR (4000-400 cm^{-1})								
Compuesto	$\nu(N-H)$	$\nu(C=N)$	$\nu(C=C)$	$\nu(C-H)$	$\nu(C=O)$	$\nu(Csp^3)$	$\nu(Csp^2)$	Resonancia de Fermi
Dialdehído	---	1587.90	1617.96	707.12	1706.77	---	---	2827.21
Φ_2N4	3432.84 622.93	1567.92	1618.06	705.85	---	2927.56	2885.13	---
Φ_2N6	3417.41 623.32	1558.36	1614.21	702.00	---	2921.77	2850.41	---

Los espectros de IR de los ligantes poliamínicos así como del Dialdehído, se encuentran en la sección de Anexos I Espectroscopia de IR.

Análisis elemental

El análisis elemental de los ligantes Φ_2N4 y Φ_2N6 concuerda con el determinado teóricamente al considerar un equivalente del ligante con dos equivalentes de ácido clorhídrico, más dos y media moléculas de agua de solvatación para el caso del ligante Φ_2N4 , mientras que en el caso del ligante Φ_2N6 concuerda con el determinado teóricamente al considerar cuatro moléculas de ácido clorhídrico y 4 moléculas de agua de solvatación. Tanto el ácido clorhídrico como las moléculas de agua provienen del procedimiento de síntesis, pues para obtener la sal se agregaron dos y cuatro equivalentes de este ácido respectivamente. En la tabla 7.2 se muestra el análisis elemental para los elementos carbono, hidrógeno y nitrógeno, la fórmula mínima propuesta y el peso molecular de cada lignte.

Tabla 7.2: Análisis elemental de los ligantes			
Compuesto	Fórmula molecular	Análisis elemental Exp. (Calc.) %C, %H, %N	PM (g/mol)
$\Phi_2N_4 \cdot 2CHI$	$C_{30}H_{32}N_4Cl_2 \cdot 2.5H_2O$	63.63 (63.83) 6.35 (6.56) 9.96 (9.93)	564
$\Phi_2N_6 \cdot 4CHI$	$C_{32}H_{40}N_6Cl_4 \cdot 4H_2O$	53.45 (53.18) 6.76 (6.64) 11.58 (11.63)	722

Espectroscopia de absorción electrónica en la región del UV-Visible

Se realizó el espectro de UV-visible en dos disolventes diferentes, el primero fue en agua, y el segundo en DMSO, esto con la finalidad de establecer si existe una diferencia significativa en los espectros, y si se aprecian las mismas bandas, así como sus coeficientes de extinción molar.

En la figuras 7.1a y 7.1b se muestran los espectros en disolución de los ligantes Φ_2N_4 y Φ_2N_6 en agua respectivamente.

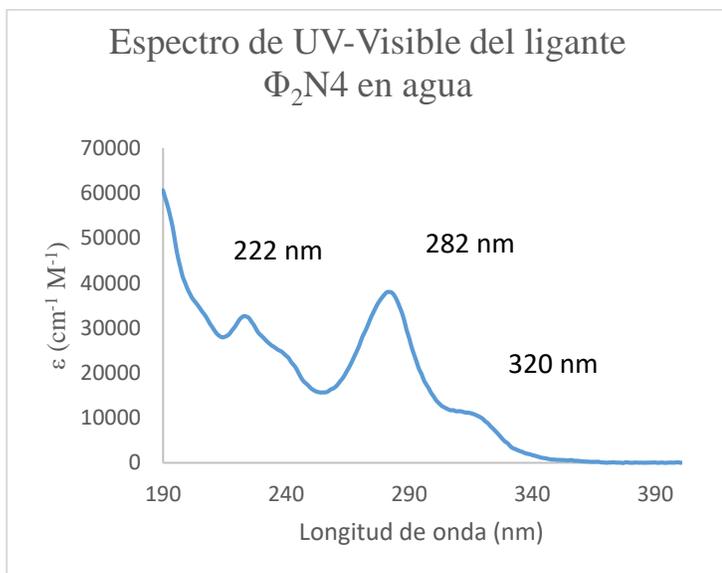


Figura 7.1a: Espectro de UV-Visible del ligante Φ_2N_4 en agua

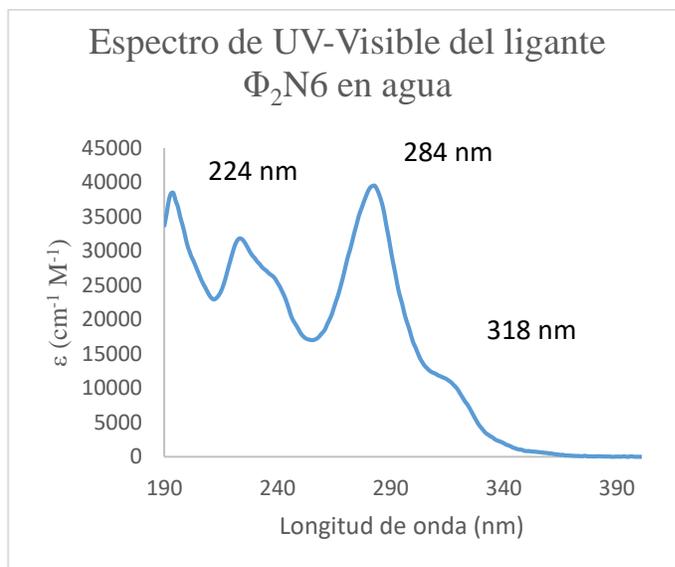


Figura 7.1b: Espectro de UV-Visible del ligante Φ_2N_6 en agua

Como se aprecia en el espectro (figura 7.1a y 7.1b) aparecen tres máximos, los cuáles son atribuidos a transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ del ligante.²⁷

En las figuras 7.2a y 7.2b se muestran los espectros de los ligantes Φ_2N_4 y Φ_2N_6 respectivamente cuando el disolvente es DMSO. En estos casos se aprecian únicamente dos máximos, sólo que a diferente valor de longitud de onda.

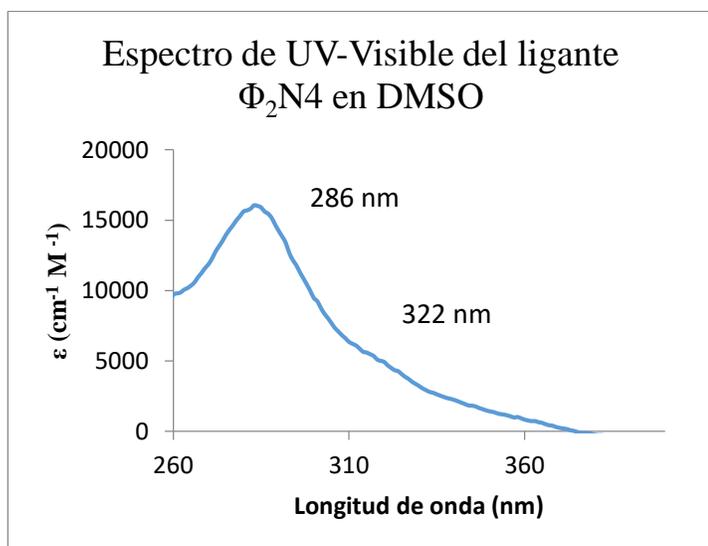


Figura 7.2a: Espectro de UV-Visible del ligante Φ_2N_4 en DMSO

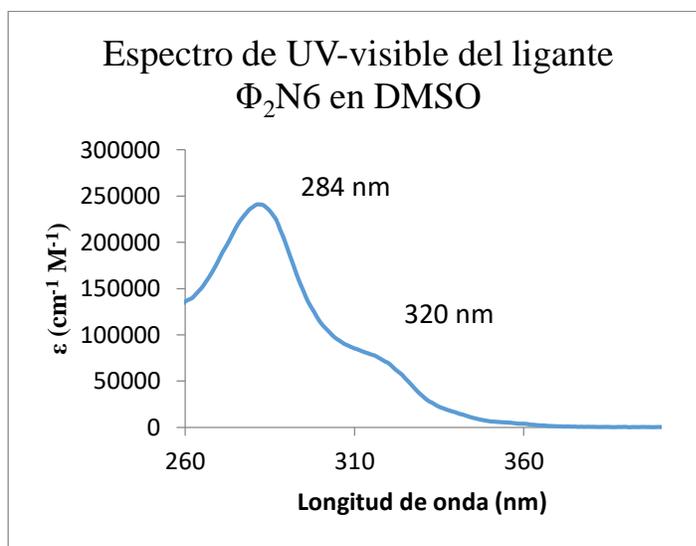


Figura 7.2b: Espectro de UV-Visible del ligante Φ_2N_6 en DMSO

Al igual que se analizó en agua, los dos máximos del ligante Φ_2N4 (286 y 322 nm) son asociados a transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ del ligante.²⁷ (La ventana activa del DMSO empieza a los 260 nm, por esta razón no se reporta antes de este valor, pues lo que se obtiene antes de ruido)

Como se observa en la figura 7.2b el ligante Φ_2N6 presenta las mismas dos señales que el ligante Φ_2N4 , sin embargo los valores de los máximos del Φ_2N4 aparecen 2 nm por encima del Φ_2N6 . Esto quiere decir que se requiere una mayor energía para llevar a cabo las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ del ligante del Φ_2N6 con respecto al del Φ_2N4 . Esto puede deberse a que al tener un nitrógeno más y un carbono en cada cadena alifática, estos estén retirando cierta densidad electrónica del anillo aromático, haciendo que se requiera una mayor energía para poder llevar a cabo las transiciones propuestas.

Resonancia magnética nuclear

Φ_2N4

Una vez sintetizado y purificado el ligante Φ_2N4 , se tomaron aproximadamente 30 mg y se disolvieron en 0.5 mL de D_2O , para de esta manera realizar los experimentos correspondientes de 1H -RMN, ^{13}C -RMN y HSQC.

1H -RMN

En la figura 7.3 se muestra el espectro de 1H -RMN del ligante Φ_2N4 . En el espectro, aparecen 8 tipos de protones; sin embargo, en el ligante, únicamente existen 6 tipos de protones. Las señales que aparecen en 2,07 y 4.65 son asociados a acetona y al deuterio del D_2O respectivamente. La acetona es una impureza que se obtuvo al lavar el tubo de resonancia con este disolvente, y no se dejó secar completamente, pues incluso como se aprecia en el espectro, no es tan intensa la señal.

Ya descartando las señales previamente mencionadas, restan las 6 correspondientes al ligante en sí y para el análisis se dividirá en dos, en la región alifática y en la región aromática.

Región alifática:

Existen tres tipos de protones alifáticos, los cuales se observan en el espectro (1.30, 3.16 y 4.52 ppm). La señal que aparece en 1.30 ppm corresponde al protón A (ver figura 7.3), que es terminal de la cadena alifática, con una integración para tres y siendo un triplete. La

siguiente señal (3.16 ppm) corresponde al protón etilénico (B), pues tiene una integración para dos y su multiplicidad es un cuadruplete. Este cuadruplete se debe a que en las posiciones vecinas a estos protones se tienen tres protones correspondiente el metileno y uno correspondiente al de la amina, sin embargo con este último no existe acoplamiento y por eso únicamente se ve el acoplamiento con los protones metilénicos. El último tipo de protón que aparece en la región alifática (C), es el que da señal en 4.52 ppm, que corresponde a los que están unidos al carbón, que conecta a la parte aromática del sistema y a la parte alifática. Este tipo de protón es muy importante, pues nos indica que se llevó de manera satisfactoria la reducción de la imina con el NaBH_4 . La integración y multiplicidad para este tipo de protón es de dos y singulete respectivamente. En caso de no haber realizado la reducción completamente, la integración sería de uno.

Región aromática:

En esta región existen de igual forma, tres tipos de protones (6.79, 6.95 y 7.48 ppm), que son los que se observan en el espectro. La señal que aparece en 6.79 ppm, corresponde a los fenilos del ligante (protón F). La integración para este tipo de protón es de 5, y su multiplicidad es un multiplete, pues no se pueden distinguir los tres tipos de protones que están en los fenilos de las posiciones 4 y 7, sino que se traslapan las señales dando como resultado un multiplete, sin embargo la integración da la información que corresponde a esa región del ligante. Por último, las señales que aparecen en 6.96 y 7.48 ppm, se asignaron a los protones D y E respectivamente, como se han asignado en trabajos anteriores.²⁷

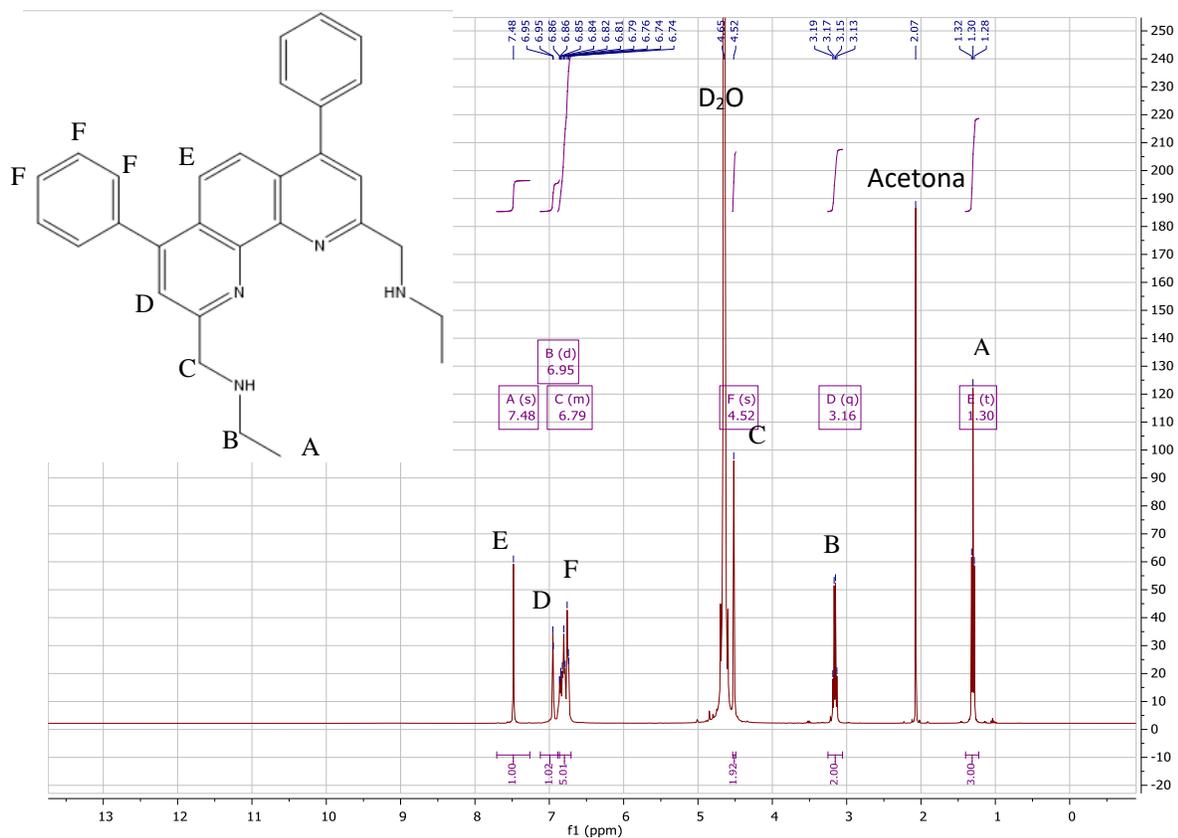


Figura 7.3: Espectro de ^1H -RMN del ligante $\Phi_2\text{N}4$ en D_2O a 400 MHz

En la tabla 7.3 se muestra el tipo de protón con su respectivo desplazamiento, mutiplicidad así como la integración en D_2O a 400 MHz.

Tabla 7.3: Desplazamiento, multiplicidad e integración para cada uno de los protones del ligante $\Phi_2\text{N}4$ en D_2O a 400 MHz			
Protón	Desplazamiento (ppm)	Multiplicidad	Integración
A	1.30	Triplete	3
B	3.16	Cuadruplete	2
C	4.52	Singulete	2
D	7.48	Singulete	1
E	6.95	Singulete	1
F	6.79	Multiplete	5

¹³C-RMN

En la figura 7.4 se muestra el espectro de ¹³C-RMN del ligante Φ₂N₄. En el espectro se aprecian 14 tipos de carbón, sin embargo en la molécula únicamente existen 13 carbonos diferentes. Como se describió en la sección anterior, se aprecia una señal de protón característica de la acetona, y en este espectro se aprecian las dos señales típicas de acetona, las cuáles son las señales que aparecen en 30.16 y 215.24 ppm que corresponden a los carbonos alifáticos, y al carbón del carbonilo respectivamente. Una vez descartando estas dos señales, quedan 12 señales de carbón. Como se mencionó con anterioridad hay 13. La falta de una señal se explicará cuando se discuta de los carbonos de la región aromática. Como se hizo con los protones, también el análisis se hará dividiendo por regiones a los carbonos.

Región alifática:

Existen tres tipos de carbonos alifáticos, los cuáles aparecen en el espectro (10.66, 43.04 y 50.91 ppm). La señal que aparece en 10.66 corresponde al carbón 1 (ver figura 7.4), pues en esta región aparecen los carbonos alifáticos, mientras que en el intervalo de 40-60 ppm aparecen los carbonos que están unidos a aminas. Para hacer la asignación correspondiente, la señal que aparece en 43.03, corresponde el carbón 2, aparece en menores valores de ppm, indicándonos que no está unido a ningún anillo aromático, como es el caso del carbón 3 que proporciona una señal en 50.91 ppm.

Región aromática:

En esta región aparecen 9 señales, sin embargo en la molécula existen 10 tipos de carbonos en esta región. Haciendo las integraciones para cada una de las señales dan de 1, sin embargo, la señal que aparece en 123.56 ppm, tiene una integración para dos. Esto indica que en esta señal existen dos tipos de carbón (5 y 9), con un desplazamiento similar. Por el método de integraciones de las señales, se obtiene un total de 10, indicando que se tienen las 10 señales esperadas que corresponden para cada uno de los carbonos. En la siguiente sección, se discutirá más a fondo la presencia del traslape de los dos carbonos.

El carbón 4, da señal en 151.12, y es el que tiene un mayor desplazamiento, puesto que está unido a un nitrógeno, y a la cadena alifática. El carbón 8, está de acuerdo a la señal en 144.80, y se da esta asignación pues es el que está unido también al nitrógeno. Por otra parte, el

carbón 6 tiene un mayor desplazamiento que el 8, puesto que está unido a los fenilos, retirándole densidad electrónica al carbón, haciendo que tenga un mayor desplazamiento. El carbón 10, presenta una señal en 135.67 ppm, pues está unido directamente al anillo de la fenantrolina. Los carbonos 11, 12 y 13 se asignaron de esa manera, pues el carbón 13, al tener una menor intensidad, sugiere que existe en una menor proporción que los carbonos 12 y 11, pues estos últimos existen en una proporción 2:1 con respecto a los demás carbonos. Los carbonos 11 y 12, se les asignó el desplazamiento de 128.92y 128.76 ppm respectivamente, pues se hicieron cálculos de desplazamientos para determinar qué carbón correspondía a qué desplazamiento. Por último se tiene al carbón 7, con un desplazamiento de 125.70 ppm.

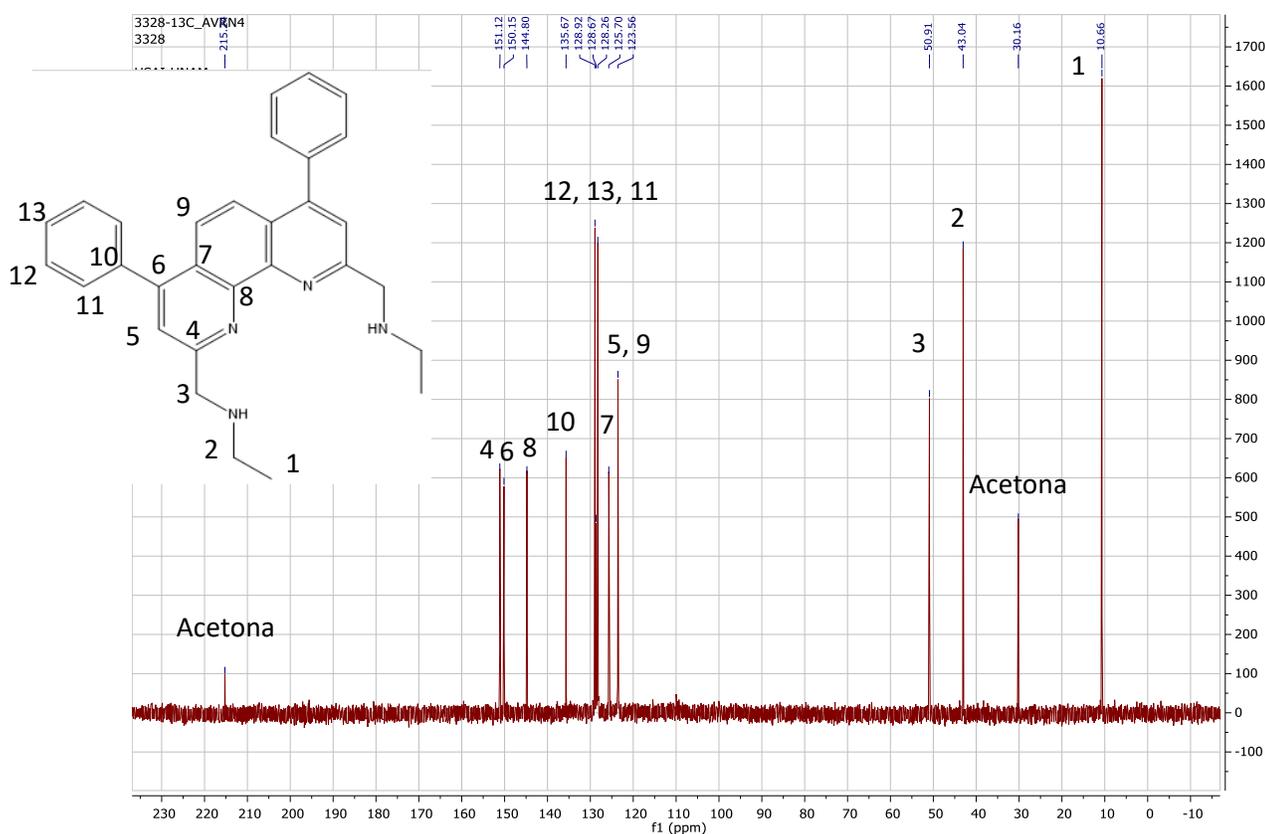


Figura 7.4: Espectro de ^{13}C -RMN del ligante $\Phi_2\text{N}_4$ en D_2O a 100 MHz

En la tabla 7.4 se muestra el tipo de carbón con su debido desplazamiento.

Tabla 7.4: Desplazamiento, para cada uno de los carbonos del ligante Φ_2N_4 en D_2O a 100 MHz	
Carbón	Desplazamiento (ppm)
1	10.56
2	43.04
3	50.91
4	151.12
5	123.56
6	150.15
7	125.70
8	144.80
9	123.56
10	135.67
11	128.26
12	128.92
13	128.67

HSQC

Como último experimento se realizó el estudio de dos dimensiones, esto para determinar también qué tipo de protón está unido a qué carbón, corroborando de esta manera lo propuesto anteriormente con las dos técnicas por separado. Con esta técnica también se pudo comprobar los enlaces C-H propuestos para la impureza de acetona, la cual se muestra en la figura 7.5 que corresponde al espectro de HSQC del ligante. Como se propuso anteriormente, y se analizó, en la región alifática existen tres interacciones, las cuales corresponden a las interacciones de los protones A, B y C, con los carbonos 1, 2 y 3 respectivamente.

Por otra parte en la región aromática existen tres interacciones. En esta región, se observa que existen dos carbonos que tienen un desplazamiento similar (123,56 y 123,58 ppm) lo cuales no se pudieron detectar directamente en el espectro de ^{13}C ; sin embargo en este experimento incluso se ve que existen dos protones que están enlazados a cada uno de los carbonos corroborando de esta manera la integración que presentó el carbón con

desplazamiento de 123.56 ppm. Este experimento ayudó a determinar la existencia de los dos carbonos y que cada uno está enlazado a un tipo de protón, lo cuales son los enlaces del carbón 5 y 9 con los protones D y E respectivamente. La última interacción que se detecta corresponde a los protones F con los carbonos 11, 12 y 13, pues aparece una señal más intensa que las demás corroborando que estos carbonos corresponden a los fenilos del ligante y que los protones F tienen interacción con varios carbonos.

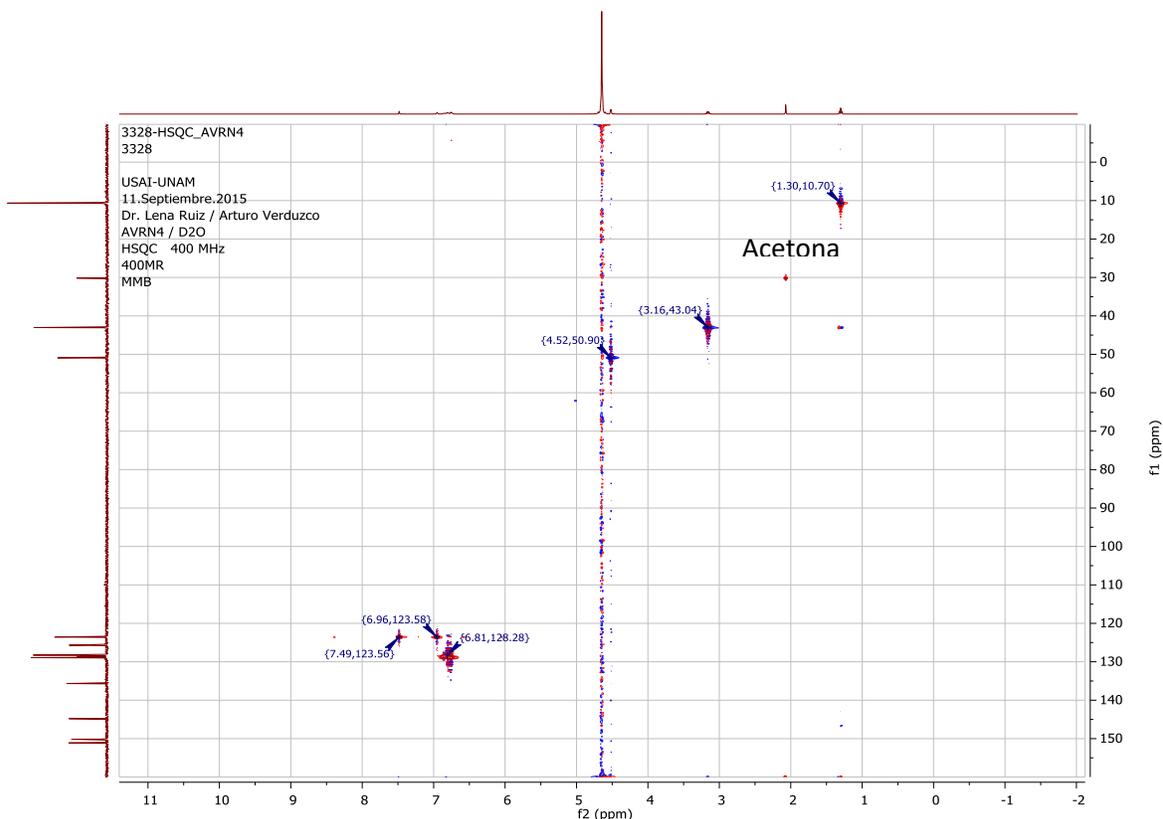


Figura 7.5: Espectro de HSQC del ligante Φ_2N_4

En la tabla 7.5 se muestran los respectivos carbonos a los cuáles están enlazados los protones, así como el desplazamiento para cada uno de los átomos

Tabla 7.5: Enlaces C-H con sus respectivos desplazamientos			
Carbón	Desplazamiento (ppm)	Protón	Desplazamiento (ppm)
1	10.56	A	1.30
2	43.04	B	3.16

Carbón	Desplazamiento (ppm)	Protón	Desplazamiento (ppm)
3	50.91	C	4.52
5	123.56	D	7.48
9	123.58	E	6.95
11	128.56	F	6.79
12	128.92	F	6.79
13	128.67	F	6.79

Φ_2N6

Una vez sintetizado y purificado el ligante Φ_2N6 , se tomaron aproximadamente 30 mg y se disolvieron en 0.5 mL de CD_3OD , para de esta manera realizar los experimentos correspondientes de 1H -RMN, ^{13}C -RMN y HSQC.

1H -RMN

En la figura 7.6 se muestra el espectro de 1H -RMN del ligante Φ_2N6 . Como se puede observar en el espectro, existen 9 tipos de protones, sin embargo, en el ligante únicamente existen 7 tipos de protones. Las señales que aparece en 3.31 y 4.78 ppm corresponden a las señales del disolvente (CD_3OD) en el cual se realizó este experimento. Una vez descartadas las señales mencionadas previamente, las 7 señales restantes corresponden al ligante, y como se analizó con el ligante Φ_2N4 , también el análisis se dividirá en dos; región alifática y aromática.

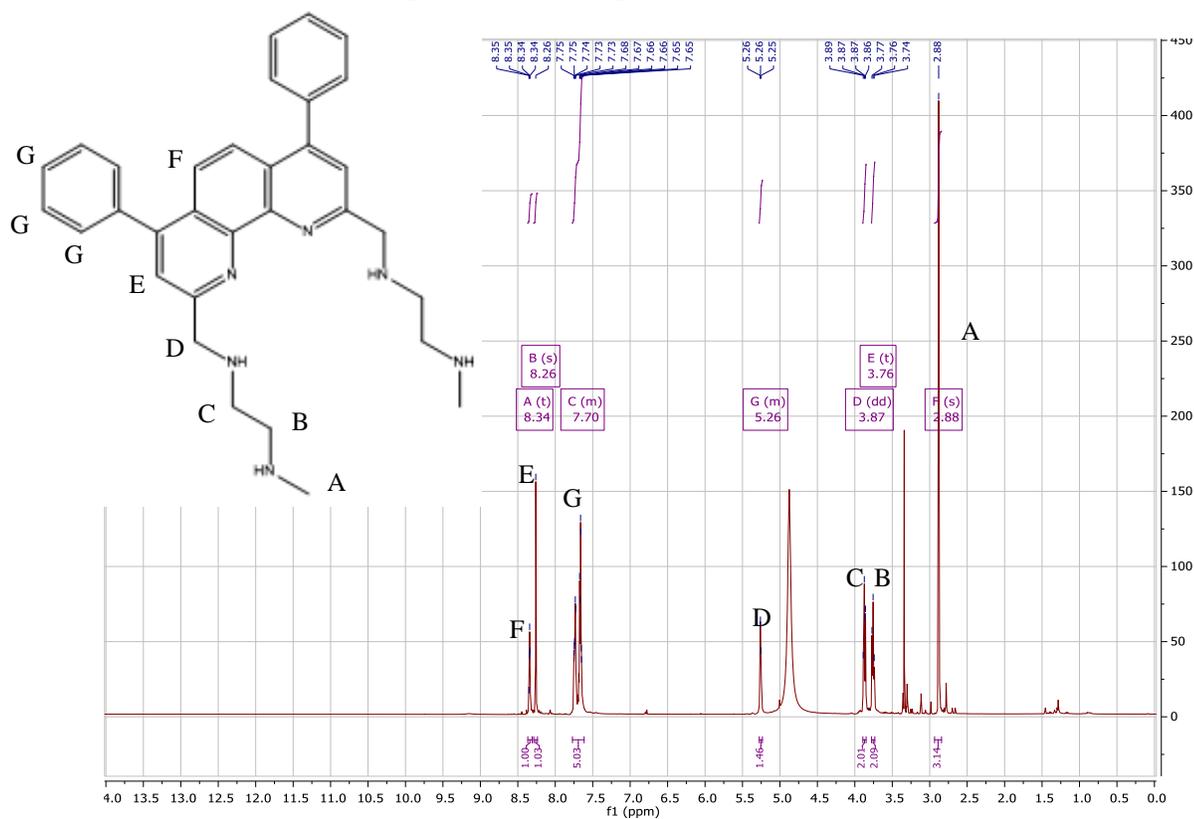
Región alifática:

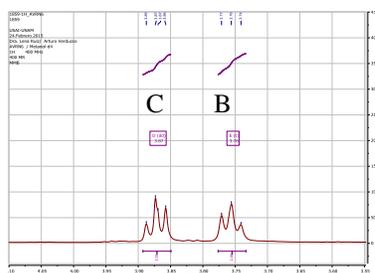
Existen cuatro tipos de protones alifáticos, los cuales se observan en el espectro (2.88, 3.76, 3.87 y 5.26 ppm). La señal que aparece en 2.88 ppm corresponde al protón A (ver figura 7.6), que es terminal de la cadena alifática, con una integración para tres y su multiplicidad es un singulete pues no tiene protones vecinos con los cuáles acoplarse. Las siguientes dos señales (3.76 y 3.87 ppm) corresponden a los protones de la cadena etilénica (B y C). Cada uno de las señales tienen una integración para dos, y cada señal, es un triplete (como se muestra en la figura 7.6 donde se hace una ampliación en esta región), debido a que estos protones están interactuando con su respectivo vecino dando como resultado esta multiplicidad. La

asignación de los protones se hizo de acuerdo con los vecinos β de los protones (la multiplicidad de los protones). El protón B tiene un menor desplazamiento que el C debido a que β a B solo se encuentra un metilo, mientras que β a C se encuentra un protón cuyo vecino es la fenantrolina. El último tipo de protón que aparece en la región alifática (D), es el que da señal en 5.26 ppm, que corresponde a los protones que están unidos al carbón, que conecta a la parte aromática del sistema y a la parte alifática.

Región aromática:

En esta región existen de igual forma, tres tipos de protones (7.70, 8.26 y 8.34 ppm), que son los que se observan en el espectro. La señal que aparece en 7.70 ppm, corresponde a los fenilos del ligante (protón G). Las asignaciones se realizaron de acuerdo a lo ya discutido previamente en la sección del $^1\text{H-RMN}$ ($\Phi_2\text{N}_4$). Los desplazamientos de 8.26 y 8.34 ppm corresponden a los protones E y F, pues estos son singletes como se muestra en la figura 7.6 donde se hace una ampliación de la región aromática.





Ampliación de la zona de los protones etilénicos en la izquierda, y en la derecha se presenta la ampliación del multiplete de los protones de los fenilos

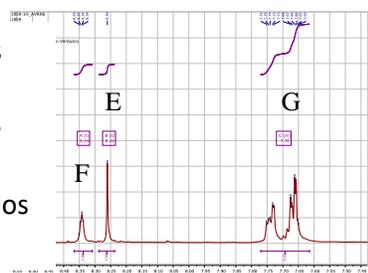


Figura 7.6: Espectro de ^1H -RMN del ligante $\Phi_2\text{N6}$ en CD_3OD a 400 MHz

En la tabla 7.6 se muestra del tipo de protón con su respectivo desplazamiento, integración y multiplicidad.

Tabla 7.6: Desplazamiento, multiplicidad e integración para cada uno de los protones del ligante $\Phi_2\text{N4}$ en CD_3OD a 400 MHz			
Protón	Desplazamiento (ppm)	Multiplicidad	Integración
A	2.88	Singulete	3
B	3.76	Triplete	2
C	3.87	Triplete	2
D	5.26	Singulete	2
E	8.34	Multiplete	5
F	8.26	Singulete	1
G	7.70	Singulete	1

^{13}C -RMN

En la figura 7.7 se muestra el espectro de ^{13}C -RMN del ligante $\Phi_2\text{N6}$. En el espectro se aprecian 15 tipos de carbón, sin embargo en la molécula únicamente existen 14 carbonos diferentes. Al igual que se observó en el espectro de ^1H -RMN que había señales de metanol, en este caso es lo mismo, en el espectro la señal que no corresponde a la del ligante es de metanol, la cual se asocia a la señal en 49.15 ppm y que además es la señal más intensa. Al descartar esta señal, solo restan las 14 señales de carbono del ligante y de igual forma se analizaron los otros espectros, este se analizará igual, por regiones.

Región alifática:

Existen cuatro tipos de carbonos alifáticos, los cuáles se observan en el espectro (32.36, 43.77, 45.06 y 49.54 ppm). La señal que aparece en 32.35 corresponde al carbón 1 (ver figura 7.7), pues en esta región aparecen los carbonos que se encuentran enlazados a un nitrógeno que son terminales. Los carbonos 2 y 3 sus desplazamientos son 43.77 y 45.06 ppm respectivamente. Se asignaron de esta manera los carbonos como se asignaron los protones correspondientes a la cadena etilénica, además de que también son asociados a carbonos enlazados a aminas debido a su valor de desplazamiento. Por último el carbón 4 tiene un desplazamiento de 49.54 ppm y es el que aparece a mayores valores de desplazamiento de la región alifática pues enlazado a este está un nitrógeno y es el que conecta a la cadena con el sistema aromático.

Región aromática:

En esta región se ven 10 señales las cuales corresponden a los carbonos de la región aromática del ligante. La asignación de los carbonos se realizó de la misma manera que con el ligante Φ_2N_4 . Lo único diferente son los desplazamientos sin embargo corresponden al mismo orden de asignación con respecto al otro ligante. Para el caso de los carbonos aromáticos, se ve la misma proporción, en la que los carbonos cuaternarios son los menos intensos debido al tiempo de relajación, así como se observó con el ligante Φ_2N_4 .

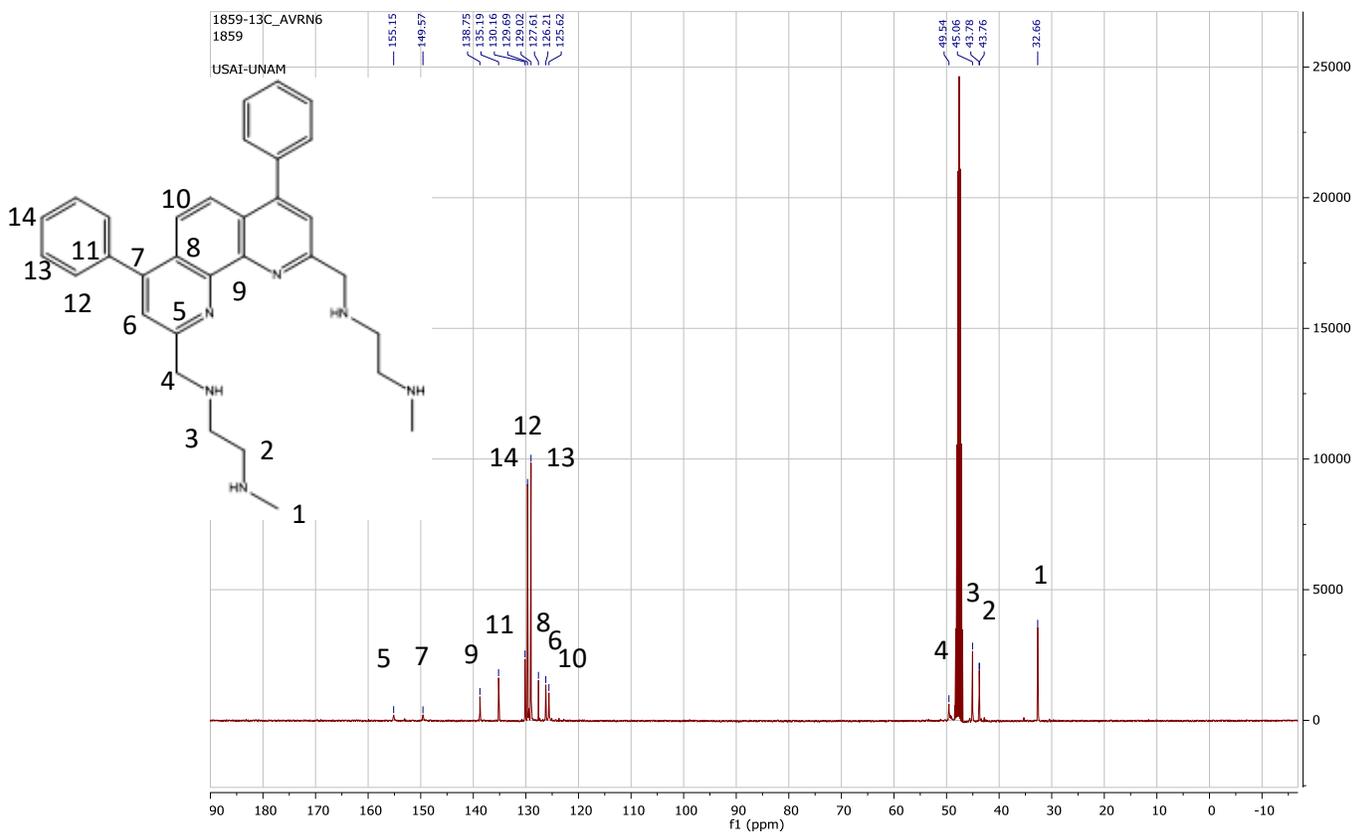


Figura 7.7: Espectro de ^{13}C -RMN del ligante $\Phi_2\text{N}_6$ CD_3OD a 100 MHz

En la tabla 7.7 se muestra el tipo de carbón con su respectivo desplazamiento.

Tabla 7.7: Desplazamiento para cada uno de los carbonos del ligante $\Phi_2\text{N}_6$ en CD_3OD a 100 MHz	
Carbón	Desplazamiento (ppm)
1	32.36
2	43.77
3	45.06
4	49.54
5	155.15
6	125.62
7	149.57
8	127.61
9	138.75

Carbón	Desplazamiento (ppm)
10	126.21
11	135.19
12	129.69
13	129.02
14	130.16

HSQC

Al igual que con el ligante Φ_2N4 se realizó el estudio de dos dimensiones con la finalidad de determinar los enlaces C-H del ligante, para de esta manera comprobar lo descrito anteriormente.

Como último experimento se realizó el estudio de dos dimensiones, esto para determinar también qué tipo de protón está unido a qué carbón, corroborando de esta manera lo propuesto anteriormente con las dos técnicas por separado. Con esta técnica también se pudo comprobar los enlaces C-D propuestos del CD_3OD , la cual se muestra en la figura 7.8 que corresponde al espectro de HSQC del ligante. Como se propuso anteriormente, y se analizó, en la región alifática existen cuatro interacciones, las cuales corresponden a las interacciones de los protones A, B, C y D con los carbonos 1, 2, 3 y 4 respectivamente.

Por otra parte en la región aromática se observan las mismas interacciones presentadas en el HSQC del ligante Φ_2N4 .

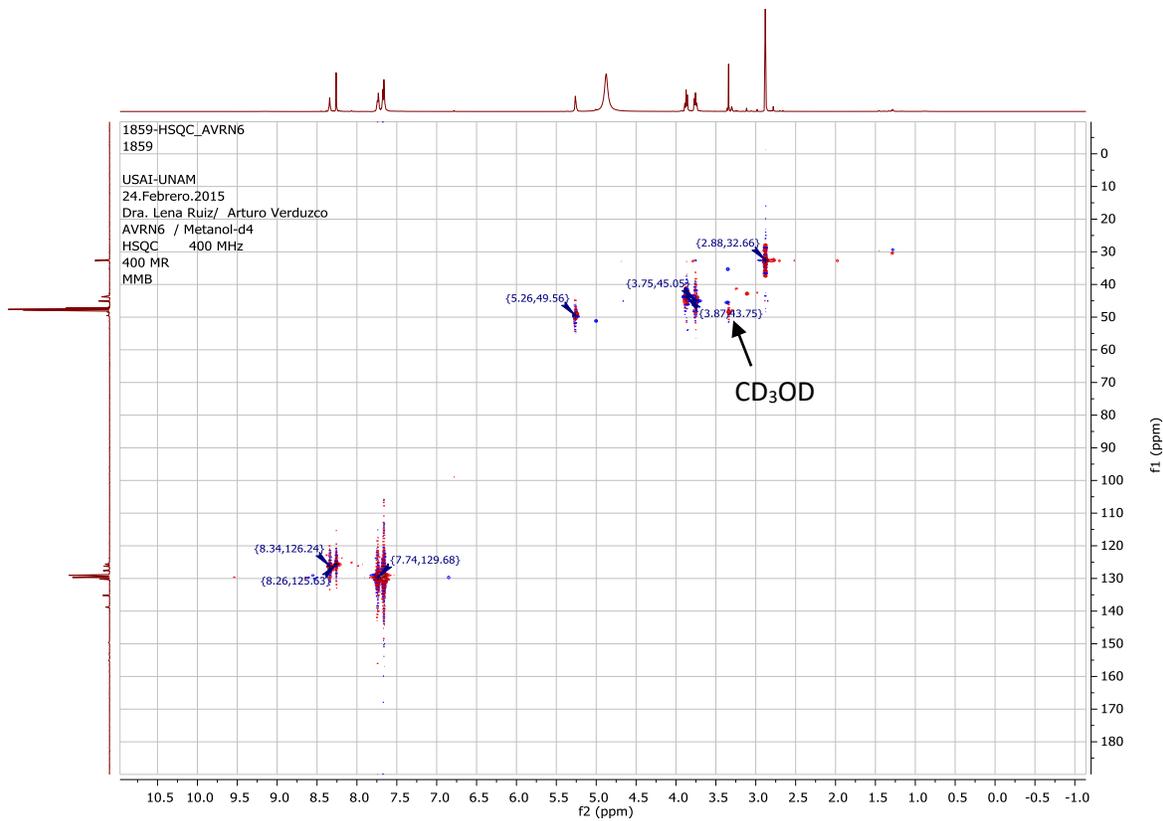


Figura 7.8: Espectro de HSQC del ligante Φ_2N6

En la tabla 7.8 se muestran los respectivos carbonos a los cuáles están enlazados los protones, así como el desplazamiento para cada uno de los átomos

Tabla 7.8: Enlaces C-H con sus respectivos desplazamientos			
Carbón	Desplazamiento (ppm)	Protón	Desplazamiento (ppm)
1	32.66	A	2.88
2	43.75	B	3.75
3	45.05	C	3.87
5	49.56	D	5.25
6	125.63	E	8.26
10	126.24	F	8.34

Carbón	Desplazamiento (ppm)	Protón	Desplazamiento (ppm)
12	128.56	G	7.74
13	128.92	G	7.74
14	128.67	G	7.74

Electroquímica

Como última técnica de caracterización, se realizó la voltamperometría cíclica de los ligantes, esto para determinar si el ligante como tal tiene propiedades electroquímicas o no, y esto nos ayudaría a determinar si es un ligante tiene actividad redox o no.

En las figuras 7.9a y 7.9b se muestran los voltamperogramas de los ligantes en forma de clorhidrato (Φ_2N4 y Φ_2N6 respectivamente) velocidad de 100 mV s^{-1} en dirección negativa (catódica). En el voltamperograma del ligante Φ_2N4 se observa una reducción y una oxidación cuyos valores son -1.955 y -1.575 vs Fc^+/Fc respectivamente. Al no haber realizado más experimentos y por falta de información se propone que la reacción de reducción es la mostrada a continuación $\Phi_2N4H_2 + 2e^- \rightarrow \Phi_2N4 + H_2\uparrow$.

Por otra parte, el voltamperograma del ligante Φ_2N6 (Figura 7.9b) se observan tres señales de reducción y también tres señales de oxidación. Al igual que como se indicó con el otro ligante, por falta de información y de experimentos no se puede determinar a qué corresponde cada señal, sin embargo se propone que el segundo pico de reducción, es la asociada a la reducción de los protones de la sal del ligante ($\Phi_2N6H_4 + 4e^- \rightarrow \Phi_2N6 + 2H_2\uparrow$). El valor de potencial para este proceso es de -1.908 V vs Fc^+/Fc . También se propone que el proceso III_{pc} (valor de potencial de -2.485 V vs Fc^+/Fc) corresponde a la reducción de la fenantrolina (Figura 7.10, propuesta de la estructura de la fenantrolina reducida). El proceso de oxidación (IV_{pa}) cuyo valor es de 0.255 V vs Fc^+/Fc se propone que es el asociado a la oxidación de los iones cloruro a cloro gas ($2Cl^- - 2e^- \rightarrow Cl_{2(g)}$), sin embargo esto solo queda como propuesta, pues no se realizaron los experimentos necesarios para llegar a esta conclusión.

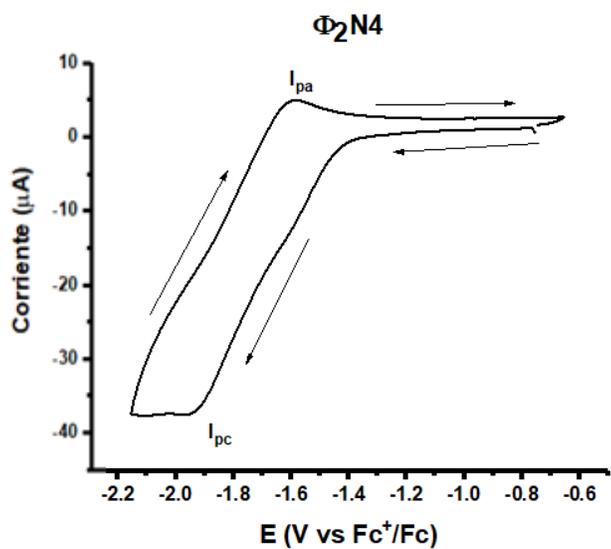


Figura 7.9a: Voltamperograma del ligante Φ_2N4 Co = 2 mM en DMSO + 0.1 M de Hexafluorofosfato de tetrabutil aonio. Et: Carbón vítreo, Alambre de Pt. Barrido en sentido negativo a 100 mV/s vs Fc^+/Fc

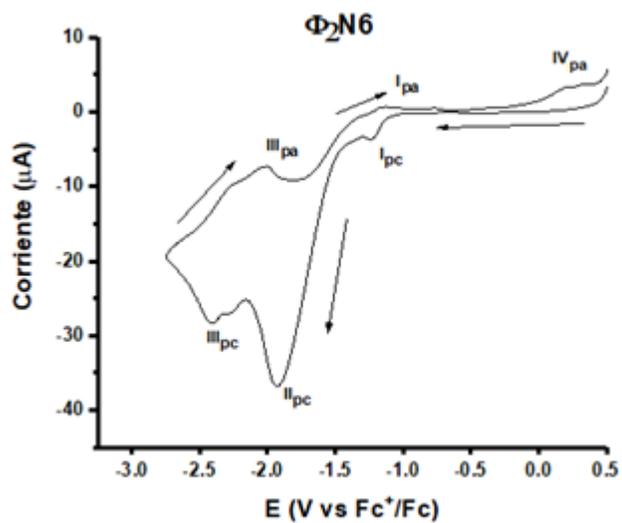


Figura 7.9b: Voltamperograma del ligante Φ_2N6 Co = 2 mM en DMSO + 0.1 M de Hexafluorofosfato de tetrabutil aonio. Et: Carbón vítreo, Alambre de Pt. Barrido en sentido negativo a 100 mV/s vs Fc^+/Fc

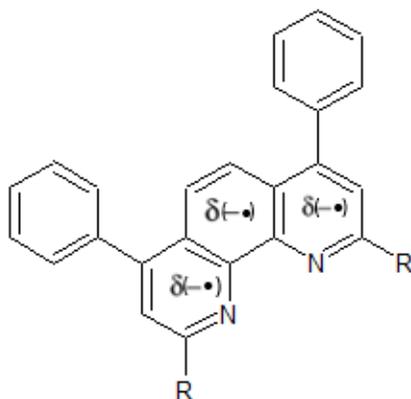


Figura 7.10: Propuesta de la estructura de la fenantrolina reducida

7.2 Resultados y discusión de resultados de los compuestos de coordinación con los ligantes

Análisis elemental

En la tabla 7.9 se muestran los porcentajes de rendimiento, los análisis elementales de carbono, hidrógeno y nitrógeno calculado y experimental propuesto para cada compuesto de coordinación con los dos ligantes, esto con la finalidad de poder proponer una fórmula molecular con su respectivo peso molecular.

Tabla 7.9: Análisis elemental (%C, %H y %N) de los compuestos de coordinación sintetizados, fórmula y peso molecular.			
Compuesto de coordinación (% de Rendimiento)	Fórmula molecular	Análisis elemental Exp. (Cal.) %C, %H, %N	PM (g/mol)
[Zn(Φ_2 N4)Cl ₂] (78)	[Zn(C ₃₀ H ₃₀ N ₄)Cl ₂] · 1.5CHCl ₃	49.62 (48.40) 4.16 (4.13) 7.35 (7.28)	756.98
[Cu(Φ_2 N4)(NO ₃) ₂] (73)	[Cu(C ₃₀ H ₃₀ N ₄)(N ₂ O ₆)] · 0.5CHCl ₃	54.14 (55.18) 4.61 (4.50) 12.42 (11.71)	725.14
[Ni(Φ_2 N4)(NO ₃) ₂] (80)	[Ni(C ₃₀ H ₃₀ N ₄)(N ₂ O ₆)]	54.90 (57.11) 5.06 (5.11) 12.80 (12.33)	655.17
[Co(Φ_2 N4)(NO ₃) ₂] (75)	[Co(C ₃₀ H ₃₀ N ₄)(N ₂ O ₆)]	57.23 (58.76) 4.80 (4.73) 13.34 (12.77)	629.16
[Fe(Φ_2 N4)(BF ₄) ₂] (71)	[Fe(C ₃₀ H ₃₀ N ₄)(B ₂ F ₈)]	50.59 (53.30) 4.21 (4.44) 8.48 (8.92)	675.39
[Mn(Φ_2 N4)Cl ₂] (87)	[Mn(C ₃₀ H ₃₀ N ₄)Cl ₂]	61.59 (62.97) 5.66 (4.63) 9.36 (8.91)	603.14

Compuesto de coordinación (% Rendimiento)	Fórmula molecular	Análisis elemental Exp. (Cal.) %C, %H, %N	PM (g/mol)
[Zn(Φ_2 N6)]Cl ₂ (72)	[Zn(C ₃₂ H ₃₆ N ₆)]Cl ₂ · CHCl ₃	48.31 (52.11) 5.02 (4.86) 11.43 (11.05)	759.83
[Cu(Φ_2 N6)](NO ₃) ₂ (69)	[Cu(C ₃₂ H ₃₆ N ₆)](N ₂ O ₆) · 1.5CHCl ₃	48.83 (47.32) 4.59 (4.41) 13.80 (13.18)	849.52
[Ni(Φ_2 N6)](NO ₃) ₂ (85)	[Ni(C ₃₂ H ₃₆ N ₆)](N ₂ O ₆)	57.23 (55.92) 4.98 (5.24) 15.34 (16.31)	686.69
[Co(Φ_2 N6)](NO ₃) ₂ (67)	[Co(C ₃₂ H ₃₆ N ₆)](N ₂ O ₆)	55.90 (54.67) 5.29 (5.12) 16.30 (15.95)	686.93
[Fe(Φ_2 N6)](TBA) ₂ (89)	[Fe(C ₃₂ H ₃₆ N ₆)](B ₂ F ₈)	52.35 (51.12) 4.91 (4.82) 11.45 (11.92)	733.47
[Mn(Φ_2 N6)]Cl ₂ (66)	[Mn(C ₃₂ H ₃₆ N ₆)]Cl ₂	60.95 (62.13) 5.71 (5.66) 13.33 (14.01)	630.31

En la tabla 7.9 se observa que, algunos compuestos contienen moléculas de CHCl₃ y esto se debe al modo de purificación de los compuestos. Al haber realizado extracciones líquido-líquido para obtener los compuestos puros, al momento de llevar a cabo la evaporación del disolvente no se realizó de manera satisfactoria, quedando moléculas de CHCl₃ en los arreglos moleculares de los compuestos de coordinación.

Espectroscopia de IR

En la tabla 7.10 se muestran las frecuencias de vibración de las bandas características de los compuestos de coordinación. A su vez, también se colocan las mismas bandas de los ligantes libres, esto con la finalidad de poder llevar a cabo una comparación del desplazamiento.

Tabla 7.10. Principales bandas de absorción de los ligantes y compuestos de coordinación en el IR (4000-400cm⁻¹)

Compuesto	ν (NH), ν (NH) _{conf}	ν (Csp ³ , Csp ²)	ν (C=N) ν (C=C)	ν (C-H) _{conf}	ν (C=N) _{conf}
Φ_2N_4	3392.34, 622.93	2927.56, 2852.34	1618.06, 1567.92	705.85	775.28
[Zn(Φ_2N_4)Cl ₂]	3232.27, 630.34	2975.77, 2877.41	1619.99, 1569.85	707.78	771.42
[Cu(Φ_2N_4)(NO ₃) ₂]	NI, 634.50	2975.77, NI	1618.06, 1573.71	703.93	771.42
[Ni(Φ_2N_4)(NO ₃) ₂]	3211.06, 632.57	2966.13, 2875.49	1618.06, 1585.28	703.93	769.50
[Co(Φ_2N_4)(NO ₃) ₂]	3236.13, 632.57	2968.06, 2873.56	1618.06, 1569.85	707.78	771.42
[Fe(Φ_2N_4)](BF ₄) ₂	3234.20, 624.85	2983.49, 2846.56	1618.06, 1567.92	703.93	773.35
[Mn(Φ_2N_4)Cl ₂]	3226.46, 632.57	2966.13, 2858.13	1606.49, 1565.99	713.57	777.21
Φ_2N_6	3417.41, 622.93	2921.77, 2850.41	1614.01, 1558.28	702.00	769.50
[Zn(Φ_2N_6)Cl ₂]	3413.55, 630.64	2923.37, 2850.41	1618.06, 1565.85	703.93	773.35
[Cu(Φ_2N_6)](NO ₃) ₂	3407.77, 628.71	2925.63, 2856.20	1618.06, 1571.78	705.85	773.35
[Ni(Φ_2N_6)](NO ₃) ₂	3207.20, 630.64	2921.77, 2873.56	1618.06, 1585.28	703.93	773.35
[Co(Φ_2N_6)](NO ₃) ₂	3409.70, 630.64	2921.77, 2865.20	1618.06, 1569.85	703.93	767.57
[Fe(Φ_2N_6)](BF ₄) ₂	3420.77, 624.85	2954.56, 2848.49	1618.06, 1567.92	703.93	769.50
[Mn(Φ_2N_6)Cl ₂]	3204.01, 627.83	2919.84, 2858.13	1616.13, 1560.21	703.93	752.14

NI: Banda no identificada

En la tabla 7.10 se observa que las principales bandas están desplazándose ya sintetizados los compuestos de coordinación. Esto quiere indicar que existe una coordinación del metal con los ligantes.

Al comprar los valores, se aprecia que la banda confirmatoria asociada a la vibración N-H se está desplazando hacia mayores valores de cm⁻¹, lo cual indica que se está requiriendo una mayor energía para llevar a cabo el movimiento de este enlace. Esto es un indicativo de que la longitud del enlace se está acortando, debido a que, al estarse coordinando el metal al nitrógeno, éste está donando su densidad electrónica para formar el nuevo enlace, haciendo que haya menos densidad electrónica en el enlace N-H acortándose así.

Por otra parte, en la región de 1500-1650 cm⁻¹ se encuentran las señales de los enlaces C=C y de C=N. Por lo general, la distinción de estas señales puede llegar a ser difícil, ya que éstas se llegan a encimar, y por ello se decidió colocar en la tabla las señales más intensas que se observaron en esa región. Al haber un desplazamiento hacia mayores valores, es un indicativo de que, como se observó con los enlaces N-H, se está requiriendo una mayor energía para

llevar a cabo la vibración de los enlaces C=C y C=N pues el nitrógeno al estarse formando el enlace de coordinación al metal, éste le va a donar la densidad electrónica al metal, reduciendo así su distancia de enlace, y por consiguiente a los enlaces C=C adyacentes al enlace C=N.

Para el caso de los compuestos de coordinación con el ligante Φ_2N_4 , se observa que la banda asociada al contraión (NO_3^-) se está desdoblando para dar un doblete (figura 7.11).⁴⁴ Este efecto no se observa para los compuestos de coordinación con el ligante Φ_2N_6 , lo cual es un indicativo de que en este caso los contraiones se están quedando fuera de la esfera de coordinación, y se están enlazando los 6 nitrógenos del ligante.

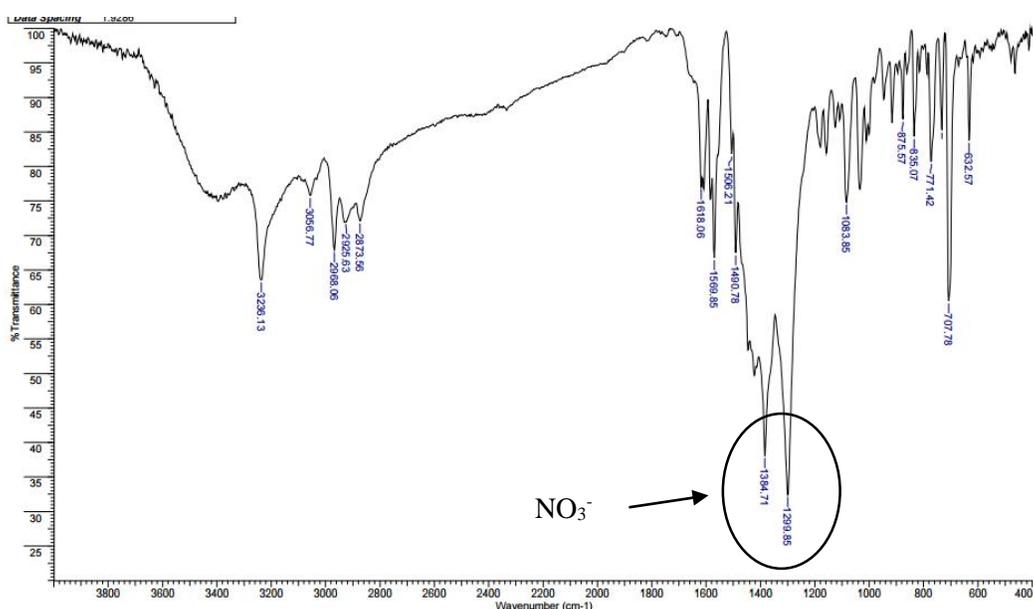


Figura 7.11: Espectro de IR del compuesto de coordinación $[Co(\Phi_2N_4)(NO_3)_2]$

Esta es una evidencia de que en estado sólido al menos uno de los contraiones se está coordinando al metal cuando se tiene el ligante Φ_2N_4 . Con lo ya mencionado anteriormente, los 4 nitrógenos se están coordinando al metal, y a su vez los contraiones. El metal al tener un número de coordinación 6, se propone que se está generando una estructura octaédrica, igual que los compuestos de coordinación con el ligante Φ_2N_6 en estado sólido.

Cabe mencionar que para el caso de los compuestos de coordinación que contienen al hierro, la banda asociada al contraión está apareciendo en la misma zona, así como con la misma forma, indicándonos que el contraión no se encuentra en la esfera de coordinación del metal. Para el caso del compuesto con el ligante hexadentado, se propone que la geometría es

octaédrica, mientras que para el caso del compuesto $[\text{Fe}(\Phi_2\text{N}_4)](\text{BF}_4)_2$ puede ser una totalmente diferente a la octaédrica.

Conductividad

Se realizó este experimento a una concentración de 10^{-3} M en metanol y DMSO para determinar si la polaridad de éstos modificaba la esfera de coordinación del metal y por tanto la geometría en disolución. En la tabla 7.11 se muestran los valores obtenidos de conductividad con los diferentes disolventes así como el tipo de electrolito al cuál corresponden de acuerdo a lo reportado por M. Sneed y J. Maynard,^{45, 46} que nos indica que si los compuestos presentan una conductividad en metanol menor a 80 μS corresponde a un electrolito de tipo 0, de 80 a 115 μS un electrolito de tipo 1:1 y de 160 a 220 μS es de tipo 1:2. Para el caso de DMSO si presentan los compuestos una conductividad menor a 20 μS corresponden a un electrolito de tipo 0, de 20 a 40 μS son electrolitos tipo 1:1 y por último de 55 a 80 μS corresponden a un electrolito tipo de 1:2.

Tabla 7.11: Conductividad de los compuestos de coordinación en diferentes disolventes y tipo de electrolitos a los que corresponden los compuestos de coordinación		
Compuesto de coordinación	Conductividad metanol en μS (Tipo de electrolito)	Conductividad DMSO (μS) Tipo de electrolito
$[\text{Zn}(\Phi_2\text{N}_4)\text{Cl}_2]$	14.21 (0)	15.11 (0)
$[\text{Cu}(\Phi_2\text{N}_4)(\text{NO}_3)_2]$	19.23 (0)	40.10 (1:1)
$[\text{Ni}(\Phi_2\text{N}_4)(\text{NO}_3)_2]$	21.34 (0)	37.52 (1:1)
$[\text{Co}(\Phi_2\text{N}_4)(\text{NO}_3)_2]$	20.56 (0)	33.40 (1:1)
$[\text{Fe}(\Phi_2\text{N}_4)](\text{BF}_4)_2$	211.26 (1:2)	78.7 (1:2)
$[\text{Mn}(\Phi_2\text{N}_4)\text{Cl}_2]$	9.12 (0)	11.2 (0)
$[\text{Zn}(\Phi_2\text{N}_6)\text{Cl}_2]$	182.34 (1:2)	62.34 (1:2)
$[\text{Cu}(\Phi_2\text{N}_6)](\text{NO}_3)_2$	174.23 (1:2)	70.12 (1:2)
$[\text{Ni}(\Phi_2\text{N}_6)](\text{NO}_3)_2$	201.56 (1:2)	67.21 (1:2)
$[\text{Co}(\Phi_2\text{N}_6)](\text{NO}_3)_2$	185.76 (1:2)	57.90 (1:2)
$[\text{Fe}(\Phi_2\text{N}_6)](\text{BF}_4)_2$	208.26 (1:2)	75.74 (1:2)
$[\text{Mn}(\Phi_2\text{N}_6)\text{Cl}_2]$	178.87 (1:2)	69.34 (1:2)

Como se observa en la tabla 7.11 con los dos disolventes el tipo de electrolito sigue siendo el mismo 1:2 con el ligante Φ_2N_6 . Los compuestos de coordinación con el ligante Φ_2N_4 se aprecia que existen diferencias entre los dos disolventes. Esto indica que la polaridad del disolvente está modificando la esfera de coordinación del metal y por tanto la geometría del compuesto de coordinación. Este efecto únicamente se ve con el ligante tetradentando. Con el caso del ligante Φ_2N_4 los contraiones se están coordinando al metal, como se observó con la técnica de IR además de que se aprecia que los 4 nitrógenos del ligante se están enlazando al centro metálico. Se puede proponer una estructura octaédrica en todos los metales, sin embargo existe una distorsión de Jahn Teller en la que se está descoordinando uno de los contraiones únicamente con el DMS. Por otra parte el único compuesto de coordinación que no cumple con lo propuesto es el de $[Fe(\Phi_2N_4)](TFB)_2$ y esto se debe a que el contraión no tiene modo de coordinación, pues los átomos que podrían coordinarse son los fluoruros. Sin embargo esto es un preámbulo y más adelante se determinarán las estructuras. Por el otro lado el ligante Φ_2N_6 al ser hexadentado se está coordinando por los 6 átomos donadores dejando de esta manera a los contraiones fuera de la esfera de coordinación y por esto se tiene, en todos los casos, un electrolito de tipo 1:2. La estructura propuesta es octaédrica para todos los compuestos de coordinación.

Susceptibilidad magnética

Esta técnica ayuda a determinar el número de electrones desapareados que tienen los metales en el compuesto de coordinación, así como el posible estado de oxidación en el que se encuentran éstos así como su geometría.

En la tabla 7.12 se muestran los valores de susceptibilidad magnética molar (X_{MM}), valores del momento magnético efectivo, intervalo teórico de momento magnético efectivo indicando el número de electrones desapareados, posible estado de oxidación de los metales así, y el número de electrones desapareados.

Tabla 7.12: Número de electrones desapareados así como su estado de oxidación para cada compuesto de coordinación					
Compuesto de coordinación	X_{MM}	μ_{eff}	μ teórica (número de electrones desapareados, edo de ox 2+) ⁴⁷	e^- desapareados	Estados de oxidación
$[Zn(\Phi_2N_4)Cl_2]$	0	0	0	0	2+
$[Cu(\Phi_2N_4)(NO_3)_2]$	0.000948	1.72	1.70-2.20 (1)	1	2+
$[Ni(\Phi_2N_4)(NO_3)_2]$	0.003606	2.93	2.80-3.50 (2)	2	2+
$[Co(\Phi_2N_4)(NO_3)_2]$	0.007839	4.32	4.30-5.20 (3)	3	2+
$[Fe(\Phi_2N_4)](BF_4)_2$	0.006946	4.06	5.10-5.80 (4)	4	2+
$[Mn(\Phi_2N_4)Cl_2]$	0.014826	5.94	5.65-6.10 (5)	5	2+
$[Zn(\Phi_2N_6)]Cl_2$	0	0	0	0	2+
$[Cu(\Phi_2N_6)](NO_3)_2$	0.001565	1.94	1.70-2.20 (1)	1	2+
$[Ni(\Phi_2N_6)](NO_3)_2$	0.003283	2.81	2.80-3.50 (2)	2	2+
$[Co(\Phi_2N_6)](NO_3)_2$	0.009225	4.71	4.30-5.20 (3)	3	2+
$[Fe(\Phi_2N_6)](BF_4)_2$	0.012261	5.43	5.10-5.80 (4)	4	2+
$[Mn(\Phi_2N_6)]Cl_2$	0.014475	5.90	5.65-6.10 (5)	5	2+

En la tabla 7.12 se observa que el número de electrones desapareados para cada compuesto de coordinación, da una idea de que todos se encuentran en un estado de oxidación 2+ con una estructura octaédrica o tetraédrica entorno al metal, y que además son de campo débil (alto espín), salvo por el compuesto $[Fe(\Phi_2N_4)](BF_4)_2$ que su valor de susceptibilidad magnética efectiva no concuerda con el valor teórico, siendo menor su valor. Sin embargo al calcular el número de electrones desapareados con la ecuación “solo espín para el momento magnético” ($\mu_{eff} = \sqrt{n(n+1)}$ Donde $n = \text{número de electrones desapareados}$) se encontró que n , que corresponde al número de electrones desapareados, es de 4.60. Este valor nos indica que el hierro tiene 5 electrones desapareados, pero la geometría no es octaédrica, sino que es otra completamente diferente. Es probable que se encuentre el hierro esté en un posible equilibrio (spin cross over) Fe^{2+} y Fe^{3+} . En la sección de UV-Visible se discutirá más a fondo la posible geometría de este compuesto de coordinación. Así mismo en la sección de RPE se discutirá si existen los dos estados de oxidación en el compuesto.

Al tener dos posibles tipos de estructuras (octaédrica o tetraédrica) gracias a los experimentos de conductividad se puede concluir que todos los compuestos están adoptando una estructura octaédrica por lo mencionado previamente, y que además todos se encuentran en un estado de oxidación de 2+ salvo por el compuesto de coordinación previamente discutido.

En la tabla 2.13 se muestra al compuesto de coordinación, con su respectiva configuración electrónica con base a los resultados obtenidos en este experimento así como su energía de estabilización de campo cristalino (EECC)

Tabla 7.13: Configuración electrónica así como EECC para cada compuestos de coordinación.		
Compuesto de coordinación	Configuración electrónica	EECC
[Zn(Φ_2 N4)Cl ₂]	$t_{2g}^6 e_g^4$	0.0 Δ_o
[Cu(Φ_2 N4)(NO ₃) ₂]	$t_{2g}^6 e_g^3$	0.2 Δ_o
[Ni(Φ_2 N4)(NO ₃) ₂]	$t_{2g}^6 e_g^2$	0.4 Δ_o
[Co(Φ_2 N4)(NO ₃) ₂]	$t_{2g}^5 e_g^2$	0.6 Δ_o
[Fe(Φ_2 N4)(BF ₄) ₂]	$t_{2g}^4 e_g^2$	0.8 Δ_o
[Mn(Φ_2 N4)Cl ₂]	$t_{2g}^3 e_g^2$	1.2 Δ_o
[Zn(Φ_2 N6)Cl ₂]	$t_{2g}^6 e_g^4$	0.0 Δ_o
[Cu(Φ_2 N6)](NO ₃) ₂	$t_{2g}^6 e_g^3$	0.2 Δ_o
[Ni(Φ_2 N6)](NO ₃) ₂	$t_{2g}^6 e_g^2$	0.4 Δ_o
[Co(Φ_2 N6)](NO ₃) ₂	$t_{2g}^5 e_g^2$	0.6 Δ_o
[Fe(Φ_2 N6)](BF ₄) ₂	$t_{2g}^4 e_g^2$	0.8 Δ_o
[Mn(Φ_2 N6)Cl ₂]	$t_{2g}^3 e_g^2$	1.2 Δ_o

Espectroscopia de absorción electrónica en la región del UV-Visible

Para todos los compuestos de coordinación, se realizaron los espectros en varios disolventes con la finalidad de ver si la polaridad de éstos modificaba la esfera de coordinación del metal o alteraba la geometría del compuesto de coordinación. Esto para determinar también lo observado en la técnica de conductividad. A continuación se analizarán los espectros por metal.

En todos los casos se empezó de una concentración aproximada de 5×10^{-2} M en DMSO para detectar las transiciones $d \rightarrow d$ del metal (0 a $700 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), y se fue diluyendo hasta alcanzar una concentración aproximada de 1×10^{-5} M para detectar las transiciones correspondientes al ligante ($\pi \rightarrow \pi^*$). Únicamente este experimento se realizó en DMSO.

Para todos los compuestos a concentraciones bajas, se alcanzaron a detectar las transiciones correspondientes a los ligantes. Tienen la misma forma como se presentó en la sección “UV-Visible de los ligantes” por lo que nos indica que si están presentes estos en el compuestos.

En los anexos II se encuentran los diagramas de Tanabe-Sugano para todos los compuestos, mostrando las transiciones permitidas para cada caso.

Compuestos de coordinación de Zn

En las figuras 7.12a y 7.12b se muestran los espectros de UV-Visible para los compuestos de coordinación de $[\text{Zn}(\Phi_2\text{N}_4)\text{Cl}_2]$ y $[\text{Zn}(\Phi_2\text{N}_6)]\text{Cl}_2$ respectivamente.

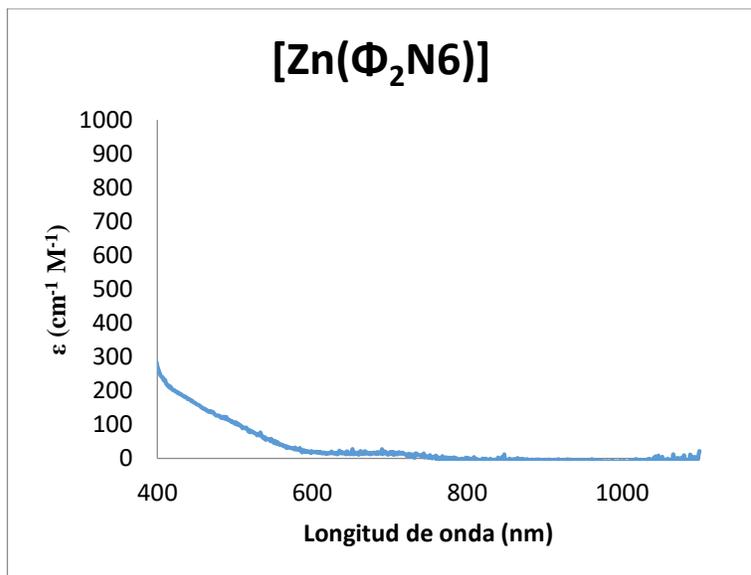


Figura 7.12a: Espectro Uv-Vis del compuesto de coordinación de $[\text{Zn}(\Phi_2\text{N}_4)\text{Cl}_2]$ en DMSO

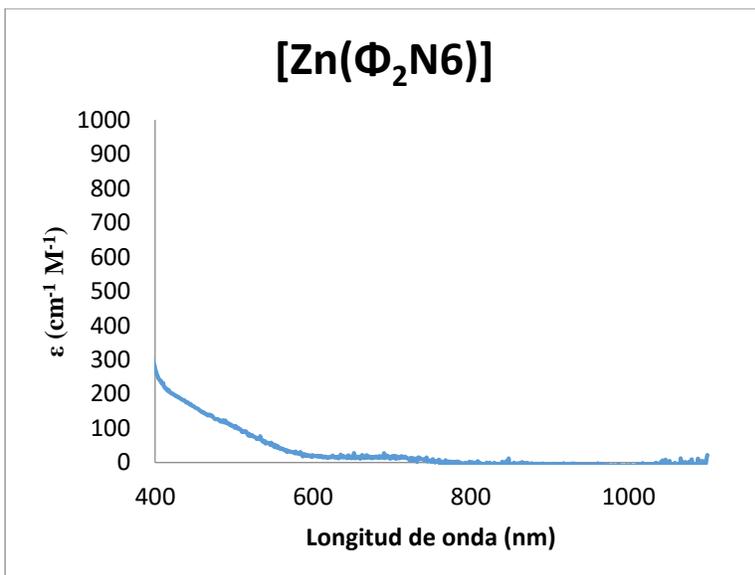


Figura 7.12b: Espectro Uv-Vis del compuesto de coordinación de $[\text{Zn}(\Phi_2\text{N}_6)]\text{Cl}_2$ en DMSO

Se observa en los dos espectros que no se aprecia ningún máximo en la región del visible, pues al tener una configuración d^{10} (teniendo una capa llena en este tipo de orbitales), no hay manera en la que se lleve a cabo una transición electrónica, ya que los orbitales de mayor

energía están completamente ocupados impidiendo de esta manera la entrada de un nuevo electrón. Al no detectarse ningún máximo en ninguno de los espectros, solo se realizó este experimento en un disolvente el cual fue DMSO.

Compuestos de coordinación de Cu

En las figuras 7.13a y 7.13b se muestran los espectros en la región del visible para los compuestos $[\text{Cu}(\Phi_2\text{N4})(\text{NO}_3)_2]$ y $[\text{Cu}(\Phi_2\text{N6})](\text{NO}_3)_2$ respectivamente.

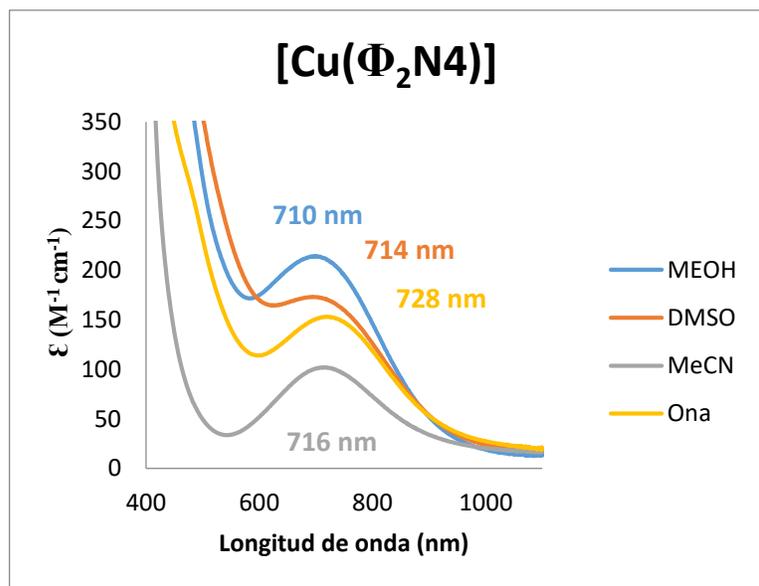


Figura 7.13a: Espectro Uv-Vis del compuesto de coordinación de $[\text{Cu}(\Phi_2\text{N4})(\text{NO}_3)_2]$ en diferentes disolventes

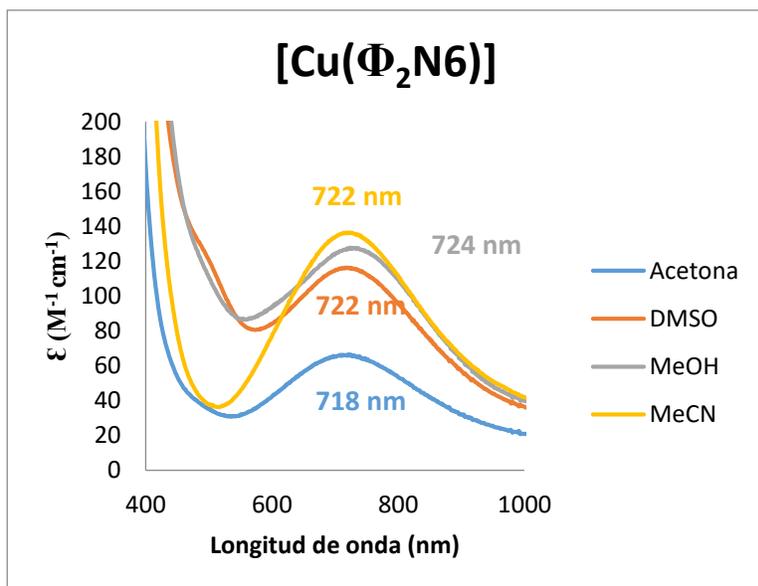


Figura 7.13b: Espectro Uv-Vis del compuesto de coordinación de $[\text{Cu}(\Phi_2\text{N6})](\text{NO}_3)_2$ en diferentes disolventes

Al tener una configuración d^9 el cobre, únicamente se espera una transición que es la observada en los dos espectros. Esta transición corresponde a ${}^2T_{2g} \rightarrow {}^2E_g$ en todos los casos. Este máximo también se aprecia en el espectro de reflectancia difusa para los dos compuestos, que se puede encontrar en los anexos II. Al tener la misma estructura geométrica tanto en disolución como en sólido, se puede concluir que la geometría del compuesto de coordinación se mantiene constante, y que los disolventes no están modificando esto.

Como se observa también en los espectros los máximos con los diferentes disolventes se ven modificados, sin embargo la forma del espectro se mantiene constante. Esta diferencia se debe a que (en el caso del ligante $\Phi_2\text{N4}$) por la diferencia de polaridades existente entre los

disolventes, están parcialmente descoordinando a los contraiones. Por ejemplo en el caso del metanol y DMSO, en el experimento de conductividad se observó que el compuesto es de electrolito tipo 0, y en los espectros se ve que la diferencia de máximos es únicamente de 4 nm por lo cual es consistente con lo descrito anteriormente, que no hay una gran modificación en la esfera de coordinación a diferencia de con la acetona, que está haciendo que se descoordinen más los aniones y el disolvente esté modificando la esfera de coordinación. Por el otro lado el compuesto con el ligante Φ_2N6 los máximos no tienen un valor muy diferente (la diferencia máxima es de 6 nm), y esto se debe a que al estar los 6 nitrógenos coordinados al metal, no permite la entrada de las moléculas de los disolventes a la esfera de coordinación del metal, indicándonos que la estabilidad de los enlaces N-M es alta.

Compuestos de coordinación de Ni

En las figuras 7.14a y 7.14b se muestran los espectros en la región del visible para los compuestos $[\text{Ni}(\Phi_2N4)(\text{NO}_3)_2]$ y $[\text{Ni}(\Phi_2N6)](\text{NO}_3)_2$ respectivamente.

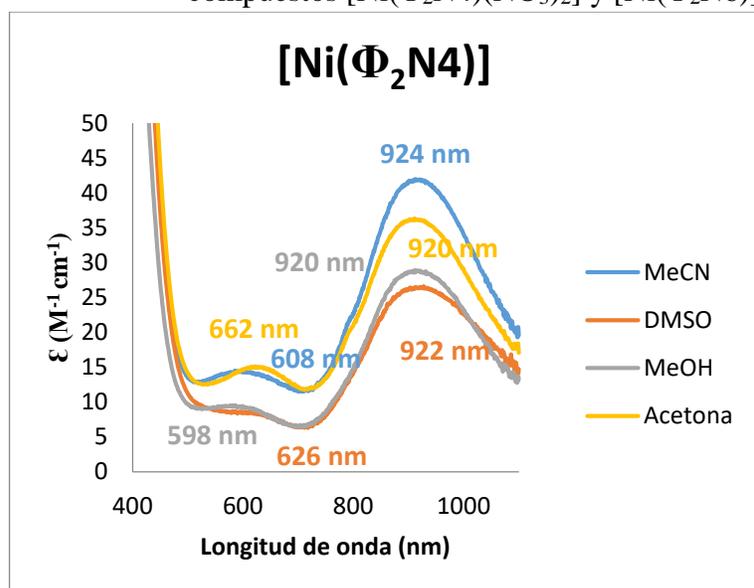


Figura 7.14a: Espectro Uv-Vis del compuesto de coordinación de $[\text{Ni}(\Phi_2N4)(\text{NO}_3)_2]$ en diferentes disolventes

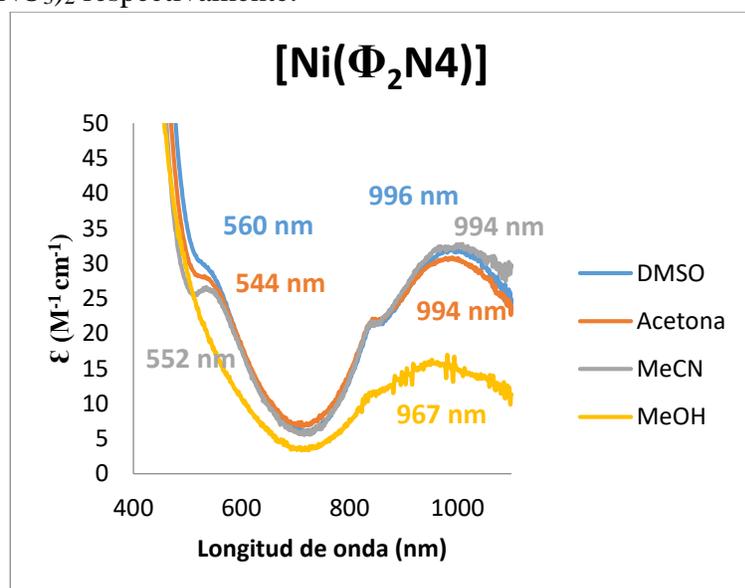


Figura 7.14b: Espectro Uv-Vis del compuesto de coordinación de $[\text{Ni}(\Phi_2N6)](\text{NO}_3)_2$ en diferentes disolventes

El níquel al tener una configuración d^8 , y como se estableció en los experimentos de susceptibilidad magnética, tiene dos electrones desapareados y dependiendo de la geometría que esté adoptando el metal, se verán cero transiciones o tres, en caso de que sea un cuadrado plano u octaedro respectivamente.⁴⁸

Se observa en los espectros dos máximos. Uno de los máximos se encuentra entre los 540 y 670 nm (dependiendo del ligante y de los disolventes) mientras que el otro entre 920 y 1000 nm. El primer máximo (540 y 670 nm) corresponde a la transición electrónica ${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{1g}(F)$ y el segundo máximo (920 y 1000 nm) corresponde a la transición ${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{2g}$ que son características de una geometría octaédrica para el níquel.⁴⁹

Compuestos de coordinación de Co

En las figuras 7.15a y 7.15b se muestran los espectros en la región del visible para los compuestos $[Co(\Phi_2N4)(NO_3)_2]$ y $[Co(\Phi_2N6)](NO_3)_2$ respectivamente.

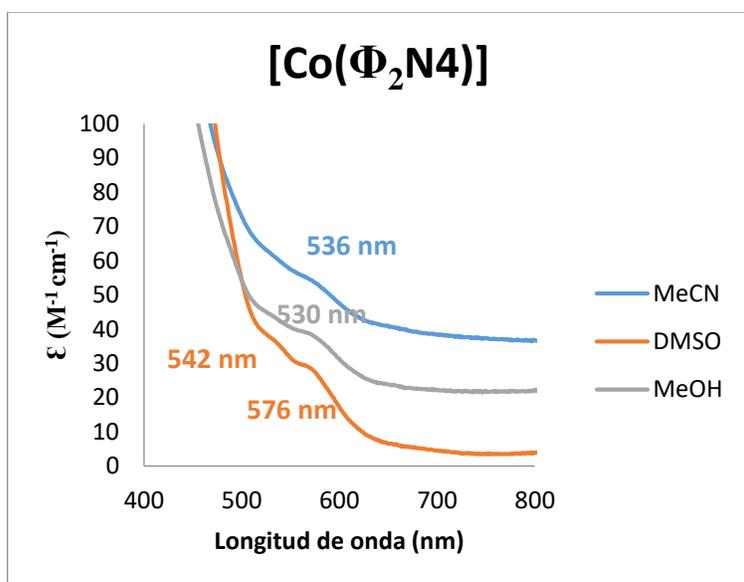


Figura 7.15a: Espectro Uv-Vis del compuesto de coordinación de $[Co(\Phi_2N4)(NO_3)_2]$ en diferentes disolventes

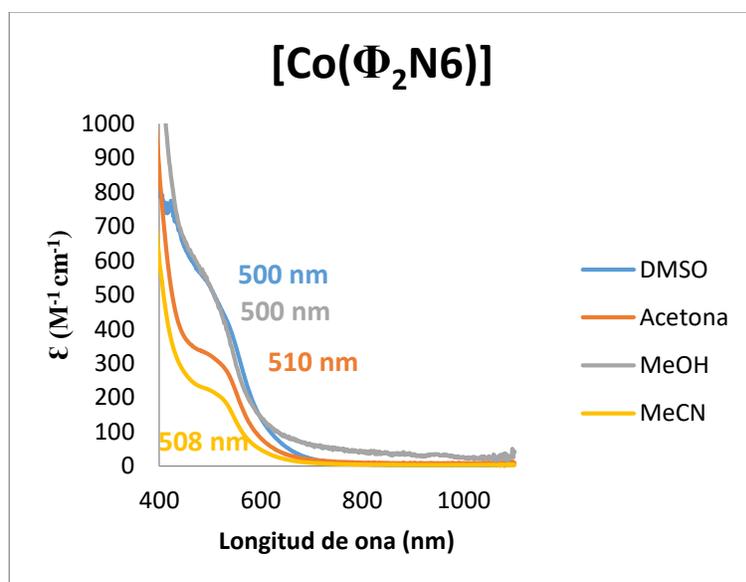


Figura 7.15b: Espectro Uv-Vis del compuesto de coordinación de $[Co(\Phi_2N6)](NO_3)_2$ en diferentes disolventes

Al tener tres electrones desapareados se espera ver un máximo en la región del visible en caso de que el metal esté adoptando una estructura octaédrica.

En los dos espectros únicamente se está detectando un máximo, el cual es característico para un compuesto de coordinación de cobalto que está adoptando una geometría octaédrica. El máximo observado corresponde a la transición ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4T_{1g}(P)$.⁵⁰ En caso de que el compuesto estuviera adoptando una geometría tetraédrica, se verían 3 máximos con una longitud de onda cercana, por arriba de los 640 nm.

Se observa que para el ligante hexadentado, no importa en qué disolvente se esté llevando a cabo la medición, pues el espectro se mantiene con la misma forma y además los valores de los máximos no está variando mucho, pues al estar coordinado por los 6 átomos donadores, la polaridad del disolvente no hace que se elonguen los enlaces M—N. Por otra parte con el ligante Φ_2N4 se observa, que con el DMSO, está presentando otro comportamiento, con respecto a los otros dos disolventes, pues se está observando un nuevo máximo. Este nuevo máximo se debe a que la geometría adoptada no es como tal un octaedro, sino que se está formando una especie octaedro distorsionado. Los términos T se están dividiendo en dos, pues es ocasionada por una distorsión de Jahn Teller. Por otra parte los otros dos disolventes no están generando esta distorsión, y por ello se ve solo un máximo. El compuesto está adoptando una estructura octaédrica debido al máximo observado, y así como se observa también en el espectro en sólido (Anexos II, II.3). El máximo observado corresponde a la transición ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4T_{1g}(P)$.

Compuestos de coordinación de Fe

En las figuras 7.16a y 7.16b se muestran los espectros en la región del visible para los compuestos $[\text{Fe}(\Phi_2N4)(\text{TBA})_2]$ y $[\text{Fe}(\Phi_2N6)](\text{TBA})_2$ respectivamente.

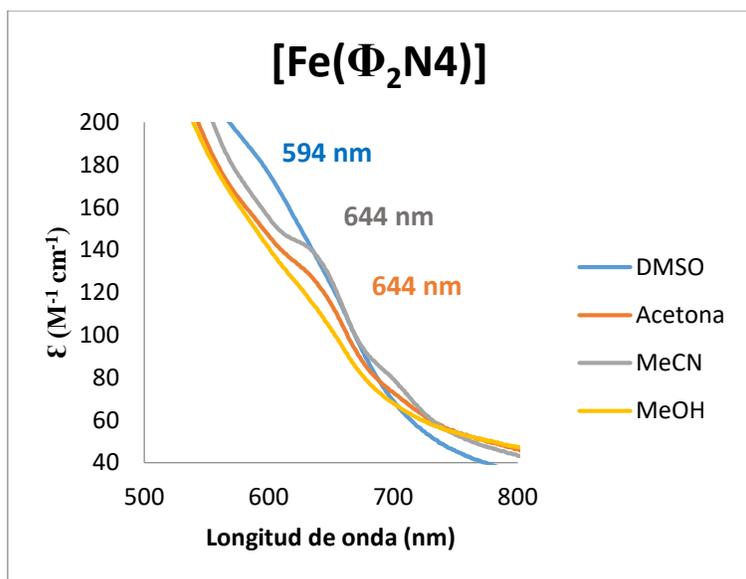


Figura 7.16a: Espectro Uv-Vis del compuesto de coordinación de $[\text{Fe}(\Phi_2N4)(\text{BF}_4)_2]$ en diferentes disolventes

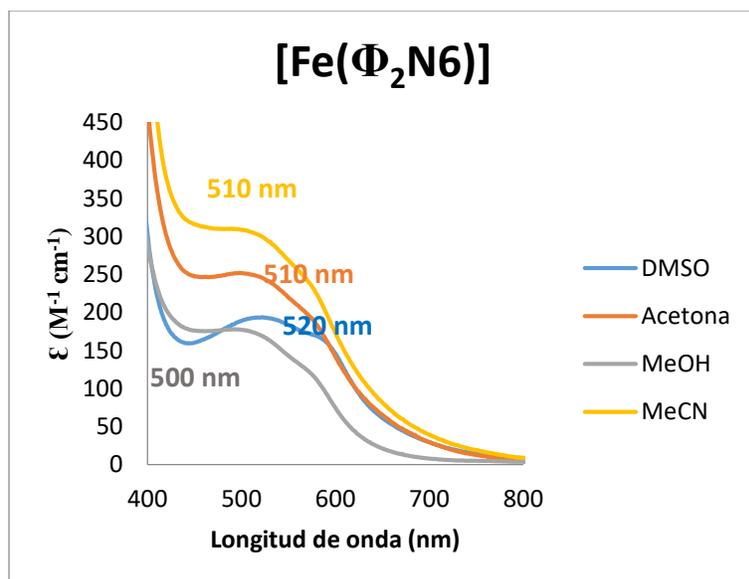


Figura 7.16b: Espectro Uv-Vis del compuesto de coordinación de $[\text{Fe}(\Phi_2N6)](\text{BF}_4)_2$ en diferentes disolventes

En los espectros del compuesto de coordinación $[\text{Fe}(\Phi_2\text{N}_6)](\text{TBA})_2$ se ve una única transferencia que es característica de los compuestos de coordinación de hierro (II) en un entorno octaédrico, cuya transición electrónica es ${}^5\text{T}_{2g} \rightarrow {}^5\text{E}_g$.⁵⁰ La tonalidad de las disoluciones en los diferentes disolventes siempre se mantuvo constante, sin embargo como se puede observar en la figura 7.16b, los valores donde se encuentran los máximos es diferente como en el caso de los demás compuestos de coordinación. Los disolventes al tener diferentes polaridades y están interactuando de manera diferente con los protones de las aminas secundarias del ligante, haciendo de esta manera que la interacción sea mayor o menor con el metal, modificando de esta manera la estabilidad en la que se enlazan los nitrógenos al metal, sin embargo la geometría del compuesto de coordinación se mantiene constante, siendo diferente los enlaces N—M.

Por otra parte en el compuesto de coordinación de $[\text{Fe}(\Phi_2\text{N}_4)](\text{BF}_4)_2$ tiene un comportamiento diferente al compuesto $[\text{Fe}(\Phi_2\text{N}_6)](\text{BF}_4)_2$. En la parte de conductividad, este compuesto es un electrolito de tipo 1:2 únicamente están coordinados los cuatro nitrógenos del ligante. Sin embargo, los disolventes pueden estar completando la esfera de coordinación, dando a lugar una estructura de pirámide de base cuadrada u octaédrica. Sin embargo dado que no se observa un máximo, no se puede considerar que esté en estado de oxidación 2+. Es probable que cuando se esté llevando a cabo la disolución, esté oxidándose por presencia del oxígeno. Esta es una evidencia de que el ligante $\Phi_2\text{N}_4$ no puede estabilizar al Fe^{2+} a diferencia de lo que ocurre con el ligante $\Phi_2\text{N}_6$.

Compuestos de coordinación de Mn

En las figuras 7.17a y 7.17b se muestran los espectros en la región del UV-visible para los compuestos $[\text{Mn}(\Phi_2\text{N}_4)\text{Cl}_2]$ y $[\text{Mn}(\Phi_2\text{N}_6)\text{Cl}_2]$ respectivamente.

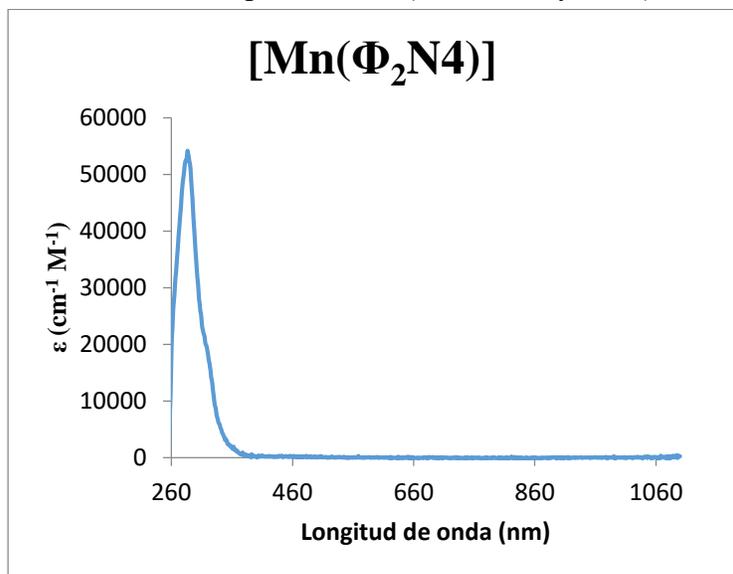


Figura 7.17a: Espectro Uv-Vis del compuesto de coordinación de $[\text{Mn}(\Phi_2\text{N}_4)\text{Cl}_2]$ en DMSO

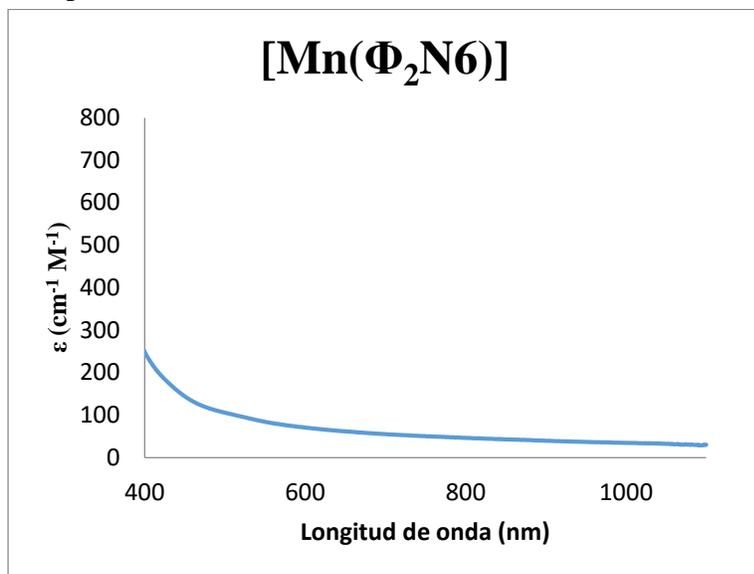


Figura 7.17b: Espectro Uv-Vis del compuesto de coordinación de $[\text{Mn}(\Phi_2\text{N}_6)\text{Cl}_2]$ en DMSO

Estos experimentos sólo se realizaron en un disolvente que fue DMSO. Como se mostró con la técnica de susceptibilidad magnética, los dos compuestos de coordinación tienen 5 electrones desapareados, por lo que el ligante es de campo débil y no se esperaba ver ninguna transición. En las figuras 7.17a y 7.17b no se observa ningún máximo en la región del visible, lo cual es característico de los compuestos de coordinación octaédricos de manganeso de campo débil. Los 6 nitrógenos del ligante $\Phi_2\text{N}_6$ están coordinados al metal, mientras que con el otro ligante, todos los átomos donadores están enlazados al metal, y los aniones están coordinados al metal generando de esta manera un número de coordinación igual a 6 dando como resultado una estructura octaédrica. En caso de haber obtenido una estructura tetraédrica se habrían apreciado tres señales en la región del visible, pues se relajan las reglas de selección y de esta manera promueven transiciones electrónicas prohibidas por espín (como se muestra también en el diagrama de Tanabe-Sugano en la sección de anexos).⁵¹

A continuación se presenta una tabla comparativa (tabla 7.14) de los máximos de los espectros de cada compuesto de coordinación con el ligante $\Phi_2\text{N}_6$ en DMSO, con su análogo N_6 reportado previamente, esto con la finalidad de establecer si los sustituyentes en 4, 7 de

la fenantrolina, tienen un efecto directo sobre el desdoblamiento del campo cristalino y por consiguiente el valor de $10Dq$.

Tabla 7.14: Comparación de los máximos de la región del visible de los compuestos de coordinación con los ligantes Φ_2N6 y $N6$ en disolución de DMSO		
Metal	$M\Phi_2N6$ (Longitud de onda nm), (10 dq, cm^{-1})	$MN6$ (Longitud de onda nm) ¹⁹ , (10 dq, cm^{-1})
Zn	---	---
Cu	724 (13812.15)	718 (13927.58)
Ni	560 (10040.17)	548
Co	500	480
Fe	520 (19230.77)	498 (20080.32)
Mn	---	---

¹⁹ García-Ramos J. C., Toledano-Magaña Y., Talavera-Contreras L. G., Flores-Álamo M., Ramírez-Delgado V., Morales-León E., Ortiz-Frade L., Grizett Gutiérrez A., Vázquez-Aguirre A., Mejía C., Carrero J. C., Laclette J. P., Moreno-Esparza R., Ruiz-Azuara L. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 10164.

La tabla 7.14, muestra que los valores de longitud de onda de los máximos, que presentan los compuestos de coordinación con los diferentes ligantes, son diferentes. Se observa en la tabla 7.14 que los compuestos de coordinación con el ligante estudiado en este trabajo (Φ_2N6), las longitudes de onda son mayores comparados con los compuestos de coordinación utilizando como ligante al $N6$.¹⁹ Teniendo en cuenta la fórmula $E = hc/\lambda$, se indica que a mayor valor de λ se requiere una menor energía para llevar a cabo las transiciones $d \rightarrow d$ (previamente mencionadas) con el ligante difenilado. Esto se debe a que los grupos fenilos del ligante están donando su densidad electrónica al sistema aromático, pues son σ donadores. Al tener una mayor densidad electrónica los metales en los compuestos de coordinación, se requiere una menor energía para poder llevar a cabo las transiciones $d \rightarrow d$, siendo el Φ_2N6 más coordinante.

Se realizó la misma comparación de los compuestos de coordinación con el ligante Φ_2N4 con su análogo, sin embargo los compuestos no presentaron la misma geometría en todos los casos, por lo que no se puede llevar a cabo una comparación directa. A continuación se muestra la tabla comparativa (tabla 7.15) de los máximos de los espectros de todos los compuestos de coordinación, y de igual forma las estructuras propuestas para cada compuesto (no se pudo realizar la comparación en disolución de DMSO puesto que no se fueron realizados los experimentos correspondientes).²⁶

Tabla 7.15: Comparación de los máximos de la región del visible de los compuestos de coordinación con los ligantes Φ_2N_4 y N_4 en estado sólido.		
Metal	$M\Phi_2N_4$ (Número de onda cm^{-1})	MN_4 (Número de onda cm^{-1}) ⁵¹ Estructura
Zn	---	---
Cu	14067 Octaédrica	13600 Pirámide de base cuadrada
Ni	16367, 11055 Octaédrica	16317, 9577 Octaédrica
Co	17334, 8428 Octaédrica	18834, 16667, 8314 Tetraédrica
Fe	15484 Bipirámide trigonal	NE*
Mn	--- Octaédrica	440, 443 y 493 Tetraédrica

NE*: Valor no encontrado

La tabla 7.15 muestra que las geometrías propuestas para los compuestos de coordinación estudiados en este trabajo, son octaédricas, menos por la de hierro, y las geometrías que adoptan los compuestos con su análogo, son diferentes. Esto puede deberse al modo en el que se llevó a cabo la síntesis de los compuestos de coordinación. En este trabajo, la síntesis de los compuestos se llevó a cabo a partir del ligante libre, mientras que en el trabajo donde se sintetizaron los compuestos de coordinación con el ligante N_4 ^{26, 54} se partió de la sal del ligante. Para el caso de los compuestos de manganeso, hierro y zinc, no se llevó a cabo la desprotonación completa del ligante, por lo que uno de los nitrógenos quedó protonado impidiendo de esta manera la coordinación de este al metal, dando a lugar un ligante tridentado. Por esta razón las estructuras propuestas no coinciden con las obtenidas en este trabajo.

Resonancia Paramagnética Electrónica

RPE de los compuestos de coordinación de Cu

Para el caso de los compuestos de coordinación de cobre, esta técnica permite a determinar la estructura que está adoptando el metal, conociendo los valores de g_0 y A_0 . En las figuras 7.18a y 7.18b se muestran los espectros de RPE para los compuestos de $[\text{Cu}(\Phi_2\text{N}_4)(\text{NO}_3)_2]$ y $[\text{Cu}(\Phi_2\text{N}_6)](\text{NO}_3)_2$ respectivamente en disolución de metanol a 77 K.

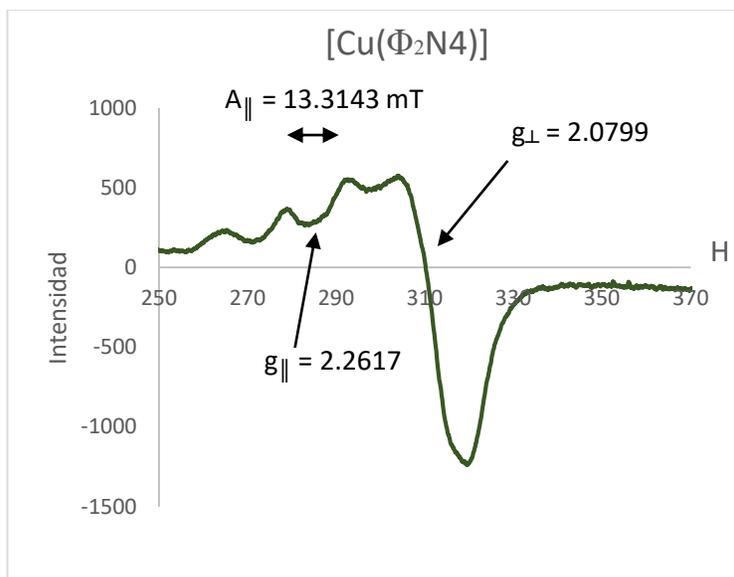


Figura 7.18a: Espectro de RPE del compuesto de coordinación de $[\text{Cu}(\Phi_2\text{N}_4)(\text{NO}_3)_2]$ en MeOH a 77 K

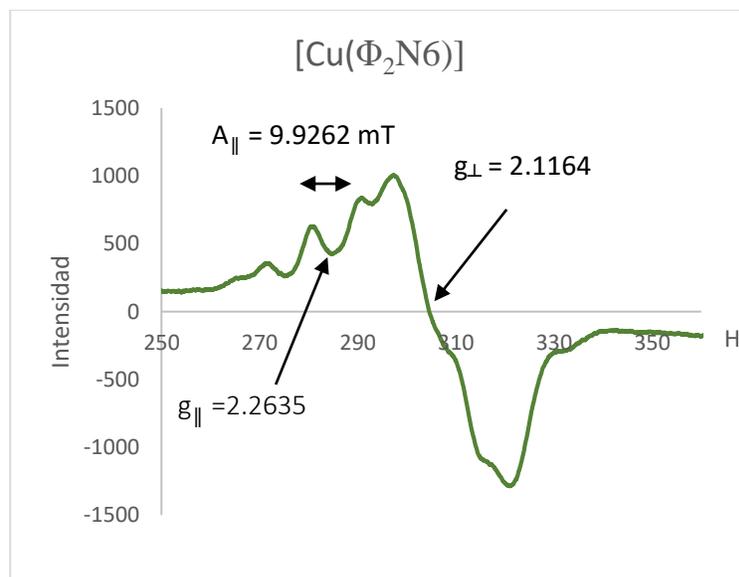


Figura 7.18b: Espectro de RPE del compuesto de coordinación de $[\text{Cu}(\Phi_2\text{N}_6)](\text{NO}_3)_2$ en MeOH a 77 K

Los espectros son de forma anisotrópica, axial con valor de $g_{||} > g_{\perp}$. En los espectros de las figuras 7.18a y b, se aprecian cuatro señales. Para el caso de compuestos que contengan solo una especie de cobre, se esperan cuatro señales que son las que concuerdan con la fórmula $M = [2nI + 1]$, donde I para $^{63,65}\text{Cu} = 3/2$ y n es el número de átomos de cobre con diferente entorno químico. En estos casos el cuarto máximo no corresponde a la última señal del cobre, sino que corresponde al acoplamiento superhiperfino del cobre con el ligante, que por lo general la cuarta señal esperada se traslapa con este acoplamiento. Los valores de $g_{||}$ y g_{\perp} son de 2.2617 y 2.0799 respectivamente para el compuesto $[\text{Cu}(\Phi_2\text{N}_4)(\text{NO}_3)_2]$ y 2.2635 y 2.1164 para el compuesto $[\text{Cu}(\Phi_2\text{N}_6)](\text{NO}_3)_2$, y con estos valores se puede determinar el valor de g_0 que es de 2.1405 y 2.1654. Por otra parte los valores de $A_{||}$ y A_{\perp} son 13.3143 y 4.3484 mT

(0.0383 y 0.0140 cm^{-1}) respectivamente para el compuesto con el ligante $\Phi_2\text{N}_4$ obteniendo una $A_o = 51.939 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$. Para el caso de los compuestos de coordinación de cobre con el ligante $\Phi_2\text{N}_6$ los valores de A_{\parallel} , A_{\perp} son 9.9262 y 5.6024 mT respectivamente, dando un valor de $A_o = 75.3409 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$. En la figura 7.19 se grafica los valores obtenidos de A_o y g_o , es posible determinar la estructura que está adoptando el metal en los dos compuestos de coordinación. Los valores corresponden a una geometría octaédrica con distorsión Jan Teller entorno al metal y octaédrica. Por otra parte los valores obtenidos de g para los dos compuestos de coordinación, fueron comparados con los reportados por Eugenio Garribba y Giovanni Micera, y se propone que los compuestos adquieren una estructura octaédrica elongada.⁵²⁻⁵⁴ En el espectro del compuesto de coordinación de cobre con el ligante $\Phi_2\text{N}_6$ se observa otra señal a 266.0094 mT la cual puede deberse a otra especie de cobre que se encuentra en menor proporción al otro compuesto. Esta otra especie se propone que puede ser el compuesto de coordinación $[\text{Cu}(\Phi_2\text{N}_6)](\text{NO}_3)_2$ con otro modo de coordinación.

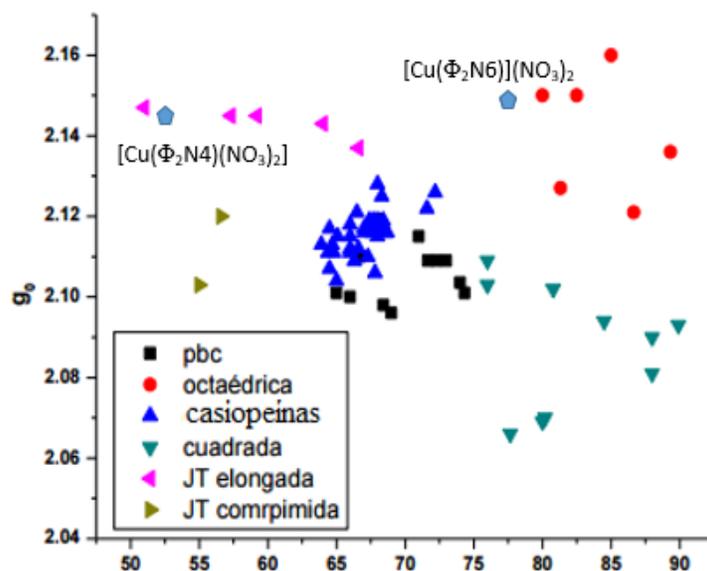


Figura 7.19: Correlación entre los valores de A y g_o para la determinación de las geometrías de compuestos de coordinación de cobre.^{53, 54}

RPE de los compuestos de coordinación de Fe

Se obtuvieron los espectros de los compuestos de coordinación de hierro. El hierro (II) no presenta señal en RPE, pero con el ligante $\Phi_2\text{N}_4$ se obtuvo una señal que corresponde a hierro (III). Esta impureza no se detectó en el análisis elemental ni en el ultravioleta, sin embargo

esta técnica al ser muy sensible, es capaz de detectar este tipo de señales. Aunque no es una señal muy intensa, si se tiene en cierto grado un poco de hierro tres, que es posible que conforme va transcurriendo el tiempo, una pequeña parte del compuesto de coordinación se esté oxidando de manera que se está generando una nueva especie en la muestra. Sin embargo esta cinética es demasiado lenta, pues no se tiene al compuesto completamente oxidado.

En la figura 7.20 se muestra el espectro de RPE del compuesto de coordinación de hierro con el ligante Φ_2N_6 . En el espectro solo se observan unas pequeñas señales. Dado el tamaño de las señales, no es posible hacer un análisis, además que de esto nos indica que el compuesto de coordinación de hierro, se encuentra en estado de oxidación 2+ y que no tiene impurezas de hierro 3+ como para ser observadas en el espectro con una intensidad considerable a diferencia de con el ligante Φ_2N_4

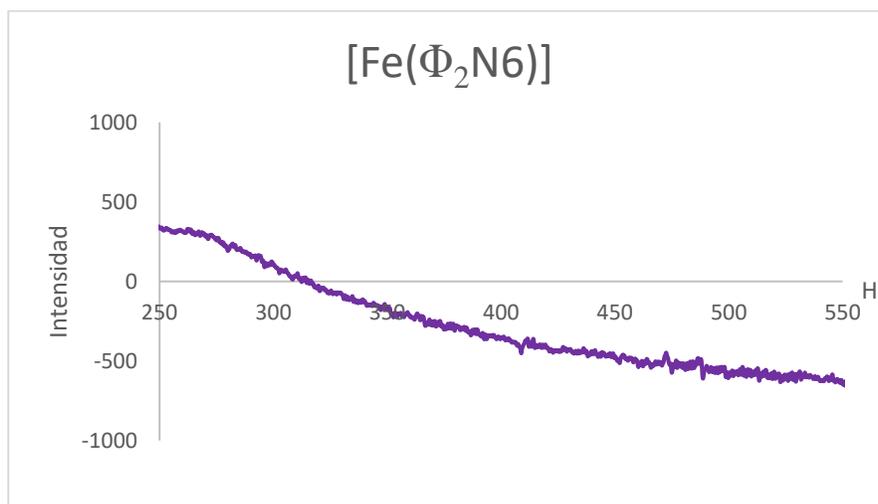


Figura 7.20: Espectro de RPE del compuesto de coordinación de $[Fe(\Phi_2N_6)](TBA)_2$ en disolución de metanol a una concentración de 5×10^{-3} M. La temperatura de medición fue de 77 K.

RPE de los compuestos de coordinación de Mn

En la figura 7.21 se muestra el espectro de RPE del compuesto de coordinación de $[Mn(\Phi_2N_6)]Cl_2$, este espectro tiene un comportamiento isotrópico con un valor de g igual a 2.0243 y el valor de A es de 93.73 G (9.273 mT). Este valor de A, corresponde a una estructura octaédrica en torno al manganeso con ligantes donadores de nitrógeno, por lo que se propone que la estructura es octaédrica, indicando que todos los nitrógenos del ligante se coordinaron al metal.⁵⁵

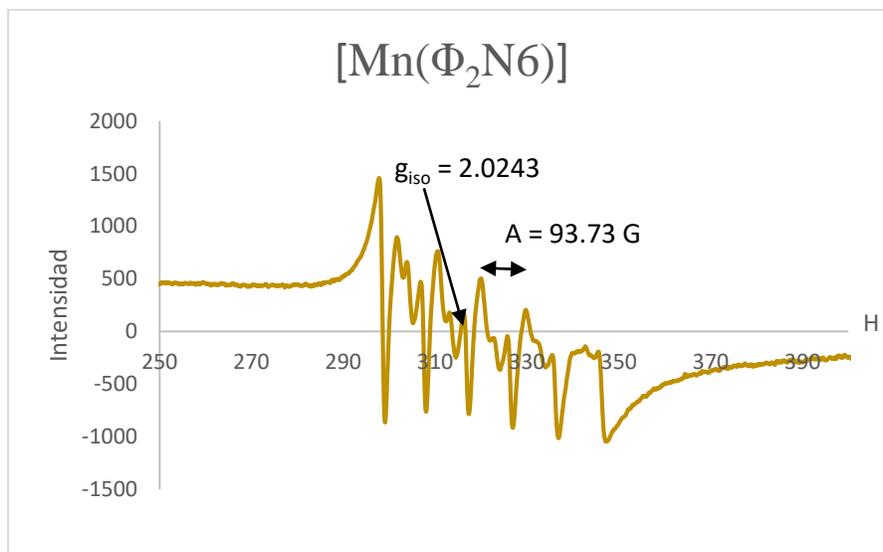


Figura 7.21: Espectro de EPR del compuesto de coordinación de MnΦ₂N₆ a 77 K. Co = 2 X 10⁻³ M

En el espectro también se observa el patrón típico del manganeso en el acoplamiento hiperfino que es un sextuplete, y que este a su vez se está desdoblado en un triplete. El sextuplete concuerda con el valor de I del manganeso que es 5/2. El triplete corresponde al acoplamiento superhiperfino que está teniendo el electrón del núcleo con un nitrógeno cuyo valor de I es igual a 1, y por este motivo, se está obteniendo un desdoblamiento de triplete en cada de una de las señales del acoplamiento hiperfino.⁵⁶

Electroquímica

Todos los voltamperogramas se hicieron un barrido en dirección negativa a velocidades de 100 mV/s. Todos los experimentos fueron referenciados contra el par ferrocionio/ferroceno.

Compuestos de coordinación de Zn

En las figuras 7.22a y 7.22b se muestran los voltamperogramas de los compuestos de coordinación [Zn(Φ₂N₄)Cl₂] y [Zn(Φ₂N₆)]Cl₂ respectivamente.

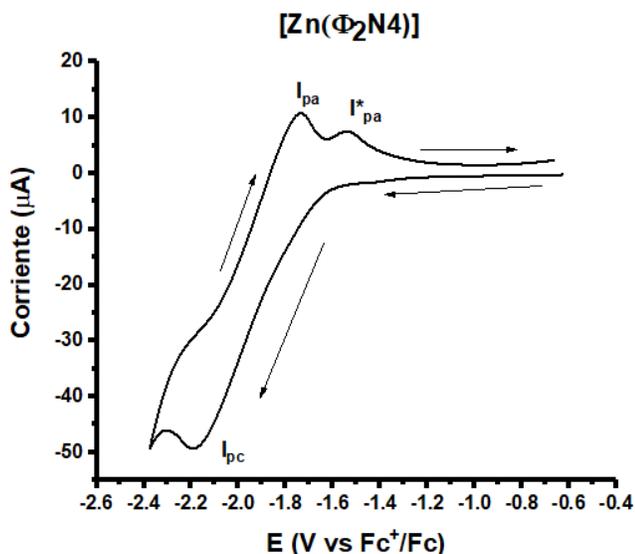


Figura 7.22a: Voltamperograma del compuesto $[\text{Zn}(\Phi_2\text{N}_4)\text{Cl}_2]$ $\text{Co} = 1 \text{ mM}$ en DMSO + 0.1 M de Hexafluorofosfato de tetrabutil amonio. Et: Carbón vítreo, Alambre de Pt. Barrido en sentido negativo a 100 mV/s vs Fc^+/Fc

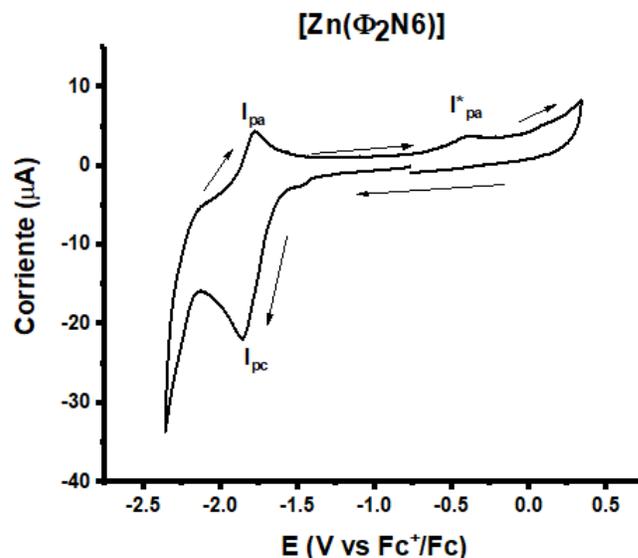


Figura 7.22b: Voltamperograma del compuesto $[\text{Zn}(\Phi_2\text{N}_6)\text{Cl}_2]$ $\text{Co} = 1 \text{ mM}$ en DMSO + 0.1 M de Hexafluorofosfato de tetrabutil amonio. Et: Carbón vítreo, Alambre de Pt. Barrido en sentido negativo a 100 mV/s vs Fc^+/Fc

Como se observa en los dos voltamperogramas, los dos compuestos presentan una señal de reducción, y a su vez dos señales de oxidación. Al igual que los ligantes, la falta de información y de experimentación, es difícil de hacer asignaciones adecuadas para la correspondencia de cada uno de los procesos. Lo mismo ocurrió para todos los compuestos de coordinación.

Los valores de potencial de reducción (I_{pc}) son -2.185 V vs Fc^+/Fc y -1.812 V vs Fc^+/Fc para $[\text{Zn}(\Phi_2\text{N}_4)\text{Cl}_2]$ y $[\text{Zn}(\Phi_2\text{N}_6)\text{Cl}_2]$ respectivamente. Se propone que estos procesos corresponden a la reducción en el anillo de la fenantrolina.

Compuestos de coordinación de Cu

En las figuras 7.23a y 7.23b se muestran los voltamperogramas de los compuestos de coordinación $[\text{Cu}(\Phi_2\text{N}_4)(\text{NO}_3)_2]$ y $[\text{Cu}(\Phi_2\text{N}_6)](\text{NO}_3)_2$ respectivamente.

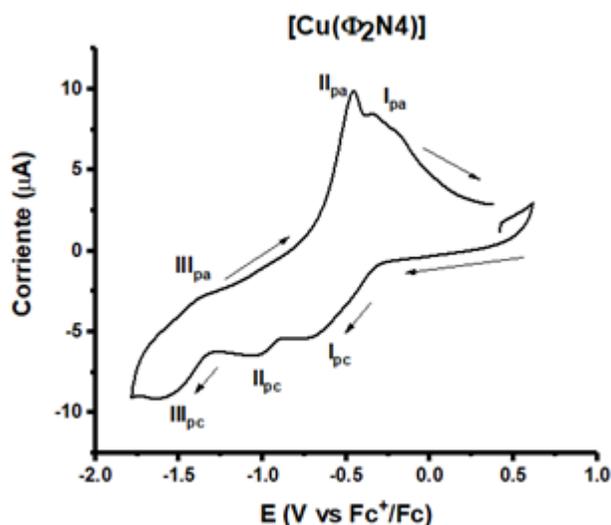


Figura 7.23a: Voltamperograma del compuesto $[\text{Cu}(\Phi_2\text{N}_4)(\text{NO}_3)_2]$ $\text{Co} = 1 \text{ mM}$ en DMSO + 0.1 M de Hexafluorofosfato de tetrabutil amonio. Et: Carbón vítreo, Alambre de Pt. Barrido en sentido positivo a 100 mV/s vs Fc^+/Fc

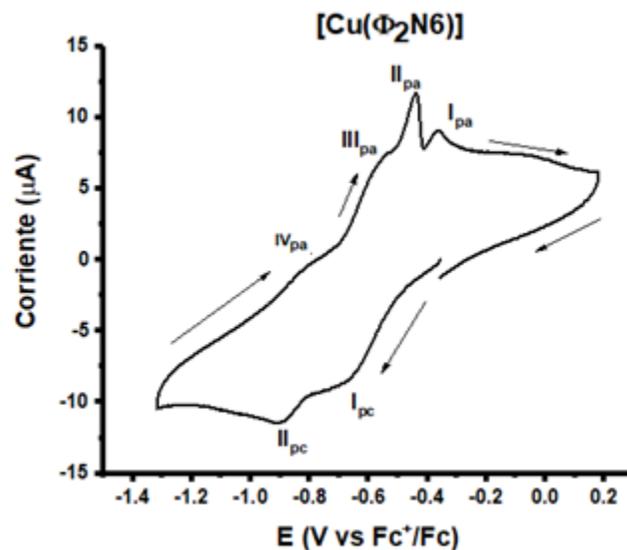


Figura 7.23b: Voltamperograma del compuesto $[\text{Cu}(\Phi_2\text{N}_6)](\text{NO}_3)_2$ $\text{Co} = 1 \text{ mM}$ en DMSO + 0.1 M de Hexafluorofosfato de tetrabutil amonio. Et: Carbón vítreo, Alambre de Pt. Barrido en sentido negativo a 100 mV/s vs Fc^+/Fc

En el caso del compuesto de coordinación de cobre con el ligante $\Phi_2\text{N}_4$ se observan tres procesos de reducción, los cuales tienen valores de potencial (I_{pc} , II_{pc} y III_{pc}) -0.755, -1.031 y -1.600 V vs Fc^+/Fc y tres procesos de oxidación (I_{pa} , II_{pa} y III_{pa}) los cuáles tienen valores de potencial de -0.315, -0.445 y -1.360 V vs Fc^+/Fc . Se propone que el proceso II_{pa} pueda ser de $\text{Cu}^0 \rightarrow \text{Cu}^{\text{I}}$, y el proceso III_{pc} corresponda a la reacción de reducción del ligante para generar la fenantrolina radical ion; sin embargo por falta de información no se puede asegurar esta propuesta.

Por otra parte en el voltamperograma del compuesto de coordinación $[\text{Cu}(\Phi_2\text{N}_6)](\text{NO}_3)_2$ se observan dos procesos de reducción (I_{pc} y II_{pc}) cuyos valores de potencial son -0.673 y -0.895 V vs Fc^+/Fc y cuatro procesos de oxidación con valores de valores de potencial son -0.395, -0.485, -0.613 y -0.842 V vs Fc^+/Fc . Para el proceso II_{pa} se propone que corresponda a la reacción de oxidación de $\text{Cu}^0 \rightarrow \text{Cu}^{\text{I}}$, sin embargo con el único experimento realizado no se puede concluir esto, únicamente queda en propuesta.

Compuestos de coordinación de Ni

En las figuras 7.24a y 7.24b se muestran los voltamperogramas de los compuestos de coordinación $[\text{Ni}(\Phi_2\text{N}_4)(\text{NO}_3)_2]$ y $[\text{Ni}(\Phi_2\text{N}_6)](\text{NO}_3)_2$ respectivamente.

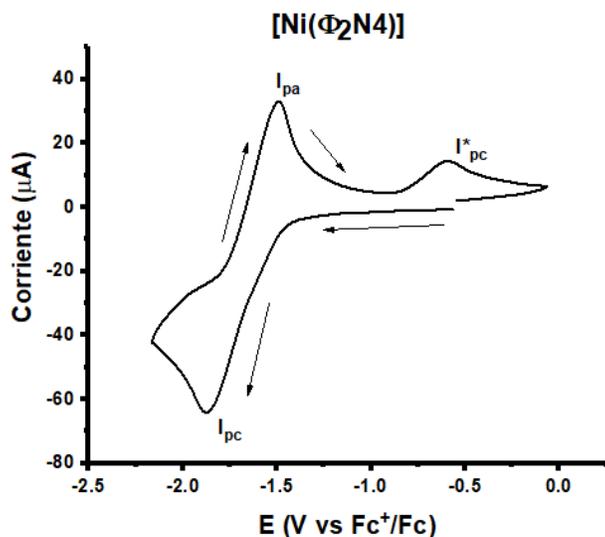


Figura 7.24a: Voltamperograma del compuesto $[\text{Ni}(\Phi_2\text{N}_4)(\text{NO}_3)_2]$ $\text{Co} = 1 \text{ mM}$ en DMSO + 0.1 M de Hexafluorofosfato de tetrabutil amonio. Et: Carbón vítreo, Alambre de Pt. Barrido en sentido negativo a 100 mV/s vs Fc^+/Fc

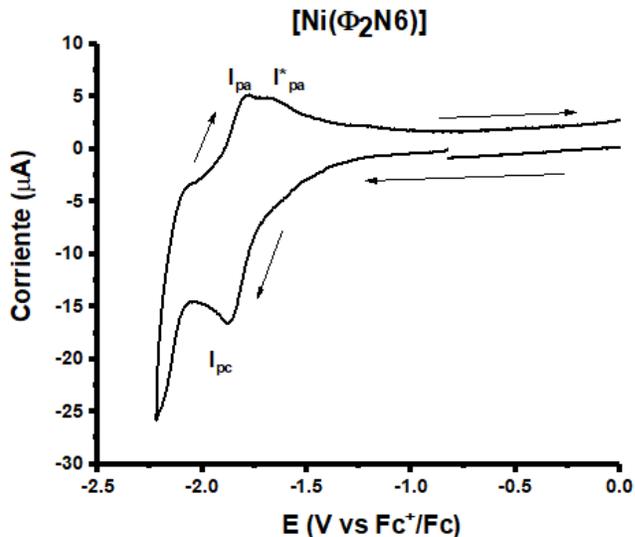


Figura 7.24b: Voltamperograma del compuesto $[\text{Ni}(\Phi_2\text{N}_6)(\text{NO}_3)_2]$ $\text{Co} = 1 \text{ mM}$ en DMSO + 0.1 M de Hexafluorofosfato de tetrabutil amonio. Et: Carbón vítreo, Alambre de Pt. Barrido en sentido negativo a 100 mV/s vs Fc^+/Fc

En los dos voltamperogramas se observa un proceso de reducción (I_{pc}), el cual tiene un valor de -1.865 y -1.881 V vs Fc^+/Fc para los compuestos de coordinación $[\text{Ni}(\Phi_2\text{N}_4)(\text{NO}_3)_2]$ y $[\text{Ni}(\Phi_2\text{N}_6)(\text{NO}_3)_2]$ respectivamente. Se propone que este proceso se está llevando a cabo la reducción en el anillo aromático de la fenantrolina generando de esta manera el radical anión fenantrolina. Para el caso del compuesto de coordinación de $[\text{Ni}(\Phi_2\text{N}_6)(\text{NO}_3)_2]$ se observa que existe inmediatamente un segundo proceso de oxidación, sin embargo no se puede determinar si en efecto es otro pico, ya que no se realizaron los experimentos necesarios para poder llegar a esta conclusión. Por otra parte en el compuesto de coordinación de $[\text{Ni}(\Phi_2\text{N}_4)(\text{NO}_3)_2]$ se observa otro proceso de oxidación, el cual tiene un valor de potencial de -0.575 V vs Fc^+/Fc sin embargo no se puede determinar a que es atribuible este pico únicamente con el experimento realizado en este trabajo.

Compuestos de coordinación de Co

En las figuras 7.25a y 7.25b se muestran los voltamperogramas de los compuestos de coordinación $[\text{Co}(\Phi_2\text{N}_4)(\text{NO}_3)_2]$ y $[\text{Co}(\Phi_2\text{N}_6)(\text{NO}_3)_2]$ respectivamente.

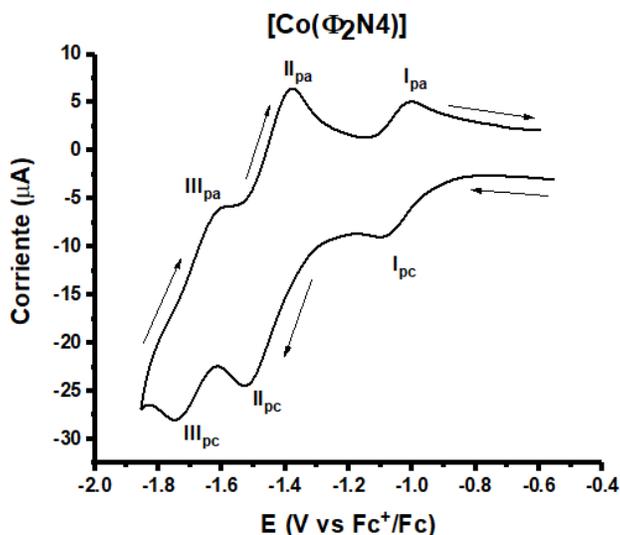


Figura 7.25a: Voltamperograma del compuesto $[\text{Co}(\Phi_2\text{N}_4)(\text{NO}_3)_2]$ $\text{Co} = 1 \text{ mM}$ en DMSO + 0.1 M de Hexafluorofosfato de tetrabutil amonio. Et: Carbón vítreo, Alambre de Pt. Barrido en sentido negativo a 100 mV/s vs Fc^+/Fc

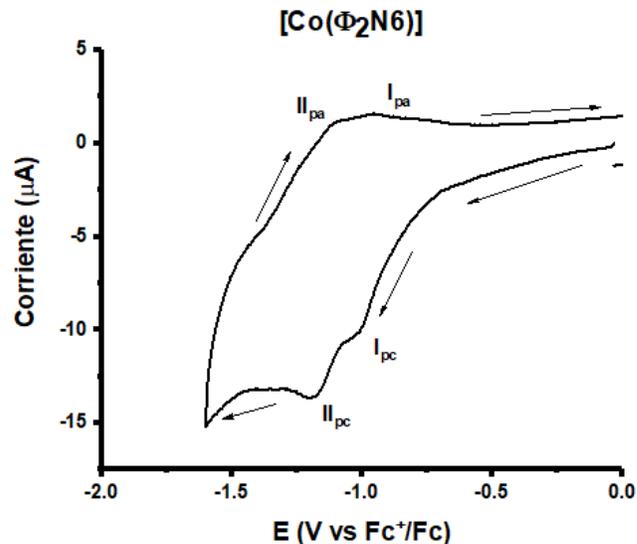


Figura 7.25b: Voltamperograma del compuesto $[\text{Co}(\Phi_2\text{N}_6)(\text{NO}_3)_2]$ $\text{Co} = 1 \text{ mM}$ en DMSO + 0.1 M de Hexafluorofosfato de tetrabutil amonio. Et: Carbón vítreo, Alambre de Pt. Barrido en sentido negativo a 100 mV/s vs Fc^+/Fc

Se observa que en el voltamperograma del compuesto de coordinación de $[\text{Co}(\Phi_2\text{N}_4)(\text{NO}_3)_2]$ existen tres procesos de reducción (I_{pc} , II_{pc} y III_{pc}), cuyos valores de potencial son -1.085, -1.525 y -1.745 V vs Fc^+/Fc y tres procesos de oxidación (I_{pa} , II_{pa} y III_{pa}) que tienen valores de -1.005, -1.375 y -1.595 V vs Fc^+/Fc . El primer proceso de reducción se propone que corresponde a la reacción $[\text{Co}^{\text{II}}(\Phi_2\text{N}_4)] + e^- \rightarrow [\text{Co}^{\text{I}}(\Phi_2\text{N}_4)]$ donde la reducción se está llevando a cabo sobre el centro metálico, sin embargo por falta de información y de experimentos no se puede determinar a qué es atribuible este proceso únicamente queda como propuesta, y por otra parte, el proceso de oxidación (I_{pa}) cuyo valor es de -1.005 V vs Fc^+/Fc se propone que corresponde a la reacción $[\text{Co}^{\text{I}}(\Phi_2\text{N}_4)] - e^- \rightarrow [\text{Co}^{\text{II}}(\Phi_2\text{N}_4)]$ pero por lo mencionado anteriormente, queda únicamente en propuesta.

En el caso del compuesto de coordinación de $[\text{Co}(\Phi_2\text{N}_6)(\text{NO}_3)_2]$ se observan dos procesos de reducción (I_{pc} , II_{pc}) cuyos valores de potencial son -1.506 y -1.671 V vs Fc^+/Fc y dos posibles procesos de oxidación, sin embargo como se discutió con el compuesto de $[\text{Ni}(\Phi_2\text{N}_6)(\text{NO}_3)_2]$ no se puede determinar si es un segundo pico o no, pues hicieron falta experimentos para la determinación de esta propuesta. El valor de potencial del proceso de oxidación es de -1.565 V vs Fc^+/Fc .

Los procesos III_{pc} y II_{pc} de los compuestos de coordinación $[\text{Co}(\Phi_2\text{N}_6)(\text{NO}_3)_2]$ y $[\text{Co}(\Phi_2\text{N}_4)(\text{NO}_3)_2]$ respectivamente, se propone que corresponden a la reducción del anillo aromático de la fenantrolina. Por falta de experimentos esto queda únicamente como propuesta.

Compuestos de coordinación de Fe

En las figuras 7.26a y 7.26b se muestran los voltamperogramas de los compuestos de coordinación $[\text{Fe}(\Phi_2\text{N}_4)](\text{BF}_4)_2$ y $[\text{Fe}(\Phi_2\text{N}_6)](\text{BF}_4)_2$ respectivamente.

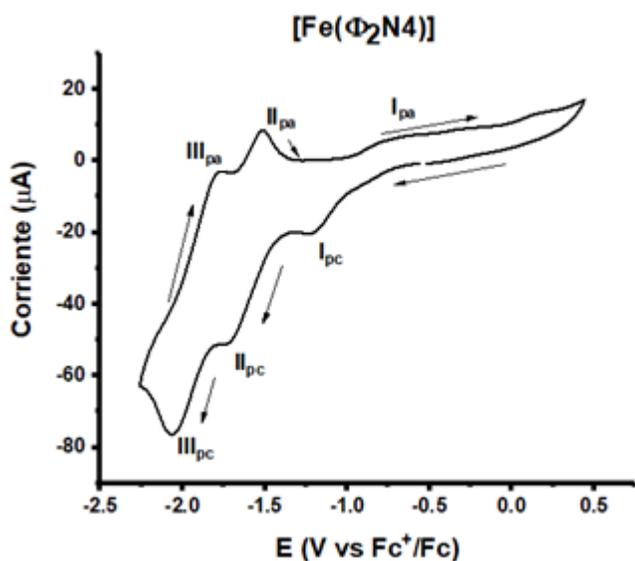


Figura 7.26a: Voltamperograma del compuesto $[\text{Fe}(\Phi_2\text{N}_4)](\text{BF}_4)_2$ $\text{Co} = 1 \text{ mM}$ en DMSO + 0.1 M de Hexafluorofosfato de tetrabutil amonio. Et: Carbón vítreo, Alambre de Pt. Barrido en sentido negativo a 100 mV/s vs Fc^+/Fc

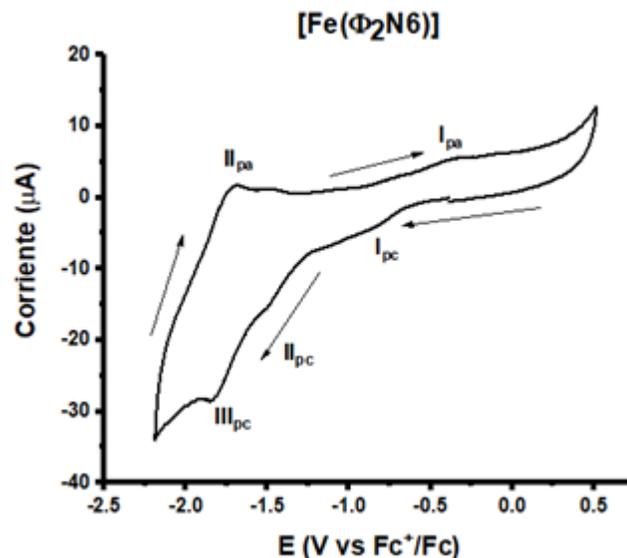


Figura 7.26b: Voltamperograma del compuesto $[\text{Fe}(\Phi_2\text{N}_6)](\text{BF}_4)_2$ $\text{Co} = 1 \text{ mM}$ en DMSO + 0.1 M de Hexafluorofosfato de tetrabutil amonio. Et: Carbón vítreo, Alambre de Pt. Barrido en sentido negativo a 100 mV/s vs Fc^+/Fc

En el voltamperograma del compuesto de coordinación de $[\text{Fe}(\Phi_2\text{N}_4)](\text{BF}_4)_2$ se observan tres procesos de reducción (I_{pc} , II_{pc} y III_{pc}), cuyos valores de potencial son -1.200, -1.710 y -2.050 V vs Fc^+/Fc y tres procesos de oxidación (I_{pa} , II_{pa} , III_{pa}), con valores de -1.760, -1.480 y -0.750 V vs Fc^+/Fc . Por otra parte el voltamperograma del compuesto de coordinación presentan tres señales de reducción, cuyos valores son (I_{pc} , II_{pc} , III_{pc}) -0.875, -1.519 y -1.875 V vs Fc^+/Fc y dos procesos de oxidación (I_{pa} , II_{pa}) cuyos valores son -0.330 y -1.662 V vs Fc^+/Fc . Se propone que para el caso de $[\text{Fe}(\Phi_2\text{N}_4)](\text{BF}_4)_2$ el proceso II_{pc} corresponde a la reducción del anillo aromático de la fenantrolina para generar el radical anión, y el proceso III_{pc} se propone que corresponde a la segunda reducción del anillo aromático para la

generación de la especie fenantrolina dianión (Figura 7.27). En el caso del compuesto $[\text{Fe}(\Phi_2\text{N}6)](\text{BF}_4)_2$ se propone que el proceso III_{pc} corresponde a la reducción del anillo aromático de la fenantrolina. Por falta de experimentos no se puede concluir que es lo que está ocurriendo en cada uno de los procesos y únicamente queda como propuesta lo mencionado previamente.

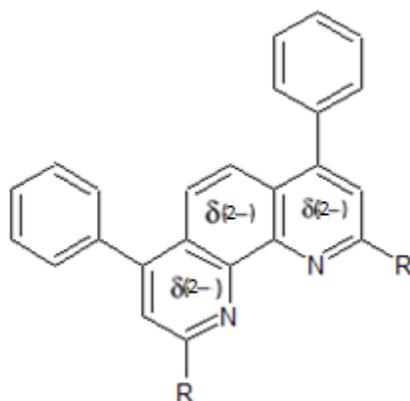


Figura 7.27: Propuesta de la estructura de la fenantrolina dianión

Compuestos de coordinación de Mn

En las figuras 7.28a y 7.28b se muestran los voltamperogramas de los compuestos de coordinación $[\text{Mn}(\Phi_2\text{N}4)\text{Cl}_2]$ y $[\text{Mn}(\Phi_2\text{N}6)]\text{Cl}_2$ respectivamente.

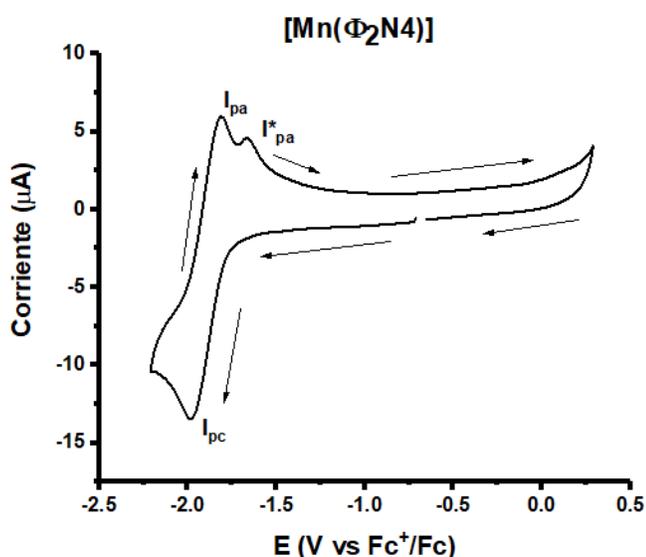


Figura 7.28a: Voltamperograma del compuesto $[\text{Mn}(\Phi_2\text{N}4)\text{Cl}_2]$ $\text{Co} = 1 \text{ mM}$ en DMSO + 0.1 M de Hexafluorofosfato de tetrabutil amonio. Et: Carbón vítreo, Alambre de Pt. Barrido en sentido negativo a 100 mV/s vs Fc^+/Fc

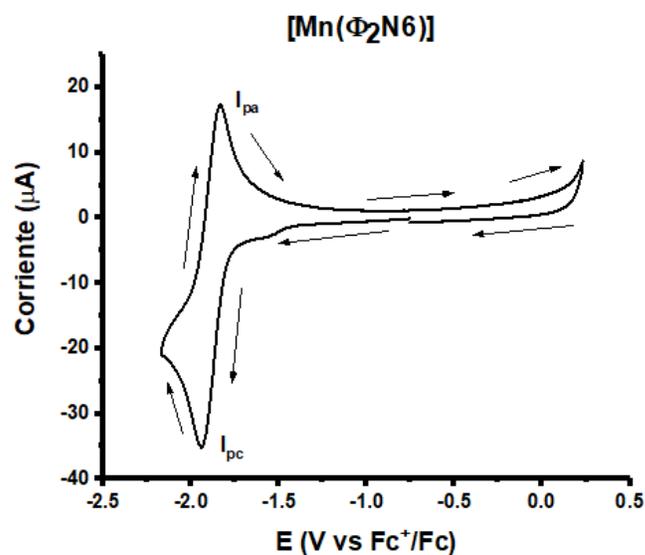


Figura 7.28b: Voltamperograma del compuesto $[\text{Mn}(\Phi_2\text{N}6)]\text{Cl}_2$ $\text{Co} = 1 \text{ mM}$ en DMSO + 0.1 M de Hexafluorofosfato de tetrabutil amonio. Et: Carbón vítreo, Alambre de Pt. Barrido en sentido negativo a 100 mV/s vs Fc^+/Fc

Se observa en los dos voltamperogramas que se está llevando a cabo una reducción con valores de potencial de -1.937 V vs Fc⁺/Fc y de -1.895 V vs Fc⁺/Fc para el [Mn(Φ₂N₆)] y el [Mn(Φ₂N₄)Cl₂] respectivamente. Para el caso de los dos compuestos de coordinación de manganeso se propone que la reducción se está llevando a cabo en la fenantrolina y que la oxidación que se observa, se propone que corresponde a la oxidación de la fenantrolina, cuyo valor de potencial es -1.819 V vs Fc⁺/Fc. Por otra parte, las señales de oxidación del compuesto de coordinación de [Mn(Φ₂N₄)] presentan valores de potencial de -1.790 y -1.640 V vs Fc⁺/Fc, sin embargo por falta de experimentos no se puede concluir a qué son atribuibles.

Pruebas biológicas en *Escherichia coli*

En la tabla 7.17 se muestran las CI₅₀ de todos los compuestos sintetizados.

Compuesto	CI ₅₀ (μM)	Compuesto	CI ₅₀ (μM)
Φ ₂ N ₄	SA	Φ ₂ N ₆	SA
[Zn(Φ ₂ N ₄)Cl ₂]	11.96	[Zn(Φ ₂ N ₆)]Cl ₂	17.62
[Cu(Φ ₂ N ₄)(NO ₃) ₂]	19.60	[Cu(Φ ₂ N ₆)](NO ₃) ₂	SA
[Ni(Φ ₂ N ₄)(NO ₃) ₂]	31.01	[Ni(Φ ₂ N ₆)](NO ₃) ₂	SA
[Co(Φ ₂ N ₄)(NO ₃) ₂]	25.96	[Co(Φ ₂ N ₆)](NO ₃) ₂	20.83
[Fe(Φ ₂ N ₄)(BF ₄) ₂]	SA	[Fe(Φ ₂ N ₆)](BF ₄) ₂	SA
[Mn(Φ ₂ N ₄)Cl ₂]	27.31	[Mn(Φ ₂ N ₆)]Cl ₂	21.08

SA: Compuesto sin actividad, mayor a 40 μM

Los compuestos de coordinación que contienen hierro, no presentaron actividad biológica, pues este tipo de bacterias, así como las amebas tienen mecanismos para asimilar al hierro, pues es una fuente de nutrientes para la síntesis de enzimas de hierro-azufre.^{19, 27}

Al no haber hecho experimentos suficientes de electroquímica, no se puede determinar el valor de potencial de media onda del ligante en los compuestos de coordinación, así como se realizó con los compuestos de coordinación con el ligante 2,9-diformil-4,7-difenil-1,10-fenantrolina (Dialdehído)²⁷ y la ciprofloxacina (fármaco usado como primera opción en el

tratamiento de la *E. coli*) sin embargo los valores de CI_{50} son mucho mayores con los ligantes N4 y N6 con respecto al del ligante Dialdehído. Esto es un indicativo de que el mecanismo de inhibición de la proliferación celular, no tiene nada que ver con los potenciales redox del compuesto, sino que el mecanismo es por otra vía. El mecanismo que se propuso con los compuestos de coordinación con el ligante 2,9-diformil-4,7-difenil-1,10-fenantrolina es mediante la generación de Especies Reactivas de Oxígeno. El ligante al tener dos grupos carbonilo, mediante voltamperometría cíclica se determinó que éstos se estaban reduciendo generando de esta manera un radical anión sobre el oxígeno de los carbonilos. En la tabla 7.18 se muestran los valores de CI_{50} (μM) (contra *E. coli*) y los valores de potencial de media onda del ligante en los compuestos de coordinación.

Tabla 7.18: CI_{50} de los compuestos de coordinación con el ligante 2,9-diformil-4,7-difenil-1,10-fenantrolina (L1) probados en bacteria <i>E. Coli</i> . Y su valor de potencial de media onda para la primera reducción del ligante en los compuestos de coordinación. ²⁷		
Compuesto de coordinación	CI_{50} (μM)	V vs Fc^+/Fc
$[Fe(L1)Cl_2]$	SA*	-1.514
$[Co(L1)Cl_2]$	12.16	-1.537
$[Ni(L1)(NO_3)_2]$	10.78	-1.579
$[Cu(L1)Cl_2]$	8.80	-1.316
$[Zn(L1)Cl_2]$	5.52	-1.583

²⁷ Verduzco-Ramírez, A.; Manzanilla-Dávila, S. G.; Morales-Guillén, M. E.; García-Ramos, J. C.; Toledano-Magaña, Y.; Marín-Becerra, A.; Flores-Álamo, M.; Ortiz-Frade, L. A.; Olgún-Contreras, L. F.; Ruiz-Azuara, L.; *J. Mex. Chem. Soc.*, **2017**, 61(2), 109-119. SA: Compuesto sin actividad biológica

En la tabla 7.18 se observa, el compuesto de coordinación de hierro, tampoco tiene actividad biológica así como los resultados obtenidos con el $[Fe(\Phi_2N4)](BF_4)_2$ y $[Fe(\Phi_2N6)](BF_4)_2$. Para los compuestos de coordinación con el ligante 2,9-diformil-4,7-difenil-1,10-fenantrolina el que tiene el valor de CI_{50} mayor, es el de cobalto, y a su vez, se observa que es el compuesto con el potencial menos negativo. Cabe destacar que el compuesto de coordinación de cobre con el ligante 2,9-diformil-4,7-difenil-1,10-fenantrolina, presentó una reducción asociada al metal, y posteriormente se redujo el ligante, siendo de esta manera que en este caso, el metal se encontraba en estado de oxidación 1+, cuando se llevó a cabo la

reducción del ligante, a diferencia de los demás metales que se encontraban en estado de oxidación 2+, y debido a esto, sale de la linealidad este compuestos. Se determinó que usando estos compuestos de coordinación (con el ligante 2,9-diformil-4,7-difenil-1,10-fenantrolina) cuando se tiene un potencial más negativo, se tiene una mayor actividad biológica.

Comparando los resultados de la tabla 7.17 con los de la tabla 7.18, se observa que cuando observa que cuando el mecanismo se puede proponer que va por generación de especies reactivas de oxígeno (mediante la correlación del potencial de media onda con la CI_{50}) la actividad es mayor, que cuando no existe correlación alguna, pues como se observa, los compuestos de coordinación con los ligantes Φ_2N4 y Φ_2N6 no fueron más activos que los compuestos de coordinación con el ligante 2,9-diformil-4,7-difenil-1,10-fenantrolina.

Una de las propuestas por lo cual está pasando esto es que los compuestos de coordinación con el ligante Φ_2N4 están entrando completamente a la célula pues son más lipofílicos con respecto a los compuestos con el ligante Φ_2N6 . Por otra parte los compuestos de coordinación con el ligante Φ_2N6 los únicos que tuvieron actividad biológica fueron los que contenían zinc, cobalto y manganeso. Uno de los mecanismos propuestos por el cual tiene actividad es que, no están penetrando de manera completa la membrana de la célula y que en la membrana, es donde están teniendo la actividad biológica estos compuestos de coordinación. Un caso similar es lo que ocurre con la ampicilina, que rompe la pared celular,⁵⁷ haciendo que el plasma nucleótido ya no pueda ser contenido en la célula. Más adelante se realizarán estudios para determinar si esta propuesta se cumple o no.

8. Conclusiones

Se logró proponer una ruta sintética para la obtención de los ligantes 2,9-bis(2',5'-diazahexnil)-4,7-difenil-1,10-fenantrolina (Φ_2N6) y el 2,9-bis(2'-hazabutanil)-4,7-difenil-1,10-fenantrolina (Φ_2N4). De igual forma se obtuvieron buenos rendimientos en la síntesis de los compuestos de coordinación (78%, mostrado en la sección experimental).

Se caracterizaron de manera completa todos los compuestos sintetizados en este trabajo.

Mediante las técnicas espectroscópicas y analíticas, se propone que los compuestos de coordinación están adoptando una geometría octaédrica a excepción del compuesto $[Fe(\Phi_2N4)](BF_4)_2$. Con ayuda de la técnica de Resonancia Paramagnética Electrónica se pudo determinar que existe hierro en estado de oxidación 3+, sin embargo no en una proporción considerable.

Por falta de experimentos de voltamperometría cíclica, no se pudo determinar a qué corresponden todos los procesos observados.

Con la técnica de espectroscopia de absorción electrónica en la región de UV-Visible se determinó que con el ligante Φ_2N6 los valores de los máximos de las transiciones aparecen a un valor de longitud de onda mayor con respecto a los compuestos con el ligante $N6$, y por consiguiente su valor de $10dq$ es menor, sugiriendo de esta manera que es el ligante Φ_2N6 es más coordinante que su análogo.

Los ligantes por sí solos no presentaron actividad biológica. Así mismo los únicos compuestos que presentaron actividad biológica fueron $[Zn(\Phi_2N4)Cl_2]$, $[Cu(\Phi_2N4)(NO_3)_2]$, $[Ni(\Phi_2N4)(NO_3)_2]$, $[Co(\Phi_2N4)(NO_3)_2]$, $[Mn(\Phi_2N4)Cl_2]$, $[Zn(\Phi_2N6)]Cl_2$, $[Co(\Phi_2N6)(NO_3)_2]$ y $[Mn(\Phi_2N6)]Cl_2$ siendo los compuestos más activos aquellos que contienen zinc. No existe una correlación entre el potencial de media onda del ligante en los compuestos de coordinación con la CI_{50} como se observó con los compuestos análogos y al no haberse determinado los potenciales de media onda del centro metálico, no se pudo hacer ninguna correlación. Debido a que la actividad bactericida fue menor al del ligante 2,9-diformil-4,7-difenil-1,10-fenantrolina, se propone que el mecanismo de acción no es preferentemente por procesos redox, así como se observó con los compuestos de coordinación usando al 2,9-diformil-4,7-difenil-1,10-fenantrolina.

Se propone ver la actividad biológica en células sanas (trozofóitos) de todos los compuestos de coordinación que presentaron actividad, para determinar si son selectivas hacia las bacterias o no. A su vez, con el ligante Φ_2N_4 se propone realizar compuestos de coordinación mixtos, en el que el segundo ligante pueda ser fenantrolina y modificar los sustituyentes haciendo que éstos cambien las propiedades fisicoquímicas y redox de los metales.

9. Procedimiento experimental

9.1 Reactivos

Todos los reactivos y disolventes, mostrados en la tabla 9.1, fueron utilizados sin previa purificación.

Disolventes	Marca	Reactivos	Marca (Pureza)
Acetona	ALVI Q.P.	Batocuproína	Aldrich (96%)
Diclorometano	ALVI Q.P.	Dióxido de Selenio	Aldrich (98%)
Cloroformo	ALVI Q.P.	N-metiletilendiamina	Aldrich (95%)
Metanol	ALVI Q.P.	Etilamina	Aldrich (95%)
Alcohol etílico absoluto	J. T. Baker ®ACS	Borhidruro de sodio	Aldrich (>98%)
p-Dioxano	J. T. Baker ®ACS	Cloruro de zinc	Sigma
Dimetilsulfóxido	J. T. Baker ®ACS	Nitrato de cobre dihidratado	Sigma
Acetonitrilo	J. T. Baker ®ACS	Nitrato de níquel hexahidratado	Aldrich
		Nitrato de cobalto hexahidratado	Mallinckrodt
		Cloruro de manganeso tetrahidratado	Laboratory Chemicals
		Hexafluorofosfato de tetrabutilamonio	Aldrich (98%)
		Ferroceno	Aldrich (98%)
		Bromuro de potasio	J. T. Baker

9.2 Caracterización

En análisis elemental fue obtenido con un equipo Fisions Instrument Analyzer Model EA 1108 usando un estándar de sulfanilamida.

Para la espectroscopia de IR, de utilizó un equipo Nicolet Avatar 320 FT-IR en el intervalo de 400 – 4000 cm^{-1} . Las muestras fueron obtenidas mediante la preparación de pastillas de KBr grado espectroscópico, y el espectro fue tratado con el programa EZ OMNIC para Windows.

Para la obtención de los espectros de UV-Visible. Para los espectros en disolución se empleó el espectrofotómetro GENESYS UV-Vis 8453 de arreglo de diodos, en el intervalo de 190 – 1100 nm. Las muestras fueron preparadas a una concentración de 5×10^{-3} M en diferentes disolventes, tales como DMSO, metanol, acetonitrilo y acetona. De la disolución más concentrada se fueron realizando diluciones para poder calcular el coeficiente de extinción molar.

Los espectros de reflectancia difusa se obtuvieron con el espectrofotómetro marca Agilent modelo Cary 5000 UV-Vis NIR en el intervalo de 175 – 35000 cm^{-1} .

Los experimentos de RMN de ^1H , ^{13}C , COSY y HSQC se obtuvieron con el espectrofotómetro de RMN de 7.2 T marca Varian modelo Unity Inova de 400 MHz. La referencia utilizada fue tetrametilsilano (TMS).

Las mediciones de conductividad fueron realizadas con un Conductímetro-pHmetro Jenway 4330. Las disoluciones fueron preparadas a una concentración de 1 mM en DMSO y metanol a 25 °C

La susceptibilidad magnética fue determinada con una balanza magnética Shrewood-Scientific modelo MK-I con una constante $C = 0.9931$ a 25 °C (298 K) por el método de Gouy. Todas las mediciones fueron realizadas en sólido.

Para los experimentos de resonancia paramagnética electrónica se utilizó el espectrómetro Jeol JES-TE300, en banda X a 100 KHz y la cavidad cilíndrica en el modo TE_{011} , equipado con un sistema criogénico ITC⁵⁰³. Los experimentos se realizaron a 77 K en disolución de metanol a una concentración de 2 mM del analito.

9.3 Voltamperometría cíclica

Para las mediciones de voltamperometría cíclica se utilizó un Potenciostato/Galvanostato modelo 263A.

Se preparó una disolución 0.1 M del electrolito soporte (hexafluorofosfato de tetrabutilamonio) en DMSO anhidro. Una vez que se tenía la disolución se agregó el analito a medir de manera que este quedara a una concentración 1 mM. Con esta disolución se realizaron los

experimentos de voltamperometría cíclica con un arreglo clásico de tres electrodos como se muestra en la figura 9.1.

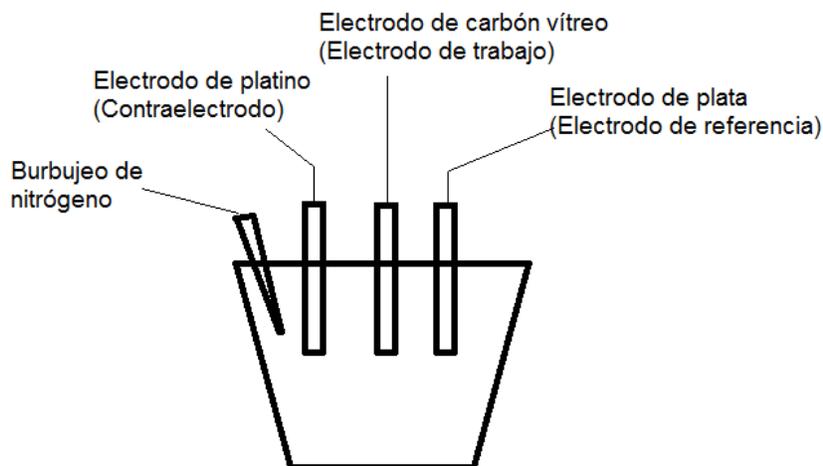


Figura 9.1 Sistema utilizado para la voltamperometría cíclica. Celda electroquímica con un arreglo clásico de tres electrodos

Todas las determinaciones de los potenciales se hicieron de la misma manera para todos los compuestos estudiados.

Antes de realizar los experimentos, se corrigió la caída óhmica. Esta corrección debe de hacerse entre cada experimento. Este experimento previo consiste en calcular la resistencia que existe entre el electrodo de trabajo y el electrodo de referencia. Una vez calculada esta resistencia se debe de indicar esta resistencia en el programa para llevar a cabo el experimento de voltamperometría cíclica

Entre cada medición se burbujeó con nitrógeno la disolución, para eliminar el oxígeno del ambiente, durante 5 minutos con nitrógeno.

Antes de realizar los experimentos, se limpió el electrodo de trabajo de la siguiente:

- Retirarlo de la celda electroquímica
- Pulir el electrodo con alúmina realizando figuras en forma de ocho 10 veces
- Lavarlo con agua destilada de manera de retirar la alúmina
- Sonicar
- Lavarlo con agua destilada, y posteriormente con acetona

-Con un paño suave, retirar el disolvente

-Introducirlo en la celda electroquímica

Durante todo este procedimiento se deja el burbujeo de nitrógeno sobre la disolución. Una vez introducido el electrodo se detiene el burbujeo y se procede a realizar la compensación de la caída óhmica.

Todas las mediciones se realizaron a partir del potencial de circuito abierto en dirección positiva y negativa compensando la caída óhmica.

Al término de los experimentos, se agregó 1 mmol de ferroceno a la disolución, y se corrió un voltamperograma con la finalidad de ver cuál es el potencial del par ferricinio/ferroneco y poderlo reportar como indica la IUPAC.⁵⁸

9.4 Pruebas biológicas en *Escheherichia coli*

9.4.1 Preparación de medio LB (líquido y sólido) e incubación de las bacterias

Para el medio sólido se pesó 1 gramos de peptona, 0.5 gramos de extracto de levadura, 0.5 gramos de NaCl y 1.5 gramos de agar. Todos los reactivos se colocaron en un envase de 200 mL y se agregaron 100 mL de agua destilada. Se cerró el envase y se agitó vigorosamente hasta disolver lo más que se pudo. Se entre abrió el envase y se colocó en una autoclave. Se sacó el envase y se colocó la disolución en 4 cajas Petri. Para el medio líquido, se pesaron las mismas cantidades, lo único que no se pesó fue el agar, y se colocó de igual forma en la autoclave a las mismas condiciones. Se almacenó el medio líquido

Una vez que solidificó el medio LB en las cajas Petri se colocó con un aza previamente esterilizada colonias de *E. coli* y se incubaron durante 20 horas a 37 °C. Pasado el tiempo de incubación se sacaron los platos y las colonias bacterianas ya habían crecido, y fueron almacenadas en un refrigerador a 4 °C.

9.4.2 Medidas

Se tomaron 2 mL del medio LB líquido y se colocaron en un tubo Falcon previamente esterilizado. Con una punta estéril se tomaron colonias de bacterias de la caja Petri y se colocaron en el medio LB líquido, y se agito ésta mezcla hasta que se puso turbia. Se tomaron varias alícuotas de esta mezcla (0.2, 0.5, 0.7 y 1 mL) y se agregó medio LB hasta conseguir

un volumen final de 2 mL. Se midió la absorbancia de las nuevas disoluciones, y la que presentó una absorbancia entre 0.08 y 0.13 a una longitud de 625 nm, fue la que se utilizó para realizar los experimentos de inhibición.

De la disolución que presentó la absorbancia en ese intervalo, se colocaron 50 μL en los pozos correspondientes (de la placa de 96 pozos estéril) para las mediciones de inhibición, una vez que ya se habían agregado los compuestos y el DMSO al 1%. El volumen final fue de 100 μL

Por otra parte se pesaron 3 mg de todos los compuestos de coordinación y se disolvieron en 1 mL de DMSO. Esta disolución se colocó en un matraz aforado de 10 mL y se llevó al aforo con agua destilada. De esta disolución se tomó 1 mL y se colocó en otro matraz del mismo volumen, y se volvió a llevar al aforo con agua destilada. De esta manera se obtuvo una concentración final de 0.03 mg/mL con DMSO al 1%. Posteriormente se tomaron 800 μL de esta última disolución y se aforó a 2 mL con una disolución a al 1% de DMSO para tener una disolución de concentración 0.012 mg/mL.

Se colocaron cantidades de las diferentes disoluciones de tal manera que al final en los pozos estas tuvieran concentraciones de 1.2, 3, 10 y 30 $\mu\text{g/mL}$.

Se dejaron incubar las bacterias durante 20 horas a 37 °C a 200 rpm

Una vez transcurrido el tiempo de incubación se midió la absorbancia de los pozos con un UV-Visible lector de 96 pozos a una longitud de onda de 620 nm. Con los datos de absorbancias se calcularon las CI_{50} de todos los compuestos (se reportan en μM).

9.5 Síntesis

9.5.1 Síntesis de la 2,9-diformil-4,7-difenil-1,10-fenantrolina

Para la síntesis de este compuesto se realizó una modificación de acuerdo con la reportada por Chandler.⁵⁹ Se colocó Batocuproína (2,9-dimetil-4,7-difenil-1,10-fenantrolina, 1 mmol, 336 mg) en 50 mL de P-dioxano. Se llevó a reflujo esta mezcla, hasta obtener una disolución de color amarilla. Una vez empezado el reflujo se agregó dióxido de selenio (4 mmol, 444 mg) y la disolución se tornó de color rojo ladrillo (diagrama 1). Se dejó la mezcla de reacción durante 40 minutos hasta que ésta empezó a tornarse de color verde oscuro y se empezó a formar un precipitado de color negro, que era selenio elemental. Pasado el tiempo se filtró la

disolución en una cama de carbón activado al vacío, y las aguas madres fueron de color amarillo paja. Se dejó evaporar el disolvente al vacío hasta la aparición de un precipitado blanco, el cual se iba filtrando hasta la obtención total del compuesto. El rendimiento fue de 90%

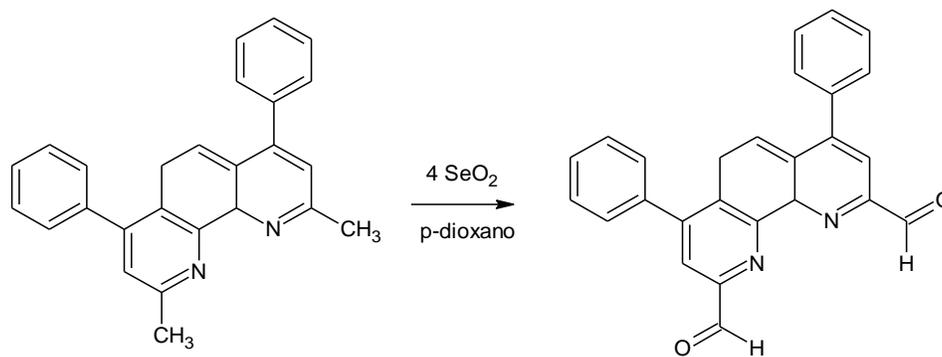
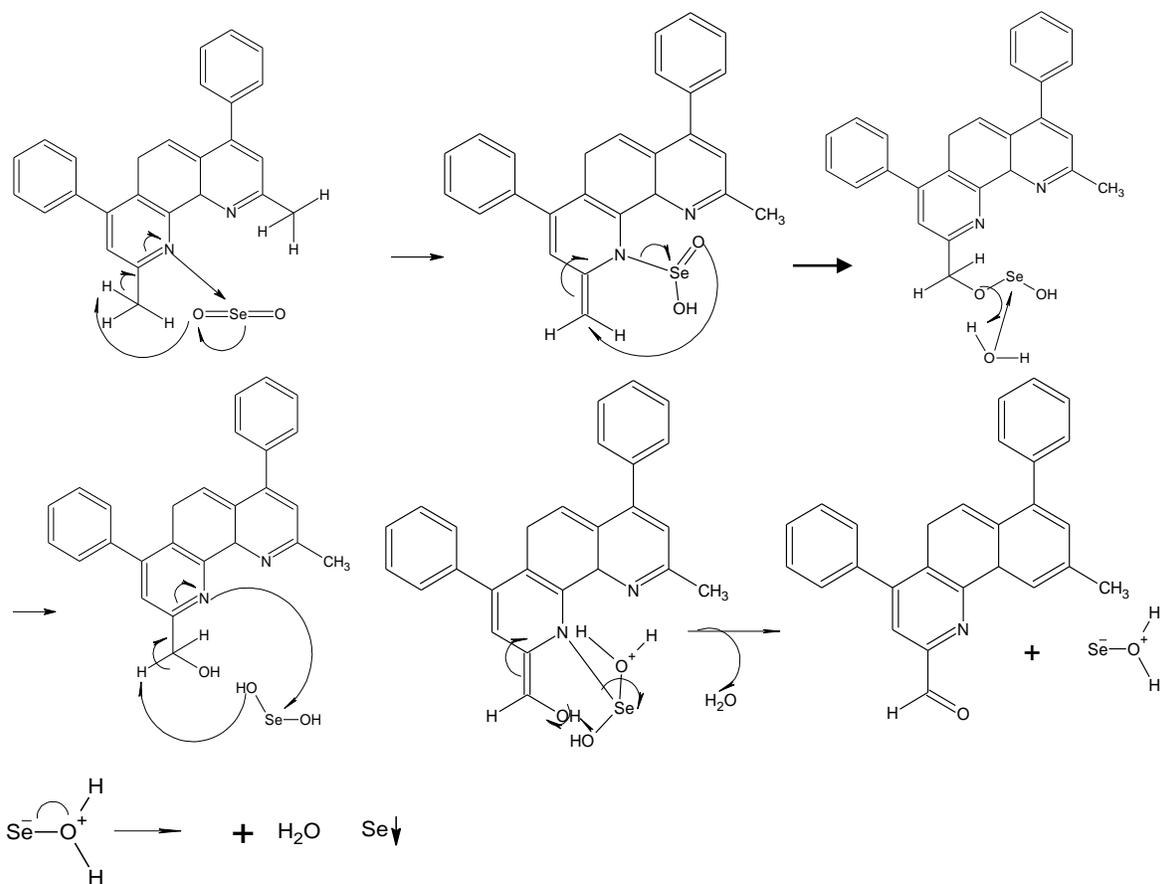


Diagrama 1: Ruta para la síntesis de la 2,9-diformil-4,7-difenil-1,10-fenantrolina.

Análisis elemental calculado para C₂₆H₁₆N₂O₂ · 0.5H₂O, 397 g/mol %C: 78.59, %H: 4.03, %N: 7.07. Y el encontrado experimentalmente %C: 78.30, %H: 3.72, %N: 7.36

La caracterización de este ligante ya fue reportada previamente en la tesis “Síntesis y caracterización de compuestos de coordinación de metales de transición esenciales con un ligante donador tipo N₂O₂ con potencial de actividad biológica, por Arturo Verduzco Ramírez. El mecanismo propuesto es el reportado a continuación.



Toda esta ruta se repite para la oxidación del otro metilo.

9.5.2 Síntesis de 2,9-bis(2',5'-diazahexanil)-4,7-difenil-1,10-fenantrolina (Φ_2N6) y 2,9-bis(2'-azabutanil)-4,7-difenil-1,10-fenantrolina (Φ_2N4)

Para la síntesis de los dos ligantes, se siguió el mismo procedimiento.

Se colocó la 2,9-diformil-4,7-difenil-1,10-fenantrolina (1 mmol, 388 mg) en 50 mL de metanol y se colocó la mezcla a reflujo. Una vez empezado el reflujo se empezó a disolver el compuesto y la disolución fue transparente. Posteriormente se agregó la amina correspondiente (2,4 mmol en los dos casos, 180 μ L de etilamina y 245 μ L de N-metiletildiamina). Una vez agregada la amina la disolución empezó a tornarse de color amarillo paja, hasta llegar a un color amarillo intenso transcurrido el tiempo. Se dejó en reflujo y con agitación constante durante 4 horas. Pasado el tiempo, se quitó el reflujo y se llevó a temperatura ambiente la mezcla de reacción. Ya que se alcanzó esta temperatura, se mantuvo la agitación constante y se agregaron tres porciones de NaBH₄ (6 mmol, 226.86 mg) cada 20 minutos. Una vez que se terminó de agregar el NaBH₄ se dejó en agitación durante

24 horas la mezcla de reacción. Pasado este tiempo, la disolución ahora era de color verde-amarrillo, y se evaporó el disolvente hasta obtener un aceite amarillo y precipitado blanco. A esta mezcla se agregaron 50 mL de agua destilada y 100 mL de cloroformo y se procedió a realizar una extracción líquido-líquido. Se colectó la fase orgánica y se realizaron tres extracciones. Se volvió a evaporar el disolvente y se obtuvo un aceite amarillo oscuro, el cual era el ligante correspondiente.

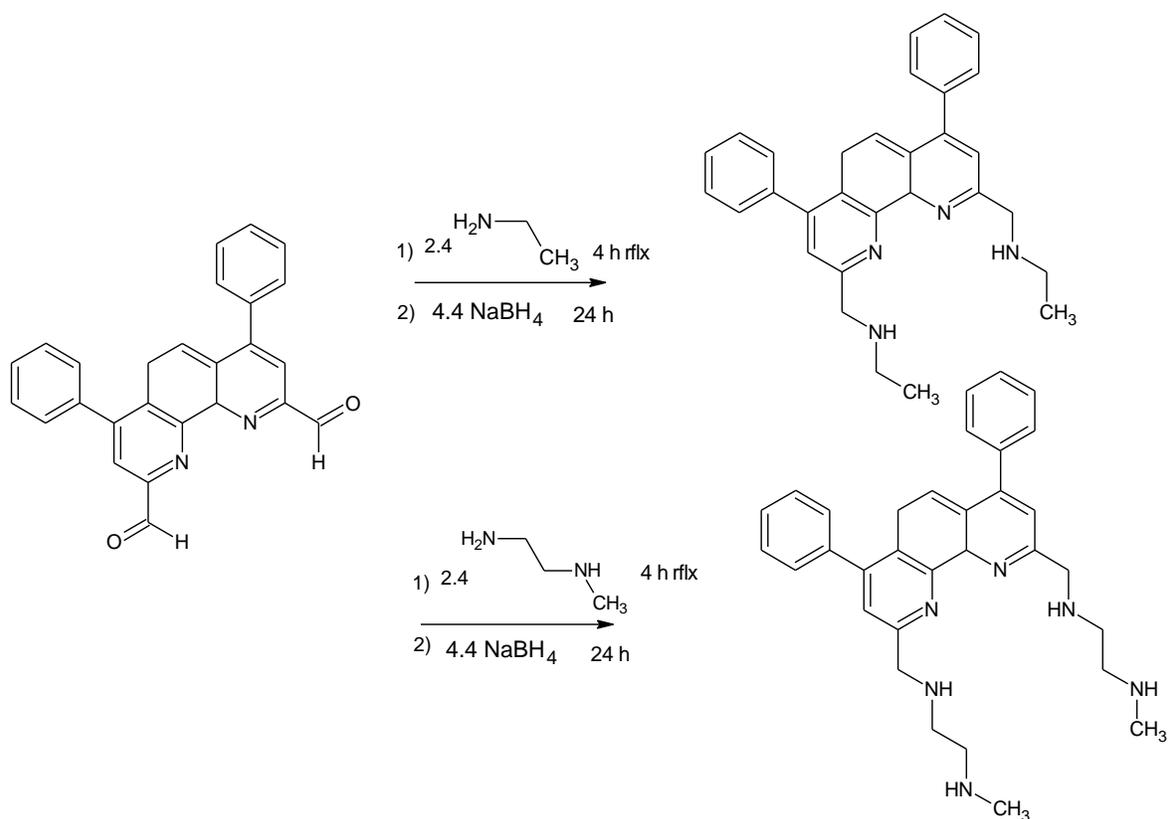


Diagrama 2: Ruta para la síntesis de los ligandos 2,9-bis(2'-azabutani)-4,7-difenil-1,10-fenantrolina ($\Phi_2\text{N}_4$) y 2,9-bis(2',5'-diazahexani)-4,7-difenil-1,10-fenantrolina ($\Phi_2\text{N}_6$)

9.5.3 Síntesis de los compuestos de coordinación

Los compuestos de coordinación se trataron de sintetizar por tres rutas diferentes.

Síntesis por hormado

Una vez obtenida la 2,9-diformil-4,7-difenil-1,10-fenantrolina se disolvió 1 mmol en 50 mL de una mezcla 3:1 de cloroformo:metanol y se agregó a una disolución de ZnCl_2 (1 mmol en 50 mL de metanol). Se mantuvo con agitación constante durante 30 minutos una vez

agregado todo el ligante. Se dejó evaporar el disolvente hasta la obtención de un polvo amarillo opaco. Ya obtenido el compuesto se disolvió de nueva cuenta en 50 mL de metanol y se agregó la N-metiletilendiamina (2.4 mmol, 245 μ L). Se dejó en agitación durante 5 horas y pasado el tiempo se agregó (de la misma manera que para la síntesis de los ligantes) NaBH₄. Se dejó en agitación durante 24 horas. Pasado el tiempo se evaporó el disolvente y se realizó solo una extracción líquido-líquido de agua-cloroformo. Se colectó la fase orgánica y se evaporó el disolvente hasta la obtención de un polvo café. El rendimiento fue del 26%

Síntesis mediante la sal del ligante

Una vez obtenido el aceite, se disolvió en 5 mL de etanol, y se agregaron 6 mmol de HCl 37%, y se empezó a ver que se formaba un precipitado de color blanco. Se filtró este polvo. Una vez obtenido el polvo se disolvió en agua y se llevó la disolución a pH de 7 y se agregó a una disolución que contenía ZnCl₂ (1 mmol en 50 mL de agua). Sin embargo mientras se iba agregando el ligante, este se empezó a descomponer, pues la disolución donde estaba contenido se comenzó a ver turbia. Una vez terminado de agregar el ligante se evaporó el disolvente y se obtuvo un polvo de color café. El rendimiento de la reacción fue del 10%

Síntesis directa

Una vez obtenido el aceite, se disolvió en 50 mL de metanol, y se agregó a una disolución que contenía ZnCl₂ (1 mmol en 50 mL de metanol). Se dejó un goteo constante con agitación constante, y una vez acabado el goteo se dejó la mezcla de reacción 30 minutos en agitación. Ya que pasó el tiempo de reacción, se dejó evaporar el disolvente y se realizó una extracción líquido-líquido con 50 mL de cloroformo y 50 mL de agua. Se colectó la fase orgánica, y una vez colectada, se evaporó el disolvente hasta la obtención de un polvo color café. El rendimiento de la reacción fue del 78%

Dado los tiempos de reacción y los rendimientos obtenidos por las diferentes rutas sintéticas, se optó por realizar la síntesis de los compuestos de coordinación por la vía directa.

10. Bibliografía

- ¹ May, M.; *Nature* **2014**, 509, 84-85
- ² Singh, K.; Singh-Barwa, M.; Tyagi, P.; *European J. of Med. Chem.*, **2006**, 41, 147-153
- ³ da Silva, C. M.; da Silva, L. D.; Modolo, L. V.; Alves, R. B. A. de Resende, M.; Martins, C., V., B.; de Fátima A.; *J. of Advanced Research*, **2011**, 2, 1-8.
- ⁴ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/> última vez consultada 26/10/2017.
- ⁵ Gemany, Y.; Begand, E.; Duval, P.; Le Bouguenec, C.; *J Infect Dis* **1996**, 174(5), 1124-1126.
- ⁶ Allocati, N.; Masulli, M.; Alexeyev, M. F.; Di Ilio, C.; *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2013**, 10(12), 6235-6254
- ⁷ Hunt, J., M.; *Clinics in Laboratory Medicine*, **2010**, 30, 21-45
- ⁸ Van Duijn, P.J.; Dautzenberg, M. J.; Oostdijk, E. A.; *Curr. Opin. Crit. Care.* **2011**, 17, 658–665.
- ⁹ Worthington, R.J.; Melander, C. *Trends Biotechnol.* **2013**, 31, 177–184.
- ¹⁰ Casas, J.; Moreno, V.; Sánchez, A.; Sordo, J.; *Química Bioinorgánica*, Ed. Síntesis, España, 2002
- ¹¹ Cohen, S. M., *Curr Opin Chem. Biol.*, **2007**. 11(2): p. 155-20
- ¹² Farrel, N., An overview. *Coord. Chem. Rev.*, **2002**, 232, 1-4
- ¹³ Bertrand G., *On the role of trace substances in agriculture*. 8th Int. Congr. Appl. Chem 28 (1912) 30.
- ¹⁴ Hans-Haso, F.; Lösche, W.; *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin* Enke 3rd Ed. 2010.
- ¹⁵ Lemire, J. A.; Harrison, J. J.; Turner R. J.; *Nature Reviews*, **2013**, 11 371-384.
- ¹⁶ Hambley, T., W., *Science*, **2007**, 318, 1392-1393.

- ¹⁷ Kožíšek, M.; Cígler, P.; Lepšík, M.; Fanfrlík, J.; Rězáčová, P.; Brynda, J.; Pokorná, J.; Plešek, J.; Grüner, B.; Grantz-Sášková, K.; Václavíková, J.; Král V.; Konvalinka, J.; *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 4839-4843.
- ¹⁸ Tarallo, M. B.; Urquiola, C.; Monge, A.; Parajón-Costa, B.; Ribeiro, R. R.; Mercader, R. C.; Pavan, F. R.; Leite, C. Q. F.; Torre, M. H.; Gambino, D.; *J. Inorg. Biochem.*, **2010**, 104, 1164-1170.
- ¹⁹ García-Ramos J. C., Toledano-Magaña Y., Talavera-Contreras L. G., Flores-Álamo M., Ramírez-Delgado V., Morales-León E., Ortiz-Frade L., Grizett Gutiérrez A., Vázquez-Aguirre A., Mejía C., Carrero J. C., Lacleite J. P, Moreno-Esparza R., Ruiz-Azuara L. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 10164-10174.
- ²⁰ Bravo-Gómez, M. E.; García-Ramos, J. C.; Gracia-Mora, I.; Ruiz-Azuara, L.; *Journal of Inorganic Biochemistry* **2009**, 103, 299-309.
- ²¹ Arounagiri S.; *Proceedings of Indian Academy of Science (Chem Sci.)*, **2000**, 112, 1-17
- ²² Jorgensen, C., K.; *Coord. Chem. Rev.*; **1966**, 1, 164-178.
- ²³ McCleverty, J., A.; *J. Chem. Soc., Dalton. Trans.* **2002**, 275-288.
- ²⁴ Kaim, W.; Schwederski, B.; *Coord. Chem. Rev.*; **2010**, 254, 1580-1588.
- ²⁵ Butins, K., P.; Beloglazkina, E., K.; Zyk, N., V.; *Russian Chemical Reviews*, **2005**, 74, 531-553.
- ²⁶ Hernández-Ayala, L. F.; Flores-Álamo, M.; Escalante-Tovar, S.; Galino-Murillo, R.; García-Ramos, J. C.; García-Valdés, J.; Gomez, V.; Reséndiz-Acevedo, K.; Toledano-Magaña, Y.; Ruiz-Azuara, L.; *Inorganica Chimica Acta*, **2017**,
- ²⁷ Verduzco-Ramírez, A.; Manzanilla-Dávila, S. G.; Morales-Guillén, M. E.; García-Ramos, J. C.; Toledano-Magaña, Y.; Marín-Becerra, A.; Flores-Álamo, M.; Ortiz-Frade, L. A.; Olgúin-Contreras, L. F.; Ruiz-Azuara, L.; *J. Mex. Chem. Soc.*, **2017**, 61(2), 109-119
- ²⁸ Rosenberg, B.; Van Camp, L.; Krigas T.; *Nature*, **1965**, 205, 698-699.
- ²⁹ Yalexmi, R., R.; Hernández, C., R.; *Revista CENIC Ciencias Químicas*, **2009**, 40(1), 3-10
- ³⁰ Kui, W.; Jingfen, L.; Ronchang, L.; *Coordination Chemistry Reviews*, **1996**, 151, 53-88.

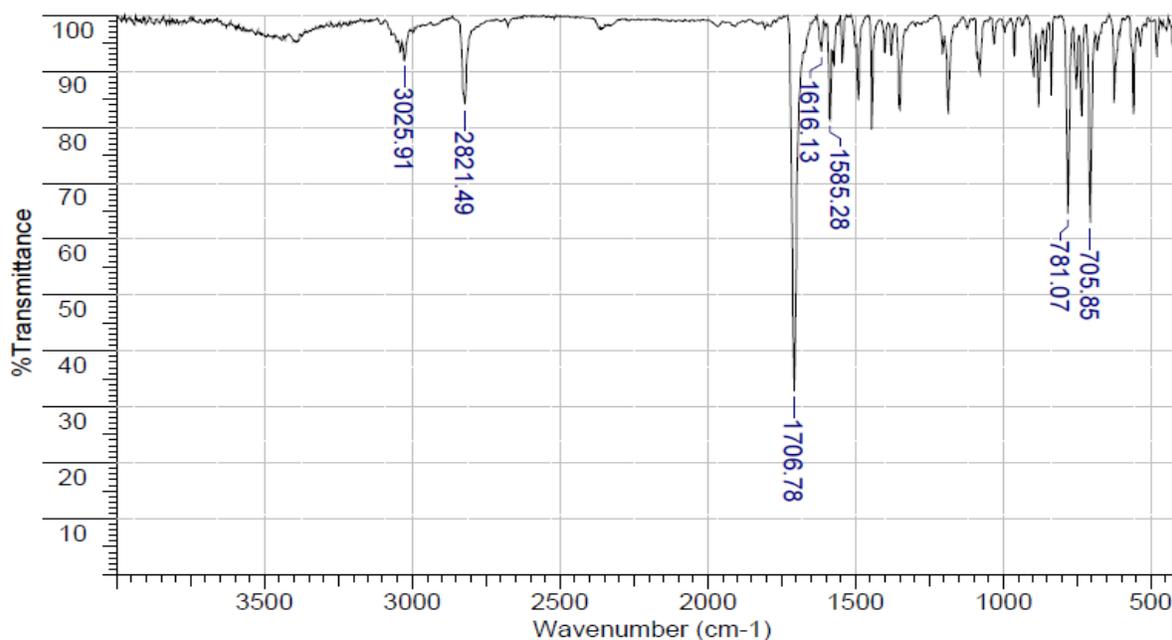
- ³¹ Rosenberg, B.; Van Camp, L.; Trosko, J. E.; Mansour, V. H.; *Nature*, **1969** 222, 385–386.
- ³² El-Behery, M.; El-Twigry, H.; *Spectrochimica Acta Part A*, **2007**, 66, 28-36.
- ³³ Bravo-Gómez, M., E.; Ruiz-Azuara, L.; *Curr. Med. Chem.*, **2010**, 17, 3606-3615.
- ³⁴ Palmer, C., E., A.; McMillin, D., R.; Kirmaier, C.; Holten, D.; *Inorganic Chemistry*, **1987**, 26, 3167-3170.
- ³⁵ Cárdenas, D.; Gaviña, P.; Sauvage, J., P.; *J. of American Chem. Soc.* **1997**, 119, 2656-2664.
- ³⁶ Bencini, A.; Bianchi, A.; García-España, E.; Micheloni, M.; Ramírez, J., A.; *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, 188 (1), 97-156.
- ³⁷ García-España, E.; Díaz, P.; Linares, J., M.; Bianchi, A.; *Coord. Chem. Rev.*, **2006**, 250 (23), 2952-2986
- ³⁸ Bencini, A.; Lippolis, V.; *Coord. Chem. Rev.*, **2010**, 254, 2096-2180
- ³⁹ Zhao, G.; Sun, H.; Lin, H.; Zhu, S.; Su, X.; Shen, Y.; *J. of Inorg Biochem*, **1998**, 72, 173-177.
- ⁴⁰ Liu, T., T.; Lin, H., K.; Zhu, S., R.; Wang, Z., M.; Wang, H.; Sun, H., W.; Leng, X., B., Chen, Y., T.; *J. of Molec. Struct.*, **2002**, 605 (1), 117-131.
- ⁴¹ Wang, Z., M.; Lin, H., K.; Zhou, Z., F.; Xu, M.; Liu, T., F.; Zhu, S., R.; Chen, Y., T.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, 9, 2849-2855
- ⁴² Li, F., H.; Liu, T., F.; Lin, H., K.; Zhu, S., R.; Wang, Z., M.; *Chinese J. of Struct. Chem.*, **2004**, 23 (7), 778-782.
- ⁴³ Ruiz-Azuara L.; US Patent April 21 (1992), Number 5, 107, 005. US Patent Re35, 458, February 18 (1997). Ruiz-Azuara, L.; US Patent No. 5, 576, 326 November 19 (1996).
- ⁴⁴ Lever, A., B., P.; Matovani, E.; Ramaswamy, B., S.; *Canadian, J. of Chem.*; **1971**, 49, 1957-1964
- ⁴⁵ Sneed, M.; Maynard, J.; *General Inorganic Chemistry*. Van Nostrand. N. Y., 1942. 813

- ⁴⁶ (a) Geary, W., J.; *Coord. Chem. Rev.*, **1971**, 7, 81-122, (b) Burger, K.; *Coordination Chemistry: Experimental Methods*; Butterworth: Londres 1973.
- ⁴⁷ Huhhe, J., E.; Keiter, E., A.; Keiter, R., L.; *Química Inorgánica. Principios de Estructura y Reactividad*. Cuarta Edición. Oxford University Press. México, D.F.; **1997**
- ⁴⁸ Sharpre, A., G.; *Química Inorgánica*, Barcelona: Editorial Reverte. Segunda Edición **1993**.
- ⁴⁹ Poterfield, William W.; *Inorganic Chemistry*, California: Academic Press, Inc, Second Edition **1993**
- ⁵⁰ Lever, A., B., P.; *Inorganic Electronic Spectra*, Vol 33 Elsevier, New York, **1984**.
- ⁵¹ Hernández-Ayala, L., F.; *Tesis para Obtener el Grado de Maestro en Ciencias*. Facultad de Química, UNAM, **2016**
- ⁵² Gembus, A.; Corzilius, B.; Eichel, R. A.; Dinse, K. P.; Immel, S.; Stumm, D.; Flauaus, M.; Plenio, H.; , *J. Phys. Chem. B.*, **2006**, 110, 15012-15020.
- ⁵³ García-Ramos, J. C.; *Tesis para obtener el título de Doctor en Ciencias* Facultad de Química, UNAM, **2015**.
- ⁵⁴ Hemmert, C.; Pitié, M., R.; Gornitzka, H.; Soulet, S.; Meunier, B.; *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2001**, 6, 14-22
- ⁵⁵ Belaid, S.; Landreau, A.; Djebbar, S.; Benali-Baitich, O.; Bouet, G.; Bouchara, J. P.; *I. J of Inorg. Biochem.*, **2008**, 102, 63-69.
- ⁵⁶ Drlica, K.; Zhao, X.; *Microbiology and Molecular Biology Reviews.*, **1997**, 61, 377-392.
- ⁵⁷ Kohanski, M., A.; Dwyer, D., J.; Collins, J., J.; *Nat. Rev. Microbiol.* **2010**, 8(6), 423-435
- ⁵⁸ Gritzner, G.; Küta, J.; *Pure Appl. Chem.*; **1984**, 4, 461-466.
- ⁵⁹ Chandler, C., J.; Deady, L., W.; Reiss, J., A.; *J. Heterocycl. Chem.*, **1981**, 18, 599-605.

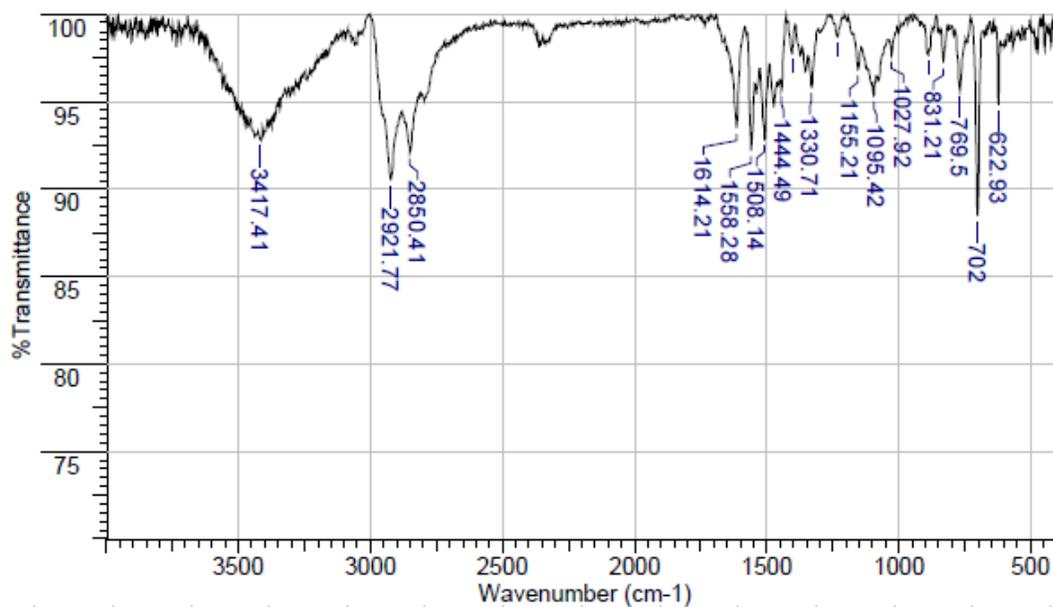
11. Anexos

Anexo I Espectroscopia de IR

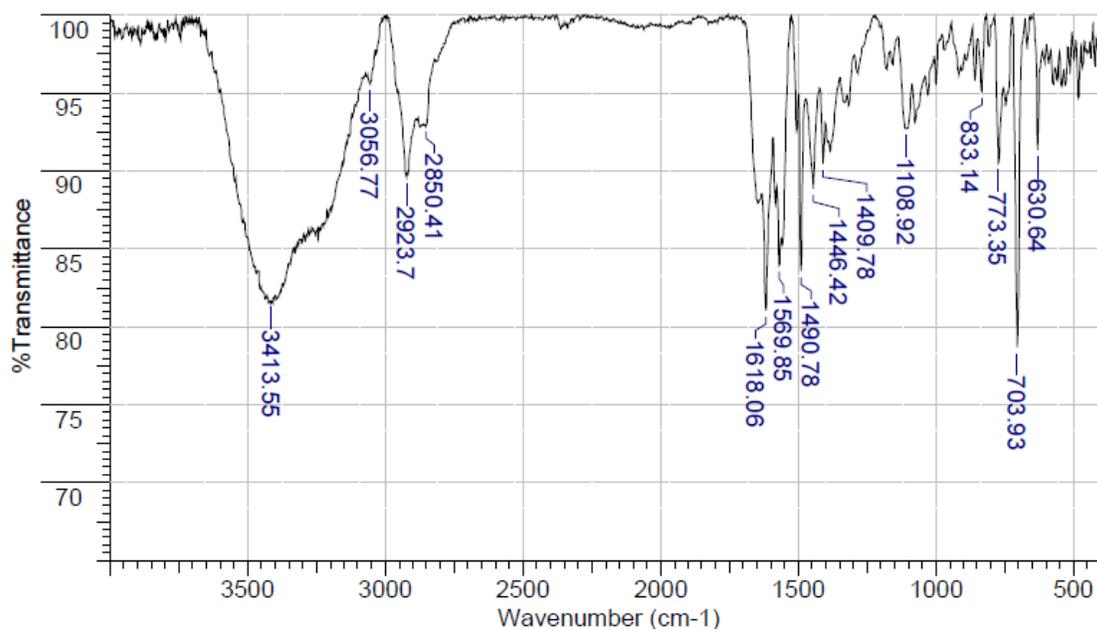
I.1 Espectro de IR del compuesto Dialdehído



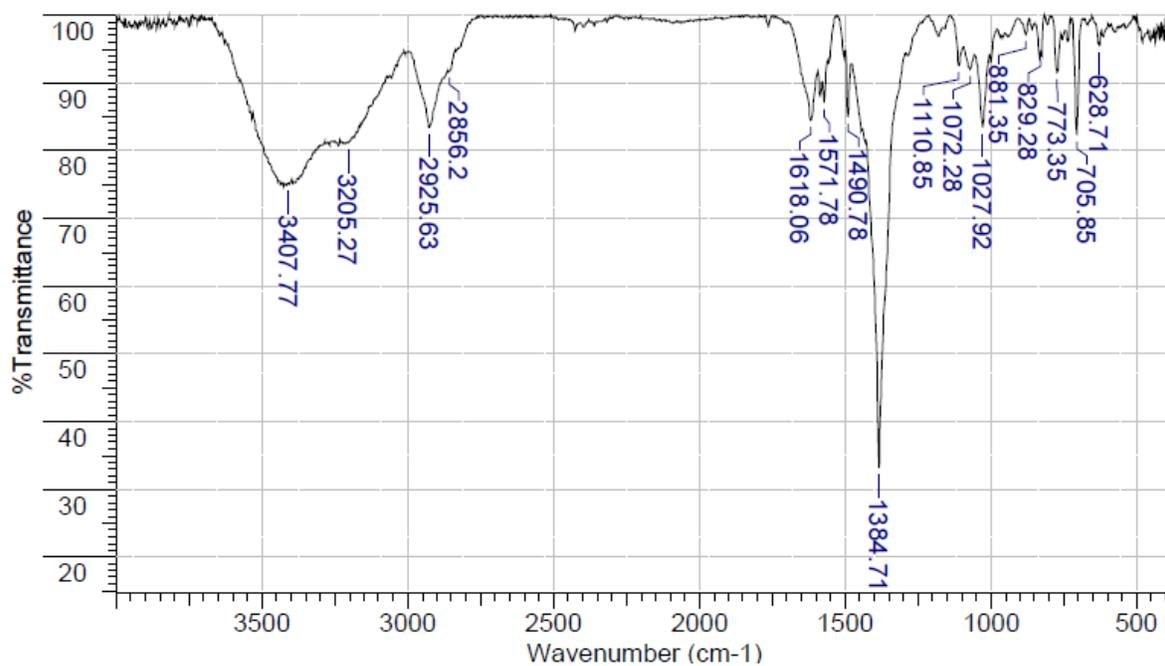
I.2 Espectro de IR del compuesto Φ_2N6



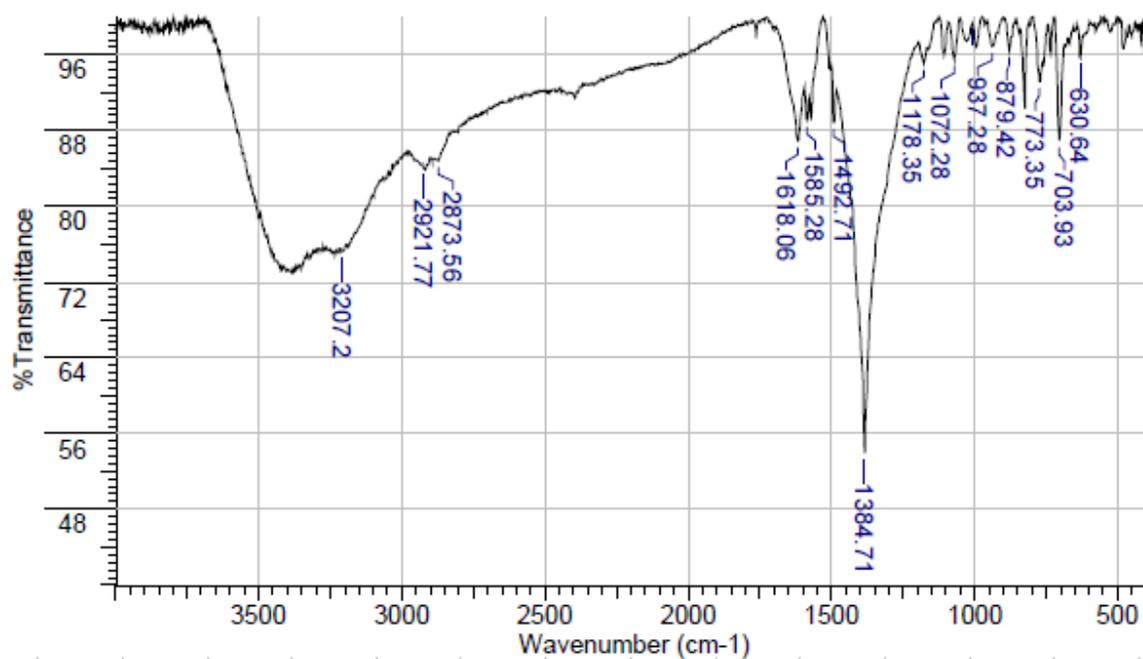
I.3 Espectro de IR del compuesto $[\text{Zn}(\Phi_2\text{N6})]\text{Cl}_2$



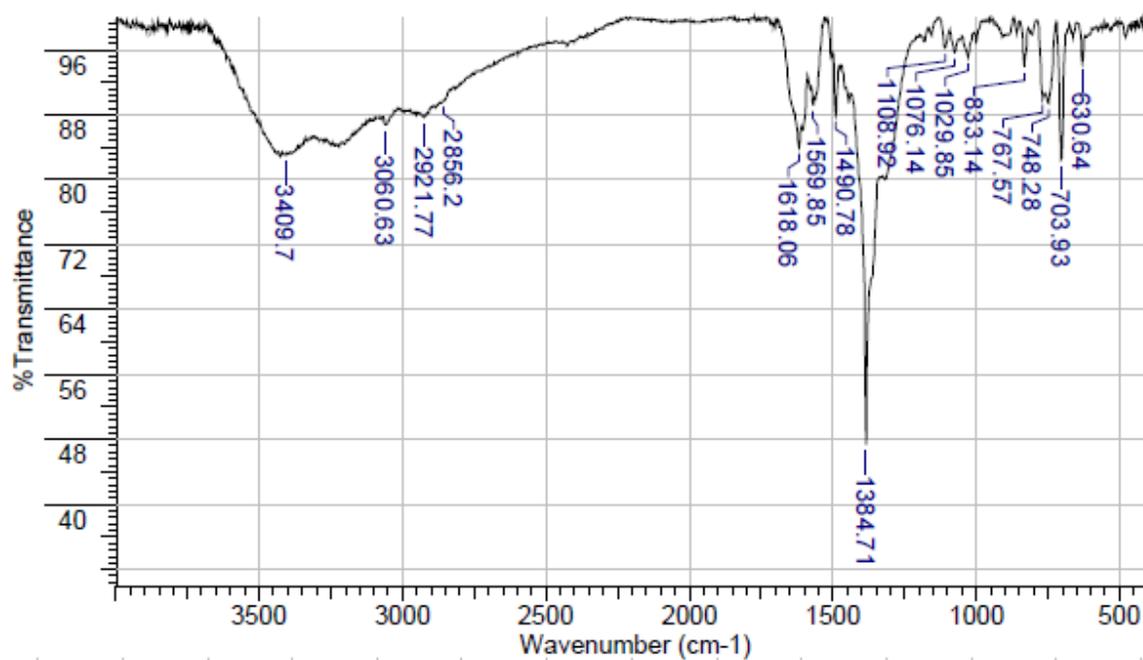
I.4 Espectro de IR del compuesto $[\text{Cu}(\Phi_2\text{N6})](\text{NO}_3)_2$



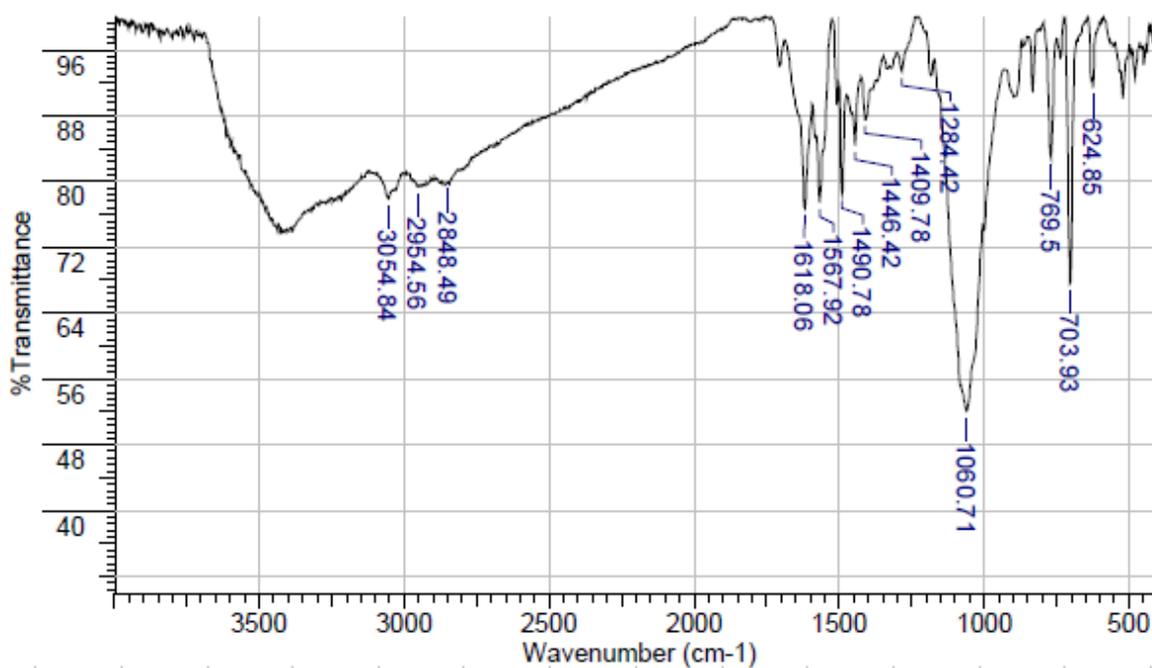
I.5 Espectro de IR del compuesto $[\text{Ni}(\Phi_2\text{N6})](\text{NO}_3)_2$



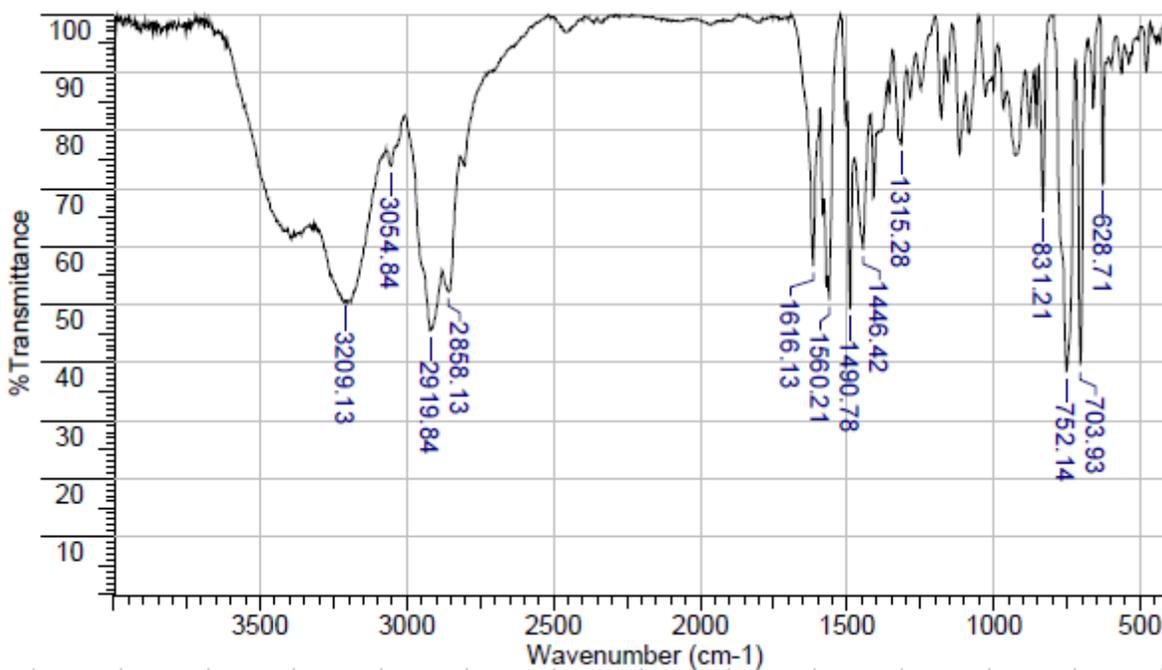
I.6 Espectro de IR del compuesto $[\text{Co}(\Phi_2\text{N6})](\text{NO}_3)_2$



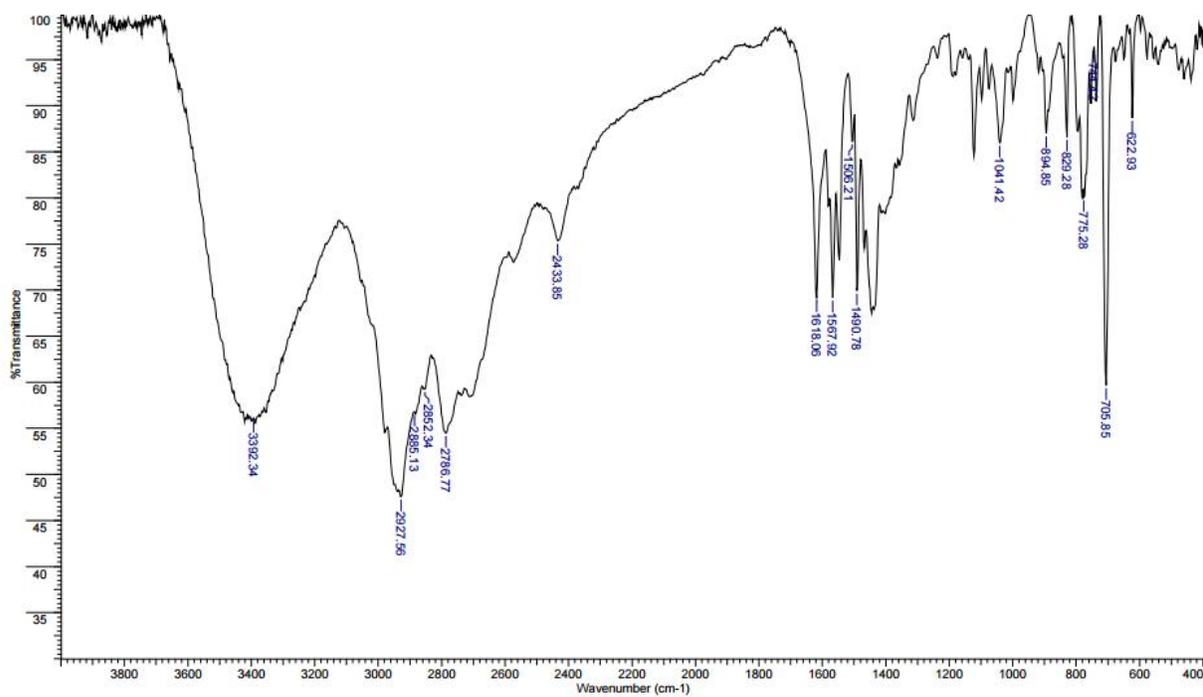
I.7 Espectro de IR del compuesto $[\text{Fe}(\Phi_2\text{N}_6)](\text{BF}_4)_2$



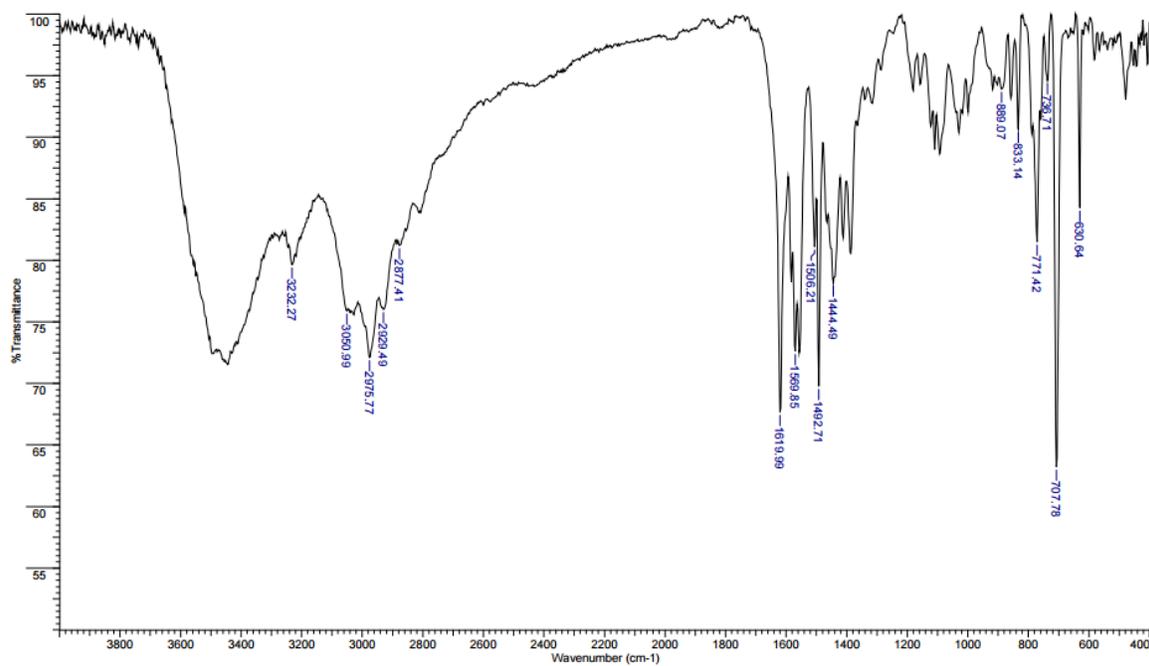
I.8 Espectro de IR del compuesto $[\text{Mn}(\Phi_2\text{N}_6)]\text{Cl}_2$



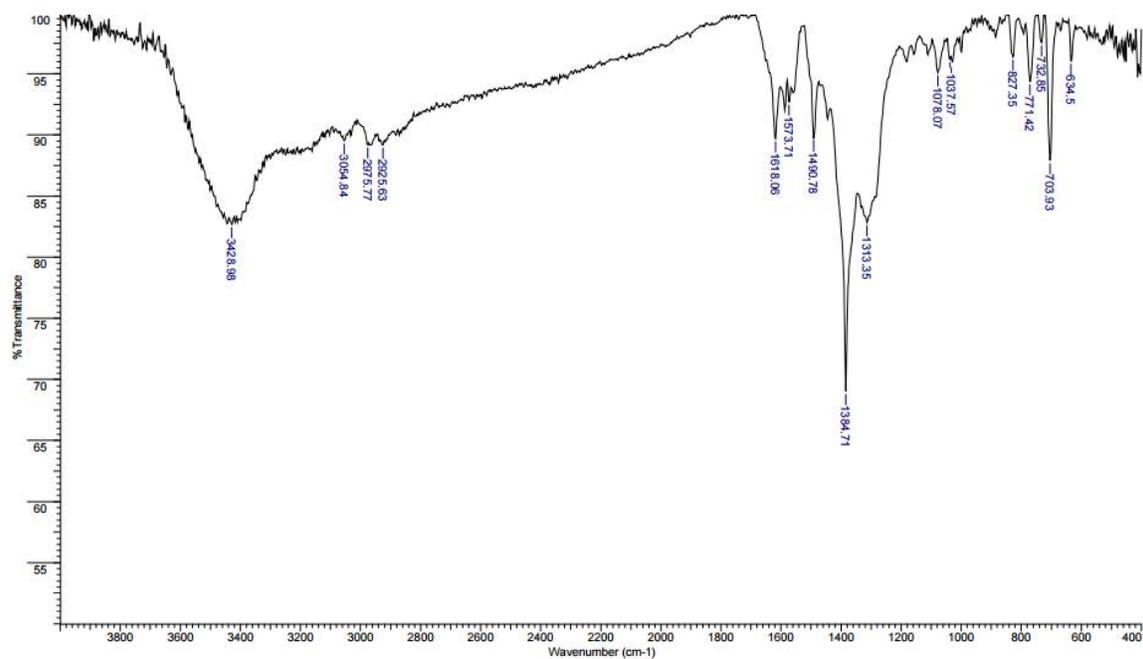
I.9 Espectro de IR del compuesto Φ_2N_4



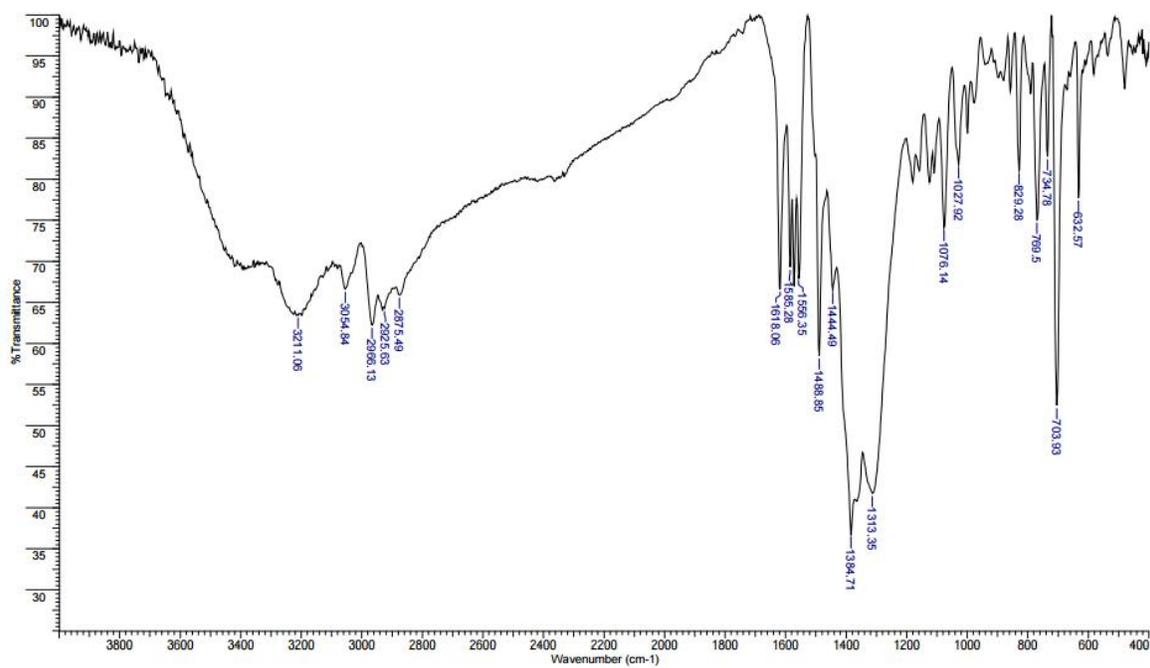
I.10 Espectro de IR del compuesto $[Zn(\Phi_2N_4)Cl_2]$



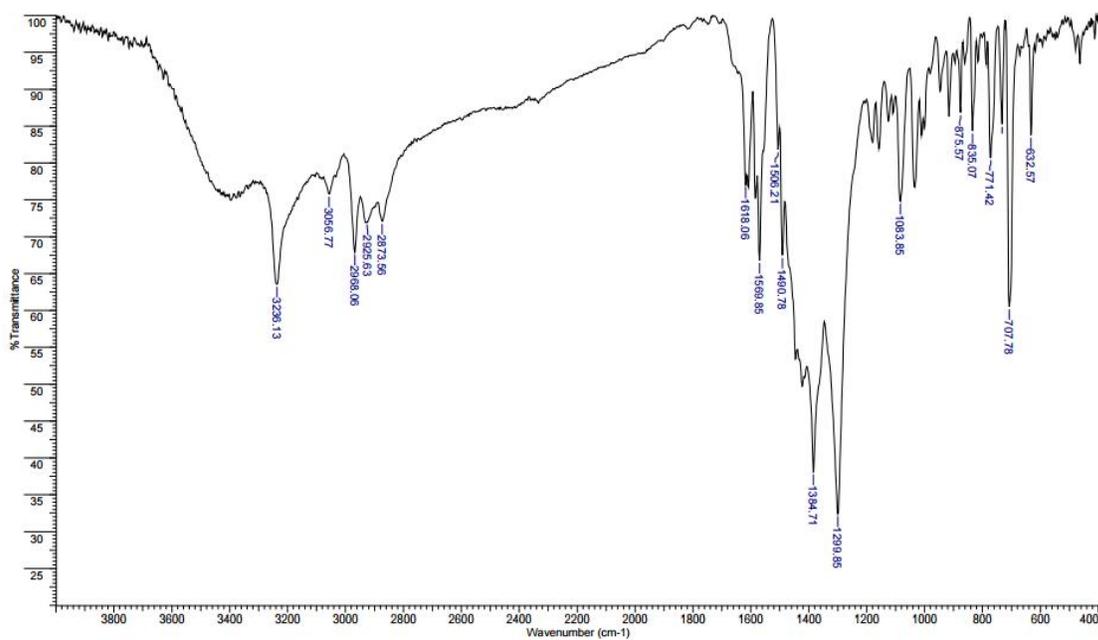
I.11 Espectro de IR del compuesto $[\text{Cu}(\Phi_2\text{N}_4)(\text{NO}_3)_2]$



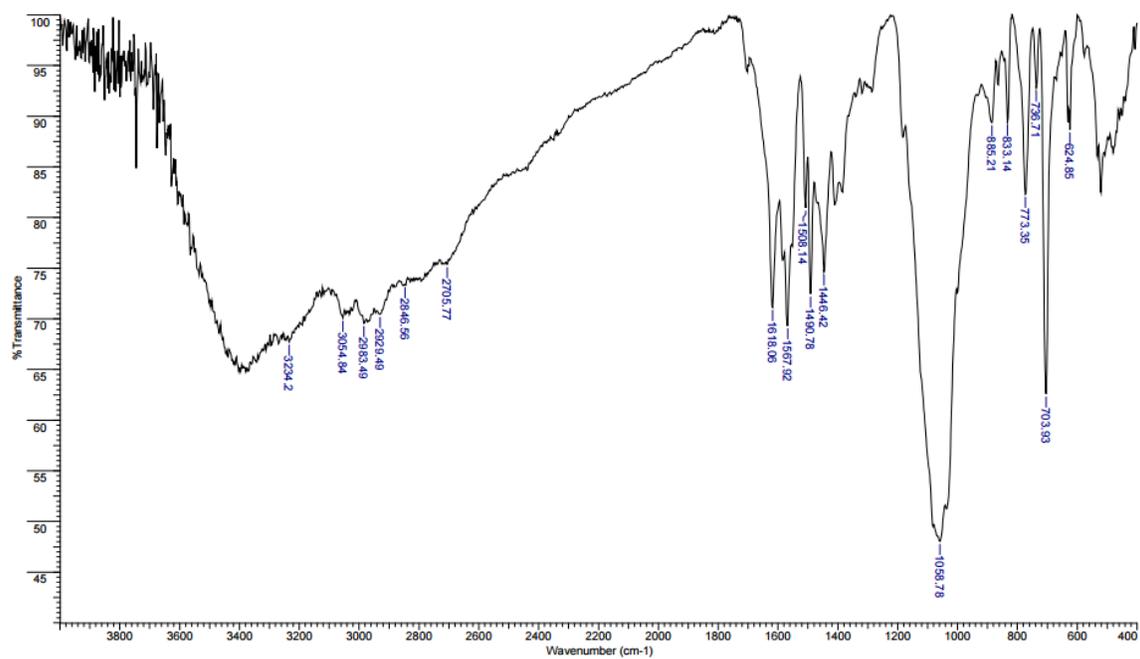
I.12 Espectro de IR del compuesto $[\text{Ni}(\Phi_2\text{N}_4)(\text{NO}_3)_2]$



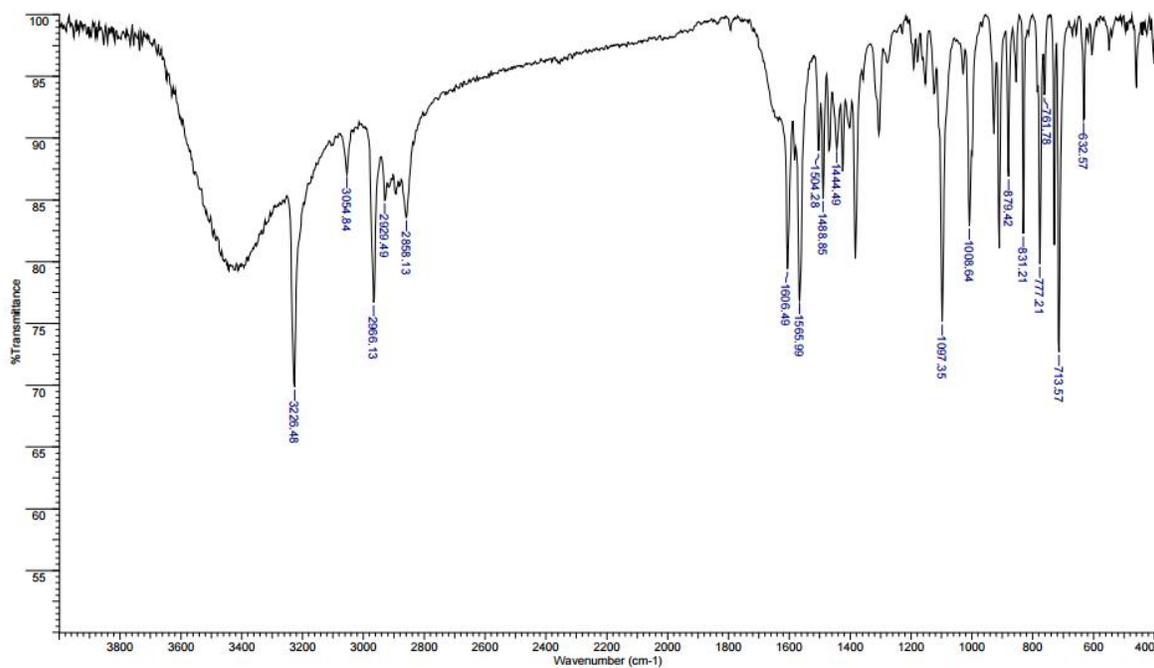
I.13 Espectro de IR del compuesto $[\text{Co}(\Phi_2\text{N}_4)(\text{NO}_3)_2]$



I.14 Espectro de IR del compuesto $[\text{Fe}(\Phi_2\text{N}_4)](\text{BF}_4)_2$

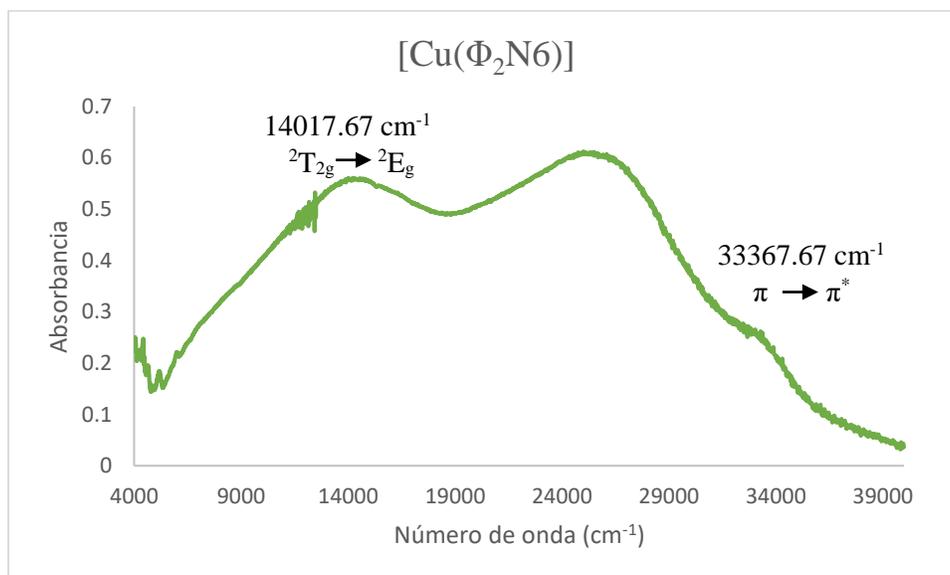


I.15 Espectro de IR del compuesto $[\text{Mn}(\Phi_2\text{N}_4)\text{Cl}_2]$



Anexo II Reflectancia Difusa

II.1 Espectro de reflectancia difusa del compuesto $[\text{Cu}(\Phi_2\text{N6})](\text{NO}_3)_2$



II.2 Espectro de reflectancia difusa del compuesto $[\text{Ni}(\Phi_2\text{N6})](\text{NO}_3)_2$

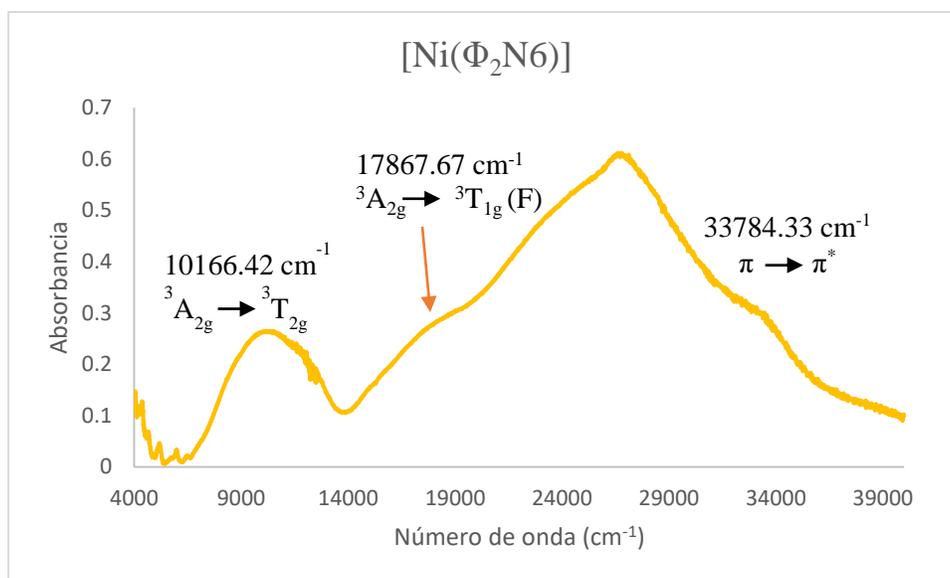
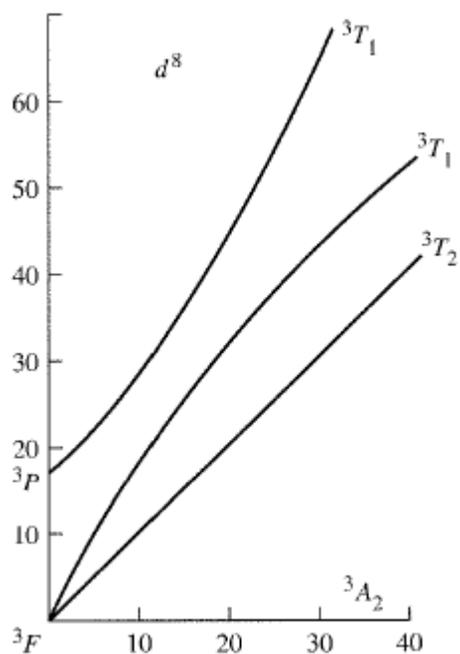


Diagrama de Tanabe-Sugano para una configuración d^8 (campo débil)



En este caso se observa que para el caso de los compuestos con configuración d^8 , se esperan tres transiciones permitidas que son ${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{2g}$, ${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{1g}$ (F) y ${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{1g}$ (P).

II.3 Espectro de reflectancia difusa del compuesto $[\text{Co}(\Phi_2\text{N}_6)](\text{NO}_3)_2$

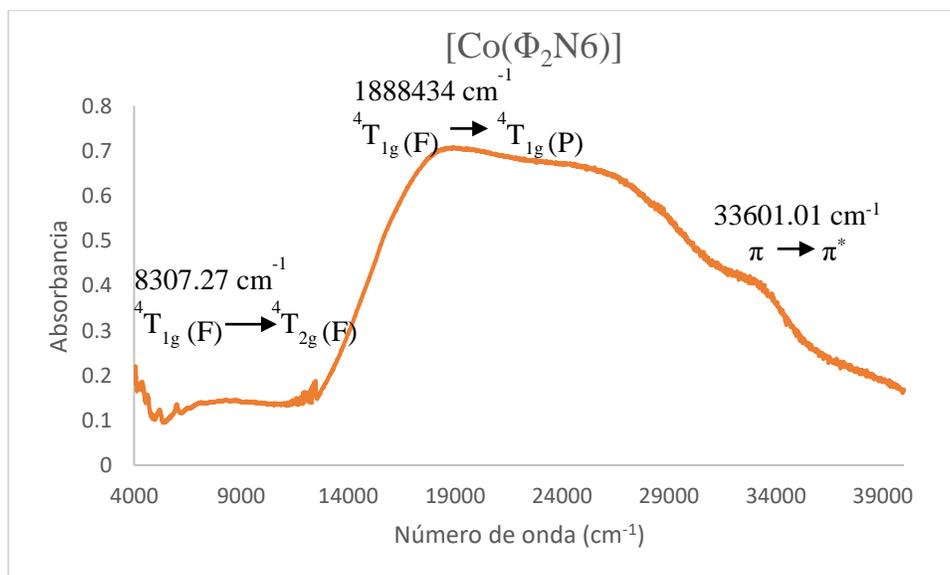
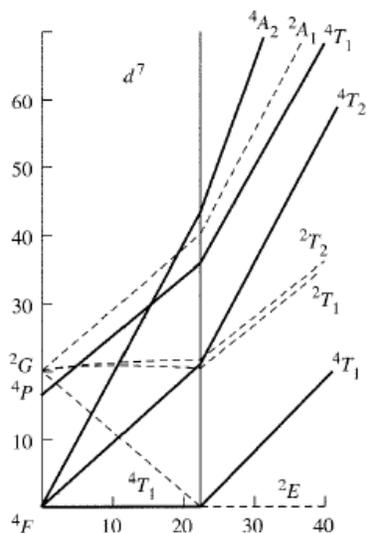


Diagrama de Tanabe-Sugano para una configuración d^7 (campo débil)



En este caso se observa que para el caso de los compuestos con configuración d^7 , se esperan tres transiciones permitidas que son ${}^4T_{1g} \rightarrow {}^4T_{2g}$, ${}^4T_{1g} (F) \rightarrow {}^4T_{1g} (P)$ y ${}^4T_{1g} \rightarrow {}^4A_{2g}$.

II.4 Espectro de reflectancia difusa del compuesto $[\text{Fe}(\Phi_2\text{N}_6)](\text{BF}_4)_2$

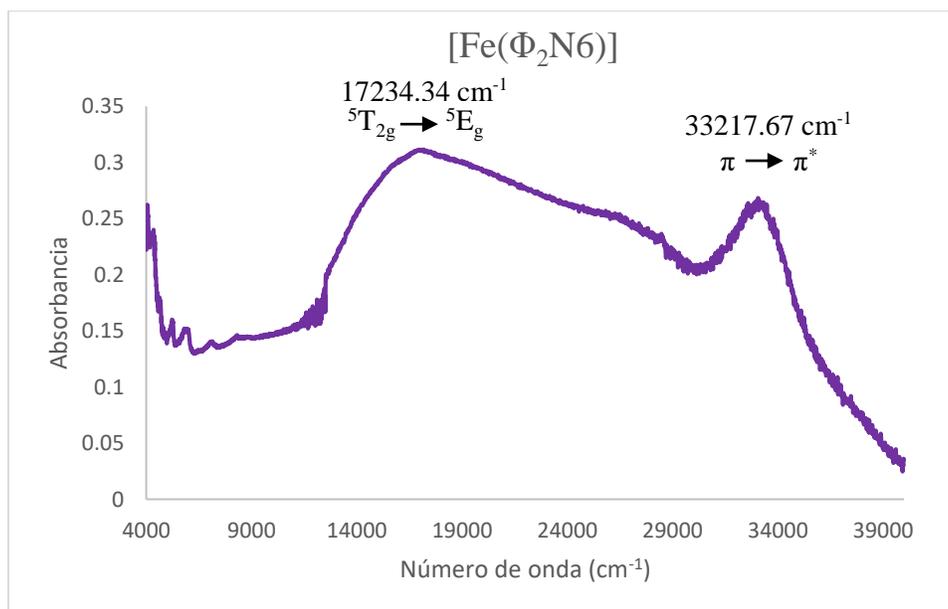
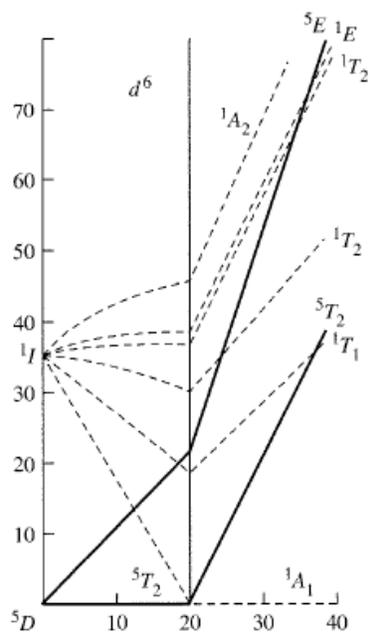


Diagrama de Tanabe-Sugano para una configuración d^6 (campo débil)



En este caso se observa que para el caso de los compuestos con configuración d^6 , se espera una transición permitida que es ${}^5T_{2g} \rightarrow {}^5E_g$.

II.5 Espectro de reflectancia difusa del compuesto $[\text{Mn}(\Phi_2\text{N}_6)]\text{Cl}_2$

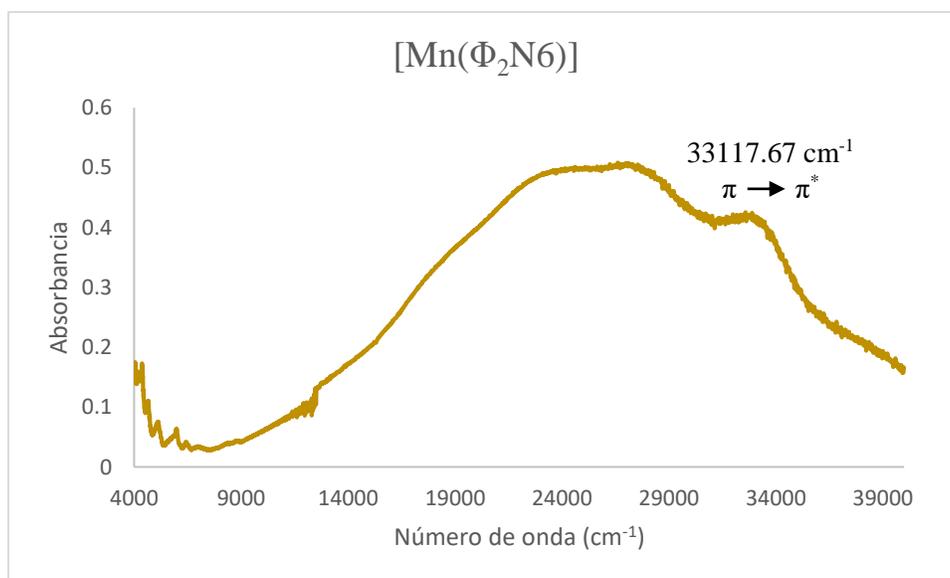
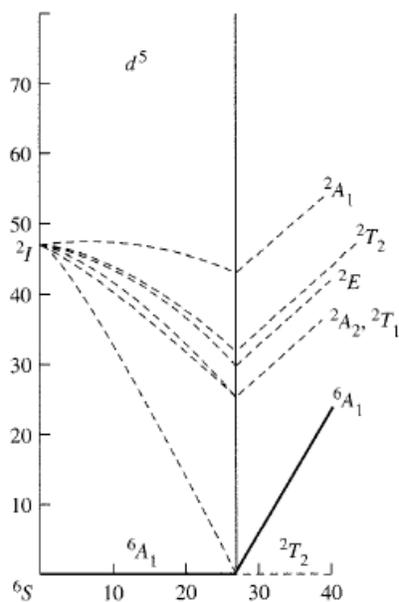
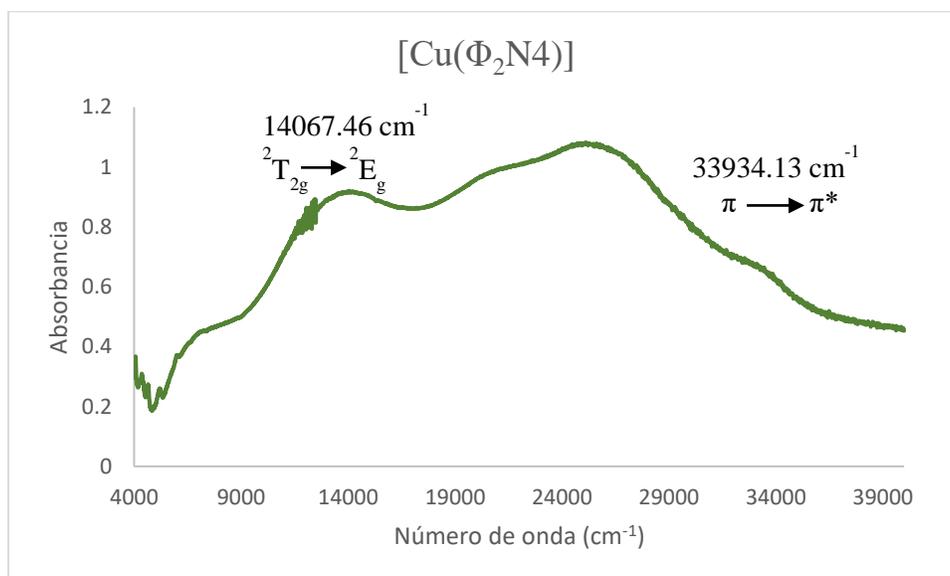


Diagrama de Tanabe-Sugano para una configuración d^5 (campo débil)

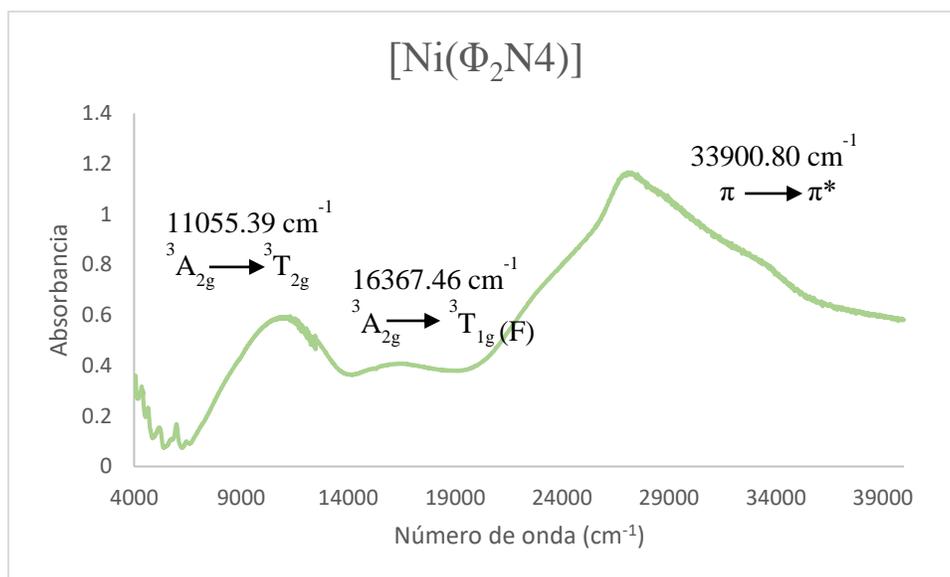


En este caso se observa que para el caso de los compuestos con configuración d^5 , no se espera alguna transición permitida.

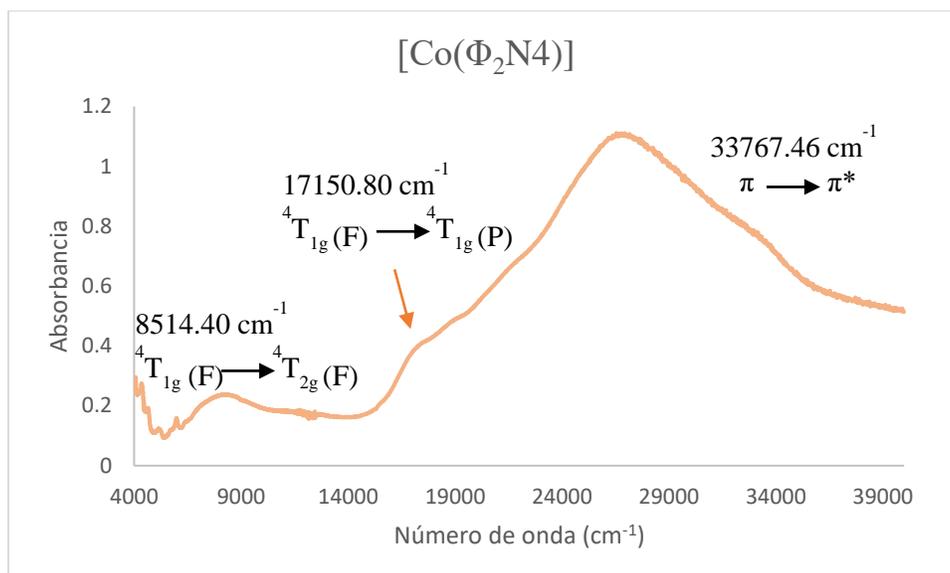
II.6 Espectro de reflectancia difusa del compuesto $[\text{Cu}(\Phi_2\text{N}_4)(\text{NO}_3)_2]$



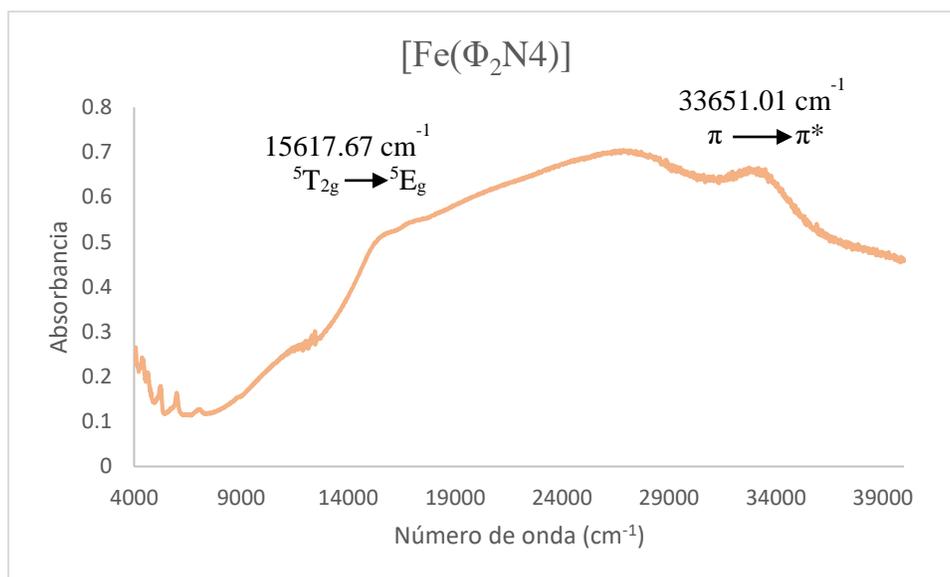
II.7 Espectro de reflectancia difusa del compuesto $[\text{Ni}(\Phi_2\text{N}_4)(\text{NO}_3)_2]$



II.8 Espectro de reflectancia difusa del compuesto $[\text{Co}(\Phi_2\text{N}_4)(\text{NO}_3)_2]$



II.9 Espectro de reflectancia difusa del compuesto $[\text{Fe}(\Phi_2\text{N}_4)](\text{BF}_3)_2$



II.9 Espectro de reflectancia difusa del compuesto $[\text{Mn}(\Phi_2\text{N}_4)\text{Cl}_2]$

