

UNIVERSIDAD DE GRANADA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA



TESIS DOCTORAL

NUEVOS COMPLEJOS METÁLICOS DE
DERIVADOS 1,2,4-TRIAZOLOPIRIMIDÍNICOS
CON PROPIEDADES FOTOLUMINISCENTES Y
ACTIVIDAD BIOLÓGICA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN QUÍMICA

GINÉS MIGUEL ESTEBAN PARRA

Granada, marzo de 2020

NUEVOS COMPLEJOS METÁLICOS DE DERIVADOS 1,2,4-TRIAZOLOPIRIMIDÍNICOS CON PROPIEDADES FOTOLUMINISCENTES Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Memoria de Tesis  Doctoral presentada por
D. Ginés Miguel Esteban Parra para aspirar al grado de Doctor
por la Universidad de Granada.

Granada, marzo de 2020

LOS DIRECTORES DE LA TESIS

Dr. D. Manuel Sánchez Moreno

Catedrático del Departamento de
Parasitología

Universidad de Granada

Dr. D. Miguel Quirós Olozábal

Catedrático del Departamento de
Química Inorgánica

Universidad de Granada

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Ginés Miguel Esteban Parra
ISBN: 978-84-1306-498-7
URI: <http://hdl.handle.net/10481/62284>

*A mis padres.
Por todo, por siempre.*

Agradecimientos

Resulta casi un tópico empezar estas líneas diciendo lo complicado que ha sido para mí escribirlas, pues prácticamente todos los doctorandos comenzamos esta sección haciéndolo y, sin embargo, he de decir que para mí también ha sido así. Supongo que se debe a que escribir un texto científico, aún con la dificultad y el esfuerzo que supone condensar cuatro años de trabajo en él, es algo a lo que estamos acostumbrados, pero plasmar por escrito los sentimientos de gratitud hacia las personas que, de un modo u otro, han estado contigo a lo largo de estos cuatro años, sabiendo conjugar cabeza y corazón, es algo mucho más delicado y complejo. Son muchas las personas que me han acompañado en esta andadura y he intentado que todas estén presentes en estas líneas, pero si la memoria me ha jugado alguna mala pasada y alguien se me ha quedado en el tintero, pido disculpas de antemano.

No puedo empezar esta sección sin expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a Juan Manuel Salas, quien me abrió las puertas de la investigación aceptando dirigir mis Trabajos de Fin de Grado y Máster y tutelando mis primeras becas. También fue él quien hace cuatro años aceptó dirigir esta tesis, aunque las circunstancias, desgraciadamente, le impidieran verla finalizada. Nunca olvidaré la cercanía, el buen humor, los consejos, el apoyo y la amabilidad que lo hacían una persona extraordinaria dentro y fuera del laboratorio. Por todo ello, ahora y siempre, muchísimas gracias, Juan Manuel.

También debo dar las gracias a mis directores, Manuel Sánchez y Miguel Quirós, que aceptaron recoger el testigo de Juan Manuel y dirigir esta tesis. Gracias, en primer lugar, por la confianza que demostrasteis en mí al aceptarme como doctorando sin apenas conocerme. Gracias por todos vuestros consejos, apoyo, dedicación y enseñanzas durante estos años y por todo vuestro trabajo

como directores. Gracias, en definitiva, por ser en parte los responsables de que el proyecto haya llegado a buen puerto.

Gracias, de manera muy especial, a Antonio Rodríguez, por toda la ayuda que me ha prestado a lo largo de estos años y que ha abarcado mucho más que el ámbito profesional. Gracias por estar siempre ahí y nunca decir que no, ya fuera para medir un cristal, buscar colaboraciones o revisar los artículos. Por apoyarme en los momentos más duros y animarme cuando todo se me venía encima. Gracias de todo corazón, Antonio, porque sin ti, nada de esto habría sido posible.

Gracias a todos los miembros del Departamento de Química Inorgánica, por su acogida y compañía a lo largo de estos años, y de manera muy especial a José María y Puri, por ofrecerme su ayuda siempre que la he necesitado y, sobre todo, por hacerme fáciles los trámites burocráticos que tan agobiantes me resultan; a Jorge, Nati, Juanma y Agustín, con los que he tenido el privilegio de compartir docencia y de los que he podido aprender muchísimo; y a Antonio y Mari Carmen, por hacernos todo lo posible para facilitarnos el día a día y tener siempre una sonrisa y una palabra amable para todos.

Gracias a los miembros del Departamento de Parasitología y muy especialmente a Cloti, Rubén y Álvaro, por la amabilidad y paciencia que siempre han tenido conmigo, sobre todo cuando me asaltaban las constantes dudas de alguien que se adentra en un campo que no es el suyo.

Gracias a mis compañeros de ambos departamentos, tanto doctorandos como los ya doctores; con los que he tenido la suerte de compartir laboratorio y *salita*. José Manuel, Antonio, Amalia, Ismael, Chiqui, Ana, Manu, Rodri, Gloria, Laura, Ana, Víctor, Carlos y Pedro. Gracias por vuestra simpatía y por todos los buenos ratos.

Gracias a todo el personal del Centro de Instrumentación Científica y muy especialmente a Ali Haidour, Alfredo Molina, Nieves Rodríguez y Miguel Ángel Salas, por su enorme calidad profesional y humana y por todas las aportaciones a este trabajo.

Gracias a Cristina Sánchez, del Departamento de Fisiología de la Universidad de Granada, por la realización de los estudios de actividad antidiabética que se recogen en esta memoria.

Gracias a Javier Cepeda y Eider San Sebastián, del Departamento de Química Aplicada de la Universidad del País Vasco, por realizar los estudios de fotoluminiscencia y los cálculos de TD-DFT que se incluyen en esta tesis.

Gracias a Santiago Gómez, del Departamento de Biología y Geología, Física y Química Inorgánica de la Universidad Rey Juan Carlos, por hacer posible, junto a Antonio Rodríguez, mi estancia predoctoral.

Je voudrais remercier Gilles Gasser, de Chimie ParisTech de l'Université PSL de Paris, de m'avoir permis de faire partie de son équipe de recherche pendant trois mois. Merci beaucoup pour ces trois magnifiques mois et pour tout ce que j'ai appris. Merci aussi à tous les membres du *Gasser Groupe* et notamment à Johannes Karges et Asma Mani. Merci beaucoup pour votre gentillesse et l'affabilité de votre accueil. Merci beaucoup, Danke schön et shukran yazilan!

Gracias a Andrés Parra, Rubén Tapia y Araceli García, del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada, por su ayuda en la síntesis de los derivados orgánicos.

Gracias a María del Mar García y Eva Sánchez, del Departamento de Química Física de la Universidad de Granada, por su apoyo y orientación al inicio de la tesis.

Gracias a Inma Moscoso, por su trabajo con los compuestos de los lantánidos, por su amabilidad, simpatía y amistad dentro y fuera del laboratorio.

Gracias a mis amigos de *Bohemian Owls*: Ana, Álvaro, Virginia, Mario, Javi, Ángela y Mari Luz. Por el apoyo y el cariño que me habéis brindado desde el primer día, incluso cuando llegué sin conocer a nadie, por las tardes de lectura, charla, café y cerveza y por todos los buenos ratos que he pasado con vosotros. Gracias de corazón, *buhitos*.

Gracias a mis amigos: Jose, Sindy, Pablo, Lucía, Álvaro, Carlos, Toño y María del Mar, pero muy especialmente a Andrés y Emi, por estar conmigo en los momentos más duros y agobiantes y tratar siempre de sacarme del pozo con una sonrisa. Mil gracias a todos, no hay palabras para describir la suerte que supone teneros en mi vida.

Gracias a mi familia, mis primos y tíos, por su cariño y apoyo en los malos ratos y muy especialmente a Diego, por todo lo que me ayudó a preparar el viaje a París para la estancia y todos los consejos en los primeros días, y a Ale, por echarme una mano con el inglés tanto aquí como en los artículos, incluso estando tan agobiada como yo o más.

Gracias a Lourdes, mi *tita* Lourdes, por el cariño que me ha demostrado durante toda mi vida y que ha sido aún mayor, si cabe, durante estos cuatro años. Gracias por las llamadas de apoyo, por alegrarte de mis logros y estar siempre ahí cuando he necesitado unas palabras de ánimo. Gracias por formar parte de mi vida desde siempre y siempre

Gracias a mis padres. Por estar ahí desde el principio y por su apoyo a todos los niveles durante estos cuatro años. Gracias por ser mi fuerza cuando yo ya no podía más; por apoyarme siempre, incluso cuando el camino parecía totalmente incierto; por escucharme y aguantarme, incluso cuando ni yo mismo era capaz de

hacerlo y por confiar en mí más que yo mismo. Gracias por hacerlo y, además, siempre de buen grado y sin una sola queja. Gracias por ser los mejores padres que uno podría desear. Sin vosotros, absolutamente nada de esto habría sido posible.

Por último, gracias a la Universidad de Granada y al Ministerio de Universidades por financiar esta Tesis Doctoral con un contrato de Formación del Profesorado Universitario (FPU) y a la Junta de Andalucía por su financiación a los grupos de investigación FQM-195 y CTS-194.

Índice

Índice de figuras.....	I
Índice de tablas.....	VII
Abreviaturas y acrónimos.....	IX
Resumen	XI
Abstract	XVII
1. Introducción.....	1
1.1. Las 1,2,4-triazolopirimidinas.....	2
1.1.1. Propiedades fotoluminiscentes	6
1.1.2. Actividad biológica	9
1.2. La leishmaniasis	12
1.3. La enfermedad de Chagas	17
1.4. Diabetes	20
1.5. Objetivos.....	23
Referencias	25
2. Materiales y métodos experimentales	39
Referencias	45
3. Complejos de plata (I) con 5,7-dimetil-1,2,4-triazolo[1,5- a]pirimidina	51
3.1. Antecedentes: complejos de plata (I) con 1,2,4-triazolopirimidinas	51
3.2. Síntesis de los compuestos	52
3.3. Difracción de rayos X en monocristal	53

3.3.1. Estructura cristalina de $[\text{Ag}_2(\text{dmtp})_3]_2[\text{Ag}_2(\text{dmtp})_2](\text{BF}_4)_6(\text{H}_2\text{O})_2$ ($\text{AgBF}_4\text{-dmtp}$)	53
3.3.2. Estructura cristalina de $[\text{Ag}_2(\text{dmtp})_2(\text{ClO}_4)_2][\text{Ag}_2(\text{dmtp})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ (ClO_4) ₂ ($\text{AgClO}_4\text{-dmtp}$)	55
3.3.3. Difracción de rayos X en polvo	57
3.4. Caracterización térmica y espectroscópica	57
3.4.1. Espectroscopía infrarroja.....	57
3.4.2. Análisis térmico	59
3.4.3. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear.....	61
3.5. Propiedades luminiscentes.....	63
Referencias	67

4. Complejos de iones lantánidos trivalentes con 5,7-dimetil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina..... 73

4.1. Química de la coordinación de los iones lantánidos con 1,2,4-triazolopirimidinas	73
4.2. Síntesis de los compuestos	74
4.3. Difracción de rayos X en monocristal	75
4.3.1. Estructura cristalina de $[\text{La}(\text{H}_2\text{O})_9][\text{La}(\text{NO}_3)_6] \cdot 9 \text{ dmtp}$ (La-dmtp) ..	75
4.3.2. Estructura cristalina de $[\text{Dy}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{NO}_3)_3] \cdot 3 \text{ dmtp}$ (Dy-dmtp)	78
4.3.3. Difracción de rayos X en polvo	80
4.4. Caracterización térmica y espectroscópica	82
4.4.1. Espectroscopía infrarroja.....	82
4.4.2. Análisis térmico	83
4.5. Propiedades luminiscentes.....	85
Referencias	101

5. Complejos de zinc (II) con 7-amino-5-metil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina..... 109

5.1. Complejos metálicos de zinc (II): propiedades biológicas y fotoluminiscentes	109
---	-----

5.2. Síntesis y caracterización del derivado 7-amino-5-metil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (7-amtp)	109
5.2.1. Procedimiento de síntesis.....	110
5.2.2. Difracción de rayos X en monocristal.....	110
5.2.3. Espectroscopía infrarroja.....	113
5.2.4. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear.....	114
5.3. Síntesis de los complejos metálicos	116
5.4. Difracción de rayos X en monocristal de los complejos.....	117
5.4.1. Estructura cristalina de $[ZnCl_2(7-amtp)_2]$ (ZnCl-7amtp)	117
5.4.2. Estructura cristalina de $[Zn(7-amtp)_2(H_2O)_4](NO_3)_2(7-amtp)_2 \cdot 6H_2O$ (ZnNO3-7amtp)	120
5.4.3. Estructura cristalina de $[Zn(7-amtp)_2(H_2O)_4]SO_4 \cdot 1,5H_2O$ (ZnSO4-7amtp)	122
5.4.4. Difracción de rayos X en polvo	125
5.5. Caracterización térmica y espectroscópica	125
5.5.1. Espectroscopía infrarroja.....	125
5.5.2. Análisis térmico	127
5.6. Propiedades luminiscentes.....	130
Referencias	136

6. Ensayos de actividad biológica141

6.1. Estudios de actividad antiparasitaria	141
6.1.1. Actividad antiproliferativa	142
6.1.2. Citotoxicidad hacia las células huésped	143
6.1.3. Estudios del mecanismo de actuación.....	145
6.1.4. Actividad de los compuestos de plata (I)	145
6.1.5. Actividad de los compuestos de lantánidos trivalentes	150
6.1.6. Actividad de los compuestos de zinc (II).....	153
6.2. Estudios de actividad antidiabética	155
6.2.1. Metodologías y procedimientos.....	155
6.2.2. Discusión de resultados.....	156

Referencias	160
Conclusiones	165
Conclusions	169
Anexo A. Detalles experimentales.....	175
A1. Distancias y ángulos de enlace de las estructuras cristalinas.....	175
A2. Difractogramas de rayos X en polvo.....	178
A3. Espectros de resonancia magnética nuclear.....	181
A4. Espectros infrarrojos.....	184
A5. Curvas de termogravimetría y caloría diferencial de barrido.....	186
A6. Medidas de fotoluminiscencia	189
A7. Medidas de tiempo de vida.....	189

Índice de figuras

1.1. Posibles condensaciones de un anillo de pirimidina y uno de 1,2,4-triazol.....	2
1.2. Comparativa entre la estructura básica de las 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidinas y las purinas	3
1.3. Principales modos de coordinación encontrados para los derivados 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidínicos	4
1.4. Diagrama de Jablonski general	7
1.5. Distribución epidemiológica de la leishmaniasis cutánea en 2016.....	14
1.6. Distribución epidemiológica de la leishmaniasis visceral en 2016	15
1.7. Ciclo de vida de los parásitos del género <i>Leishmania</i>	16
1.8. Estructura química del Pentostam ® y el Glucantime ®.....	16
1.9. Distribución geográfica de infecciones por <i>Trypanosoma cruzi</i> y estado del vector.	18
1.10. Ciclo de vida del <i>Trypanosoma cruzi</i>	19
1.11. Estructura química del nifurtimox y el benznidazol	20
1.12. Número de personas entre 20 y 79 años con diabetes por país.....	21
3.1. Estructura cristalina del compuesto AgBF ₄ -dntp	54
3.2. Estructura cristalina del compuesto AgClO ₄ -dntp.	56
3.3. Espectros infrarrojos de los compuestos AgBF ₄ -dntp y AgClO ₄ -dntp.....	59
3.4. Curvas de TG y DSC del compuesto AgBF ₄ -dntp.....	61
3.5. Curvas de TG y DSC del compuesto AgClO ₄ -dntp	61
3.6. Espectro ¹ H-RMN del compuesto AgBF ₄ -dntp.....	62
3.7. Espectro ¹ H-RMN del compuesto AgClO ₄ -dntp	62
3.8. Espectro de emisión fluorescente del dntp excitado a 265 nm	64
3.9. Espectros de emisión de los compuestos AgBF ₄ -dntp y AgClO ₄ -dntp excitados a 265 nm	65
3.10. Espectros de emisión de los compuestos AgBF ₄ -dntp y compuestos AgClO ₄ -dntp excitados a 236 y 254 nm, respectivamente	66

4.1. Vista de la primera y segunda esferas de coordinación del átomo de lantano en las especies catiónicas de la estructura cristalina del compuesto La-dmtp.....	77
4.2. Vista de la primera y segunda esfera de coordinación del átomo de disprosio en la estructura cristalina del compuesto Dy-dmtp.....	79
4.3. Difractogramas de rayos X en polvo de La-dmtp y Nd-dmtp	81
4.4. Difractogramas de rayos X en polvo de Eu-dmtp y Dy-dmtp	82
4.5. Curvas de TG y DSC del compuesto Yb-dmtp.....	85
4.6. Espectro de emisión registrado a temperatura ambiente para el ligando dmtp y los compuestos Eu-dmtp y Tb-dmtp	86
4.7. Espectros de excitación de los compuestos Eu-dmtp y Tb-dmtp	87
4.8. Espectros de emisión ($\lambda_{ex} = 300$ nm) de disoluciones acuosas de los compuestos Eu-dmtp y Tb-dmtp a una concentración de 50 μ M.....	88
4.9. Espectros de emisión y excitación experimentales y simulados mediante TD-DFT para el dmtp	89
4.10. Espectros de emisión de los compuestos Eu-dmtp y Tb-dmtp temperatura ambiente y en atmósfera abierta	90
4.11. Imágenes de microfotoluminiscencia tomadas a temperatura ambiente de muestras policristalinas de dmtp y los compuesto Eu-dmtp y Tb-dmtp	91
4.12. Espectro de emisión fluorescente del dmtp medido a 10 K.....	93
4.13. Representación esquemática del escenario fotoluminiscente del dmtp y los compuestos Eu-dmtp y Tb-dmtp.....	94
4.14. Espectros de emisión de los compuestos Eu-dmtp y Tb-dmtp medidos a vacío (10^{-5} mbar)	95
4.15. Espectros de emisión de los compuestos Eu-dmtp y Tb-dmtp a 10 K.....	96
4.16. Espectro de emisión fosforescente del dmtp a temperatura ambiente	98
4.17. Curvas de decaimiento de los compuestos Eu-dmtp y Tb-dmtp a 10 K	99
4.18. Curvas de decaimiento ajustadas para emisiones basadas en estado triplete del ligando ($\lambda_{em} = 380$ nm) para los compuestos Eu-dmtp y Tb-dmtp.....	100
5.1. Fragmento de la estructura cristalina del 7-amtp mostrando los enlaces de hidrógeno más relevantes.....	112

5.2. Empaquetamiento de la estructura del 7-amtp a lo largo del eje <i>a</i> , mostrando ampliadas las interacciones de apilamiento π - π	113
5.3. Espectro infrarrojo del 7-amtp	114
5.4. Espectro de ^1H -RMN del 7-amtp	115
5.5. Espectro de ^{13}C -RMN del 7-amtp	116
5.6. Estructura cristalina del compuesto ZnCl-7amtp	119
5.7. Empaquetamiento del compuesto ZnCl-7amtp a lo largo del eje <i>b</i> , mostrando ampliados los principales enlaces de hidrógeno e interacciones π - π	120
5.8. Estructura cristalina del compuesto ZnNO ₃ -7amtp.....	121
5.9. Fragmento del compuesto ZnNO ₃ -7amtp mostrando los principales enlaces de hidrógeno que conducen a la formación de <i>clústers</i> de agua	121
5.10. Estructura del compuesto ZnSO ₄ -7amtp	123
5.11. Empaquetamiento del compuesto ZnSO ₄ -7amtp mostrando las principales interacciones supramoleculares	124
5.12. Espectro infrarrojo del compuesto ZnCl-7amtp.....	126
5.13. Espectros infrarrojos de los compuestos ZnNO ₃ -7amtp y ZnSO ₄ -7amtp. .	127
5.14. Curvas de TG y DSC del compuesto ZnCl-7amtp	128
5.15. Curvas de TG y DSC del compuesto ZnNO ₃ -7amtp.....	129
5.16. Curvas de TG y DSC del compuesto ZnSO ₄ -7amtp.....	130
5.17. Espectros de emisión a temperatura ambiente de los compuestos 7-amtp, ZnCl-7amtp, ZnNO ₃ -7amtp y ZnSO ₄ -7amtp excitados a $\lambda_{\text{ex}} = 308 \text{ nm}$	130
5.18. Espectro de emisión experimental y calculado mediante TD-DFT para el 7-amtp	132
5.19. Espectros de emisión experimentales y calculados computacionalmente de los compuestos ZnCl-7amtp y ZnNO ₃	133
6.1. Variaciones porcentuales de los metabolitos excretados por <i>L. infantum</i> relativas al control para los compuestos de plata (I)	149
6.2. Variaciones porcentuales de los metabolitos excretados por <i>L. braziliensis</i> relativas al control para los compuestos de plata (I)	149

6.3. Pruebas de tolerancia oral a la glucosa para el grupo control (C), diabético no tratado (D), diabético tratado con el ligando (DL), diabético tratado con compuestos de zinc ZnCl-7amtp (DC1), ZnNO₃- 7amtp (DC2) o ZnSO₄-7amtp (DC3). Los datos se presentan como la media±DE. p <0.05.157

A1. Difractograma de rayos X en polvo del compuesto AgBF ₄ -dmtp.....	178
A2. Difractograma de rayos X en polvo del compuesto AgBF ₄ -dmtp.....	178
A3. Difractograma de rayos X en polvo del compuesto Gd-dmtp.	179
A4. Difractograma de rayos X en polvo del compuesto Tb-dmtp.....	179
A5. Difractograma de rayos X en polvo del compuesto Er-dmtp.....	179
A6. Difractograma de rayos X en polvo del compuesto Yb-dmtp.....	180
A7. Difractograma de rayos X en polvo del 7-amtp	180
A8. Difractograma de rayos X en polvo del compuesto ZnCl-7amtp.	180
A9. Difractograma de rayos X en polvo del compuesto ZnNO ₃ -7amtp.....	181
A10. Difractograma de rayos X en polvo del compuesto ZnSO ₄ -7amtp.....	181
A11. Espectro ¹ H-RMN del compuesto AgBF ₄ -dmtp transcurridas 24 horas en disolución acuosa	182
A12. Espectro ¹ H-RMN del compuesto AgClO ₄ -dmtp transcurridas 24 horas en disolución acuosa.....	182
A13. Espectro ¹ H-RMN del compuesto AgBF ₄ -dmtp transcurridas 72 horas en disolución acuosa.....	183
A14. Espectro ¹ H-RMN del compuesto AgClO ₄ -dmtp transcurridas 72 horas en disolución acuosa.....	183
A15. Espectro infrarrojo del compuesto La-dmtp.....	184
A16. Espectro infrarrojo del compuesto Nd-dmtp.....	184
A17. Espectro infrarrojo del compuesto Eu-dmtp	184
A18. Espectro infrarrojo del compuesto Gd-dmtp.....	185
A19. Espectro infrarrojo del compuesto Tb-dmtp.....	185
A20. Espectro infrarrojo del compuesto Dy-dmtp.....	185
A21. Espectro infrarrojo del compuesto Er-dmtp	186
A22. Espectro infrarrojo del compuesto Yb-dmtp	186

A23. Curvas de TG y DSC del compuesto La-dmtp.....	186
A24. Curvas de TG y DSC del compuesto Nd-dmtp.....	187
A25. Curvas de TG y DSC del compuesto Eu-dmtp.....	187
A26. Curvas de TG y DSC del compuesto Gd-dmtp.....	187
A27. Curvas de TG y DSC del compuesto Tb-dmtp.....	188
A28. Curvas de TG y DSC del compuesto Dy-dmtp.....	188
A29. Curvas de TG y DSC del compuesto Er-dmtp.....	188
A30. Espectros de excitación de los compuestos Eu-dmtp y Tb-dmtp a 10 K.....	189
A31. Espectro de reflectancia difusa del dmtp a temperatura ambiente.....	189
A32. Curvas de decaimiento del dmtp medidas a 10 K.....	190

Índice de tablas

3.1. Resultados de análisis elemental de los compuestos de plata (I)	53
3.2. Datos cristalográficos y detalles de refinamiento estructural de AgBF ₄ -dntp y AgClO ₄ -dntp	53
4.1. Resultados del análisis elemental de los compuestos sintetizados.	74
4.2. Datos cristalográficos y detalles de refinamiento estructural de La-dntp y Dy-dntp	75
4.3. Datos de enlaces de hidrógeno del compuesto La-dntp.	78
4.4. Datos de enlaces de hidrógeno del compuesto Dy-dntp.	80
4.5. Datos de espectroscopía infrarroja de los compuestos sintetizados.	83
5.1. Resultados del análisis elemental del mtpCl y 7-amp.	110
5.2. Datos cristalográficos y detalles de refinamiento estructural del 7-amp	111
5.3. Datos de enlaces de hidrógeno para el 7-amp.	112
5.4. Resultados de análisis elemental para los compuestos de zinc (II)	117
5.5. Datos cristalográficos y detalles de refinamiento estructural de los compuestos de zinc (II)	118
5.6. Datos de enlaces de hidrógeno del compuesto ZnCl-7amp.	119
5.7. Datos de enlaces de hidrógeno del compuesto ZnNO ₃ -7amp.	122
5.8. Datos de enlaces de hidrógeno del compuesto ZnSO ₄ -7amp.	124
5.9. Principales transiciones calculadas computacionalmente como responsables de los espectros de emisión del 7-amp, ZnCl-7amp y ZnNO ₃ -7amp.	132
6.1. Actividad antiparasitaria <i>in vitro</i> de los compuestos con plata (I)	146
6.2. Actividad antiparasitaria <i>in vitro</i> de los compuestos con lantánidos (III).	152
6.3. Actividad antiparasitaria <i>in vitro</i> de los compuestos con zinc (II)	154
A1. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace seleccionados para el compuesto AgBF ₄ -dntp	175

A2. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace seleccionados para el compuesto AgClO ₄ -dntp.....	175
A3. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace seleccionados para el compuesto Dy-dntp.....	175
A4. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace seleccionados para el compuesto La-dntp.....	176
A5. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace para el 7-amp.....	177
A6. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace seleccionados para el compuesto ZnNO ₃ -7amp.....	177
A7. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace seleccionados para el compuesto ZnSO ₄ -7amp.....	177
A8. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace seleccionados para el compuesto ZnCl-7amp.....	178

Abreviaturas y acrónimos

μ	coeficiente de absorción
^{13}C -RMN	resonancia magnética nuclear de carbono-13
^1H -RMN	resonancia magnética nuclear de hidrógeno-1
5-HtpO	4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidina
5-mtp	5-metil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina
5-mtp	6-metil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina
7-amtp	7-amino-5-metil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina
7-atp	7-amino-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina
7-HtpO	4,5-dihidro-7-oxo-1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidina
admtp	2-amino-5,7-dimetil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina
AmB	anfotericina B
biim	bisimidazol
dbtp	5,7-diterbutil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina
detp	5,7-dietil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina
dmtp	5,7-dimetil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina
dptp	5,7-difenil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (dptp)
DSC	calorimetría diferencial de barrido
ECACC	European Collection of Authenticated Cell Cultures
ECP	potencial efectivo de núcleo
FBS	suero fetal bovino inactivado
fmtp	5-metil-7-fenil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina
H₂tpO₂	4,5,6,7-tetrahidro-5,7-dioxo-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina
HBSS	<i>Hank's Balanced Salt Solution</i>
HmtpO	4,7-dihidro-5-metil-7-oxo-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina
HOMO	orbital molecular ocupado de mayor energía
ibmtp	7-isobutil-5-metil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina
IC₅₀	concentración de inhibición al 50%
ISC	entrecruzamiento de sistemas

MEM	medio mínimo esencial
MTL	medio líquido tripanosómico
n-Bu	n-butil
NIR	infrarrojo cercano
OMS	Organización Mundial de la Salud
PET	transferencia de energía de fosforescencia
Ph	fenil
RPMI	medio Roswell Park Memorial Institute
SD	desviación estándar
sdmtp	2-metiltio-5,7-dimetil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina
SDS	dodecilsulfato sódico
SI	índice de selectividad
TD-DFT	Teoría del Funcional de la Densidad Dependiente del Tiempo
TG	termogravimetría
tmtp	5,6,7-trimetil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina
tp	1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina
u.a.	unidades arbitrarias
UV	ultravioleta
ρ	densidad

Resumen

La Química Bioinorgánica es actualmente una de las áreas de investigación de mayor interés dentro de la Química Inorgánica. Centrada en el estudio del papel biológico de los iones metálicos, comenzó su desarrollo a raíz del descubrimiento de la actividad antitumoral del cisplatino por Rosenberg en 1969. Desde ese momento, comenzaron a desarrollarse numerosas líneas de investigación focalizadas en estudiar la actividad a nivel fisiológico de los metales y analizar su potencial aplicación como agentes terapéuticos contra enfermedades como el cáncer, el Alzheimer o la diabetes.

Dentro de este campo, nuestro grupo de investigación ha venido trabajando durante varias décadas en la Química de la Coordinación de diversos heterociclos nitrogenados. Así, en su fundación se comenzó con el estudio de complejos basados en bases púricas y pirimidínicas, empleándose posteriormente derivados 1,2,4-triazolopirimidínicos. Estos últimos compuestos son miméticos de las purinas, variando en la posición de uno de los átomos de nitrógeno, lo que les otorga una gran versatilidad, pues a sus propiedades fisicoquímicas hay que añadir una potencial biocompatibilidad derivada del carácter análogo de los ligandos triazolopirimidínicos con las bases púricas del ADN. En este contexto es donde se encuadra el trabajo recogido en esta memoria de Tesis Doctoral.

Basándonos en los trabajos realizados en nuestro grupo durante las últimas tres décadas, se decidió sintetizar una serie de complejos metálicos conteniendo como ligandos a dos derivados triazolopirimidínicos: la 5,7-dimetil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (dmtp) y la 7-amino-5-metil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (7-amtp), con el fin de caracterizarlos estructuralmente y determinar sus potenciales propiedades fotoluminiscentes, así como su posible actividad biológica.

El dntp es un derivado triazolopirimidínico comercial y fue escogido por la gran solubilidad en agua que presentan tanto el compuesto libre como los complejos metálicos que lo contienen como ligando. Esto, unido a su estabilidad y facilidad de manejo, lo convierte en un candidato idóneo para su empleo en síntesis con vistas a aplicaciones biológicas. Así pues, se sintetizaron dos series de compuestos basadas en dntp: una conteniendo plata (I) y otra con diversos iones lantánidos trivalentes.

Se decidió utilizar plata (I) debido a la actividad antimicrobiana que han mostrado las sales inorgánicas de dicho catión. No obstante, la baja solubilidad de muchas de estas sales restringe su uso en Química de la Coordinación, por lo que se trabajó con tetrafluoroborato y perclorato como contraiones buscando mayor solubilidad en los compuestos que se pudieran obtener. Las estructuras cristalinas de los dos compuestos sintetizados pudieron resolverse por difracción de rayos X en monocristal y mostraron que los mismos presentaban estructuras análogas a las encontradas en otros compuestos de plata con derivados 1,2,4-triazolopirimidínicos: entidades dinucleares con el dntp coordinado en modo puente a través de los nitrógenos N3 y N4 formando un anillo de ocho miembros. Dichas entidades pueden ser planas, con dos dntp coordinados, o trigonales, con tres ligandos unidos a los átomos de plata; si bien esta última es más infrecuente y solo se había publicado un caso anteriormente. Asimismo, ambos compuestos mostraron interesantes propiedades luminiscentes, siendo capaces de modular la emisión propia del dntp haciendo que, a nivel efectivo, pase de estar centrada en el ultravioleta a localizarse en el visible.

Por su parte, los lantánidos trivalentes habían sido utilizados previamente en nuestro grupo como centros metálicos con el derivado 4,7-dihidro-5-metil-7-oxo-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (HmtpO) en su forma aniónica, mostrando interesantes propiedades luminiscentes y antiparasitarias. A partir de estos resultados, se decidió sintetizar una serie equivalente empleando dntp en lugar de HmtpO y usando ocho lantánidos diferentes como centros metálicos. Los

estudios de caracterización mostraron que los complejos de la serie se dividían en dos grupos con estructuras cristalinas diferentes. Así, los complejos de lantano y neodimio estaban formados por dos unidades, una aniónica, en la que el metal se coordinaba a seis iones nitrato, y otra catiónica, en la que nueve moléculas de agua se encontraban enlazadas al centro metálico. Por su parte, los otros seis compuestos, basados en europio, gadolinio, terbio, disprosio, erbio e iterbio, presentaban una estructura mononuclear con el metal coordinado a tres iones nitrato y tres moléculas de agua. En ambos casos, el derivado triazolopirimidínico no se encontraba directamente coordinado al metal, sino interaccionando con las moléculas de agua coordinadas a través de enlaces de hidrógeno, formando una segunda esfera de coordinación finita y bien definida.

Dado que la emisión característica del europio y el terbio se encuentra en el rango visible (rojo y verde, respectivamente), se decidió estudiar las propiedades fotoluminiscentes de los dos compuestos obtenidos con dichos iones. Así se pudo determinar que la emisión que ambos compuestos exhibían se debía a una transferencia de carga entre el ligando y el centro metálico, si bien dicha transferencia era incompleta. Este hecho confirmó la capacidad del dmtp para actuar como ligando *antena* para iones lantánidos, incluso sin estar directamente coordinado a ellos. Asimismo, la presencia de emisión luminiscente en disolución acuosa confirmó la existencia de interacciones entre el ligando y el metal en dicho medio, lo que sugiere que la segunda esfera de coordinación observada en estado sólido se mantiene, al menos parcialmente, en disolución acuosa.

La tercera serie sintetizada se basa en el derivado 7-amino-5-metil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (7-amtp). Dicho compuesto se sintetizó a partir del HmtpO y pudo resolverse su estructura cristalina, así como realizar su caracterización fisicoquímica completa.

El 7-amtp se empleó para la síntesis de una serie de complejos basados en zinc (II). Los tres complejos obtenidos pudieron aislarse en forma de monocristal

y se resolvió su estructura cristalina. Uno de ellos presenta una estructura tetraédrica, mientras que los otros dos presentan estructuras octaédricas muy similares entre sí. En todos los casos, los compuestos demostraron interesantes propiedades luminiscentes, que pusieron de manifiesto la capacidad del zinc para afectar a la emisión del ligando orgánico, especialmente modulando la intensidad de las principales bandas características.

En lo relativo a la actividad biológica, nuestro grupo de investigación lleva más de dos décadas colaborando con el Departamento de Parasitología de la Universidad de Granada en el estudio de los complejos metálicos de derivados triazolopirimidínicos como potenciales drogas contra los patógenos causantes de la leishmaniasis y la enfermedad de Chagas. Ambas son enfermedades tropicales parasitarias causadas por tripanosomátidos y calificadas por la Organización Mundial de la Salud como «enfermedades desatendidas». Pese a afectar a casi diez millones de personas en todo el mundo y haber más 400 millones de personas expuestas a contraerlas, el hecho de que se trate de enfermedades endémicas de las zonas tropicales y subtropicales ha provocado que los tratamientos actuales sean prácticamente los mismos desde hace cincuenta años, los cuales no son totalmente eficaces y además presentan importantes efectos adversos. Por tanto, urge la necesidad de desarrollar nuevos fármacos que ayuden a combatir dichas patologías.

En este sentido, los compuestos sintetizados se han ensayado contra diversas especies de *Leishmania*, así como contra *Trypanosoma cruzi*, microorganismos causantes de la leishmaniasis y la enfermedad de Chagas, respectivamente. Los resultados de los ensayos *in vitro* mostraron una importante actividad antiproliferativa sobre todos los parásitos estudiados estando la IC₅₀ en muchos casos por debajo de la concentración más baja ensayada (1 μM), a lo que hay que añadir que se encontró una baja toxicidad hacia las células huésped en los estudios de citotoxicidad *in vitro* correspondientes. Esto implica que los

compuestos obtenidos son excelentes candidatos para seguir estudiando su como posibles fármacos antiparasitarios en posteriores estudios *in vitro* e *in vivo*.

Por último, se decidió estudiar la potencial actividad antidiabética de los complejos de zinc (II) sintetizados. La diabetes es una enfermedad crónica grave consistente en una serie de trastornos metabólicos que alteran la regulación de los niveles de glucosa en sangre. Con más de 420 millones de afectados en todo el mundo, esta enfermedad se ha convertido en uno de los principales problemas de salud a nivel global, especialmente entre los países del primer mundo. Por ello, se están investigando nuevos fármacos que ayuden a combatirla, habiéndose encontrado que el zinc (II) presenta interesantes propiedades en este aspecto, lo que motivó el estudio previamente mencionado. Se analizó la actividad antihiper glucémica *in vivo* de los compuestos sintetizados sobre ratones modelo a los que se había inducido farmacológicamente la enfermedad, hallándose que uno de los complejos era capaz de inhibir el pico glucémico inicial, mientras que otro logró llevar los niveles de glucosa a valores equiparables a los de ratones sanos.

Abstract

Bioinorganic Chemistry is currently one of the most interesting research domains within Inorganic Chemistry. Focused on the study of the biological role of metallic ions, it started its development due to the discovery of cisplatin's antitumoral activity by Rosenberg in 1969. Since then, several lines of research focused on studying the physiological activity of metals and analysing their potential application as therapeutic agents against diseases such as cancer, Alzheimer or diabetes have been developed.

Inside this field, our research group has been working for several decades in the study of coordination compounds containing nitrogenous heterocycles. At the beginning, these studies were focused on complexes based in puric and pyrimidic bases, using afterwards 1,2,4-triazolopyrimidinic derivatives. These compounds are mimetic to purines, just changing the position of one of the nitrogen atoms, and this fact gives them a great versatility, since a potential biocompatibility is added to their physicochemical properties, derived from the analogous character of triazolopyrimidinic ligands and DNA purine bases. The research work presented in this PhD report belongs to this context.

Basing on the last three decades' works of our group, we decided to synthesise some series of metallic complexes containing two triazolopyrimidinic derivatives as ligands: 5,7-dimethyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine (dmtp) and 7-amino-5-methyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine (7-amtp), with the aim of fully characterise them and to determine their potential photoluminescent properties as well as their possible biological activity.

Dmtp is a commercial triazolopyrimidinic derivative and it was chosen due to the great water solubility presented by the free compound and by all the synthesised complexes containing it as a ligand. This fact, together with its stability

and easy use, makes it an ideal candidate to be used in synthetic work with a view to biological applications. Hence, two series of compounds based on dntp were synthesised: one containing silver (I) and the other several trivalent lanthanide ions.

We decided to use silver (I) due to the antimicrobial activity shown by its inorganic salts. However, the low water solubility of many of these salts restricts their use in Coordination Chemistry, so we worked with tetrafluoroborate and perchlorate as counterions seeking higher solubility of the compounds that may be obtained. Crystal structures of both synthesised compounds could be solved by single crystal X-ray diffraction and showed that they presented analogous structures to those previously found in other silver compounds with 1,2,4-triazolpyrimidinic derivatives: dinuclear entities with dntp coordinated in a bridging way through N3 and N4 nitrogen atoms, forming an eight-membered ring. Those entities may be planar, with two coordinated dntp, or trigonal, with three ligands linked to silver atoms; although the latter is quite more uncommon and only one case had been previously reported. Also, both compounds showed interesting luminescent properties, being able to modulate dntp characteristic emission, which, in an effective view, is shifted from ultraviolet to visible range.

For their part, trivalent lanthanides have been previously used by our group as metallic centres with the anionic form of 4,7-dihydro-5-methyl-7-oxo-1,2,4-triazolo[1,5a]pyrimidine (HmtpO) derivative, showing interesting properties, both luminescent and antiparasitic. Basing on those results, we decided to synthesise an analogous series using dntp instead of HmtpO and eight different lanthanides as metallic centres. Characterization studies showed that the obtained complexes could be classified into two groups with different crystal structures. On the one hand, lanthanum and neodymium compounds contain two coordination entities: an anionic one, with the metal coordinated two six nitrate ions, and a cationic one, where nine molecules were linked to the metallic centre. On the other hand, the six remaining compounds, based on europium, gadolinium, terbium, dysprosium,

erbium and ytterbium, presented a mononuclear structure, with the metal coordinated to three nitrate ions and three water molecules. In both cases, the triazolopyrimidinic derivative was interacting with the coordinated water molecules through hydrogen bonds, forming a finite well-defined second coordination sphere.

Given that the characteristic emission for europium and terbium is in the visible range (red and green, respectively), we decided to study the photoluminescent properties of the two compounds containing those ions. Hence, we could determine that the exhibited emission for both compounds was due to a ligand-to-metal charge transfer, even though that transfer was not complete. This fact confirmed the ability of dntp to act as *antenna* ligand towards lanthanide ions. Likewise, the presence of luminescent emission in aqueous solution confirmed the existence of interactions between the ligand and the metal in that media, what suggest that the second coordination sphere observed in solid state still exists, at least partially, in aqueous solution.

The third synthesised series was based in 7-amino-5-methyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine (7-amtp). This compound was prepared from HmtpO and its crystal structure could be solved and its complete physicochemical characterisation was performed.

7-amtp was used for the preparation of a series of complexes based on zinc (II). Three obtained complexes were isolated as single crystals and their structures were solved. One of them shows a tetrahedral structure, whereas the other two show octahedral structures quite similar to each other. The three compounds demonstrated interesting luminescent properties, which exposed the ability of zinc to affect the ligand emission, mostly by modulating the intensity of the main bands.

Regarding the biological activity, our research group has been working with the Department of Parasitology of the University of Granada for more than two decades, studying the use of metallic complexes of triazolopyrimidinic derivatives as potential drugs against the pathogenic agents that cause leishmaniasis and Chagas disease. Both are tropical parasitic diseases caused by trypanosomatids and have been classified as “neglected diseases” by the World Health Organisation. Despite affecting almost ten million people all over the world and 400 million people exposed to contract them, the fact of being endemic illnesses from tropical and subtropical regions has caused that current treatments remain the same that more than fifty years ago, which are not completely effective and cause severe side effects. Therefore, there is an urgent need to develop new drugs to fight the mentioned diseases.

In that sense, synthesised compounds have been assayed against some species of *Leishmania* as well as *Trypanosoma cruzi*, microorganisms responsible of leishmaniasis and Chagas disease respectively. *In vitro* results showed a high antiproliferative activity towards all studied parasites with IC₅₀ values that, in many cases, are lower than the lowest tested concentration (1 µM), just as a low *in vitro* cytotoxicity towards the host cells for both parasites. This implies that the obtained compounds are excellent candidates to be further tested as possible antiparasitic drugs in further both *in vitro* and *in vivo* studies.

Finally, we decided to study the antidiabetic activity of the synthesised zinc (II) complexes. Diabetes is a severe chronic disease which consists in a series of metabolic disorders that alter glucose blood-levels regulation. With more than 420 million people affected all over the world, this illness has become one of the main health problems globally, especially in First-World countries. Therefore, new drugs to fight the disease are being investigated and developed, and it has been found that zinc (II) shows interesting properties in that sense, which motivated the previously mentioned assay. *In vivo* antihyperglycemic activity of zinc (II) compounds was analysed on model mice which had been pharmacologically

induced to diabetes, and it was found that one of the compounds was able to inhibit the initial glycaemic peak, whereas another one decreased the glucose levels to values that were comparable to the ones of healthy mice.

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

1. Introducción

La Química Bioinorgánica constituye una de las áreas de investigación más interesantes dentro de la Química Inorgánica en la actualidad. La relevancia biológica de ciertos iones metálicos, como el magnesio, componente fundamental de las clorofilas en los organismos fotosintéticos o el hierro de los grupos hemo, indispensable para el transporte e intercambio gaseoso, era conocida desde el siglo XIX, mientras que durante el siglo XX se fue reconociendo el papel biológico de cada vez más elementos metálicos como el potasio, el zinc o el cobre, elementos que tradicionalmente se habían considerado como puramente inorgánicos.

No obstante, fue el descubrimiento de la actividad antitumoral del cisplatino por Rosenberg y sus colaboradores en 1969¹, el que amplió la percepción de la relevancia de los iones metálicos a nivel biológico y bioquímico, abriendo la puerta al empleo de compuestos de coordinación con diversos centros metálicos como potenciales agentes de uso biomédico. Desde entonces, se han desarrollado diversas líneas de investigación enfocadas en el uso de este tipo de compuesto como agentes terapéuticos contra enfermedades tan diversas como cáncer, Alzheimer o diabetes.

Bajo esta premisa, el profesor Juan Manuel Salas del Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Granada fundó, hace más de tres décadas, un grupo de investigación dedicado al estudio de la interacción de cationes metálicos con heterociclos nitrogenados, inicialmente bases púricas y pirimidínicas, centrándose posteriormente en derivados 1,2,4-triazolopirimidínicos. El trabajo desarrollado en esta línea ha dado lugar a la publicación de numerosos artículos de investigación, así como tesis doctorales y trabajos de fin de licenciatura, grado y máster. En esta línea de investigación se enmarca el trabajo que se describe en la presente memoria.

1.1. Las 1,2,4-triazolopirimidinas

Se denomina como 1,2,4-triazolopirimidinas a los heterociclos aromáticos bicíclicos que surgen de la condensación de un anillo de 1,2,4-triazol con uno de pirimidina. Dicha condensación puede producirse de cuatro formas distintas, que dan lugar a cuatro isómeros: 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina, 1,2,4-triazolo[1,5-c]pirimidina, 1,2,4-triazolo[4,3-a]pirimidina y 1,2,4-triazolo[4,3-c]pirimidina (véase **Figura 1.1**). De estas cuatro posibilidades, la más estable termodinámicamente es la 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina, por lo que sus derivados son aquellos sobre los que existen más estudios y varios de ellos son comerciales.

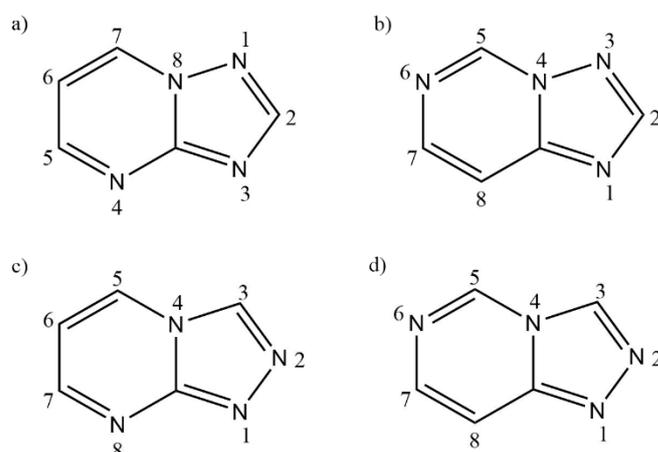


Figura 1.1. Posibles condensaciones de un anillo de pirimidina y uno de 1,2,4-triazol: a) 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina, b) 1,2,4-triazolo[1,5-c]pirimidina, c) 1,2,4-triazolo[4,3-a]pirimidina y d) 1,2,4-triazolo[4,3-c]pirimidina, con la numeración IUPAC indicada para cada uno de los heterociclos.

Los derivados 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidínicos pueden considerarse compuestos miméticos de las purinas, diferenciándose de las mismas en que poseen un átomo de nitrógeno (N8) en una posición de cabeza de puente que lo hace inaccesible para procesos de coordinación.^{2,3} En la **Figura 1.2** se puede observar la estructura básica de las 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidinas y las purinas. En el caso de las primeras aparece la numeración IUPAC del anillo, mientras que para las segundas se ha optado por mostrar la numeración bioquímica, al ser de uso más frecuente que la recomendada por la IUPAC para estos heterociclos.

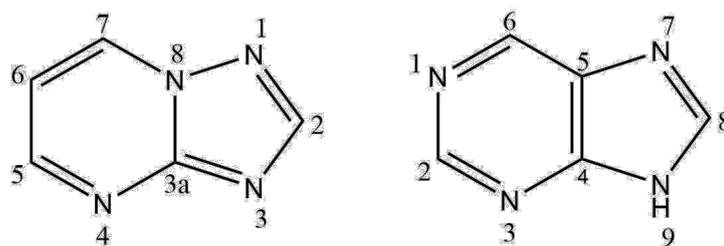


Figura 1.2. Comparativa entre la estructura básica de las 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidinas (izquierda) y las purinas (derecha).

El estudio químico de los derivados 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidínicos comenzó a principios del siglo XX, cuando en 1909 Bülow y Haas describieron la síntesis de varios de ellos⁴. Posteriormente en 1935, Birr describió las propiedades estabilizantes de la 4,7-dihidro-5-metil-7-oxo-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (HmtpO) sobre las emulsiones fotográficas^{5,6}. Esto provocó que durante el siglo XX se sintetizaran diversos derivados triazolopirimidínicos que luego han demostrado tener interesantes propiedades que han propiciado su uso en medicina o agricultura⁷⁻¹⁰: así la 7-(N,N-dietilamina)-5-metil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina se utiliza en como dilatador coronario¹¹ mientras que las 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina-2-sulfoanilidas se emplean como herbicidas¹².

La estructura de los derivados 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidínicos, con sus tres átomos de nitrógeno accesibles (N1, N3 y N4) los hace aptos para ser empleados como ligandos en la síntesis de complejos metálicos, especialmente con metales de transición. Además, la funcionalización con distintos grupos en las posiciones cinco y siete del anillo pirimidínico generar nuevas posiciones exocíclicas de coordinación, aumentando con ello los posibles modos de coordinación de los derivados. Un resumen de los principales modos de coordinación que se han encontrado para estos derivados puede verse en la **Figura 1.3**. Asimismo, también hay que mencionar que se han hallado casos en los que el derivado triazolopirimidínico no se encontraba directamente enlazado con el ion metálico, actuando como contraiones de complejos aniónicos al encontrarse el derivado triazolopirimidínico correspondiente en su forma protonada¹³⁻¹⁵; o encontrándose de modo intersticial, si bien en estos casos suelen encontrarse coordinados al átomo núcleo metálico además de en las posiciones intersticiales;

el único caso publicado hasta la fecha en el que el derivado triazolopirimidínico se encuentra presente sin contrarrestar la carga de un complejo aniónico ni estar coordinado además al centro metálico es el $[\text{Cu}(\text{biim})_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot (7\text{-HtpO})_2$ ¹⁶ en el que hay interacciones π - π entre el derivado triazolopirimidínico y el bisimidazol.

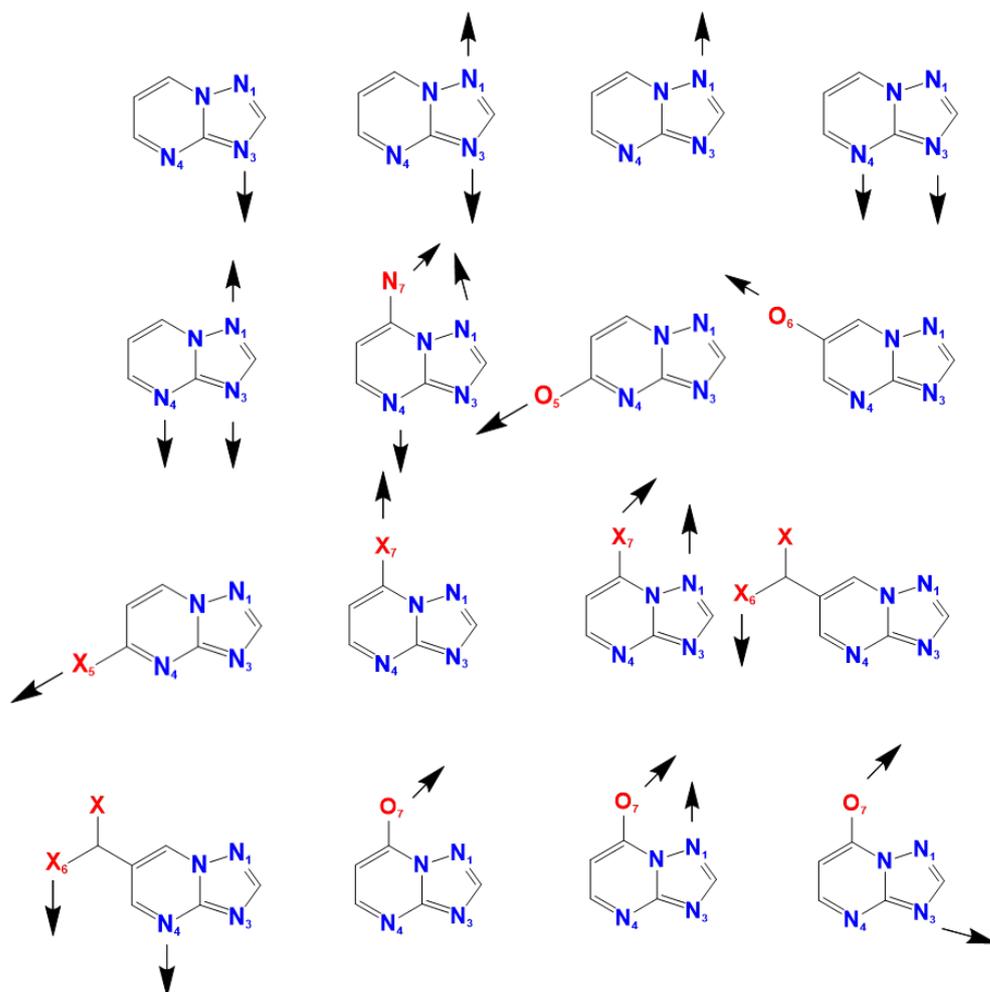


Figura 1.3. Principales modos de coordinación encontrados para los derivados 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidínicos. X representa un heteroátomo, normalmente oxígeno, azufre o nitrógeno.

Nuestro grupo de investigación publicó en 1999 una revisión sobre los complejos metálicos de derivados 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidínicos¹⁷, en la que se recogen los resultados obtenidos hasta la fecha con los derivados disponibles en ese momento, tanto a nivel comercial, como la 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (tp), la 5,7-dimetil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (dmtp) y la 4,7-dihidro-5-metil-7-oxo-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (HmtpO); como aquellos de nueva síntesis, entre los que se encuentran la 4,5,6,7-tetrahidro-5,7-dioxo-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina

(H₂tpO₂)^{18,19}, los derivados monometilados 5-metil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (5-mtp) y 6-metil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (6-mtp)²⁰ y la 5,7-difenil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (dtp)²¹. En esta revisión se mencionan también por primera vez los derivados 4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidina (5-HtpO) y 4,5-dihidro-7-oxo-1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidina (7-HtpO), así como los primeros compuestos descritos con el mismo.²²

En el año 2016, el grupo de la profesora Iwona Łakomska de la Universidad Nicolás Copérnico de Toruń (Polonia) publicó una segunda revisión que ampliaba la realizada por nuestro grupo, incluyendo los nuevos resultados obtenidos hasta esa fecha²³. En dicha publicación se puede apreciar el enorme crecimiento en el número de complejos metálicos de derivados 1,2,4-triazolopirimidínicos sintetizados y caracterizados, así como el aumento del número de derivados utilizados reportándose el uso de los siguientes: 7-amino-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (7-atp)²⁴, 2-amino-5,7-dimetil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (admt)²⁵, 5,7-diterbutil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (dbtp)²⁶, 5,7-dietil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (detp), 5-metil-7-fenil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (fmt), 2-metiltio-5,7-dimetil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (sdmt)²⁷, 7-amino-2-(metiltio)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina-6-ácido carboxílico²⁸, 7-isobutil-5-metil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (ibmt)²⁹ y 5,6,7-trimetil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (tmt)³⁰. En dicho trabajo también se puede apreciar un aumento en la variedad de los iones empleados con respecto a los observados en 1999, que prácticamente se limitaban a la primera serie de transición, con algunos ejemplos de cadmio, mercurio, plata o platino. Sin embargo, en la actualidad también existen complejos con rutenio³¹, paladio³² o estaño³³.

Los datos expuestos en ambas revisiones dejan patente la versatilidad de los derivados 1,2,4-triazolopirimidínicos como ligandos y su amplio uso en Química de la Coordinación y muestran que la práctica totalidad de los derivados 1,2,4-triazolopirimidínicos empleados pertenecen a la familia de las 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidinas. No obstante, en nuestro grupo de investigación también se trabajó

con derivados de la familia de las 1,2,4-triazolo[4,3-a]pirimidinas, consiguiendo caracterizar estructuralmente los dos únicos complejos metálicos existentes en bibliografía: un complejo dinuclear de plata (I)³⁴ y un clúster de níquel (II)³⁵. Sin embargo, los problemas que presentaban para cristalizar los compuestos con esta familia de derivados unidos a su menor estabilidad termodinámica en relación a los derivados 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidínicos impidieron su uso extensivo en Química de la Coordinación.

Por último cabe mencionar que, además de nuestro grupo de investigación en la Universidad de Granada, en la actualidad el estudio de la Química de la Coordinación de los derivados 1,2,4-triazolopirimidínicos se lleva a cabo, principalmente, por el grupo de la ya mencionada profesora Iwona Łakomska, de la Universidad Nicolás Copérnico de Toruń (Polonia), y el de la profesora Maria Assunta Girasolo de la Universidad de Palermo (Italia), a los que habría que añadir el trabajo realizado hace algunas décadas en el grupo de los profesores Jaap Haasnoot y Jan Reedijk de la Universidad de Leiden (Holanda).

1.1.1. Propiedades fotoluminiscentes

El término *luminiscencia* hace referencia a toda emisión de luz por una sustancia sin que dicha emisión se derive del calentamiento de la misma. En función del proceso que provoca la luminiscencia se pueden distinguir varios tipos: quimioluminiscencia, si es el resultado de una reacción química; cristaloluminiscencia, si la causa es el proceso de cristalización; electroluminiscencia, si se debe al paso de corriente eléctrica; mecanoluminiscencia, provocada por una acción mecánica; radioluminiscencia, cuando es causada por radiaciones ionizantes; termoluminiscencia, si se deriva de una variación de temperatura o fotoluminiscencia, cuando la causa es la absorción de radiación electromagnética. Esta última, junto a la quimioluminiscencia, es la de mayor relevancia a nivel de estudios fotoquímicos.

Cuando la radiación electromagnética interacciona con la materia, puede ser absorbida por ésta, si es de la longitud de onda adecuada. Se produce entonces lo que se denomina *excitación*, proceso por el cuál la especie que constituye la materia pasa de su estado energético fundamental a uno de mayor energía o excitado. La forma en la que se libera esta energía, o *relajación*, es la que determina si existe luminiscencia o no, ya que la relajación puede producirse de manera radiante, es decir, emitiendo luz; o no radiante, mediante emisión de calor. Una forma esquemática de representar y explicar los procesos fotoluminiscentes es el llamado *diagrama de Jablonski*, en el que se sintetizan los mismos de manera gráfica (véase **Figura 1.4**)

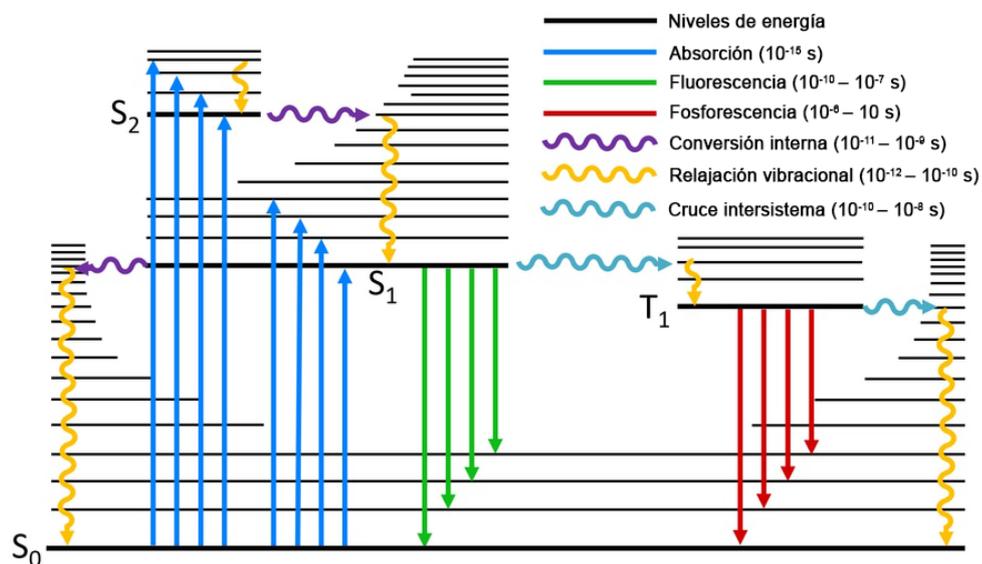


Figura 1.4. Diagrama de Jablonski general con los posibles procesos fotoluminiscentes.

En la figura superior se observan todos los procesos que pueden ocurrir a nivel interno. Así las flechas rectas azules representan la absorción de radiación para pasar del estado singlete (con multiplicidad de espín cero) fundamental (S_0) a uno excitado (S_1 o S_2), que se alcance uno u otro dependerá de la diferencia energética que exista con el fundamental y la energía de la radiación incidente. Una vez en dicho estado pueden ocurrir diversas cosas: puede producirse la relajación por emisión de radiación desde un estado singlete o *fluorescencia* (flechas rectas verdes), pero también puede producirse una relajación vibracional o no radiante (flechas onduladas amarillas). Por último, puede producirse el cambio de

un estado singlete excitado a un estado triplete (T_1), es decir con multiplicidad de espín de tres, este proceso se denomina cruce entre sistemas y aparece representado por la flecha ondulada morada. Si una vez en el estado triplete se produce la relajación por emisión de radiación en este caso hablamos de *fosforescencia*, representada en la imagen por las flechas rectas rojas. Así, la fluorescencia y la fosforescencia son los dos tipos en los que podemos dividir la fotoluminiscencia, distinguiéndose por la multiplicidad del estado excitado desde el que relaja la molécula.

En el caso de los derivados 1,2,4-triazolopirimidínicos, su aromaticidad extendida, unida a la presencia de heteroátomos en el ciclo, los hace excelentes candidatos para presentar propiedades luminiscentes. Estas propiedades han sido estudiadas, como en el caso del tp³⁶, el 7-atp^{37,38}, el HmtpO^{39,40} y el dtp⁴¹. Asimismo se ha estudiado como modular la emisión mediante la funcionalización en las posiciones cinco y siete del anillo con distintos grupos aromáticos⁴² e incluso en 2009 se patentaron diversos derivados 1,2,4-triazolopirimidínicos como materiales fotoluminiscentes⁴³.

Además de su comportamiento aislados, también se han estudiado las propiedades luminiscentes de varios de ellos cuando se encuentran enlazados a centros metálicos, especialmente en el caso del zinc (II), observándose que en el caso del tp no existe una variación significativa³⁶, mientras que en el caso del 7-atp coordinado a dicho ion se produce un desplazamiento en la emisión^{37,38}. En el caso del HmtpO, cuando se encuentra coordinado a zinc (II) no se produce variación en la longitud de onda de la emisión, pero sí un aumento de la intensidad de la misma⁴⁰; sin embargo cuando se encuentra coordinado a platino (II) sí se produce un importante desplazamiento en su emisión luminiscente, pasando de la zona del ultravioleta cercano al espectro visible³⁹. Estos resultados han puesto de manifiesto la posibilidad de modular tanto la intensidad como la longitud de onda de la emisión de los derivados 1,2,4-triazolopirimidínicos no sólo mediante la

funcionalización del biciclo, sino mediante su coordinación a iones metálicos, lo que abre una nueva vía para la obtención de materiales fotoluminiscentes.

Por último, además de su propia luminiscencia, el HmtpO ha demostrado ser capaz de actuar como *ligando antena* con iones lantánidos trivalentes; es decir es capaz de captar la radiación electromagnética y ceder la energía al ion lantánido al que se encuentra coordinado permitiendo que este muestre su luminiscencia característica que en condiciones normales no es capaz de emitir al ser incapaz de captar por sí mismo la radiación electromagnética⁴⁴.

1.1.2. Actividad biológica

Como ya se ha mencionado previamente, los derivados 1,2,4-triazolopirimidínicos son compuestos miméticos de las purinas con la diferencia estructural ya descrita. Esta semejanza los hace compuestos muy biocompatibles, lo que los convierte en excelentes candidatos a la hora de buscar actividad biológica, tanto a nivel libre como coordinados a distintos centros metálicos. Las principales aplicaciones a nivel biológico que presentan este tipo de compuestos son su actividad antimicrobiana, su actividad anticancerígena y su actividad antiparasitaria, si bien actualmente se está estudiando su potencial en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer^{45,46} o como agentes antivirales^{47,48}.

a) Actividad antimicrobiana

La resistencia bacteriana a los antibióticos tradicionales es uno de los problemas de salud pública más relevantes en la actualidad. Según diversos organismos internacionales, para el año 2050, las infecciones por bacterias multirresistentes se convertirán en la primera causa de muerte por enfermedad en el mundo, llegando a superar al cáncer. Ante esta situación, ha surgido el reto de desarrollar nuevos agentes antimicrobianos capaces de actuar de manera más eficiente y vencer dicha resistencia.

Los derivados 1,2,4-triazolopirimidínicos han demostrado tener interesantes propiedades biológicas, lo que los hace unos candidatos excelentes para estudiar su potencial actividad bactericida. Así, ciertos derivados polisustituídos han demostrado ser activos contra varias especies de *Enterobacter*⁴⁹, que forman parte del grupo de patógenos resistentes más relevantes actualmente. Asimismo, los complejos organometálicos de estaño (IV) han demostrado tener una interesante actividad antimicrobiana, tanto contra hongos como contra bacterias⁵⁰. Esto promovió que se tratar de combinar ambos efectos sintetizando complejos de estaño (IV) con derivados 1,2,4-triazolopirimidínicos para tratar de conseguir una sinergia entre las propiedades del centro metálico y los ligandos.

Los complejos sintetizados, que responden mayoritariamente a la formulación general $[\text{SnCl}_2\text{X}_2\text{A}]$, $[\text{SnCl}_2\text{XA}_2]$ y $[\text{SnCl}_3\text{X}_2\text{A}]$, siendo X un derivado triazolopirimidínico (tp, dmtip, dbtip o dptip) y A un grupo orgánico (metilo, etilo, n-butilo o fenilo); demostraron actividades tanto contra bacterias Gram-positivas como Gram-negativas⁵¹⁻⁵⁴, si bien la actividad contra estas últimas fue bastante menor, probablemente debido a la diferencia estructural en las paredes celulares de las bacterias, que son más complejas en las bacterias gramnegativas. Otros derivados conteniendo el derivado dioxigenado H_2tpO_2 o el derivado polisustituído con carácter de ácido carboxílico mostraron una prometedora actividad fungicida contra especies del género *Candida*, causantes de la candidiasis en el primer caso y contra la formación de *biofilms* bacterianos en el segundo en bacterias de tipo Gram-negativo.

Por último, hay que añadir la actividad que tres de ellos ($[\text{SnCl}_2(\text{n-Bu})_2(\text{dptip})]$, $[\text{SnCl}_2(\text{dbtip})(\text{Ph})_2]$ y $[\text{SnCl}_3(\text{n-Bu})(\text{dbtip})_2]$)⁵⁴ contra una cepa de *S. epidermidis* resistente a la meticilina, lo que los convierte en potenciales agentes para combatir el grave problema que existe actualmente con las infecciones resistentes a los antibióticos.

b) Actividad anticancerígena

La idea de emplear a los derivados 1,2,4-triazolopirimidínicos como agentes cancerígenos ha estado presente prácticamente desde el inicio del desarrollo sintético de los mismos. Ya Makisumi y Kano presentaron a finales de los años cincuenta del siglo pasado los derivados sintetizados de este tipo como «*potenciales agentes anticancerígenos*»⁷⁻⁹. Actualmente se han desarrollado nuevos derivados polisustituídos que han demostrado ser activos frente a diversas líneas celulares cancerígenas⁵⁵.

Por su parte, el empleo de complejos metálicos como agentes anticancerígenos está indisolublemente ligado a la Química Bioinorgánica, ya que fue precisamente el descubrimiento de la actividad antitumoral del cisplatino lo que causó su origen. Basándose en esto, los primeros compuestos sintetizados con este fin fueron análogos de dicho compuesto, como el $\text{cis-[PtCl}_2(\text{HmtpO})_2]$, sintetizado en 1996, que mostró actividad antitumoral frente a líneas de cáncer de ovario^{56,57}. En este periodo aparecen también los primeros compuestos de paladio (II)⁵⁶ que muestran actividad contra líneas tumorales de mama y colon.

Posteriormente se han desarrollado un gran número de análogos del cisplatino combinando platino (II) con distintos derivados triazolopirimidínicos, varios de los cuales han mostrado una importante actividad frente a células cancerígenas de pulmón, mama y vejiga^{29,58}. También han surgido nuevos compuestos basados en rutenio (II) y (III), así como en platino (IV), que también han mostrado interesante actividad inhibitoria hacia los tipos de cáncer mencionados anteriormente, así como frente a ciertas líneas de cáncer de colon^{31,59-62}.

Por último, cabe mencionar que los compuestos de estaño (IV) mencionados anteriormente también han mostrado actividad citotóxica sobre ciertas líneas tumorales de hígado, cérvix y mama.³³

c) Actividad antiparasitaria

Los derivados 1,2,4-triazolopirimidínicos han demostrado tener interesantes propiedades antiparasitarias *per se*, como se ha visto en los últimos estudios realizados empleándolos como agentes antimaláricos⁶³. No obstante, el principal uso que han tenido los derivados 1,2,4-triazolopirimidínicos en este campo ha sido como ligandos en complejos metálicos que se han empleado contra los organismos patógenos causantes de la leishmaniasis y la enfermedad de Chagas, dos enfermedades parasitarias tropicales incluidas dentro de las denominadas “enfermedades olvidadas”.

Durante más de una década el grupo de Química Bioinorgánica de la Universidad de Granada ha desarrollado una intensa colaboración con el grupo de Parasitología Molecular del profesor Manuel Sánchez Moreno con el fin de desarrollar compuestos que puedan actuar como fármacos contra los patógenos causantes de dichas enfermedades, obteniéndose interesantes resultados que recientemente han sido condensados en una revisión⁶⁴.

Algunos de los compuestos sintetizados, como el $[\text{Cu}(\text{dntp})_4(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, el $[\text{Ni}(\text{dntp})_2(\text{H}_2\text{O})_4](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{dntp} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ o la serie de iones lantánidos trivalentes con HntpO han mostrado unas propiedades antiparasitarias *in vitro* e *in vivo* bastante relevantes, con una gran selectividad hacia los parásitos frente a las células huésped^{44,65,66}.

Estos resultados, unidos a la necesidad de encontrar nuevos fármacos contra las dos enfermedades mencionadas han motivado a nuestro grupo a seguir trabajando en este sentido, convirtiéndose en uno de los objetivos del presente trabajo de tesis doctoral.

1.2. La leishmaniasis

Se conoce como leishmaniasis a la enfermedad parasitaria causada por protozoos del género *Leishmania*, del cual se conocen más de veinte especies diferentes, y que es capaz de afectar tanto a humanos como a otros mamíferos. A nivel clínico, la enfermedad se manifiesta de diversos modos en humanos: la *leishmaniasis cutánea*, que es la forma más frecuente de la enfermedad, produce lesiones cutáneas, principalmente de carácter ulceroso, cuyas cicatrices son permanentes y pueden llegar a ser causa de discapacidad grave. Por otro lado, encontramos la *leishmaniasis mucocutánea*, que produce la destrucción, total o parcial, de las membranas mucosas de nariz, boca y garganta. Finalmente, la manifestación más virulenta y peligrosa de la enfermedad es la *leishmaniasis visceral*, también conocida como *kala azar*, que se caracteriza por pérdida de peso, fiebre irregular, aumento de tamaño del hígado y el bazo y anemia; siendo mortal esta forma de leishmaniasis en el 95% de los casos si no se trata.

Según la OMS, la leishmaniasis es endémica en más de 98 países y existen más de 350 millones de personas en riesgo de contraerla. Según esta organización se estima que cada año se producen de 900.000 a 1,3 millones de nuevos casos, con entre 26.000 y 65.000 muertes a causa de la enfermedad, cifras solo superadas entre las enfermedades parasitarias por el paludismo; cifras que convierten a la leishmaniasis en la novena enfermedad infecciosa a nivel mundial.⁶⁷ A nivel geográfico, las áreas de mayor incidencia se encuentran en zonas tropicales y subtropicales, afectando fundamentalmente a países en vías de desarrollo, lo que ha llevado a la OMS a clasificarla como una *enfermedad tropical desatendida*. En la **Figura 1.5** podemos observar la distribución epidemiológica de la leishmaniasis cutánea en 2016, según un estudio de la OMS, apareciendo en rojo los países con mayor incidencia de casos, presentándose en color más oscuro aquellos con mayor número de afectados. Así, según esta organización, en 2017 el 95% de nuevos casos reportados de leishmaniasis cutánea, se produjeron en seis países: Afganistán, Argelia, Brasil, Colombia, República Islámica de Irán y República Árabe Siria⁶⁸.

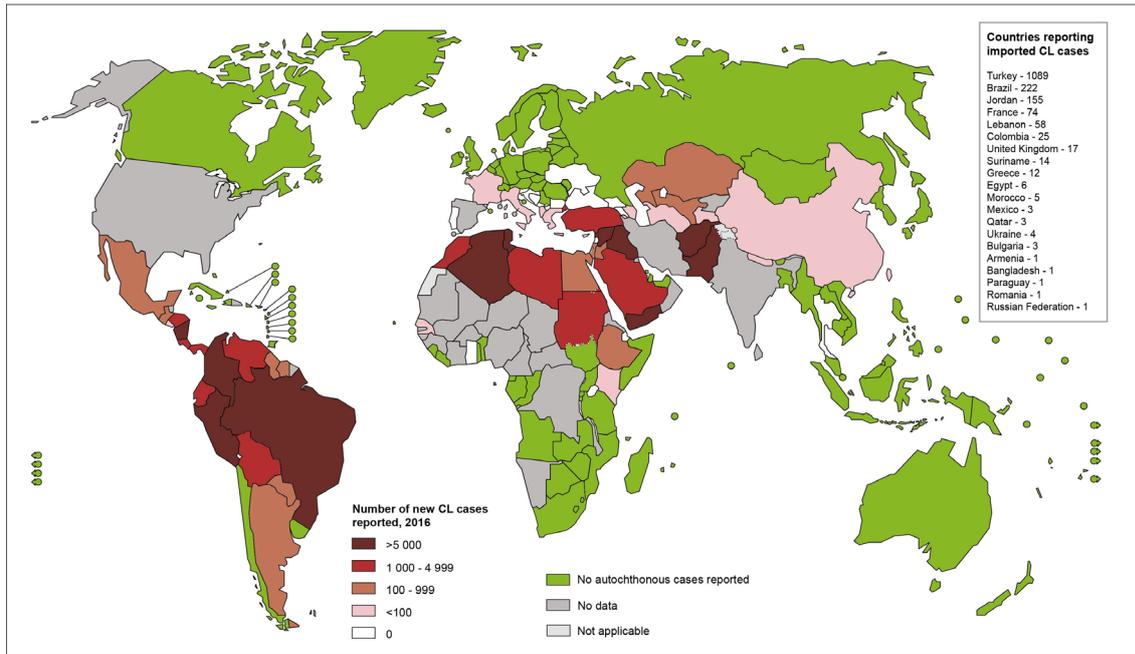


Figura 1.5. Distribución epidemiológica de la leishmaniasis cutánea en 2016.

Algo semejante ocurre en el caso de la leishmaniasis visceral (véase **Figura 1.6**), endémica en el subcontinente indio y África oriental. Con una estimación de entre 50.000 y 90.000 nuevos contagios anuales, el 95% de los nuevos contagios reportados a la OMS en 2017, los cuales se estima que oscilan entre el 25 y el 45% de los casos totales, se produjeron en sólo diez países: Bangladesh, Brasil, China, Etiopía, India, Kenia, Nepal, Somalia, Sudán y Sudán del Sur.

Sin embargo, los movimientos migratorios que involucran a grandes masas de población y que en los últimos años han tenido especial relevancia, debidos en gran parte a conflictos bélicos y desastres naturales, así como el cambio climático, han provocado un cambio en la distribución geográfica de la enfermedad, con la aparición de nuevos casos autóctonos en zonas tradicionalmente no afectadas por esta enfermedad. A estos factores hay que añadir que no todos los infectados por *Leishmania* acaban desarrollando la enfermedad, llegando a convertirse en reservorios portadores que aumentan notablemente el riesgo de contagio.

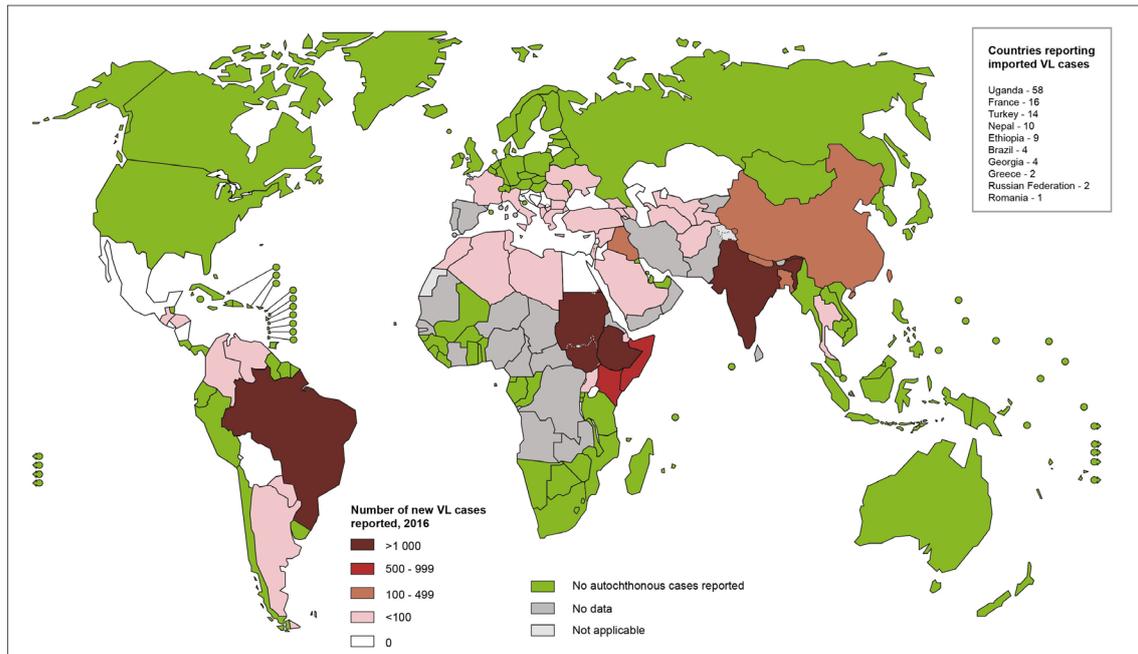


Figura 1.6. Distribución epidemiológica de la leishmaniasis visceral en 2016.

El vector de transmisión de la enfermedad son las hembras infectadas de los mosquitos de la familia *Psychodidae*, siendo del género *Lutzomyia* en América y del *Phlebotomus* en Europa, África y Asia. Por tanto, el ciclo biológico de los parásitos, que aparece en la **Figura 1.7**, puede dividirse en dos etapas diferenciadas, una en el insecto vector y otra en el mamífero huésped. Dicho ciclo comienza cuando un insecto vector infectado pica al mamífero huésped, transfiriéndose en este momento las formas extracelulares o promastigotes del parásito al torrente sanguíneo del huésped. Una vez en la sangre, los parásitos pasan al interior de los macrófagos, bien por invasión activa o bien siendo fagocitados, donde se transforman a la forma intracelular o amastigote. Una vez alcanzada esta forma, los parásitos se reproducen por mitosis, afectando a distintos tejidos además de los propios macrófagos, hasta que finalmente se produce una ruptura de la membrana celular volviendo los parásitos al torrente sanguíneo. Así, cuando un insecto vector sano pica a un mamífero infectado, ingiere macrófagos que contienen al parásito, que pasan al sistema del vector, transformándose de nuevo a la forma promastigote en el intestino del insecto y migrando a la válvula faríngea del mismo para infectar nuevos huéspedes en sucesivas picaduras.

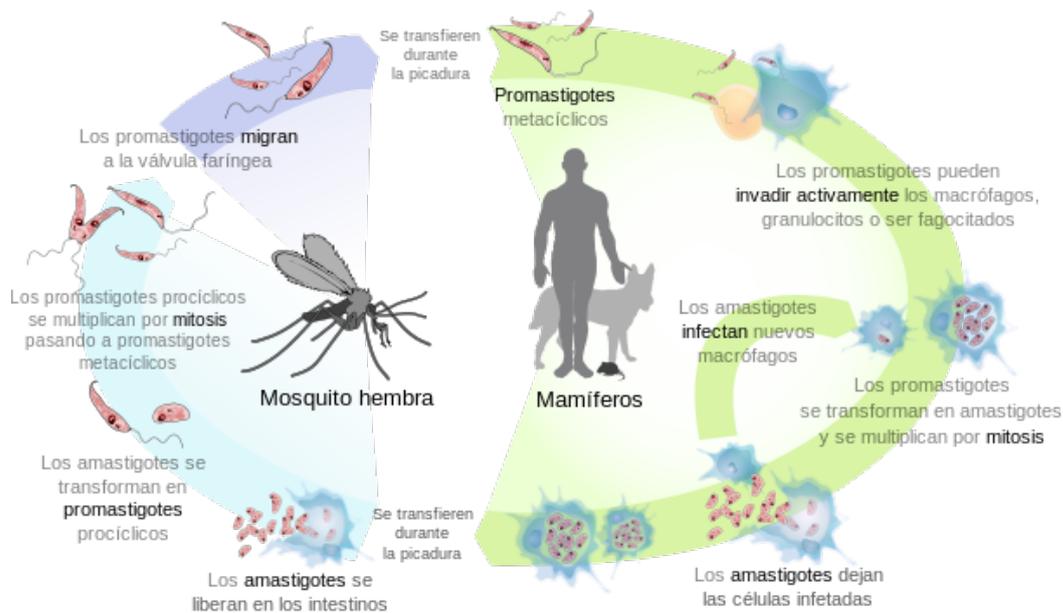


Figura 1.7. Ciclo de vida de los parásitos del género *Leishmania*.

En la actualidad no existe ningún tratamiento eficaz contra la enfermedad, siendo los antimoniales pentavalentes, como el estibogluconato de sodio (Pentostam ®) o antimonioato de N-metil-glucamina (Glucantime ®), cuyas estructuras aparecen en la **Figura 1.8**, los que constituyen la primera línea de fármacos para el tratamiento de la leishmaniasis, si bien dichos fármacos presentan severos efectos secundarios y pueden dar lugar a la aparición de resistencia entre los patógenos. Entre los de segunda línea más empleados se encuentra la anfotericina B (AmB ®), sola o combinada con transportadores coloidales, o diaminas aromáticas (Pentamidina ®), que pese a conseguir ciertas mejoras clínicas de carácter temporal, tienen una efectividad limitada y variable.

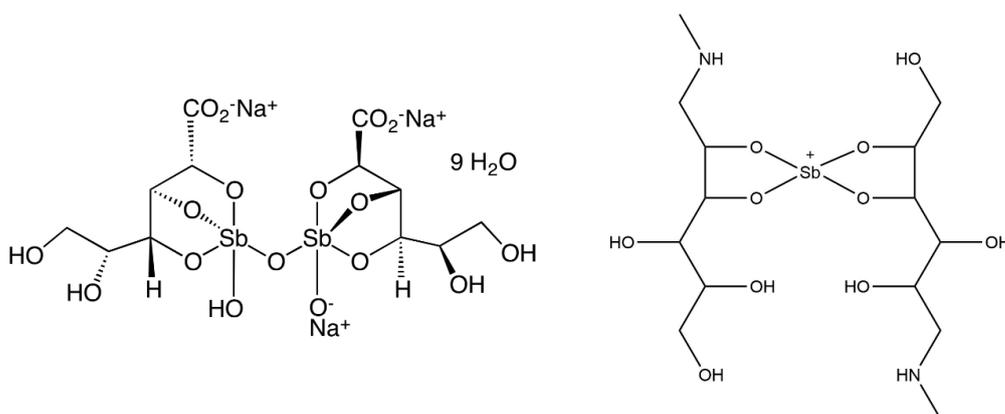


Figura 1.8. Estructura química del Pentostam ® (izquierda) y el Glucantime ® (derecha).

1.3. La enfermedad de Chagas

La enfermedad de Chagas debe su nombre al médico brasileño Carlos Chagas, que descubrió y caracterizó en 1909 al parásito responsable de la misma, así como su ciclo de vida, vectores y proceso de transmisión, siendo también conocida como mal de Chagas-Mazza o tripanosomiasis americana. Se trata de una enfermedad parasitaria, normalmente crónica, causada por un protozoo flagelado, el *Trypanosoma cruzi*. Pese a que el parásito responsable de la enfermedad pertenece al mismo género que el agente patógeno responsable de la enfermedad del sueño africana y al mismo orden que los causantes de la leishmaniasis, la enfermedad de Chagas difiere bastante de estas tanto a niveles clínico y epidemiológico como en lo tocante al vector y ciclo de vida del parásito.

A nivel clínico, la enfermedad tiene dos fases bien diferenciadas. La fase aguda inicial tiene una duración de unos dos meses tras contraerse la infección y en ella se encuentra presente una gran cantidad de parásitos circulando por el torrente sanguíneo, pero en la mayor parte de los casos no hay presencia de síntomas o si existen son leves e inespecíficos. En la fase crónica, los parásitos permanecen ocultos fundamentalmente en los músculos cardíacos y digestivo y aproximadamente el 30% de los pacientes sufren alteraciones y problemas cardíacos y hasta un 10% presenta afecciones digestivas, que normalmente consisten en un agrandamiento patológico del colon. Con el transcurso del tiempo, la infección puede desembocar en muerte súbita por arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca progresiva por destrucción del músculo cardíaco⁶⁹.

Según la OMS, la enfermedad de Chagas es endémica de la zona continental de América Latina, aunque no de las islas del Caribe, con un total estimado de entre seis y siete millones de personas infectadas, de las cuales se estima que mueren cada año unas 10.000 a causa de la enfermedad. Sin embargo, en los últimos años se ha observado una mayor incidencia de la patología en Estados Unidos, Canadá, varios países europeos y algunos del área del Pacífico Occidental,

debido fundamentalmente a la movilidad de la población entre las áreas tradicionalmente endémicas y el resto del mundo⁷⁰. En la **Figura 1.9** se observa la distribución a nivel mundial de la enfermedad y el estado del vector de transmisión según los datos publicados por la OMS en 2009.

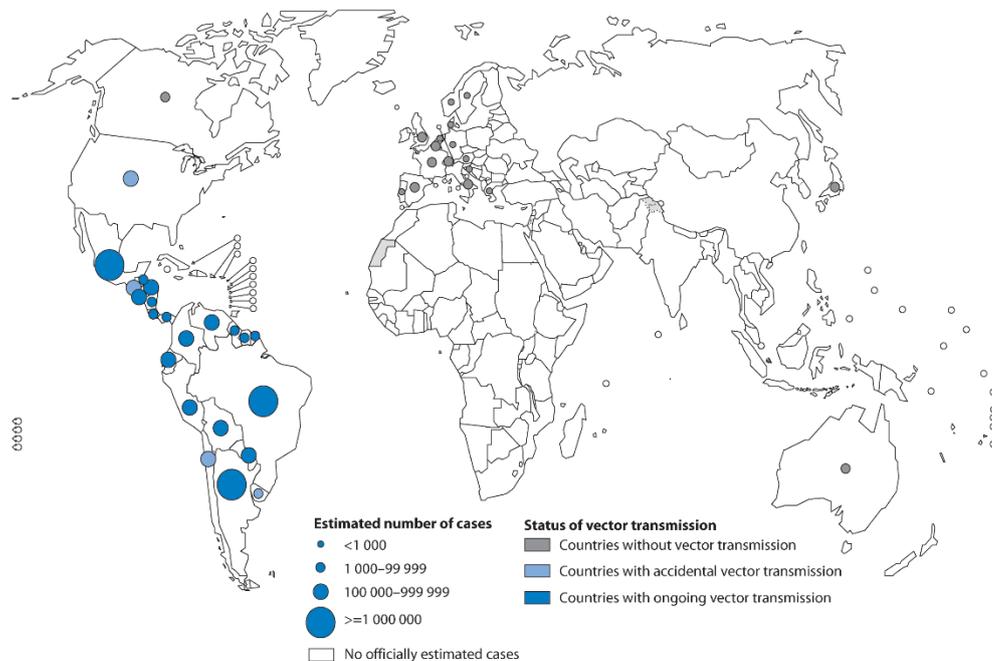


Figura 1.9. Distribución geográfica de infecciones por *Trypanosoma cruzi* y estado del vector.

Los vectores de la enfermedad son insectos de la subfamilia *Triatominae*, fundamentalmente *Triatoma infestans* y *Rhodnius prolixus*. Como en el caso de otras enfermedades parasitarias como la leishmaniasis o la malaria, el ciclo biológico del parásito consta de dos etapas, diferenciadas en función del hospedador (véase **Figura 1.10**). El ciclo comienza cuando un insecto vector pica al huésped humano y los parásitos en su forma tripomastigote metacíclico, provenientes de las heces del insecto, acceden al torrente sanguíneo a través de la herida. Los tripomastigotes se convierten en amastigotes redondos al infectar las células musculares o los fagocitos, dónde se multiplican hasta la ruptura de la célula huésped. Al romperse, los amastigotes regresan al torrente sanguíneo donde vuelven a transformarse en tripomastigotes, pudiendo infectar a otras células. Cuando un insecto vector pica a un humano infectado, los tripomastigotes pasan del torrente sanguíneo al estómago del vector, cambiando a su forma epimastigote en el estómago del

mismo, dónde se dividen un gran número de veces. Finalmente, se transforman de nuevo en tripomastigotes metacíclicos y migran al intestino donde son excretados con las heces para una nueva infección.

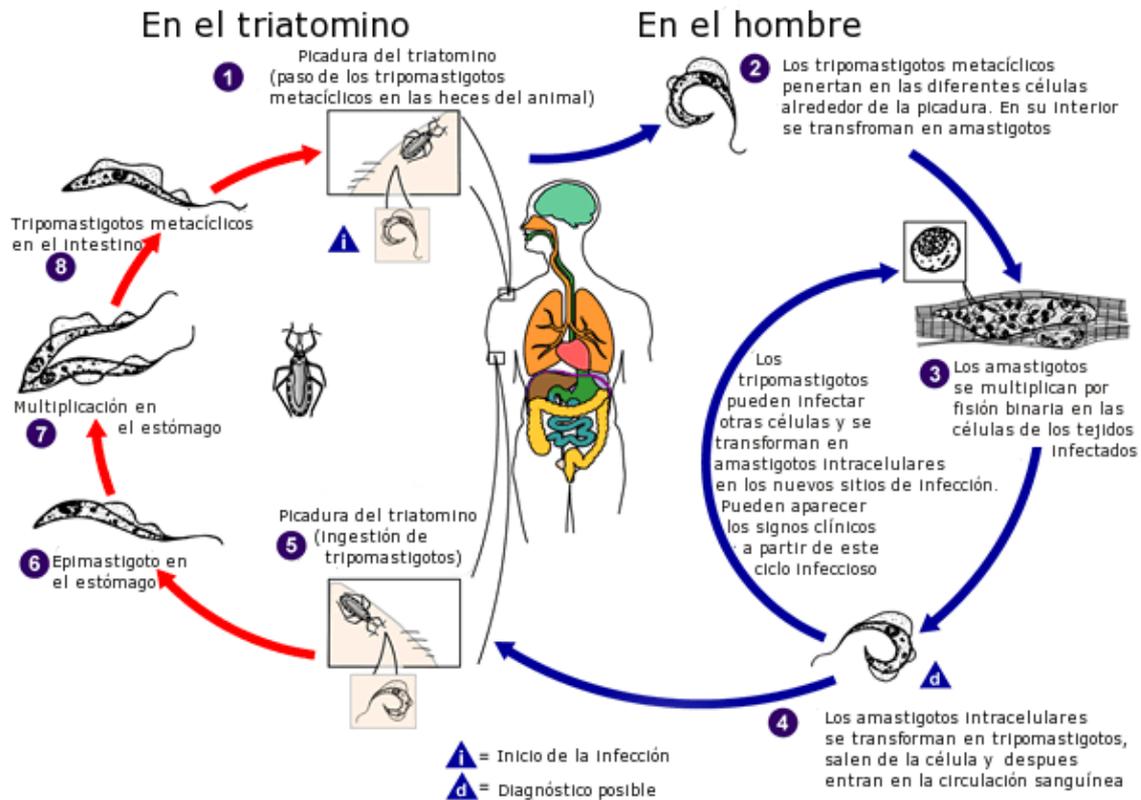


Figura 1.10. Ciclo de vida del *Trypanosoma cruzi*.

Si bien la transmisión vectorial constituye la principal causa de propagación de la enfermedad, también es posible la transmisión de la madre gestante al feto por vía transplacentaria constituyendo el denominado como *Chagas congénito*, así como a través de transfusiones de sangre o por trasplantes provenientes de infectados, constituyendo estos últimos la causa de aparición de nuevos casos autóctonos en zonas en las que no hay presencia del insecto vector como España, Francia o Suiza.

A día de hoy, para el tratamiento de la enfermedad de Chagas se emplean fundamentalmente nifurtimox y benznidazol (Figura 1.11), desarrollados por Bayer en 1960 y Roche en 1974. Sin embargo, pese a que ambos son casi totalmente eficaces para curar la enfermedad si su administración se realiza al comienzo de la

fase aguda, su eficacia decrece cuanto mayor es el tiempo transcurrido desde el inicio de la infección. Sin embargo, su escasa producción y escaso desarrollo, ya que los dos medicamentos provenían inicialmente de la investigación veterinaria, causan severas limitaciones para su distribución y administración. A esto hay que añadir que ambos fármacos presentan importantes efectos adversos, como trastornos gastrointestinales o neuropatías, que pese a ser generalmente reversibles, suelen conllevar un cese en el tratamiento, lo cual limita considerablemente su uso.

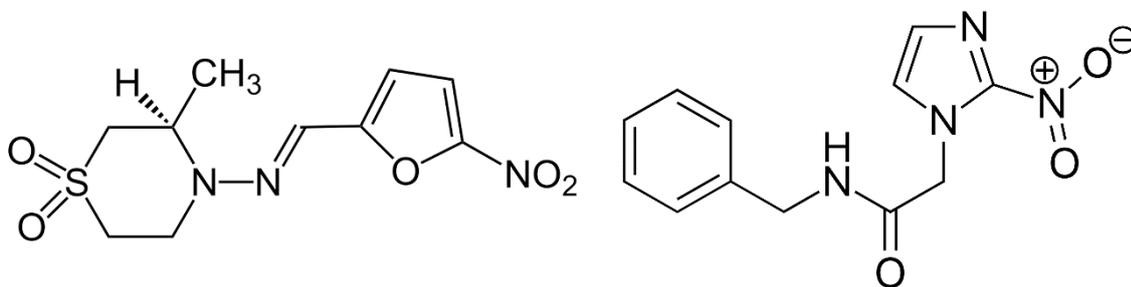


Figura 1.11. Estructura química del nifurtimox (izquierda) y el benznidazol (derecha).

1.4. Diabetes

La diabetes mellitus, denominada habitualmente como diabetes, es una enfermedad crónica grave caracterizada por una serie de alteraciones metabólicas que afectan a los niveles de glucosa en sangre, los cuales pueden estar causados por un déficit en la producción de insulina del páncreas o por una incapacidad del organismo para usar eficazmente la producida. En relación a la causa de la alteración de los niveles de glucosa se distingue entre diabetes de tipo uno y de tipo dos. La primera, también denominada insulino dependiente, está causada por problemas en la producción de insulina y requiere la administración diaria de dicha hormona. Las causas de la diabetes de tipo uno no está completamente esclarecida, aunque se sabe que tiene carácter autoinmune y cursa con una destrucción selectiva de las células productoras de insulina de los islotes pancreáticos, no existiendo un tratamiento preventivo en la actualidad. Por su parte, la diabetes de tipo dos está caracterizada por un uso ineficaz de la insulina producida y tiene una causa multifactorial, aunque se sabe que el sobrepeso y el

sedentarismo juegan un papel importante en su aparición; este tipo de diabetes es el que se da en la mayoría de los casos a nivel mundial.⁷¹

En la actualidad, la diabetes se ha convertido en uno de los problemas de salud más relevantes a nivel global, con especial relevancia en los países del primer mundo. Desde 1980 el número de afectados por la enfermedad prácticamente se ha cuadruplicado, pasando de 108 millones en ese año a 422 millones en el año 2014, más de la mitad de los cuales viven en estos países, según los informes de la OMS y la Federación Internacional de Diabetes^{72,73} (véase **Figura 1.12**). Asimismo, la prevalencia mundial en adultos ha pasado del 4,7% en 1980 al 8,5% en 2015, con un rápido aumento en países con niveles de ingresos medios y bajos. Se estima que en el año 2015 la diabetes fue la causa directa de 1,6 millones de muertes y que otros 2,2 millones de muertes fueron atribuibles a la hiperglucemia en el año 2012. Asimismo, según estudios de la OMS la diabetes se convertirá en la séptima causa de mortalidad en el año 2030.

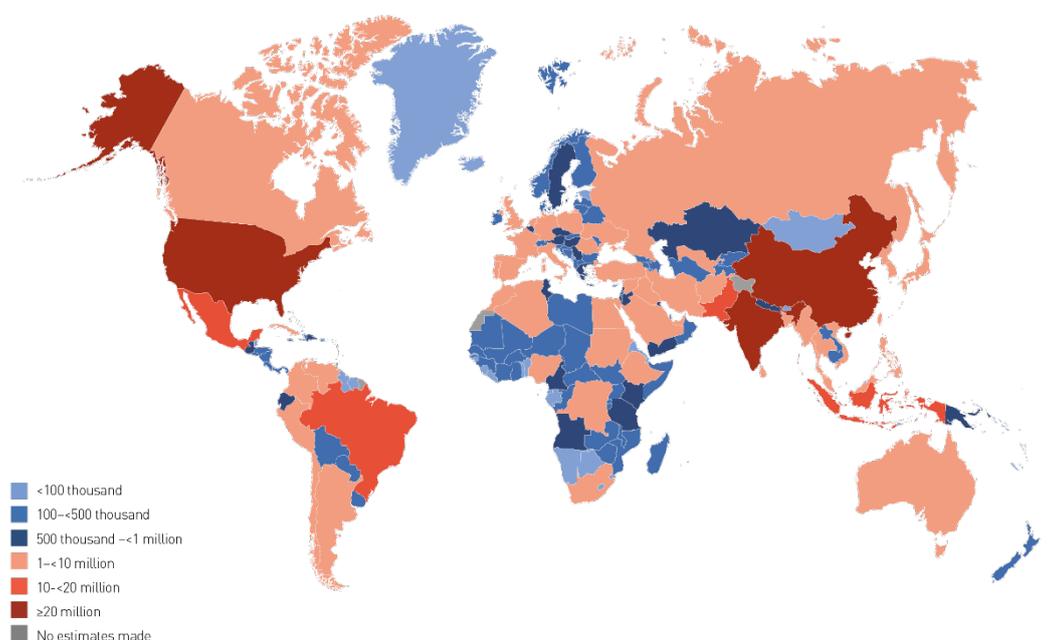


Figura 1.12. Número de personas entre 20 y 79 años con diabetes por país.

El tratamiento actual para la diabetes consiste en fármacos que se pueden dividir según su modo de actuación en tres grandes familias: sensibilizadores,

secretagogos e inhibidores⁷⁴⁻⁷⁶. Los primeros, entre los que se encuentran las biguanidas y las tiazolidinedionas, sirven para contrarrestar la resistencia a la insulina que constituye el problema fundamental de la diabetes tipo dos. Así las biguanidas reducen la producción hepática de glucosa y aumentan la captación en tejidos periféricos, lo que resulta en una disminución de los niveles de glucosa sanguíneos; las tiazolidinedionas sirven para mejorar la sensibilidad de los tejidos a la insulina, mejorando la captación y empleo de glucosa por parte de las células. El segundo grupo, los secretagogos, se encuentra conformado fundamentalmente por las sulfonilureas, aunque existen otros como las meglitinidas, y su funcionamiento se basa en la estimulación de las células beta del páncreas para estimular la producción y liberación de insulina. Por último, los inhibidores, fundamentalmente los que afectan a la alfa-glucosidasa, se consideran medicamentos antidiabéticos, pese a que no son agentes hipoglicémicos directos, ya que su actuación consiste en ralentizar la digestión y absorción de la glucosa a nivel de intestino delgado, lo que se traduce en una entrada más lenta de la misma al torrente sanguíneo⁷⁷. Sin embargo, todos estos fármacos presentan efectos secundarios graves como aumentos de peso y riesgo de hipoglicemia en el caso de las sulfonilureas; problemas gastrointestinales y riesgo de acidosis láctica que puede llegar a ser fatal, cuando se trata de las biguanidas; riesgo de fallo cardíaco, enema y anemia, hipercolesterolemia y posible hepatotoxicidad para las tiazolidinedionas y baja efectividad y alto precio en lo relativo a los inhibidores de la alfa-glucosidasa.

Finalmente cabría mencionar que actualmente se está investigando el potencial de complejos metálicos de zinc (II) como potenciales agentes antidiabéticos dada la relación encontrada entre la suplementación de este elemento y la corrección o mejora de la diabetes inducida, según muestran varios estudios^{78,79}. A tenor de esto, y teniendo en cuenta los resultados encontrados en bibliografía, existe la posibilidad de que complejos metálicos mononucleares de zinc (II) puedan presentar propiedades antidiabéticas⁸⁰.

1.5. Objetivos

Atendiendo a todo lo expuesto en esta introducción y basándonos en la experiencia previa que nuestro grupo de investigación tiene en este campo, se ha planteado una línea de trabajo que permita ahondar en la química de los derivados 1,2,4-triazolopirimidínicos con vistas a obtener compuestos que presenten propiedades biológicas y luminiscentes. Dicha línea combina el uso de ligandos de nueva síntesis con otros de uso común.

Los objetivos propuestos para este trabajo de investigación según dicha línea son los siguientes:

1. Sintetizar una serie nuevos complejos metálicos de plata (I) conteniendo 5,7-dimetil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (dmtp).
2. Sintetizar una serie de nuevos complejos metálicos de iones lantánidos trivalentes conteniendo 5,7-dimetil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (dmtp).
3. Sintetizar y caracterizar completamente la 7-amino-5-metil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (7-amtp) para su uso como ligando.
4. Sintetizar una serie de complejos metálicos de zinc (II) conteniendo 7-amino-5-metil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (7-amtp).
5. Caracterizar completamente los compuestos aislados mediante las técnicas de análisis elemental, térmico, espectroscópico y de difracción de rayos X.
6. Estudiar las propiedades fotoluminiscentes de los compuestos sintetizados.

7. Estudiar la actividad biológica de los compuestos obtenidos frente a diversas especies de *Leishmania* y *T. cruzi*, así como su citotoxicidad frente a las células huésped, con el fin de determinar su potencial uso como agentes antiparasitarios.

8. Estudiar la potencial actividad antidiabética de los complejos de zinc (II) obtenidos.

Referencias

1. Rosenberg, B.; Vancamp, L.; Trosko, J. E.; Mansour, V. H. Platinum Compounds: A New Class of Potent Antitumour Agents. *Nature* **1969**, 222 (5191), 385–386. <https://doi.org/10.1038/222385a0>.
2. Fischer, G. Synthese Und Eigenschaften Der S-Triazolo[1,5-a]Pyrimidine. *Z. Für Chem.* **1990**, 30 (9), 305–315. <https://doi.org/10.1002/zfch.19900300902>.
3. Fischer, G. 1,2,4-Triazolo[1,5-a]Pyrimidines. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Ed.; Academic Press, 1993; Vol. 57, pp 81–138. [https://doi.org/10.1016/S0065-2725\(08\)60887-9](https://doi.org/10.1016/S0065-2725(08)60887-9).
4. Bülow, C.; Haas, K. Synthetische Versuche Zur Darstellung von Derivaten Des Heterokondensierten, Heterocyclischen 1.3-Triazo-7.0'-Pyrimidins. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, 42 (4), 4638–4644. <https://doi.org/10.1002/cber.19090420468>.
5. Birr, E. J. Azo-Indolizine Als Photochemisch Interessante Substanzen. *Z. Fuer Wiss. Photogr. Photophys. Photochem.* **1952**, 47, 2–27.
6. Birr, E. J.; Bertolotto, C.; Cibrario, G.; Bertolotto, C. The Mechanism of Emulsion Stabilization by 5-Methyl-7-Hydroxy-1, 3, 5-Triazaindolizine. *J. Photogr. Sci.* **1969**, 17 (3), 91–100. <https://doi.org/10.1080/00223638.1969.11737490>.
7. Kano, H.; Makisumi, Y. Synthesis of Potential Anticancer Agents. I. 5-Substituted 7-Methyl-s-Triazolo [4, 3- α]-and-Tetrazolo [1, 5- α]-Pyrimidines. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1958**, 6 (6), 583–586. <https://doi.org/10.1248/cpb.6.583>.
8. Kano, H.; Makisumi, Y.; Takahashi, S.; Ogata, M. Synthesis of Potential Anticancer Agents. II. Halogenation of 7-Substituted 5-Methyl-s-Triazolo [2, 3-a] Pyrimidines. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1959**, 7 (8), 903–906. <https://doi.org/10.1248/cpb.7.903>.
9. Makisumi, Y.; Kano, H. Synthesis of Potential Anticancer Agents. III. 7-Substituted s-Triazolo [2, 3-a]-Pyrimidines and Their Halogenated

- Compounds. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1959**, *7* (8), 907–911.
<https://doi.org/10.1248/cpb.7.907>.
10. Fischer, G. Recent Progress in 1,2,4-Triazolo[1,5-a]Pyrimidine Chemistry. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Ed.; Academic Press, 2007; Vol. 95, pp 143–219. [https://doi.org/10.1016/S0065-2725\(07\)95003-5](https://doi.org/10.1016/S0065-2725(07)95003-5).
 11. Tenor, E.; Ludwig, R. Drug Chemical Studies of the S-Triazolo-1.5-a-Pyrimidine Series. *Pharmazie* **1971**, *26* (9), 534–539.
 12. Kleschick, W. A.; Carson, C. M.; Costales, M. J.; Doney, J. J.; Gerwick, B. C.; Holtwick, J. B.; Meikle, R. W.; Monte, W. T.; Little, J. C.; Pearson, N. R.; et al. 1,2,4-Triazolo[1,5-a]Pyrimidine-2-Sulfonanilide Herbicides. In *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals III*; ACS Symposium Series; American Chemical Society, 1992; Vol. 504, pp 17–25. <https://doi.org/10.1021/bk-1992-0504.ch003>.
 13. Maldonado, C. R.; Quirós, M.; Salas, J. M.; Sánchez, M. P. 5,7-Dimethyl-1,2,4-Triazolo[1,5-a]Pyrimidinium Tetra-chloro-cobaltate(II) Monohydrate. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online* **2005**, *61* (9), m1721–m1723. <https://doi.org/10.1107/S1600536805024633>.
 14. Maldonado, C. R.; Quirós, M.; Salas, J. M. Chlorocadmate(II) Salts of Two 1,2,4-Triazolo-[1,5-a]Pyrimidine Derivatives. *J. Mol. Struct.* **2008**, *882* (1), 30–34. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2007.09.004>.
 15. Szlyk, E.; Pazderski, L.; Lakomska, I.; Surdykowski, A.; Glowiak, T.; Sitkowski, J.; Kozerski, L. The X-Ray Structure of Bis(5,7-Dimethyl-1,2,4-Triazolo-[1,5-a]-Pyrimidinium) Hexachloroplatinate(IV) and Spectroscopic Properties of Pt(II) and Pt(IV) Chloride Complexes with 1,2,4-Triazolo-[1,5-a]-Pyrimidines. *Polyhedron* **2002**, *21* (3), 343–348. [https://doi.org/10.1016/S0277-5387\(01\)01000-2](https://doi.org/10.1016/S0277-5387(01)01000-2).
 16. Haj, M. A.; Quirós, M.; Salas, J. M. Structure of the Adduct of Bis(2,2'-biimidazole)Copper(II) Perchlorate with 4,7-Dihydro-1,2,4-Triazolo[1,5-a]Pyrimidine-7-One. *J. Chem. Crystallogr.* **2004**, *34* (8), 549–552. <https://doi.org/10.1023/B:JOCC.0000042024.70444.a0>.

17. Salas, J. M.; Angustias Romero, M.; Purificación Sánchez, M.; Quirós, M. Metal Complexes of [1,2,4]Triazolo-[1,5-a]Pyrimidine Derivatives. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 193–195, 1119–1142. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(99\)00004-1](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(99)00004-1).
18. Orihuela, S.; Sánchez, M. P.; Quirós, M.; Molina, J.; Faure, R. 4,5,6,7-Tetrahydro-5,7-Dioxo-[1,2,4]Triazolo-[1,5-a]Pyrimidine: Characterisation and Theoretical Study. *J. Mol. Struct.* **1997**, 415 (3), 285–292. [https://doi.org/10.1016/S0022-2860\(97\)00097-5](https://doi.org/10.1016/S0022-2860(97)00097-5).
19. Orihuela, S.; Sánchez, M. P.; Quirós, M.; Martín, D.; Faure, R. First Transition Row Metal Complexes with 4,5,6,7-Tetrahydro-5,7-Dioxo-[1,2,4] Triazolo-[1,5-a] Pyrimidine. *Polyhedron* **1998**, 17 (15), 2477–2481. [https://doi.org/10.1016/S0277-5387\(98\)00044-8](https://doi.org/10.1016/S0277-5387(98)00044-8).
20. Cornelissen, J. P.; De Graaff, R. A. G.; Haasnoot, J. G.; Prins, R.; Reedijk, J.; Biagini-Cingi, M.; Manotti-Lanfredi, A. M.; Tiripicchio, A. Structures and Properties of Bis(Thiocyanato-N)Bis(6-Methyl[1,2,4]Triazolo[1,a]Pyrimidine-N3)Copper(II), a Distorted Tetrahedral Copper(II) Thiocyanate Compound, and Bis(Thiocyanato-N)Bis(5-Methyl[1,2,4]Triazolo[1,5-a]Pyrimidine-N3)Copper(II), a Polynuclear Pseudo-Layered System. *Polyhedron* **1989**, 8 (18), 2313–2320. [https://doi.org/10.1016/S0277-5387\(00\)81259-0](https://doi.org/10.1016/S0277-5387(00)81259-0).
21. Szłyk, E.; Wojtczak, A.; Jaskólski, M.; Gilski, M.; Haasnoot, J. G.; Reedijk, J. The Crystal and Molecular Structures of Dichlorobis (5,7-Diphenyl-1,2,4-Triazolo[1,5- α]Pyrimidine)Zinc(II) (1) and Dichlorobis(5,7-Diphenyl-1,2,4-Triazolo[1,5- α]Pyrimidine)Cobalt(II) (2). *Inorganica Chim. Acta* **1997**, 260 (2), 145–150. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(96\)05553-3](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(96)05553-3).
22. Abul-Haj, M.; Quirós, M.; Salas, J. M. Di-aqua-bis(4,5-Di-hydro-1,2,4-Triazolo[1,5-a]-pyrimidin-5-One-N3)Bis-(Thiocyanato-N)-nickel(II). *Acta Crystallogr. C* **2000**, 56 (8), 934–935. <https://doi.org/10.1107/S0108270100007198>.
23. Łakomska, I.; Fandzloch, M. Application of 1,2,4-Triazolo[1,5-a]Pyrimidines for the Design of Coordination Compounds with Interesting Structures and New Biological Properties. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, 327–328, 221–241. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2016.04.014>.

24. Caballero, A. B.; Rodríguez-Diéguez, A.; Vidal, I.; Dobado, J. A.; Castillo, O.; Lezama, L.; Salas, J. M. Insights on the Binding Ability of a New Adenine Analog: 7-Amine-1,2,4-Triazolo[1,5-a]Pyrimidine. Synthesis and Magnetic Study of the First Copper(II) Complexes. *Dalton Trans.* **2012**, 41 (6), 1755–1764. <https://doi.org/10.1039/c1dt11385b>.
25. Velders, A. H.; Ugozzoli, F.; Biagini-Cingi, M.; Manotti-Lanfredi, A. M.; Haasnoot, J. G.; Reedijk, J. A Unique Fourfold Intramolecular Hydrogen Bonding Stabilises the Structure of Trans-Bis(2-Amino-5,7-Dimethyl[1,2,4]Triazolo[1,5-a]Pyrimidine- N3)Aquatrichlororuthenium(III) Monohydrate. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, No. 2, 213–215. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0682\(19990202\)1999:2<213::AID-EJIC213>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0682(19990202)1999:2<213::AID-EJIC213>3.0.CO;2-2).
26. Łakomska, I.; Barwiołek, M.; Wojtczak, A.; Szłyk, E. X-Ray Structure and Multinuclear NMR Studies of Platinum(II) and Palladium(II) Complexes with 5,7-Ditertbutyl-1,2,4-Triazolo[1,5-a]Pyrimidine. *Polyhedron* **2007**, 26 (18), 5349–5354. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2007.08.003>.
27. Balkaran, J. M.; van Bezouw, S. C. P.; van Bruchem, J.; Verasdonck, J.; Verkerk, P. C.; Volbeda, A. G.; Mutikainen, I.; Turpeinen, U.; van Albada, G. A.; Gamez, P.; et al. Coordination Chemistry of Substituted [1,2,4]Triazolo[1,5-a]Pyrimidines with First-Row Transition-Metal Ions: Synthesis, Spectroscopy and Single-Crystal Structure Analysis. *Inorganica Chim. Acta* **2009**, 362 (3), 861–868. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2008.02.020>.
28. Rubino, S.; Di Stefano, V.; Attanzio, A.; Tesoriere, L.; Girasolo, M. A.; Nicolò, F.; Bruno, G.; Orecchio, S.; Stocco, G. C. Synthesis, Spectroscopic Characterization and Antiproliferative Activity of Two Platinum(II) Complexes Containing N-Donor Heterocycles. *Inorganica Chim. Acta* **2014**, 418, 112–118. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2014.03.028>.
29. Łakomska, I.; Hoffmann, K.; Wojtczak, A.; Sitkowski, J.; Maj, E.; Wietrzyk, J. Cytotoxic Malonate Platinum(II) Complexes with 1,2,4-Triazolo[1,5-a]Pyrimidine Derivatives: Structural Characterization and Mechanism of the

- Suppression of Tumor Cell Growth. *J. Inorg. Biochem.* **2014**, *141*, 188–197. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.08.005>.
30. Huub Adriaanse, J.; Askes, S. H. C.; van Bree, Y.; van Oudheusden, S.; van den Bos, E. D.; Günay, E.; Mutikainen, I.; Turpeinen, U.; van Albada, G. A.; Haasnoot, J. G.; et al. Coordination Chemistry of 5,6,7-Trimethyl-[1,2,4]Triazolo[1,5-a]Pyrimidine with First-Row Transition-Metal Salts: Synthesis, Spectroscopy and Single-Crystal Structures, with Counter-Anion Dependence of the Structures. *Polyhedron* **2009**, *28* (14), 3143–3149. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2009.07.001>.
31. Fandzloch, M.; Wojtczak, A.; Sitkowski, J.; Łakomska, I. Interaction of Ruthenium(II) and Ruthenium(III) Ions with 5-Methyl-1,2,4-Triazolo[1,5-a]Pyrimidin-7(4H)-One. *Polyhedron* **2014**, *67*, 410–415. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2013.09.022>.
32. Szlyk, E.; Grodzicki, A.; Pazderski, L.; Wojtczak, A.; Chatłas, J.; Wrzeszcz, G.; Sitkowski, J.; Kamiński, B. Palladium(II) Chloride Complexes with 1,2,4-Triazolo[1,5-a]Pyrimidines: X-Ray, ¹⁵N-1H NMR and ¹⁵N CP MAS Studies. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, No. 6, 867–872. <https://doi.org/10.1039/A908469J>.
33. Girasolo, M. A.; Attanzio, A.; Sabatino, P.; Tesoriere, L.; Rubino, S.; Stocco, G. Organotin(IV) Derivatives with 5,7-Disubstituted-1,2,4-Triazolo[1,5-a]Pyrimidine and Their Cytotoxic Activities: The Importance of Being Conformers. *Inorganica Chim. Acta* **2014**, *423*, 168–176. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2014.07.015>.
34. Salameh, S.; Abul-Haj, M.; Quirós, M.; Salas, J. M. 1,2,4-Triazolo[4,3-a]Pyrimidines: A New Kind of Ligands. Structure of the Silver(I) Dimer with the 7-Oxo Derivative. *Inorganica Chim. Acta* **2005**, *358* (3), 824–827. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2004.09.025>.
35. Salameh, S.; Abul-Haj, M.; Quirós, M.; Salas, J. M. A Nonanuclear NiII Cluster with a 1,2,4-Triazolo[4,3-a]Pyrimidine Derivative. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, *2005* (14), 2779–2782. <https://doi.org/10.1002/ejic.200500208>.

36. Caballero, A. B.; Rodríguez-Diéguez, A.; Barea, E.; Quirós, M.; Salas, J. M. Influence of Pseudohalide Ligands on the Structural Versatility and Properties of Novel Ternary Metal Complexes with 1,2,4-Triazolo[1,5-a]Pyrimidine. *CrystEngComm* **2010**, *12* (10), 3038–3045. <https://doi.org/10.1039/C003285A>.
37. Caballero, A. B.; Rodríguez-Diéguez, A.; Quirós, M.; Lezama, L.; Salas, J. M. New Copper(II), Nickel(II) and Zinc(II) Complexes with 1,2,4-Triazolo[1,5-a]Pyrimidines and the Chelating Ligand 1,3-Propanediamine: An Unexpected Coordination Behavior for the 7-Amine-Derivative. *Inorganica Chim. Acta* **2011**, *378* (1), 194–201. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2011.08.060>.
38. Caballero, A. B.; Rodríguez-Diéguez, A.; Lezama, L.; Salas, J. M. Toward a New Type of Multifunctional Metal–Organic Systems Based on Nucleobase Analogues: First Results Derived From The Use of Aliphatic α,ω -Dicarboxylates. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12* (7), 3583–3593. <https://doi.org/10.1021/cg300415e>.
39. Bélisle, H.; Reber, C. Luminescence Spectroscopy of Monometallic and Bimetallic Platinum (II) Complexes with Triazolopyrimidine Ligands. *Can. J. Anal. Sci. Spectrosc.* **2003**, *48* (1), 24–29.
40. Lü, L.; Mu, B.; Li, N.; Huang, R. Synthesis, Structures and Properties of Three New Compounds Based on Multidentate Ligand Containing Triazole and Pyrimidine. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2015**, *31* (5), 712–718. <https://doi.org/10.1007/s40242-015-5051-0>.
41. Desenko, S. M.; Éstrada, K.; Orlov, V. D.; Ponomarev, O. A. Carbocycle Annelated 1,2,4-Triazolo[1,5- α]Pyrimidines. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1991**, *27* (1), 88–91. <https://doi.org/10.1007/BF00633226>.
42. Rasputin, N. A.; Demina, N. S.; Irgashev, R. A.; Rusinov, G. L.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N. Direct (Het)Arylation of [1,2,4]Triazolo[1,5-a]Pyrimidines: Both Eliminative and Oxidative Pathways. *Tetrahedron* **2017**, *73* (37), 5500–5508. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.07.042>.

43. Wang, H.; Zhang, B.; Xu, W.; Xiao, W. Preparation for 1,2,4-Triazolo[1,5-a]Pyrimidine-2-Ethyl Thioether Disubstituted Derivative and Application Thereof. CN101560212A, October 21, 2009.
44. Caballero, A. B.; Rodríguez-Diéguez, A.; Salas, J. M.; Sánchez-Moreno, M.; Marín, C.; Ramírez-Macías, I.; Santamaría-Díaz, N.; Gutiérrez-Sánchez, R. Lanthanide Complexes Containing 5-Methyl-1,2,4-Triazolo[1,5-a] Pyrimidin-7(4H)-One and Their Therapeutic Potential to Fight Leishmaniasis and Chagas Disease. *J. Inorg. Biochem.* **2014**, *138*, 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.04.016>.
45. Kovalevich, J.; Cornec, A.-S.; Yao, Y.; James, M.; Crowe, A.; Lee, V. M.-Y.; Trojanowski, J. Q.; Smith, A. B.; Ballatore, C.; Brunden, K. R. Characterization of Brain-Penetrant Pyrimidine-Containing Molecules with Differential Microtubule-Stabilizing Activities Developed as Potential Therapeutic Agents for Alzheimer's Disease and Related Tauopathies. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2016**, *357* (2), 432–450. <https://doi.org/10.1124/jpet.115.231175>.
46. Kumar, J.; Meena, P.; Singh, A.; Jameel, E.; Maqbool, M.; Mobashir, M.; Shandilya, A.; Tiwari, M.; Hoda, N.; Jayaram, B. Synthesis and Screening of Triazolopyrimidine Scaffold as Multi-Functional Agents for Alzheimer's Disease Therapies. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *119*, 260–277. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.04.053>.
47. Massari, S.; Nannetti, G.; Desantis, J.; Muratore, G.; Sabatini, S.; Manfroni, G.; Mercorelli, B.; Cecchetti, V.; Palù, G.; Cruciani, G.; et al. A Broad Anti-Influenza Hybrid Small Molecule That Potently Disrupts the Interaction of Polymerase Acidic Protein–Basic Protein 1 (PA-PB1) Subunits. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (9), 3830–3842. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00012>.
48. Huang, B.; Li, C.; Chen, W.; Liu, T.; Yu, M.; Fu, L.; Sun, Y.; Liu, H.; De Clercq, E.; Pannecouque, C.; et al. Fused Heterocycles Bearing Bridgehead Nitrogen as Potent HIV-1 NNRTIs. Part 3: Optimization of [1,2,4]Triazolo[1,5-a]Pyrimidine Core via Structure-Based and Physicochemical Property-Driven Approaches. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *92*, 754–765. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.01.042>.

49. Wang, H.; Lee, M.; Peng, Z.; Blázquez, B.; Lastochkin, E.; Kumarasiri, M.; Bouley, R.; Chang, M.; Mobashery, S. Synthesis and Evaluation of 1,2,4-Triazolo[1,5-a]Pyrimidines as Antibacterial Agents Against *Enterococcus Faecium*. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (10), 4194–4203. <https://doi.org/10.1021/jm501831g>.
50. Baul, T. S. B. Antimicrobial Activity of Organotin(IV) Compounds: A Review. *Appl. Organomet. Chem.* **2008**, *22* (4), 195–204. <https://doi.org/10.1002/aoc.1378>.
51. Girasolo, M. A.; Di Salvo, C.; Schillaci, D.; Barone, G.; Silvestri, A.; Ruisi, G. Synthesis, Characterization, and in Vitro Antimicrobial Activity of Organotin(IV) Complexes with Triazolo-Pyrimidine Ligands Containing Exocyclic Oxygen Atoms. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690* (21), 4773–4783. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2005.07.072>.
52. Girasolo, M. A.; Schillaci, D.; Di Salvo, C.; Barone, G.; Silvestri, A.; Ruisi, G. Synthesis, Spectroscopic Characterization and in Vitro Antimicrobial Activity of Diorganotin(IV) Dichloride Adducts with [1,2,4]Triazolo-[1,5-a]Pyrimidine and 5,7-Dimethyl-[1,2,4]Triazolo-[1,5-a]Pyrimidine. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691* (4), 693–701. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2005.10.007>.
53. Ruisi, G.; Canfora, L.; Bruno, G.; Rotondo, A.; Mastropietro, T. F.; Debbia, E. A.; Girasolo, M. A.; Megna, B. Triorganotin(IV) Derivatives of 7-Amino-2-(Methylthio)[1,2,4]Triazolo[1,5-a]Pyrimidine-6-Carboxylic Acid. Synthesis, Spectroscopic Characterization, in Vitro Antimicrobial Activity and X-Ray Crystallography. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695* (4), 546–551. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2009.11.019>.
54. Girasolo, M. A.; Canfora, L.; Sabatino, P.; Schillaci, D.; Foresti, E.; Rubino, S.; Ruisi, G.; Stocco, G. Synthesis, Characterization, Crystal Structures and in Vitro Antistaphylococcal Activity of Organotin(IV) Derivatives with 5,7-Disubstituted-1,2,4-Triazolo[1,5-a]Pyrimidine. *J. Inorg. Biochem.* **2012**, *106* (1), 156–163. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2011.09.010>.

55. Hassan, A. Y.; Sarg, M. T.; Bayoumi, A. H.; El-Deeb, M. A. Synthesis and Anticancer Evaluation of Some Novel 5-Amino[1,2,4]Triazole Derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55* (6), 1450–1478. <https://doi.org/10.1002/jhet.3184>.
56. Rodríguez Navarro, J. A. Estudio estructural y actividad biológica de complejos ternarios mono y dinucleares de la 7-hidroxi-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, Universidad de Granada, Granada, 1996.
57. Navarro, J. A. R.; Salas, J. M.; Romero, M. A.; Vilaplana, R.; Gonzalez-Vílchez, F.; Faure, R. Cis-[PtCl₂(4,7-H-5-Methyl-7-Oxo[1,2,4]Triazolo[1,5-a]Pyrimidine)₂]: A Sterically Restrictive New Cisplatin Analogue. Reaction Kinetics with Model Nucleobases, DNA Interaction Studies, Antitumor Activity, and Structure–Activity Relationships. *J. Med. Chem.* **1998**, *41* (3), 332–338. <https://doi.org/10.1021/jm970358e>.
58. Łakomska, I.; Szłyk, E.; Sitkowski, J.; Kozerski, L.; Wietrzyk, J.; Pełczyńska, M.; Nasulewicz, A.; Opolski, A. Multinuclear NMR Spectroscopy and Antitumor Activity of Novel Platinum(II) Complexes with 5,7-Disubstituted-1,2,4-Triazolo[1,5-a]Pyrimidines. *J. Inorg. Biochem.* **2004**, *98* (1), 167–172. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2003.09.001>.
59. Łakomska, I.; Fandzloch, M.; Muzioł, T.; Lis, T.; Jezierska, J. Synthesis, Characterization and Antitumor Properties of Two Highly Cytotoxic Ruthenium(III) Complexes with Bulky Triazolopyrimidine Ligands. *Dalton Trans.* **2013**, *42* (17), 6219–6226. <https://doi.org/10.1039/C2DT32216A>.
60. Fandzloch, M.; Dobrzańska, L.; Jezierska, J.; Filip-Psurska, B.; Wiśniewska, J.; Wietrzyk, J.; Salas, J. M.; Łakomska, I. In Search of New Anticancer Drug – Dimethylsulfoxide Ruthenium(III) Complex with Bulky Triazolopyrimidine Derivative and Preliminary Studies towards Understanding the Mode of Action. *Polyhedron* **2018**, *141*, 239–246. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2017.11.035>.
61. Łakomska, I.; Wojtczak, A.; Sitkowski, J.; Kozerski, L.; Szłyk, E. Platinum(IV) Complexes with Purine Analogs. Studies of Molecular Structure and

- Antiproliferative Activity in Vitro. *Polyhedron* **2008**, 27 (13), 2765–2770.
<https://doi.org/10.1016/j.poly.2008.05.032>.
62. Łakomska, I.; Jakubowski, M.; Barwiołek, M.; Muzioł, T. Different Bonding of Triazolopyrimidine to Platinum(IV). Structural and in Vitro Cytotoxicity Studies. *Polyhedron* **2019**, 160, 123–129.
<https://doi.org/10.1016/j.poly.2018.12.022>.
63. Phillips, M. A.; White, K. L.; Kokkonda, S.; Deng, X.; White, J.; El Mazouni, F.; Marsh, K.; Tomchick, D. R.; Manjulanagara, K.; Rudra, K. R.; et al. A Triazolopyrimidine-Based Dihydroorotate Dehydrogenase Inhibitor with Improved Drug-like Properties for Treatment and Prevention of Malaria. *ACS Infect. Dis.* **2016**, 2 (12), 945–957.
<https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.6b00144>.
64. Salas, J. M.; Caballero, A. B.; Esteban-Parra, G. M.; Mendez-Arriaga, J. M. Leishmanicidal and Trypanocidal Activity of Metal Complexes with 1, 2, 4-Triazolo[1, 5-A]Pyrimidines: Insights on Their Therapeutic Potential against Leishmaniasis and Chagas Disease. *Curr. Med. Chem.* **2017**, 24 (25), 2796–2806.
<https://doi.org/10.2174/0929867324666170516122024>.
65. Caballero, A. B.; Rodríguez-Diéguez, A.; Quirós, M.; Salas, J. M.; Huertas, Ó.; Ramírez-Macías, I.; Olmo, F.; Marín, C.; Chaves-Lemaur, G.; Gutierrez-Sánchez, R.; et al. Triazolopyrimidine Compounds Containing First-Row Transition Metals and Their Activity against the Neglected Infectious Chagas Disease and Leishmaniasis. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 85, 526–534.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.026>.
66. Caballero, A. B.; Marín, C.; Rodríguez-Diéguez, A.; Ramírez-Macías, I.; Barea, E.; Sánchez-Moreno, M.; Salas, J. M. In Vitro and in Vivo Antiparasital Activity against Trypanosoma Cruzi of Three Novel 5-Methyl-1,2,4-Triazolo[1,5-a]Pyrimidin-7(4H)-One-Based Complexes. *J. Inorg. Biochem.* **2011**, 105 (6), 770–776. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2011.03.015>.
67. *Control de las leishmaniasis: Informe de una reunión del Comité de Expertos de la OMS sobre el Control de las Leishmaniasis, Ginebra, 22 a 26 de marzo de 2010;*

- World Health Organization, Ed.; Serie de Informes Técnicos; Organización Mundial de la Salud: Ginebra, 2012.
68. Leishmaniasis <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis> (consultada el 9 de diciembre de 2019).
 69. Organización Mundial de la Salud. *Control de la enfermedad de Chagas: informe de un Comité de Expertos de la OMS*; Organización Mundial de la Salud: Ginebra, 1991.
 70. WHO | What is Chagas disease? <http://www.who.int/chagas/disease/en/> (consultada el 9 de diciembre de 2019).
 71. Diabetes <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (consultada el 9 de diciembre de 2019).
 72. *Informe mundial sobre la diabetes*; Roglic, G., World Health Organization, Eds.; World Health Organization: Ginebra, 2016.
 73. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 9th ed.; Bruselas, 2019.
 74. *Management of Diabetes Mellitus. Standards of Care and Clinical Practice Guidelines*; Alwan, A. A. S., World Health Organization, Eds.; Alexandria, 1994.
 75. Miller, K. M.; Foster, N. C.; Beck, R. W.; Bergenstal, R. M.; DuBose, S. N.; DiMeglio, L. A.; Maahs, D. M.; Tamborlane, W. V. Current State of Type 1 Diabetes Treatment in the U.S.: Updated Data From the T1D Exchange Clinic Registry. *Diabetes Care* **2015**, *38* (6), 971–978. <https://doi.org/10.2337/dc15-0078>.
 76. DeGeeter, M.; Williamson, B. Alternative Agents in Type 1 Diabetes in Addition to Insulin Therapy: Metformin, Alpha-Glucosidase Inhibitors, Pioglitazone, GLP-1 Agonists, DPP-IV Inhibitors, and SGLT-2 Inhibitors. *J. Pharm. Pract.* **2016**, *29* (2), 144–159. <https://doi.org/10.1177/0897190014549837>.
 77. Benavides Moraz, M. J.; Bruscas Alijarde, M. J.; Mozota Duarte, J.; Bruscas Alijarde, M. J.; Medrano Sanz, S. Los nuevos antidiabéticos orales para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Med. Integral* **2000**, *36* (9), 355–358.

78. Jansen, J.; Karges, W.; Rink, L. Zinc and Diabetes – Clinical Links and Molecular Mechanisms. *J. Nutr. Biochem.* **2009**, *20* (6), 399–417. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.01.009>.
79. Hashemipour, M.; Kelishadi, R.; Shapouri, J.; Sarrafzadegan, N.; Amini, M.; Tavakoli, N.; Movahedian-Attar, A.; Mirmoghtadaee, P.; Poursafa, P. Effect of Zinc Supplementation on Insulin Resistance and Components of the Metabolic Syndrome in Prepubertal Obese Children. *Hormones* **2009**, *8* (4), 279–285. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1244>.
80. Seale, A. P.; de Jesus, L. A.; Kim, S.-Y.; Choi, Y.-H.; Lim, H. B.; Hwang, C.-S.; Kim, Y.-S. Development of an Automated Protein-Tyrosine Phosphatase 1B Inhibition Assay and the Screening of Putative Insulin-Enhancing Vanadium(IV) and Zinc(II) Complexes. *Biotechnol. Lett.* **2005**, *27* (4), 221–225. <https://doi.org/10.1007/s10529-004-7855-8>.

CAPÍTULO 2

MATERIALES Y MÉTODOS EXPERIMENTALES

2. Materiales y métodos experimentales

Los trabajos experimentales que aparecen descritos en esta memoria se realizaron empleando los materiales e instrumentación disponibles en los laboratorios de los Departamentos de Química Inorgánica y Parasitología de la Universidad de Granada. La caracterización térmica, los estudios de análisis elemental, las medidas de rayos X en monocristal y los ensayos de citotoxicidad se han realizado en el Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada. Los ensayos de actividad antidiabética se han realizado en colaboración con el grupo de la profesora Cristina Sánchez, del Departamento de Fisiología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada. Por último, los cálculos teóricos y los estudios de luminiscencia han sido realizados por el grupo del profesor Javier Cepeda, del Departamento de Química Aplicada de la Universidad del País Vasco.

Materiales

Todos los reactivos y disolventes empleados para la síntesis de ligandos y compuestos de coordinación que aparecen en este trabajo han sido adquiridos a las casas comerciales Sigma-Aldrich, Panreac y Scharlau.

Instrumentación y métodos experimentales

Análisis elemental

El estudio del contenido de los distintos compuestos aislados en carbono, hidrógeno y nitrógenos se realizó con un analizador elemental THERMO SCIENTIFIC Modelo Flash 2000, perteneciente al Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada.

Espectroscopía infrarroja

Los espectros IR se registraron con un espectrofotómetro con transformada de Fourier, BRUKER TENSOR 27 FT-IR, propiedad del Departamento de Química Inorgánica, empleándose el programa OPUS para la recogida y procesado de datos.

Termogravimetría

El análisis de la descomposición térmica de los compuestos sintetizados por termogravimetría se efectuó en un analizador termogravimétrico Shimadzu TGA-50H, en atmósfera de aire, entre 25°C y 950°C y con una velocidad de calentamiento de 20°C/min, en el Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada.

Calorimetría diferencial de barrido

Los estudios de las transferencias energéticas de los compuestos sintetizados a través de los diagramas de DSC se llevaron a cabo empleando un analizador termogravimétrico Shimadzu DSC-50Q del tipo flujo de calor, entre 25°C y 400°C y con una velocidad de calentamiento de 10°C/min, en el Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada.

Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C se obtuvieron con un espectrómetro RMN de 500 MHz de alta definición VARIAN DIRECT DRIVE, propiedad del Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada, empleando metanol deuterado y agua pesada como disolventes. Como referencia interna se emplearon las señales propias del disolvente correspondiente.

Medidas de fluorescencia en estado sólido

Los estudios de la emisión luminiscente en estado sólido de los compuestos a temperatura ambiente se realizaron empleando un espectrofluorímetro Varian Cary-Eclipse, equipado con una lámpara de descarga de xenón (potencia pico equivalente a 75 kW), monocromadores Czerny-Turner y un tubo fotomultiplicador R-928.

Los espectros de estado estacionario registrados a baja temperatura (10 K) se realizaron utilizando un criostato de ciclo cerrado de helio incluido en un espectrómetro Edinburg Instruments FLS920. Como fuente de excitación se empleó un láser continuo HeCd IK3552R-G (352 nm), mientras que una lámpara de xenón Müller-Elektronik-Optik SVX1450 se utilizó para recoger el espectro de excitación. La emisión de los compuestos de europio y terbio con dmp se llevó a cabo en un sistema de retrodispersión empleando un láser de titanio-zafiro con cavidad de anillo en el rango 770-920 nm como fuente de excitación. La fluorescencia se analizó con un espectrómetro Hamamatsu C9913GC en el infrarrojo cercano.

Las fotografías de las muestras cristalinas se obtuvieron con un sistema de microfotoluminiscencia incluido en un microscopio óptico Olympus iluminado con un láser HeCd o una lámpara de mercurio.

Cálculos computacionales

La simulación teórica de los espectros de fotoluminiscencia de los complejos de zinc (II) y del ligando 7-amtp se realizó mediante cálculos de la Teoría del Funcional de la Densidad Dependiente del Tiempo (TD-DFT) usando el programa Gaussian 09¹. En dichos cálculos, se utilizó el funcional híbrido de tres parámetros CAM-Becke con el funcional de correlación no local de Lee-Yang-Parr (B3LYP)²⁻⁴,

adoptándose el conjunto base 6-311G++(d,p)⁵⁻⁷ para todos los átomos excepto para los cationes de zinc (II) para todos los átomos excepto para los cationes Zn²⁺, para los cuales se empleó el conjunto base con el potencial efectivo de núcleo (ECP), ya que esta estrategia ha demostrado su capacidad para describir el comportamiento luminiscente de compuestos de coordinación de zinc(II)^{11,12}. Las 200 últimas energías de emisión y excitación fueron calculadas por el método de TD-DFT. Los resultados fueron analizados con el programa GaussSum¹³ y los orbitales moleculares fueron representados gráficamente con el programa GaussView¹⁴.

Por otro lado, en los compuestos con iones lantánidos trivalentes con dntp, el nivel de energía del estado triplete situado a menor energía (³LC₁) se estimó a partir de una optimización de la geometría empleando la función de onda sin restricciones (UKS) dentro de la DFT Kohn-Sham. La optimización geométrica y los cálculos de las frecuencias se realizaron con el modelo anteriormente mencionado en el programa Gaussian 09 usando el funcional B3LYP con el conjunto base 6-311G++(d,p) para todos los átomos. La energía del segundo estado triplete excitado se calculó computacionalmente empleando la geometría optimizada del estado singlete fundamental (excitación vertical), según se describe en otros trabajos similares¹⁵.

Difracción de rayos X en monocristal

La estructura cristalina de los compuestos que se obtuvieron en forma de monocristal fue resuelta mediante difracción de rayos X. La toma de datos se llevó a cabo a 100K en un difractómetro BRUKER D8 VENTURE con detector de área PHOTON 100 (CMOS), equipado con un monocromador de grafito, empleándose radiación de K α de molibdeno (0.71073 Å) en todos los casos excepto en el compuesto AgBF₄-dntp que se empleó radiación de K α de cobre (1.54178 Å), aplicándose el método de barrido en ω . La reducción de datos se llevó a cabo mediante el software APEX2¹⁶ y la corrección de absorción usando SADABS¹⁷.

Las estructuras cristalinas se resolvieron mediante métodos directos utilizando el programa SIR97¹⁸ y refinadas por mínimos cuadrados de matriz completa en F^2 mediante el programa SHELXL (versión 2018/3)¹⁹. En general, los átomos de hidrógeno de las moléculas orgánicas fueron situados en posiciones ideales, mientras que los correspondientes a las moléculas de agua fueron encontrados fácilmente en mapas de Fourier y refinados con distancias O-H fijas (0.84 Å). Para todos los átomos de hidrógeno se definió un parámetro térmico isotrópico con un valor de 1.2 o 1.5 veces el de los átomos a los que están unidos.

En algunas de las estructuras, aparecen especies desordenadas, las cuales se han refinado de forma isotrópica. Estas especies desordenadas son las siguientes:

- **AgBF₄-dntp.** Dos aniones BF₄⁻ están desordenados entre dos posiciones, uno de ellos coordinado al metal y el otro en posición intersticial, las ocupaciones de estas dos posiciones son iguales para el primero de ellos y tienen valores 0,6-0,4 para el segundo.
- **AgClO₄-dntp.** El anión perclorato coordinado se encuentra desordenado entre dos posiciones igualmente ocupadas.
- **7-antp.** Una molécula de agua se encuentra desordenada entre dos posiciones igualmente ocupadas.
- **ZnSO₄-antp.** Las moléculas de agua coordinadas a uno de los átomos de zinc presentes están desordenadas entre dos posiciones con ocupaciones 0,6 y 0,4. Asimismo, una molécula de agua intersticial también está desordenada entre dos posiciones cercanas relacionadas por el centro de inversión.

Difracción de rayos X en polvo

Los difractogramas de rayos X en polvo se registraron en un difractómetro Bruker D2 Phaser con radiación monocromada de $K\alpha$ de cobre (1.5405 Å), perteneciente al Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Granada. El rango empleado en la toma de datos fue $5 < 2\theta < 35^\circ$.

Referencias

1. Frisch, M.; Trucks, G.; Schlegel, H.; Scuseria, G.; Robb, M.; Cheeseman, J.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G.; et al. Gaussian 09 (Revision A02). *Gaussian Inc Wallingford CT* **2009**.
2. Becke, A. D. Density-functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98* (7), 5648–5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>.
3. Miehlich, B.; Savin, A.; Stoll, H.; Preuss, H. Results Obtained with the Correlation Energy Density Functionals of Becke and Lee, Yang and Parr. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *157* (3), 200–206. [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(89\)87234-3](https://doi.org/10.1016/0009-2614(89)87234-3).
4. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density. *Phys. Rev. B* **1988**, *37* (2), 785–789. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>.
5. Feller, D. The Role of Databases in Support of Computational Chemistry Calculations. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17* (13), 1571–1586. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(199610\)17:13<1571::AID-JCC9>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(199610)17:13<1571::AID-JCC9>3.0.CO;2-P).
6. Noodleman, Louis.; Case, D. A.; Aizman, Arie. Broken Symmetry Analysis of Spin Coupling in Iron-Sulfur Clusters. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (4), 1001–1005. <https://doi.org/10.1021/ja00212a003>.
7. Clark, T.; Chandrasekhar, J.; Spitznagel, G. W.; Schleyer, P. V. R. Efficient Diffuse Function-Augmented Basis Sets for Anion Calculations. III. The 3-21+G Basis Set for First-Row Elements, Li–F. *J. Comput. Chem.* **1983**, *4* (3), 294–301. <https://doi.org/10.1002/jcc.540040303>.
8. Hay, P. J.; Wadt, W. R. Ab Initio Effective Core Potentials for Molecular Calculations. Potentials for the Transition Metal Atoms Sc to Hg. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82* (1), 270–283. <https://doi.org/10.1063/1.448799>.

9. Wadt, W. R.; Hay, P. J. Ab Initio Effective Core Potentials for Molecular Calculations. Potentials for Main Group Elements Na to Bi. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82* (1), 284–298. <https://doi.org/10.1063/1.448800>.
10. Hay, P. J.; Wadt, W. R. Ab Initio Effective Core Potentials for Molecular Calculations. Potentials for K to Au Including the Outermost Core Orbitals. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82* (1), 299–310. <https://doi.org/10.1063/1.448975>.
11. Xu, S.; Wang, C.; Wang, Z.; Cui, Y. Theoretical and Experimental Investigation of Stability and Spectra of Doped Ag:ZnSe Nanocrystals. *J. Mol. Model.* **2014**, *20* (4), 2184. <https://doi.org/10.1007/s00894-014-2184-x>.
12. Zheng, K.; Liu, X.; Deng, H.; Chao, H.; Yun, F.; Ji, L. Theoretical and Experimental Studies on Electron Transfer among Complexes [M(Phen)₃]²⁺ [M=Os(II), Ru(II), Co(III) and Zn(II)] Binding to DNA. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2003**, *626* (1), 295–304. [https://doi.org/10.1016/S0166-1280\(03\)00103-9](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(03)00103-9).
13. O'boyle, N. M.; Tenderholt, A. L.; Langner, K. M. CcLib: A Library for Package-Independent Computational Chemistry Algorithms. *J. Comput. Chem.* **2008**, *29* (5), 839–845. <https://doi.org/10.1002/jcc.20823>.
14. Dennington, R.; Keith, T.; Millam, J. *Gaussview*; Semichem Inc.: Shawnee Mission, KS, 2009.
15. L. Davies, D.; Lelj, F.; P. Lowe, M.; S. Ryder, K.; Singh, K.; Singh, S. Pyridine Imines as Ligands in Luminescent Iridium Complexes. *Dalton Trans.* **2014**, *43* (10), 4026–4039. <https://doi.org/10.1039/C3DT52975D>.
16. *Bruker Apex2*; Bruker AXS Inc.: Madison, Wisconsin, 2004.
17. Sheldrick, G. M. *SADABS, Program for Empirical Absorption Correction*; Instituto de Química Inorgánica, Universidad de Gottingen: Alemania, 1996.
18. Altomare, A.; Burla, M. C.; Camalli, M.; Cascarano, G. L.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A.; Moliterni, A. G. G.; Polidori, G.; Spagna, R. SIR97: A New Tool for Crystal Structure Determination and Refinement. *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32* (1), 115–119. <https://doi.org/10.1107/S0021889898007717>.

19. Sheldrick, G. M. Crystal Structure Refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* **2015**, *71* (1), 3–8.
<https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>.

CAPÍTULO 3

COMPLEJOS DE PLATA (I) CON 5,7-DIMETIL-1,2,4-TRIAZOLO[1,5- A]PIRIMIDINA

3. Complejos de plata (I) con 5,7-dimetil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina

3.1. Antecedentes: complejos de plata (I) con 1,2,4-triazolopirimidinas

Con el objeto de sintetizar complejos que pudieran presentar potencial actividad biológica, dentro del grupo de investigación se han empleado diversos iones metálicos. Uno de los más interesantes desde este punto de vista es el catión de plata monovalente, cuyas sales inorgánicas han demostrado tener interesantes propiedades antibacterianas¹⁻³. Sin embargo, la escasa solubilidad de muchas de estas sales restringe su uso en Química Bioinorgánica, siendo las más usadas las de mayor solubilidad: nitrato, sulfato, perclorato y tetrafluoroborato.

En nuestro grupo de investigación, y en otros como el de los profesores Haasnoot y Reedijk, ya se había usado previamente plata (I) para estudiar su coordinación con diversos derivados 1,2,4-triazolopirimidínicos: 5-metil-7-oxo^{4,5} (HmtpO), 5,7-dimetil⁶⁻⁸ (dmtp), 5,6,7-trimetil⁹ (tmtp), 5-oxo (5-HtpO), 7-oxo¹⁰ (7-HtpO), y 7-amino⁸ (7-atp), así como el anillo no sustituido^{8,11} (tp), los cuales pudieron ser caracterizados estructuralmente y pudieron estudiarse las propiedades biológicas de algunos de ellos, como el complejo con tmtp que mostraba actividad citostática sobre líneas tumorales superior a la del cis-platino⁹. Asimismo, en todos ellos están presentes unidades dinucleares con los ligandos haciendo de puente entre los iones metálicos a través de los átomos de nitrógeno N3 y N4.

Basándonos en estos resultados previos, se decidió ampliar la síntesis de más complejos de plata (I) conteniendo como ligando el derivado triazolopirimidínico que mejores resultados había dado hasta la fecha: el 5,7-dimetil (dmtp), debido a su disponibilidad y solubilidad en agua, así como la de

sus compuestos, lo que lo convertía en el mejor candidato con vistas a su uso en ensayos biológicos.

Por tanto, en el presente capítulo se detallan los procesos de síntesis y caracterización de dos nuevos complejos metálicos conteniendo plata (I) como centro metálica y dntp como ligando, así como un estudio de sus propiedades luminiscentes.

3.2. Síntesis de los compuestos

- **Síntesis del compuesto $\text{AgBF}_4\text{-dntp}$.** Una disolución de 2 mmol (0.296 g) de dntp en 10 mL en agua se añadió sobre otra disolución acuosa (10 mL) de AgBF_4 (2 mmol, 0.389 g). La disolución incolora resultante se dejó abierta al aire a temperatura ambiente y en la oscuridad para una evaporación lenta del disolvente. Tras 48 horas, aparecieron cristales prismáticos incoloros aptos para difracción de rayos X, que se recogieron mediante filtración a vacío. El rendimiento en relación a la cantidad de sal metálica empleada fue del 65% aproximadamente.
- **Síntesis del compuesto $\text{AgClO}_4\text{-dntp}$.** Se disolvieron 2 mmol (0.296 g) de dntp en 10 mL de una solución acuosa de HClO_4 1M. Dicha disolución se añadió sobre 10 mL de otra disolución de AgClO_4 (2 mmol, 0.415 g) en el mismo disolvente. La disolución incolora resultante se dejó abierta al aire a temperatura ambiente y en la oscuridad para una evaporación lenta del disolvente. Tras 24 horas, aparecieron cristales prismáticos incoloros aptos para difracción de rayos X, que se recogieron mediante filtración a vacío. El rendimiento en relación a la cantidad de sal metálica empleada fue del 83% aproximadamente.

Los resultados de análisis elemental de ambos compuestos se recogen en la **Tabla 3.1** y a partir de ellos se pudo corroborar la fórmula obtenida a partir de los estudios de difracción de rayos X en monocristal:

Tabla 3.1. Resultados de análisis elemental de los compuestos de plata (I) sintetizados.

Compuesto	Fórmula empírica	C H N		
		calculado / experimental (%)		
AgBF4-dmtp	C ₅₆ H ₆₈ N ₃₂ O ₂ B ₆ F ₂₄ Ag ₆	28.15 / 28.32	2.87 / 2.96	18.76 / 18.79
AgClO4-dmtp	C ₂₈ H ₃₆ N ₁₆ O ₁₈ Cl ₄ Ag ₄	23.07 / 22.94	2.49 / 2.56	15.37 / 15.54

3.3. Difracción de rayos X en monocristal

3.3.1. Estructura cristalina de [Ag₂(dmtp)₃]₂[Ag₂(dmtp)₂](BF₄)₆(H₂O)₂ (AgBF4-dmtp)

El compuesto AgBF4-dmtp cristaliza en el grupo espacial *P2₁/c* del sistema monoclinico. Los detalles de la determinación y refinamiento de la estructura se pueden observar en la **Tabla 3.2**. Una selección de distancias y ángulos de enlace pueden verse en la Tabla A1 del Anexo A.

Tabla 3.2. Datos cristalográficos y detalles de refinamiento estructural de AgBF4-dmtp y AgClO4-dmtp

Compuesto	AgBF4-dmtp	AgClO4-dmtp
Fórmula química	C ₅₆ H ₆₈ N ₃₂ O ₂ B ₆ F ₂₄ Ag ₆	C ₂₈ H ₃₆ N ₁₆ O ₁₈ Cl ₄ Ag ₄
CCDC	1893468	1893467
COD	3000218	3000219
M (g/mol)	2389.39	1457.97
T (K)	100(2)	100(2)
Sistema cristalográfico	Monoclinico	Triclinico
Grupo espacial	<i>P 2₁/c</i>	<i>P -1</i>
a (Å)	12.0038(3)	8.9978(4)
b(Å)	27.5554(8)	10.8619(5)
c(Å)	12.8479(4)	12.0576(6)
α (°)	90	100.5189(16)
β (°)	100.9670(10)	105.2550(16)
γ (°)	90	93.1937(17)
V (Å ³)	4172.1(2)	1111.09(9)
Z	2	2
ρ (g/cm ³)	1.619	2.179
μ (mm ⁻¹)	1.902	2.069
GOF ^a	1.044	1.059
R _{int}	0.0615	0.0326

[a] S = $[\sum w(F_0^2 - F_c^2)^2 / (N_{\text{obs}} - N_{\text{param}})]^{1/2}$

La estructura cristalina del compuesto está formada por dos clases de entidades dinucleares diferentes: la primera involucra dos moléculas de dntp (Tipo A) y la segunda contiene tres moléculas de este ligando (Tipo B). Las unidades de “tipo A” se encuentran localizadas en los centros de inversión cristalográficos mientras que las de “tipo B” se encuentran en posiciones generales dentro del cristal, existiendo, por lo tanto, dos complejos de tipo B por cada uno de tipo A. Una visión de la estructura de ambos complejos puede verse en la **Figura 3.1**.

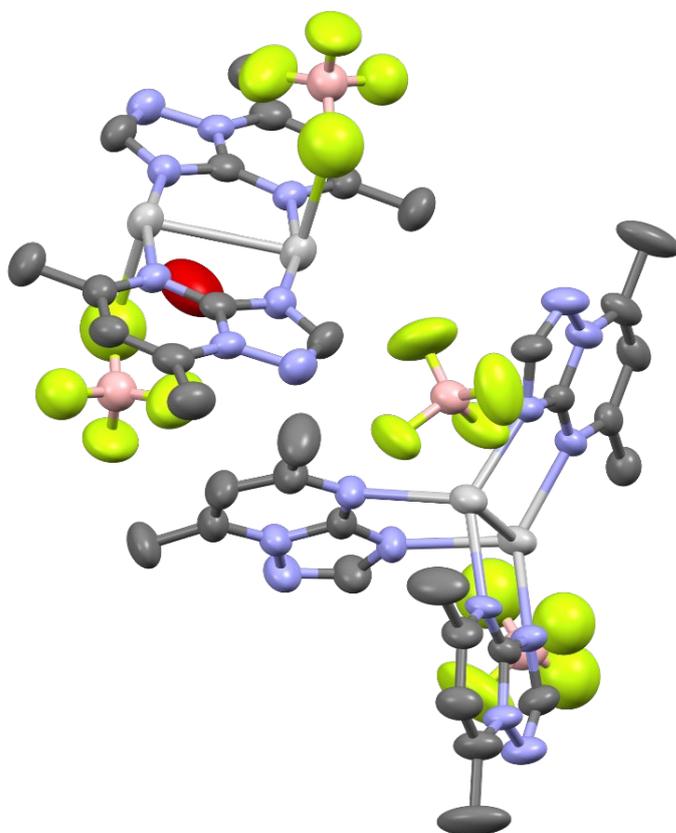


Figura 3.1. Estructura cristalina del compuesto $\text{AgBF}_4\text{-dntp}$. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad en la imagen.

Los dímeros de “tipo A” son planos, con cada átomo de plata linealmente coordinado al átomo de nitrógeno N3 de una molécula de dntp (distancia Ag-N3 , 2.287(7) Å) y al nitrógeno N4 de la otra (distancia Ag-N4 , 2.297(6) Å), cerrando un anillo de ocho miembros $\text{Ag}_2\text{C}_2\text{N}_4$, siendo este tipo de anillos una estructura frecuentemente encontrada en complejos de plata con derivados triazolopirimidínicos¹⁰. La distancia plata-plata en el dímero es de 2.941(1) Å,

probablemente demasiado larga para ser considerada como un enlace plata-plata, pero lo suficientemente corta como para ser tratada como una interacción argentofílica, que además sería consistente con cálculos teóricos⁶.

Por su parte, los átomos de plata en el compuesto dinuclear “tipo B” se encuentran en un entorno trigonal plano distorsionado definido por un átomo de nitrógeno de cada uno de los tres ligandos dmtp presentes. El resultado es que los dos átomos de plata no son equivalentes entre sí, ya que uno de ellos se encuentra enlazado a un átomo de nitrógeno N3 y dos nitrógenos N4 mientras que el otro, recíprocamente, se encuentra enlazado a un átomo N4 y a dos átomos N3. Esta clase de complejo dinuclear es mucho menos frecuente que el “tipo A”, habiéndose publicado sólo un ejemplo previo conteniendo la 1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidina sin sustituir¹¹. La geometría trigonal está fuertemente distorsionada, con distancias plata-nitrógeno comprendidas en un amplio rango (2.14-2.38 Å y los ángulos nitrógeno-plata-nitrógeno considerablemente alejados de 120°. La distancia plata-plata es de 3.0580(8) Å, apreciablemente más larga que en el “tipo A”.

La carga de estos complejos dinucleares catiónicos está neutralizada por iones tetrafluoroborato, tres por unidad asimétrica; dos de los cuales se encuentran desordenados entre dos posiciones alternativas. Una de las componentes desordenadas de uno de los aniones interacciona débilmente con el átomo de plata en el dímero de “tipo A” (distancia plata-flúor, 2.489(15) Å) perpendicularmente al plano del anillo. La unidad asimétrica se completa con una molécula de agua intersticial, quedando sustentado el empaquetamiento completo por fuerzas de Van der Waals débiles, así como por enlaces de hidrógeno también débiles entre la molécula de agua y los aniones.

3.3.2. Estructura cristalina de $[\text{Ag}_2(\text{dmtp})_2(\text{ClO}_4)_2][\text{Ag}_2(\text{dmtp})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_2$ (AgClO4-dmtp)

El compuesto AgClO4-dmtp cristaliza en el grupo espacial *P*-1 del sistema triclinico. Su estructura cristalina puede verse en la **Figura 3.2** y los detalles

relativos a la determinación de la estructura y el refinado del complejo se recogen en la **Tabla 3.2**. Asimismo, en la Tabla A2 del Anexo A pueden encontrarse las distancias y ángulos de enlace más relevantes para este complejo.

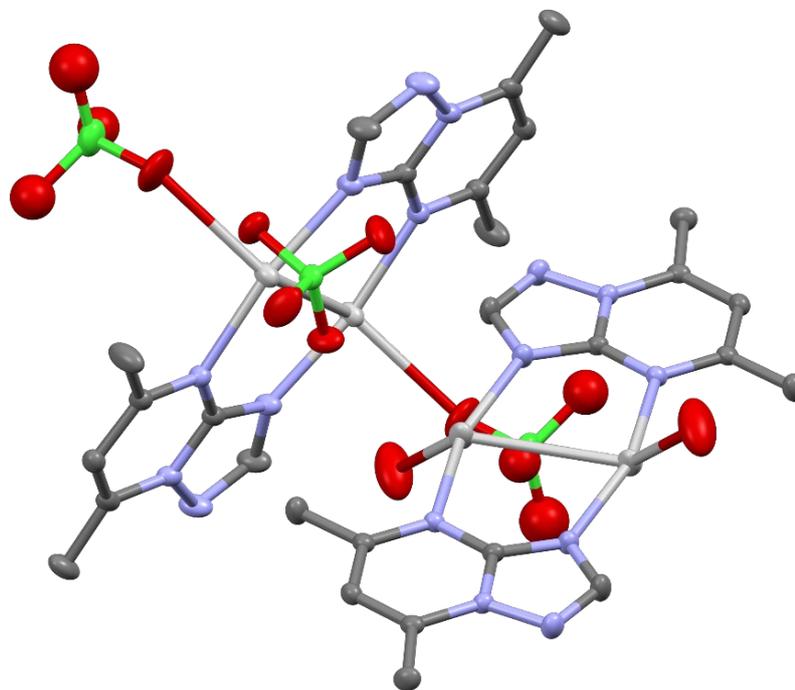


Figura 3.2. Estructura cristalina del compuesto $\text{AgClO}_4\text{-dmtp}$. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad en la imagen.

Como en el caso anterior, la estructura cristalina del complejo también incluye dos entidades dinucleares de plata cristalográficamente diferentes, pero en este caso, ambas están situadas en centros de inversión y constituyen un núcleo $\text{Ag}_2\text{C}_2\text{N}_4$, análogos al dímero “tipo A” presente en el compuesto $\text{AgBF}_4\text{-dmtp}$. Las distancias plata-nitrógeno (N3), plata-nitrógeno (N4) y plata-plata son de 2.153(2), 2.173(2) y 2.9977(4) Å, respectivamente, para el primero de los dímeros y de 2.158(2), 2.187(2) y 3.0653(5) Å para el segundo.

La mayor diferencia entre ambos dímeros es la presencia de una especie débilmente coordinada para cada átomo de plata: un anión perclorato en el primer dímero y una molécula de agua en el segundo. Las distancias oxígeno-plata correspondientes son de 2.706(3) y 2.605(4) Å, respectivamente. El enlace oxígeno-plata formado no es ni coplanar al anillo $\text{Ag}_2\text{C}_2\text{N}_4$ ni perpendicular al mismo, sino

que se encuentra en una posición intermedia, con un ángulo de enlace oxígeno-plata-plata de $130.4(1)^\circ$ para el primer complejo y $127.4(1)^\circ$ para el segundo.

El anión perclorato coordinado se encuentra desordenado entre dos posiciones que rotan entorno al enlace formado por el átomo de cloro y el oxígeno coordinado a la plata. Un segundo anión perclorato intersticial, cristalográficamente independiente, se encuentra presente para equilibrar la carga.

Todas las especies presentes se empaquetan para formar el cristal interactuando únicamente por fuerzas de Van der Waals y enlaces de hidrógeno débiles, existiendo estos últimos entre las moléculas de agua y los átomos de oxígeno de los aniones perclorato.

3.3.3. Difracción de rayos X en polvo

Los difractogramas de rayos X en polvo permitieron comprobar que los monocristales seleccionados para la resolución estructural eran representativos de la totalidad de las muestras respectivas y que dichas muestras son homogéneas. Los difractogramas de ambos compuestos pueden verse en el Anexo A.

3.4. Caracterización térmica y espectroscópica

En los siguientes apartados se recogen los resultados de la caracterización de los compuestos anteriormente mencionados mediante distintas técnicas, además de la discusión de los mismos.

3.4.1. Espectroscopía infrarroja

El análisis de espectroscopía infrarroja aporta información sobre la presencia de los posibles aniones inorgánicos, así como del estado de los ligandos en los compuestos, ya que el desplazamiento de las bandas características de los mismos puede indicar su coordinación al centro metálico. En general, podemos

considerar que el espectro infrarrojo ofrece una información que sirve para confirmar y completar la información inicial proporcionada por el análisis elemental.

El ligando dmtp presenta dos bandas características en la región de 1700 a 1500 cm^{-1} : una de ellas proviene del modo de vibración del esqueleto triazolopirimidínico (ν_{tp}), centrada a 1638 cm^{-1} , mientras que la segunda corresponde a la vibración del anillo pirimidínico (ν_{py}), se encuentra a 1548 cm^{-1} . Ambas están ligeramente afectadas por la coordinación al metal en los complejos, observándose un leve desplazamiento a menor número de onda en la primera banda y a mayor en la segunda que quedan centradas a 1624 y 1552 cm^{-1} en el caso del compuesto $\text{AgBF}_4\text{-dmtp}$ y 1628 y 1561 cm^{-1} en el complejo $\text{AgClO}_4\text{-dmtp}$ (véase **Figura 3.3**). El espectro de ambos compuestos es bastante similar, como cabría esperar teniendo en cuenta que el modo de coordinación del ligando es el mismo.

La vibración $\nu(\text{O-H})$ del agua aparece como dos bandas bien definidas centradas a 3560 y 3621 cm^{-1} ($\text{AgBF}_4\text{-dmtp}$) y a 3520 y 3598 cm^{-1} ($\text{AgClO}_4\text{-dmtp}$). Por último, la presencia de los iones BF_4^- y ClO_4^- en los compuestos $\text{AgBF}_4\text{-dmtp}$ y $\text{AgClO}_4\text{-dmtp}$ respectivamente aparece indicada por una banda ancha centrada a 1100 cm^{-1} .

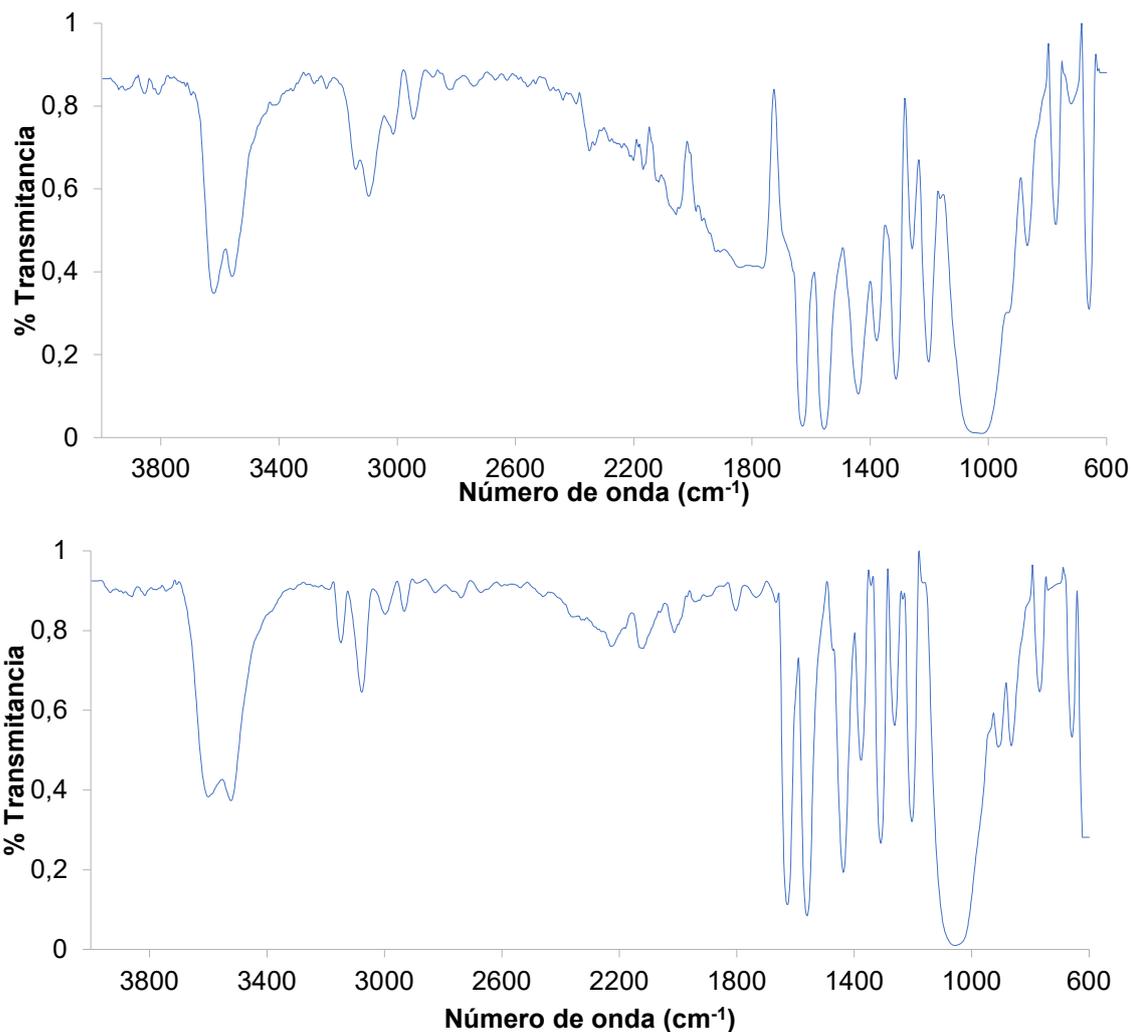


Figura 3.3. Espectros infrarrojos de los compuestos AgBF₄-dmtp (arriba) y AgClO₄-dmtp (abajo).

3.4.2. Análisis térmico

Para los dos compuestos aislados se obtuvieron los correspondientes termogramas (TG) y diagramas de calorimetría diferencial de barrido (DSC), en las condiciones descritas en el Capítulo 2: en el rango de temperaturas comprendido entre 25 y 950°C para el TG y en el intervalo de 25 a 450°C para el DSC, con una velocidad de calentamiento de 20°C/min y 10°C/min, respectivamente.

Los resultados obtenidos (véanse Figuras 3.4 y 3.5) muestran que la descomposición térmica de ambos compuestos comienza con un proceso de deshidratación que tiene lugar en un único paso que aparece como una pérdida de peso (TG) y efectos endotérmicos (DSC) centrados a 96 (AgBF₄-dmtp) y 120°C

(AgClO₄-dntp). Las pérdidas de peso registradas experimentalmente son de 1.52 y 2.57%, respectivamente, y se corresponden con los valores teóricos calculados (1.51 y 2.47%).

La descomposición pirolítica comienza a 267°C para el compuesto AgBF₄-dntp y a 305°C para el AgClO₄-dntp, con un intenso pico exotérmico en los diagramas de DSC y una brusca pérdida de peso en el TG. Tras esto, la disminución de peso continúa más lentamente hasta 920°C, aunque la curva del termograma no llega a ser completamente horizontal a la última temperatura registrada, lo que probablemente indique que la combustión de la fracción orgánica de los compuestos es lenta y no se llega a completar.

En cuanto a los residuos finales, en el caso del AgBF₄-dntp el valor encontrado (32.8%) es superior al que cabría esperarse para plata metálica (25.3%) si la parte orgánica se hubiera pirolizado totalmente; siendo la hipótesis previamente expuesta de una combustión lenta e incompleta la explicación más probable para este valor anómalo. Por otro lado, en el caso del compuesto AgClO₄-dntp, la descomposición explosiva de los iones perclorato provocó la proyección de material fuera del crisol empleado para el ensayo, lo que dejó un residuo muy bajo a la temperatura final, el porcentaje correspondiente es por tanto un número que carece de significado.

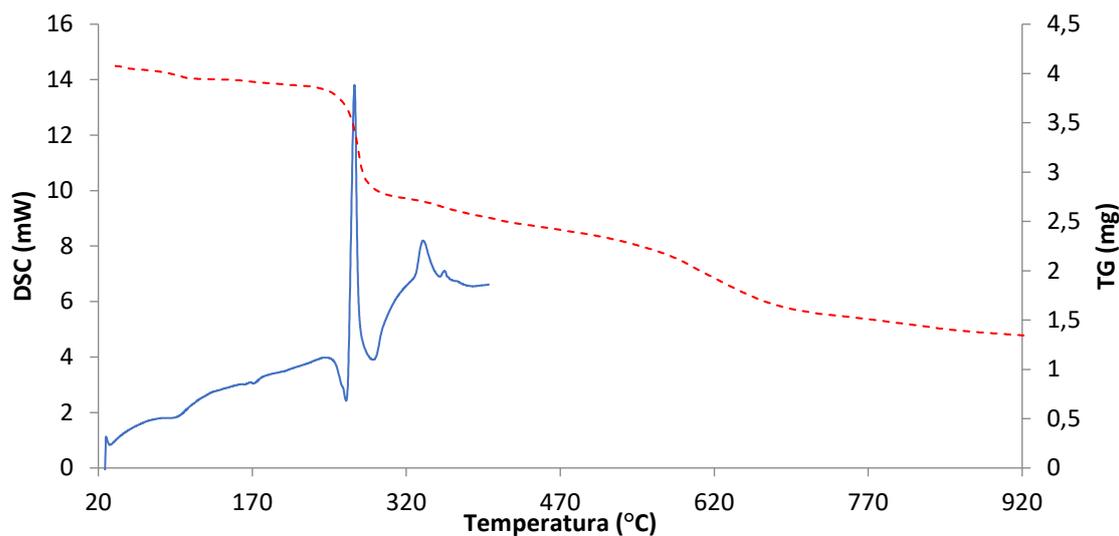


Figura 3.4. Curvas de TG (roja discontinua) y DSC (azul) del compuesto $\text{AgBF}_4\text{-dmtp}$.

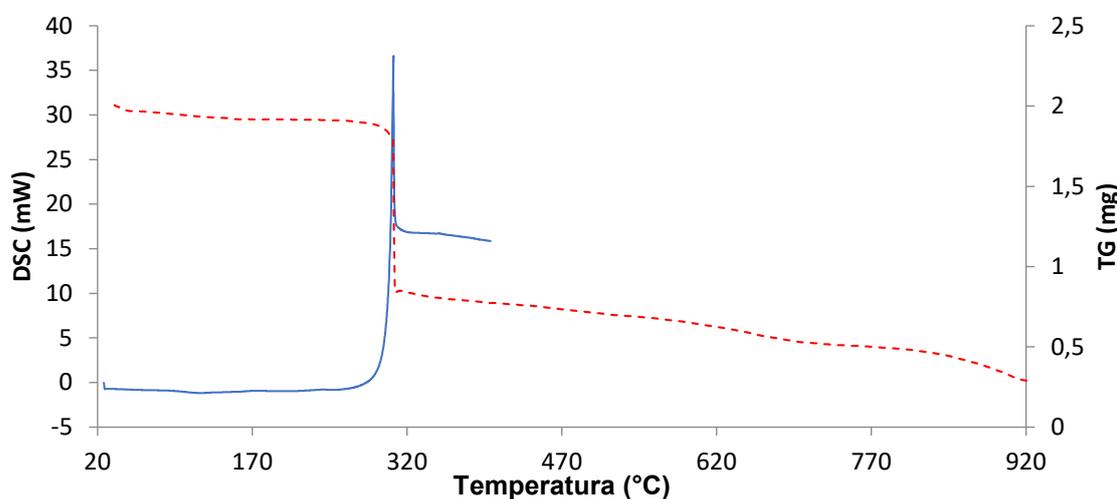


Figura 3.5. Curvas de TG (roja discontinua) y DSC (azul) del compuesto $\text{AgClO}_4\text{-dmtp}$.

3.4.3. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H del ligando dmtp y los dos complejos de plata se registraron empleando agua pesada (D_2O) como disolvente. Los resultados obtenidos permitieron conocer la estabilidad de los compuestos en medio acuoso.

El ligando libre presenta las cuatro señales esperadas a 2.54, 2.65 (CH_3), 7.01 ($\text{C}_6\text{-H}$) y 8.38 ppm ($\text{C}_2\text{-H}$). Los espectros de los dos complejos de plata (Figura 3.6 y Figura 3.7) son prácticamente idénticos con las señales de los grupos metilo

solapadas en una sola a 2.83 ppm, la del hidrógeno del carbono C6 a 7.37 ppm y la del hidrógeno del carbono C2 a 8.63 ppm.

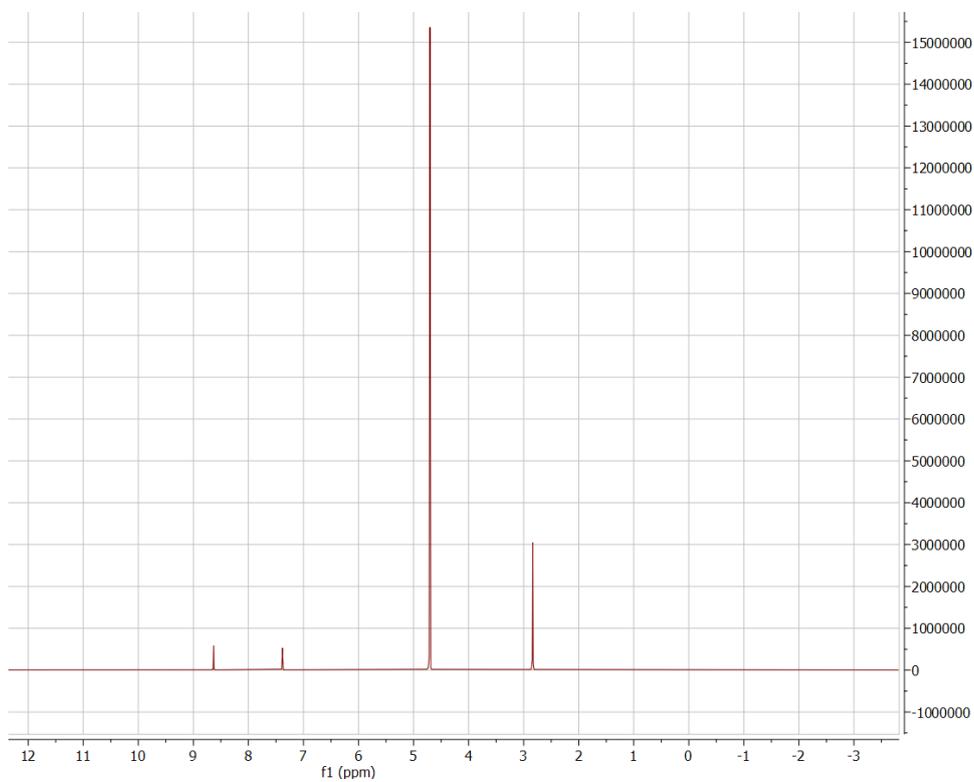


Figura 3.6. Espectro ^1H -RMN del compuesto $\text{AgBF}_4\text{-dmtp}$.

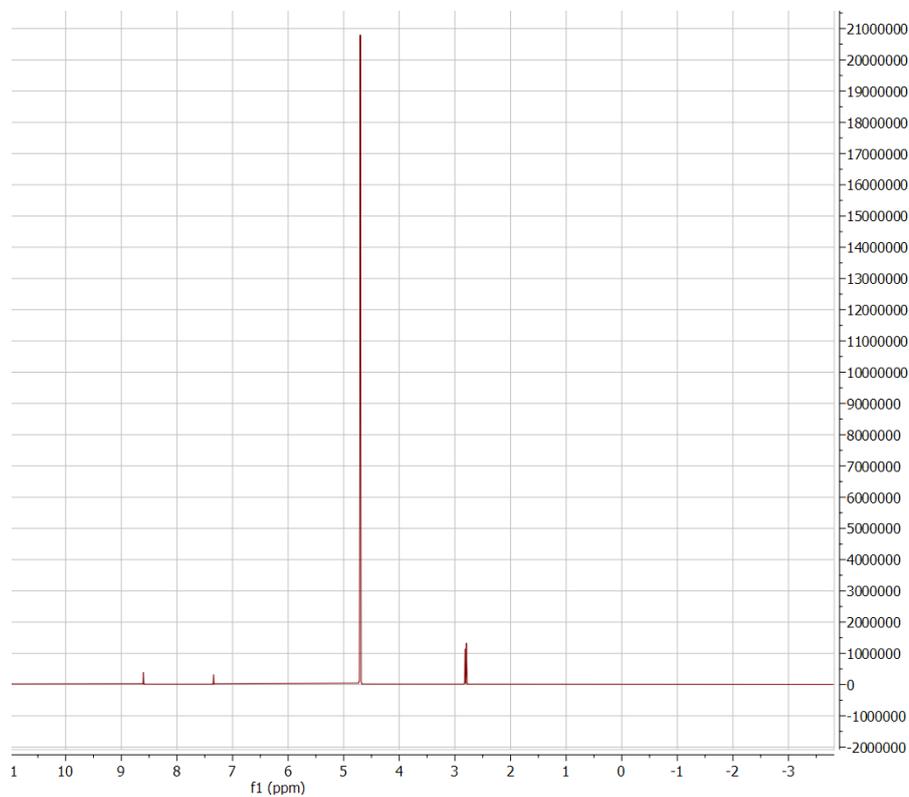


Figura 3.7. Espectro ^1H -RMN del compuesto $\text{AgClO}_4\text{-dmtp}$.

La presencia de un único conjunto de señales para los complejos, incluso para el compuesto $\text{AgBF}_4\text{-dntp}$ en el que existen diferentes especies en estado sólido, se explica suponiendo que existe un rápido equilibrio entre especies diferentes en disolución, que probablemente involucra también al ligando libre y por tanto los espectros sólo puede verse el valor promedio de las señales correspondientes. No obstante, las diferencias entre las diferentes posiciones de las señales en el ligando libre y los complejos son lo suficientemente importantes como para asegurar que al menos una proporción significativa del ligando permanece coordinada al metal en el equilibrio observado. Las señales C2-H y C6-H muestran cambios similares con respecto al ligando libre, lo que sugiere que ambos anillos del heterociclo están implicados de manera similar en la coordinación al metal y que el puente N3-N4 es probablemente el principal modo de coordinación también en disolución.

Finalmente, para estudiar la estabilidad de ambos compuestos en disolución en relación al tiempo necesario para los ensayos biológicos previstos, se realizaron medidas a las 24 y 72 horas de preparar la disolución, no observándose cambios apreciables en ninguno de los espectros registrados. Esto indica que el equilibrio se alcanza de manera prácticamente inmediata y permanece inalterado durante este periodo de tiempo.

3.5. Propiedades luminiscentes

Debido a su extendida aromaticidad y la presencia de anillos poliheterosustituidos, los heterociclos triazolopirimidínicos son excelentes candidatos para poseer propiedades fotoluminiscentes¹², especialmente cuando se encuentran coordinados a iones metálicos. De hecho, como se ha mencionado en el Capítulo 1, los derivados triazolopirimidínicos 7-atp y HntpO han mostrado interesantes propiedades intrínsecas fluorescentes que han aumentado al

coordinarse a zinc o cadmio¹³⁻¹⁵. Sin embargo, no hay estudios previos publicados sobre la emisión luminiscente del dmtp ni ninguno de sus complejos metálicos.

El espectro de absorción ultravioleta del dmtp presenta un máximo a 265 nm, habiéndose registrado el espectro de emisión fluorescente (**Figura 3.8**) del derivado en cuestión excitando la muestra con luz ultravioleta de dicha longitud de onda. El espectro de emisión muestra tres máximos: el más intenso se encuentra centrado a 350 nm, un segundo con intensidad media aparece a 485 nm y un tercero, que apenas se observa, está centrado a 420 nm.

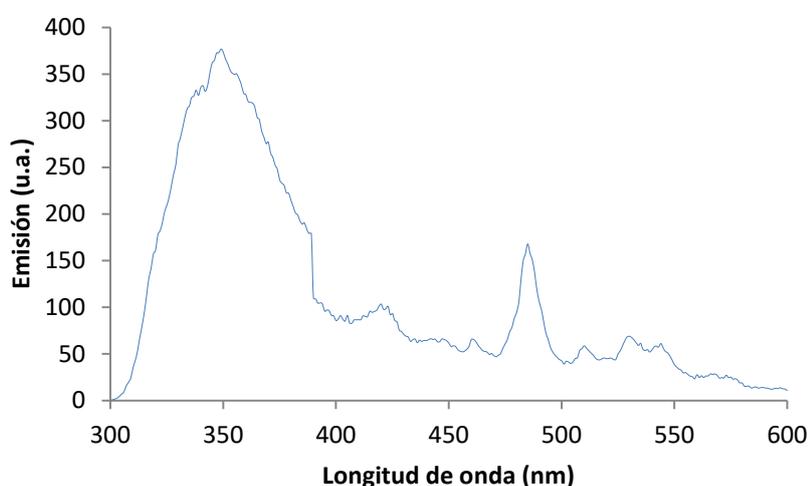


Figura 3.8. Espectro de emisión fluorescente del dmtp excitado con radiación de 265 nm.

Cuando muestras sólidas de los compuestos aislados se irradian con luz ultravioleta a temperatura ambiente, muestran una emisión fluorescente azul celeste. Cuando se excitan con luz de 265 nm, ambos compuestos muestran un espectro de emisión muy similar (**Figura 3.9**) con tres bandas centradas a 365, 420 y 486 nm, respectivamente; siendo estas longitudes de onda de emisión muy semejantes a las mostradas por el ligando libre, pero con importantes cambios en la intensidad relativa de las mismas, haciéndose las dos bandas de la región visible del espectro mucho más intensas.

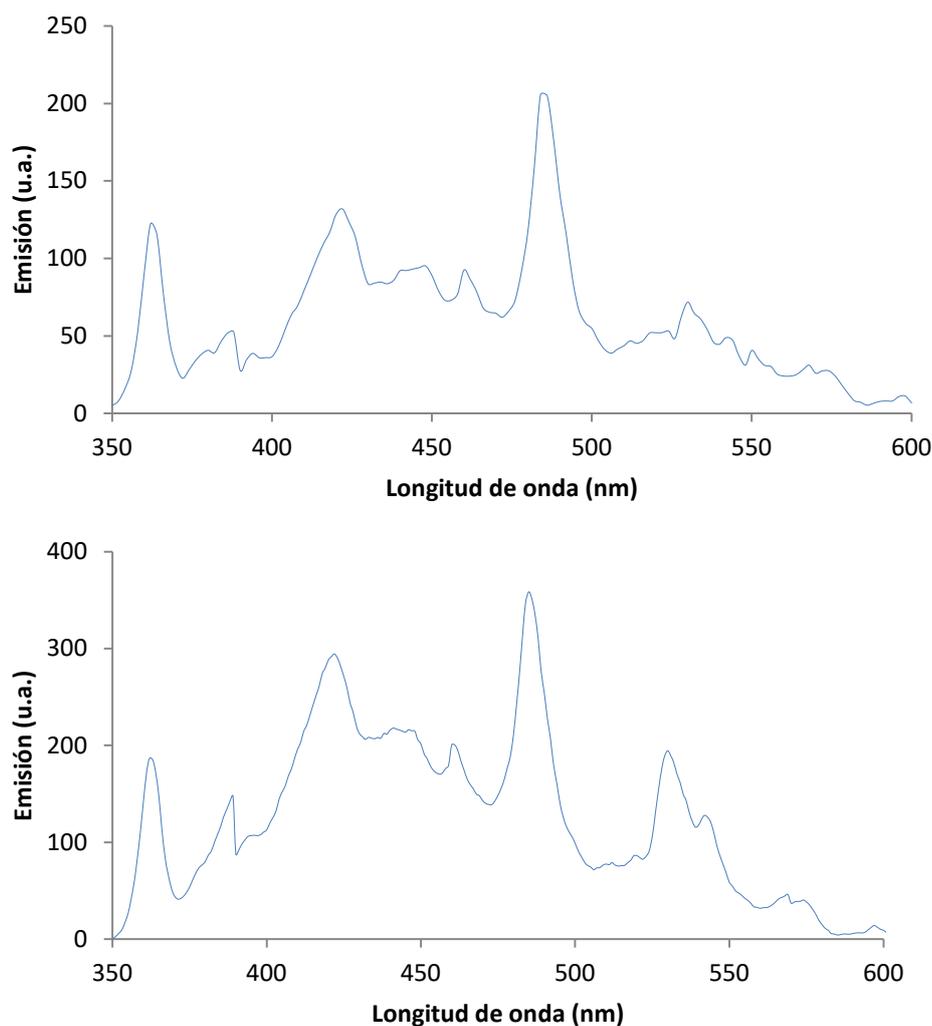


Figura 3.9. Espectros de emisión de los compuestos AgBF4-dmtp (arriba) y AgClO4-dmtp (abajo) excitados a 265 nm.

El análisis de las dos bandas mencionadas situadas en el rango visible del espectro concluyó que la longitud de onda de excitación característica era la misma para ambas bandas, pero no para ambos compuestos, siendo los valores de dicha longitud de onda de 236 y 254 nm, para el compuesto AgBF4-dmtp y el AgClO4-dmtp, respectivamente. Los espectros de emisión de los compuestos excitados con estas longitudes de onda (**Figura 3.10**) muestran un mayor aumento en la intensidad de las bandas en la región del visible, especialmente notable en la banda centrada a 486 nm mientras que la banda centrada a 365 nm prácticamente desaparece.

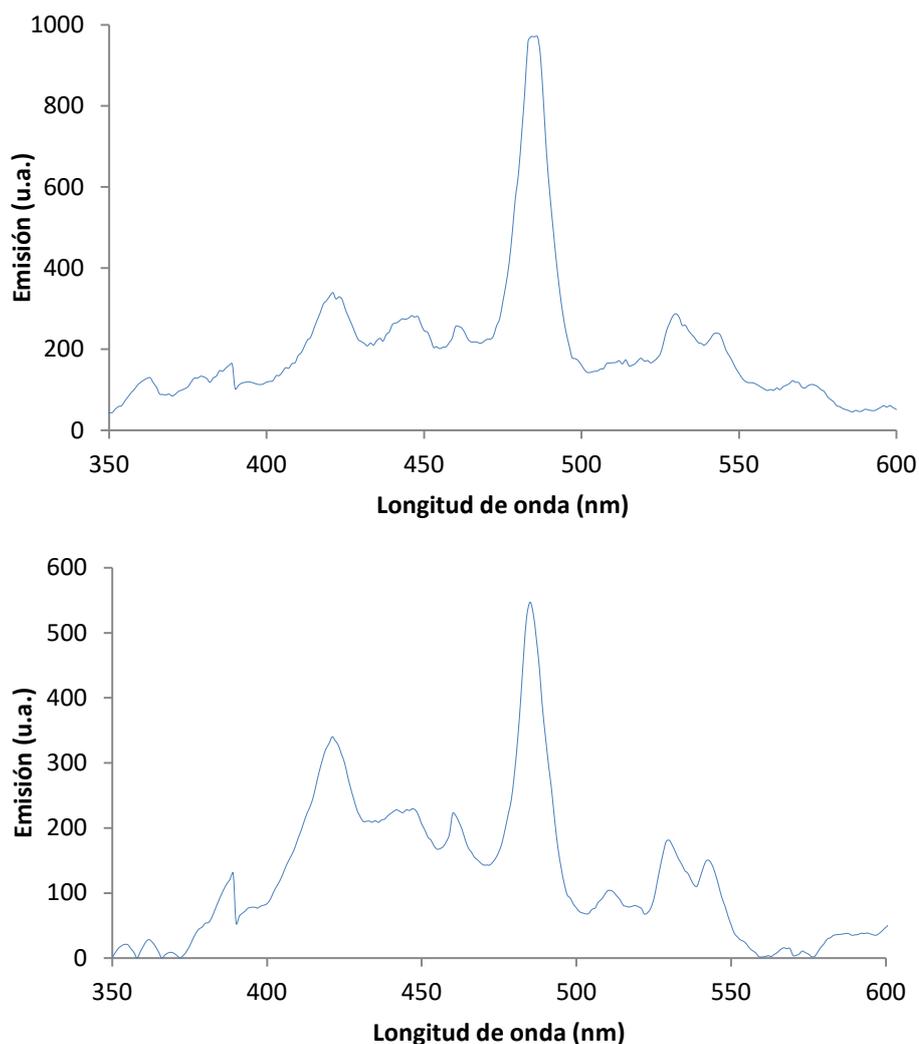


Figura 3.10. Espectros de emisión de los compuestos AgBF₄-dmtp (arriba) y compuestos AgClO₄-dmtp (abajo) excitados a 236 y 254 nm, respectivamente.

Los resultados obtenidos muestran como la coordinación a la plata es capaz de modular la emisión fluorescente del dmtp, haciendo que el pico principal, sito en la región ultravioleta, prácticamente desaparezca, mientras que los picos secundarios, ubicados en la zona visible, se vuelven mucho más intensos. Esto se traduce, desde un punto de vista práctico, en un desplazamiento de la emisión desde el rango del ultravioleta al visible.

Referencias

1. Dibrov, P.; Dzioba, J.; Gosink, K. K.; Häse, C. C. Chemiosmotic Mechanism of Antimicrobial Activity of Ag⁺ in *Vibrio Cholerae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, 46 (8), 2668–2670. <https://doi.org/10.1128/AAC.46.8.2668-2670.2002>.
2. Chernousova, S.; Epple, M. Silver as Antibacterial Agent: Ion, Nanoparticle, and Metal. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52 (6), 1636–1653. <https://doi.org/10.1002/anie.201205923>.
3. Gordienko, M. G.; Palchikova, V. V.; Kalenov, S. V.; Belov, A. A.; Lyasnikova, V. N.; Poberezhniy, D. Y.; Chibisova, A. V.; Sorokin, V. V.; Skladnev, D. A. Antimicrobial Activity of Silver Salt and Silver Nanoparticles in Different Forms against Microorganisms of Different Taxonomic Groups. *J. Hazard. Mater.* **2019**, 378, 120754. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.120754>.
4. Rodríguez Navarro, J. A. Estudio estructural y actividad biológica de complejos ternarios mono y dinucleares de la 7-hidroxi-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, Universidad de Granada, Granada, 1996.
5. Navarro, J. A. R.; Romero, M. A.; Salas, J. M.; Faure, R.; Solans, X. Polymeric Silver(I) Complexes of the Multinucleating Ligand 4,7-Dihydro-5-Methyl-7-Oxo[1,2,4]Triazolo[1,5-a]Pyrimidine. Analogous Hydrogen-Bonded Structures in the Crystal and Vapour Phases Of the Ligand. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1997**, No. 13, 2321–2326. <https://doi.org/10.1039/A700888K>.
6. Romero, M. A.; Salas, J. M.; Quirós, M.; Sánchez, M. P.; Molina, J.; El Bahraoui, J.; Faure, R. Structural and Ab Initio Studies of Ag–Ag Bonding in the Silver(I) Dimer Bis- μ -(5,7-Dimethyl[1,2,4]Triazolo[1,5-a]Pyrimidine)Dinitrato Disilver(I). *J. Mol. Struct.* **1995**, 354 (3), 189–195. [https://doi.org/10.1016/0022-2860\(95\)08891-X](https://doi.org/10.1016/0022-2860(95)08891-X).
7. Salas, J. M.; Romero, M. A.; Rahmani, A.; Quirós, M. Dimeric Complexes Generated by the Reaction of 5, 7-Dimethyl (1, 2, 4) Triazolo (1, 5-a)

- Pyrimidine and Silver Sulphate: X-Ray Evidence of the Coexistence of Two Different Dimers in the Same Crystal. *An. Quím.* **1996**, *92*, 249–254.
8. Caballero, A. B.; Maclaren, J. K.; Rodríguez-Diéguez, A.; Vidal, I.; Dobado, J. A.; Salas, J. M.; Janiak, C. Dinuclear Silver(I) Complexes for the Design of Metal–Ligand Networks Based on Triazolopyrimidines. *Dalton Trans.* **2011**, *40* (44), 11845–11855. <https://doi.org/10.1039/C1DT10603A>.
 9. Bavelaar, K.; Khalil, R.; Mutikainen, I.; Turpeinen, U.; Marquès-Gallego, P.; Kraaijkamp, M.; van Albada, G. A.; Haasnoot, J. G.; Reedijk, J. A Dinuclear Silver Compound with 5,6,7-Trimethyl-[1,2,4]Triazolo[1,5-a]Pyrimidine with a Short Ag–Ag Bond. Synthesis, Characterization, Single-Crystal Structure Analysis and Cytostatic Activity. *Inorganica Chim. Acta* **2011**, *366* (1), 81–84. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2010.10.014>.
 10. Haj, M. A.; Quirós, M.; Salas, J. M.; Faure, R. Silver Complexes with Triazolopyrimidine Ligands Containing an Exocyclic Oxygen Atom: X-Ray Evidence for an Unusual Tautomeric Form. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, No. 11, 1798–1801. <https://doi.org/10.1039/B100869M>.
 11. Navarro, J. A. R.; Salas, J. M.; Romero, M. A.; Faure, R. Influence of Anions and Crystallisation Conditions on the Solid-State Structure of Some Binuclear Silver(I) Complexes Supported by Triazolopyrimidine Bridges. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, No. 6, 901–904. <https://doi.org/10.1039/A707789K>.
 12. Caballero, A. B.; Rodríguez-Diéguez, A.; Barea, E.; Quirós, M.; Salas, J. M. Influence of Pseudohalide Ligands on the Structural Versatility and Properties of Novel Ternary Metal Complexes with 1,2,4-Triazolo[1,5-a]Pyrimidine. *CrystEngComm* **2010**, *12* (10), 3038–3045. <https://doi.org/10.1039/C003285A>.
 13. Caballero, A. B.; Rodríguez-Diéguez, A.; Quirós, M.; Lezama, L.; Salas, J. M. New Copper(II), Nickel(II) and Zinc(II) Complexes with 1,2,4-Triazolo[1,5-a]Pyrimidines and the Chelating Ligand 1,3-Propanediamine: An Unexpected Coordination Behavior for the 7-Amine-Derivative. *Inorganica Chim. Acta* **2011**, *378* (1), 194–201. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2011.08.060>.

14. Caballero, A. B.; Rodríguez-Diéguez, A.; Lezama, L.; Salas, J. M. Toward a New Type of Multifunctional Metal–Organic Systems Based on Nucleobase Analogues: First Results Derived From The Use of Aliphatic α,ω -Dicarboxylates. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12* (7), 3583–3593. <https://doi.org/10.1021/cg300415e>.
15. Lü, L.; Mu, B.; Li, N.; Huang, R. Synthesis, Structures and Properties of Three New Compounds Based on Multidentate Ligand Containing Triazole and Pyrimidine. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2015**, *31* (5), 712–718. <https://doi.org/10.1007/s40242-015-5051-0>.

CAPÍTULO 4

COMPLEJOS DE IONES LANTÁNIDOS TRIVALENTES CON 5,7-DIMETIL-1,2,4-TRIAZOLO[1,5- A]PIRIMIDINA

4. Complejos de iones lantánidos trivalentes con 5,7-dimetil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina

4.1. Química de la coordinación de los iones lantánidos con 1,2,4-triazolopirimidinas

Los elementos de la serie de los lantánidos tradicionalmente se han empleado menos en Química de la Coordinación que los elementos del bloque d, aunque en los últimos años se ha producido un importante avance en este campo, sintetizándose un considerable número de nuevos complejos metálicos con dichos elementos. Estos compuestos han demostrado tener interesantes propiedades fisicoquímicas y biológicas, debido a la particular naturaleza química de estos iones metálicos, derivada de sus electrones f. Esto ha provocado que este tipo de compuestos tengan interesantes aplicaciones biomédicas, principalmente como sondas luminiscentes para diagnóstico¹. Asimismo, han mostrado su capacidad para remplazar ciertos iones metálicos relevantes a nivel biológico como calcio (II) o zinc (II)¹, lo que ha propiciado la investigación de su empleo a nivel terapéutico en hiperfosfatemia o tratamiento del cáncer²⁻⁷.

A tenor de dichos resultados, nuestro grupo de investigación sintetizó en la década pasada una serie de complejos de iones lantánidos con la 4,7-dihidro-5-metil-7-oxo-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (HmtpO), que se eligió dada la gran afinidad de los lantánidos por donores duros como el oxígeno, por la presencia del grupo oxigenado exocíclico⁸. Los complejos obtenidos mostraron notables propiedades antiparasitarias, así como una interesante emisión luminiscente en estado sólido.

Basándonos en esta premisa, se decidió preparar una nueva familia de compuestos basados en lantánidos trivalentes empleando el derivado 5,7-dimetil-

1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (dntp), debido al amplio conocimiento sobre sus propiedades de coordinación que, unidas a la solubilidad y estabilidad en agua tanto del ligando como de la gran mayoría de sus complejos conocidos, lo convertían en un candidato idóneo para este uso.

Así pues, en este capítulo se describen los procedimientos de síntesis y caracterización estructural de una serie de ocho compuestos de coordinación conteniendo iones lantánidos trivalentes y dntp, así como un análisis de sus propiedades fotoluminiscente.

4.2. Síntesis de los compuestos

- **Síntesis de los compuestos Ln-dntp (Ln = La, Nd, Eu, Gd, Tb, Dy, Er e Yb).** Se preparó una disolución de 2 mmol (0.296 g) de dntp en 15 mL de agua desionizada. Cuando el ligando estuvo totalmente disuelto se añadieron 10 mL de una disolución acuosa de 1 mmol del nitrato del lantánido (III) correspondiente ($\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$, 0.435 g; $\text{Nd}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$, 0.435 g; $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$, 0.428 g; $\text{Tb}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$, 0.435 g; $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$, 0.451 g; $\text{Dy}(\text{NO}_3)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 0,349 g; $\text{Er}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$, 0.443 g; $\text{Yb}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$, 0.449 g). La disolución resultante se dejó abierta al aire y a temperatura ambiente para una evaporación lenta del disolvente. Tras un periodo de entre 14 y 20 días aparecieron cristales prismáticos de color marrón claro, siendo los compuestos de lantano y disprosio aptos para estudios de difracción de rayos X en monocristal. Los rendimientos obtenidos en relación a la cantidad sal metálica empleada oscila entre el 72 y el 83%.

Los resultados del análisis elemental de los ocho compuestos sintetizados se recogen en la **Tabla 4.1** y a partir de los mismos se pudo calcular la fórmula propuesta para cada uno de ellos:

Tabla 4.1. Resultados del análisis elemental de los compuestos sintetizados.

Compuesto	Fórmula empírica	C H N		
		calculado / experimental (%)		
La-dmtp	C ₆₃ H ₉₀ N ₄₂ O ₂₇ La ₂	35.27 / 34.99	4.23 / 4.18	27.42 / 27.51
Nd-dmtp	C ₆₃ H ₉₀ N ₄₂ O ₂₇ Nd ₂	35.09 / 35.22	4.21 / 4.23	27.51 / 27.11
Eu-dmtp	C ₂₁ H ₃₀ N ₁₅ O ₁₂ Eu	30.15 / 30.82	3.61 / 3.28	25.12 / 25.30
Gd-dmtp	C ₂₁ H ₃₀ N ₁₅ O ₁₂ Gd	29.96 / 29.89	3.59 / 3.46	24.96 / 24.82
Tb-dmtp	C ₂₁ H ₃₀ N ₁₅ O ₁₂ Tb	29.90 / 30.28	3.59 / 3.63	24.91 / 25.14
Dy-dmtp	C ₂₁ H ₃₀ N ₁₅ O ₁₂ Dy	29.78 / 30.13	3.57 / 3.74	24.80 / 24.66
Er-dmtp	C ₂₁ H ₃₀ N ₁₅ O ₁₂ Er	29.61 / 29.49	3.55 / 3.53	24.67 / 25.03
Yb-dmtp	C ₂₁ H ₃₀ N ₁₅ O ₁₂ Yb	29.41 / 29.54	3.53 / 3.75	24.50 / 24.39

4.3. Difracción de rayos X en monocristal

4.3.1. Estructura cristalina de [La(H₂O)₉][La(NO₃)₆] · 9 dmtp (La-dmtp)

El compuesto La-dmtp cristaliza en el grupo espacial $P6_3/m$ del sistema hexagonal. Los detalles relativos a la determinación y el refinado de la misma pueden verse en la **Tabla 4.2**. Asimismo, en la Tabla A4 del Anexo A se encuentran recogidos las distancias y ángulos de enlace más relevantes para este complejo.

Compuesto	La-dmtp	Dy-dmtp
Fórmula química	C ₆₃ H ₉₀ N ₄₂ O ₂₇ La ₂	C ₂₁ H ₃₀ N ₁₅ O ₁₂ Dy
CCDC	1918971	1918970
COD	3000255	3000254
M (g/mol)	2145.58	847.10
T (K)	298(2)	100(2)
Sistema cristalográfico	Hexagonal	Monoclínico
Grupo espacial	$P6_3/m$	$C2/c$
a (Å)	16.4089(12)	28.5403(18)
b (Å)	16.4089(12)	16.3831(12)
c (Å)	19.4155(14)	28.2358(19)
α (°)	90	90
β (°)	90	101.817(3)
γ (°)	120	90
V (Å ³)	4527.3(7)	12922.7(15)
Z	2	16
ρ (g/cm ³)	1.574	1.742
μ (mm ⁻¹)	1.028	2.395
GOF ^a	1.095	1.009
R _{int}	0.0747	0.0582

$$[a] S = [\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / (N_{obs} - N_{param})]^{1/2}$$

Dos átomos de lantano cristalográficamente independientes están presentes en la estructura cristalina del compuesto; uno de ellos (La1) se encuentra en posiciones b de Wyckoff del grupo espacial mencionado, lo que implica una

simetría local S_6 , mientras que el otro (La2) se encuentra en las posiciones d de Wyckoff, presentando por tanto una simetría local C_{3h} .

Seis iones nitrato se encuentran coordinados de manera bidentada al átomo de lantano La1, formando anillos quelato de cuatro miembros y generando un complejo aniónico $[\text{La}(\text{NO}_3)_6]^{3-}$, con un índice de coordinación de doce. Por su parte, el átomo de lantano La2 está coordinado a nueve moléculas de agua, que definen una entidad catiónica $[\text{La}(\text{H}_2\text{O})_9]^{3+}$, con un índice de coordinación de nueve. Las distancias La-O están en los rangos de 2.5322(14)-2.5649(19) Å para las moléculas de agua y entre 2.6244(15)-2.6624(16) Å para los iones nitrato.

La geometría en torno al átomo de lantano en el complejo catiónico está cercana a un prisma trigonal triapicado perfecto, mientras que en el caso del complejo aniónico la geometría alrededor del centro metálico puede verse como un icosaedro bastante distorsionado o, alternativamente, como un octaedro prácticamente perfecto en el que cada vértice está ocupado por el punto medio de los dos átomos de oxígeno coordinados de un ion nitrato.

Las moléculas de 5,7-dimetil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (dmtp) no están coordinadas a los iones metálicos, sino que interaccionan con las moléculas de agua de los complejos catiónicos a través de enlaces de hidrógeno para formar una segunda esfera de coordinación bien definida, que puede verse en la **Figura 4.1**.

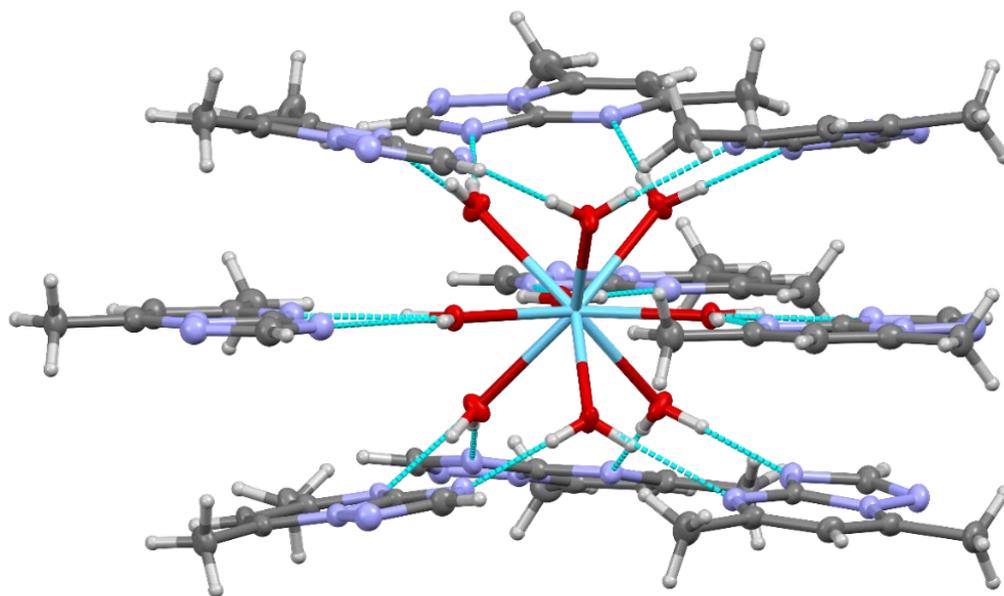


Figura 4.1. Vista de la primera y segunda esferas de coordinación del átomo de lantano en las especies catiónicas de la estructura cristalina del compuesto La-dntp. La carga de este catión está neutralizada por los aniones $[\text{La}(\text{NO}_3)_6]^{3-}$, no mostrados en la figura.

Nueve moléculas de dntp interaccionan con cada complejo $[\text{La}(\text{H}_2\text{O})_9]^{3+}$, encontrándose tres de ellas contenidas en el plano cristalográfico de simetría, cada una interaccionando con una única molécula de agua de dicho plano, actuando como aceptores de los enlaces de los átomos de nitrógeno N3 y N4. Las otras seis moléculas restantes interaccionan con las moléculas de agua ubicadas en los vértices del prisma trigonal, pero con los átomos N3 y N4 actuando como aceptores de enlaces de hidrógeno de una molécula de agua distinta cada uno. Las entidades $[\text{La}(\text{H}_2\text{O})_9]^{3+} \cdot 9 \text{ dntp}$ se encuentran relativamente aisladas del resto de la estructura, interactuando con las especies vecinas a través de fuerzas de Van der Waals, pero no mediante otros enlaces de hidrógeno.

Las distancias $\text{O}-\text{H} \cdots \text{N}$ se encuentran en el rango de 2.794(2) a 2.957(3) Å. Una información más detallada de los datos de los enlaces de hidrógeno del compuesto puede verse en la **Tabla 4.3**.

Tabla 4.3. Datos de enlaces de hidrógeno del compuesto La-dmtp.

D-H···A	d(H···A)	d(D···A)	<(DHA)
O1W-H11W···N3B	2.36(3)	2.957(3)	127(3)
O1W-H12W···N4B	2.006(14)	2.840(3)	163(3)
O2W-H21W···N3A#1	1.947(10)	2.794(2)	175(3)
O2W-H22W···N4A#2	2.026(11)	2.875(2)	173(3)

Transformaciones de simetría empleadas para generar átomos equivalentes: #1 $-x+1, -y+1, z-1/2$; #2 $x-y+1, x, z-1/2$

4.3.2. Estructura cristalina de $[\text{Dy}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{NO}_3)_3] \cdot 3 \text{ dmtp}$ (Dy-dmtp)

El compuesto Dy-dmtp cristaliza en el grupo espacial $C2/c$ del sistema monoclinico. Los detalles relativos a la determinación y el refinado de la misma pueden verse en la **Tabla 4.2**. Asimismo, en la Tabla A3 del Anexo A se encuentran recogidos las distancias y ángulos de enlace más relevantes para este complejo.

Dos átomos metálicos cristalográficamente diferentes se encuentran presentes en la estructura cristalina del compuesto; sin embargo, estos dos átomos de disprosio presentan entornos virtualmente idénticos en la primera y segunda esferas de coordinación, por lo que ambos átomos pueden considerarse como idénticos desde un punto de vista químico.

Cada átomo de disprosio se encuentra coordinado a tres moléculas de agua y a tres iones nitrato, definiendo el complejo $[\text{Dy}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{NO}_3)_3]$, eléctricamente neutro. Los iones nitrato se encuentran coordinados de manera bidentada formando anillos quelato de cuatro miembros, teniendo el átomo metálico un índice de coordinación nueve. Las distancias Dy-O son de entre 2.320(2) y 2.345(3) Å para las moléculas de agua y del rango de 2.434(2) a 2.458(2) Å para los iones nitrato.

La geometría en torno a los átomos de disprosio puede considerarse como un octaedro distorsionado con los ligandos en posiciones *fac*, con tres de los vértices ocupados por moléculas de agua y los otros tres por el punto medio de los dos átomos de oxígeno coordinados de cada ion nitrato. Una medida de la

distorsión de dicho octaedro puede extraerse de los ángulos O_w-Dy-O_w (siendo O_w los oxígenos de las moléculas de agua), cuyos valores oscilan entre $80.44(9)^\circ$ y $81.97(9)^\circ$.

Como en el compuesto anterior, Las moléculas de 5,7-dimetil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (dntp) no están coordinadas a los iones metálicos, sino que interaccionan fuertemente con las moléculas de agua a través de enlaces de hidrógeno, generando una segunda esfera de coordinación bien definida. En este caso, sólo tres moléculas de dntp están asociadas con cada complejo $[Dy(H_2O)_3(NO_3)_3]$, formando entidades $[Dy(H_2O)_3(NO_3)_3] \cdot 3 \text{ dntp}$ con simetría local C_3 , que pueden verse en la **Figura 4.2**.

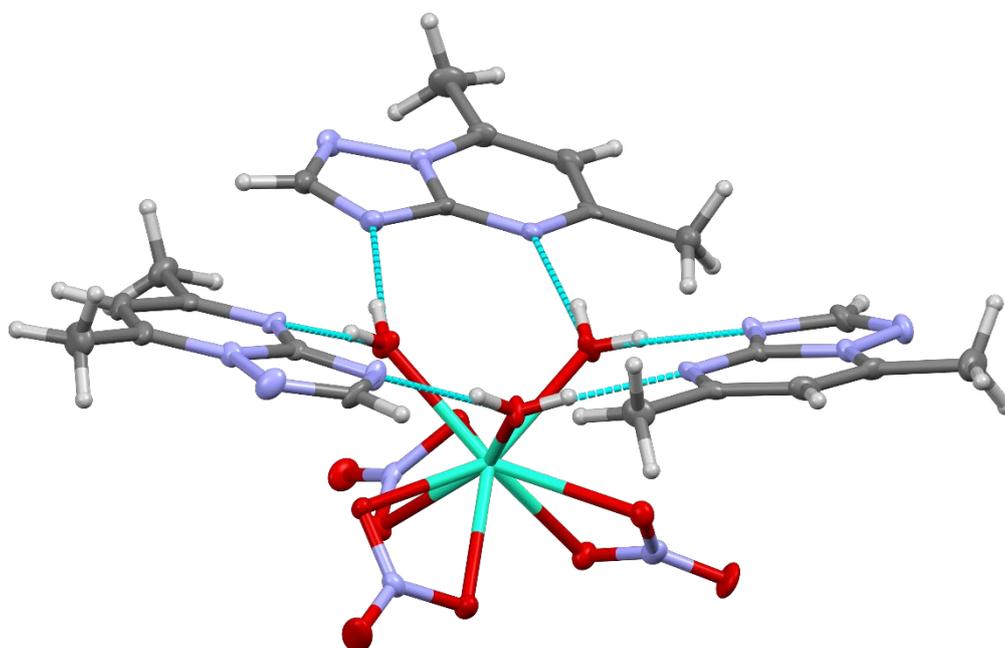


Figura 4.2. Vista de la primera y segunda esfera de coordinación del átomo de disprosio en la estructura cristalina del compuesto Dy-dntp.

En las entidades previamente descritas, cada molécula de agua actúa como donador en enlaces de hidrógeno hacia los átomos de nitrógeno en las posiciones 3 y 4 de la molécula de dntp, de la misma manera que las moléculas de agua en los vértices del prisma trigonal en el complejo catiónico del compuesto La-dntp.

Las distancias O-H···N se encuentran entre 2.700(4) y 2.850(4) Å. Una información más detallada de los datos de los enlaces de hidrógeno del compuesto puede verse en la **Tabla 4.4**.

Tabla 4.4. Datos de enlaces de hidrógeno del compuesto Dy-dmtp.

D-H···A	d(H···A)	d(D···A)	<(DHA)
O1W-H1WA...N4B	1.938(15)	2.754(4)	165(4)
O1W-H1WB...N3A	1.912(13)	2.741(4)	170(4)
O2W-H2WA...N4C	1.961(12)	2.788(3)	169(4)
O2W-H2WB...N3B	1.967(11)	2.799(4)	177(4)
O3W-H3WA...N3C	1.876(13)	2.700(4)	170(4)
O3W-H3WB...N4A	2.026(13)	2.850(4)	170(4)
O4W-H4WA...N3D	1.971(12)	2.796(4)	172(4)
O4W-H4WB...N4E	1.959(14)	2.778(4)	166(4)
O5W-H5WA...N4F	1.951(12)	2.782(4)	172(4)
O5W-H5WB...N3E	1.928(12)	2.766(4)	173(4)
O6W-H6WA...N3F	1.984(12)	2.812(4)	173(4)
O6W-H6WB...N4D	1.915(11)	2.748(4)	176(4)

4.3.3. Difracción de rayos X en polvo

Los difractogramas de rayos X en polvo se recogieron para todos los complejos aislados, con el fin de estudiar una posible isoestructuralidad en la serie, tal y como sucede en la serie sintetizada con la 4,7-dihidro-5-metil-7-oxo-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (HmtpO)⁸, y que estaría en concordancia con la composición química idéntica que presentan los complejos.

Los difractogramas de los complejos de lantano y neodimio (**Figura 4.3**) son prácticamente idénticos, con la única diferencia del aumento esperado en los ángulos de difracción debió al menor radio iónico del neodimio, lo que confirma la hipótesis que ambos compuestos son isoestructurales entre sí.

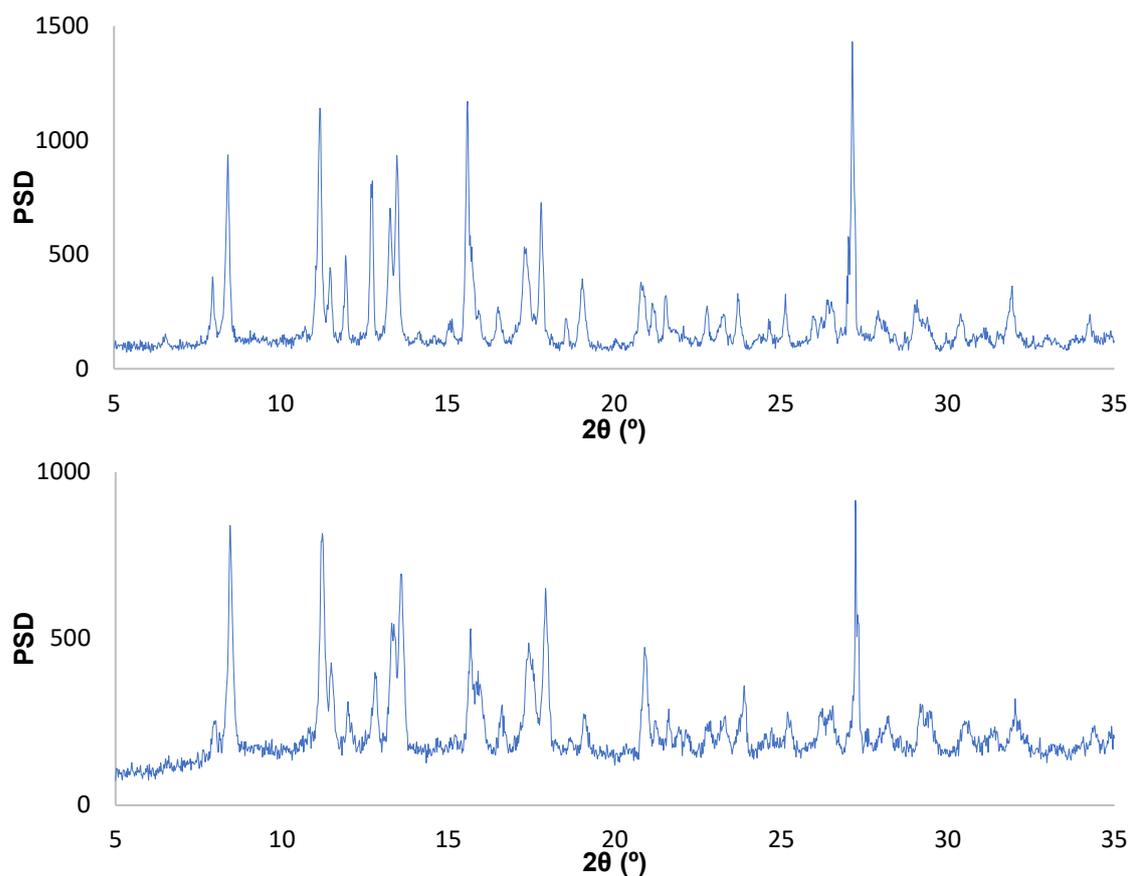


Figura 4.3. Difractogramas de rayos X en polvo de los compuestos La-dmtp (arriba) y Nd-dmtp (abajo).

Algo equivalente sucede con los complejos de europio, gadolinio, terbio, erbio e iterbio, cuyos difractogramas de polvo son equivalentes al del complejo de disprosio, mostrando un pico muy intenso a $2\theta \sim 26^\circ$, generado por la reflexión 008, lo que confirma que la isoestructuralidad de los seis complejos. En la **Figura 4.4** pueden verse, a modo de ejemplo, los difractogramas de los complejos de europio y disprosio, estando recogidos los correspondientes al resto de compuestos en el Anexo A.

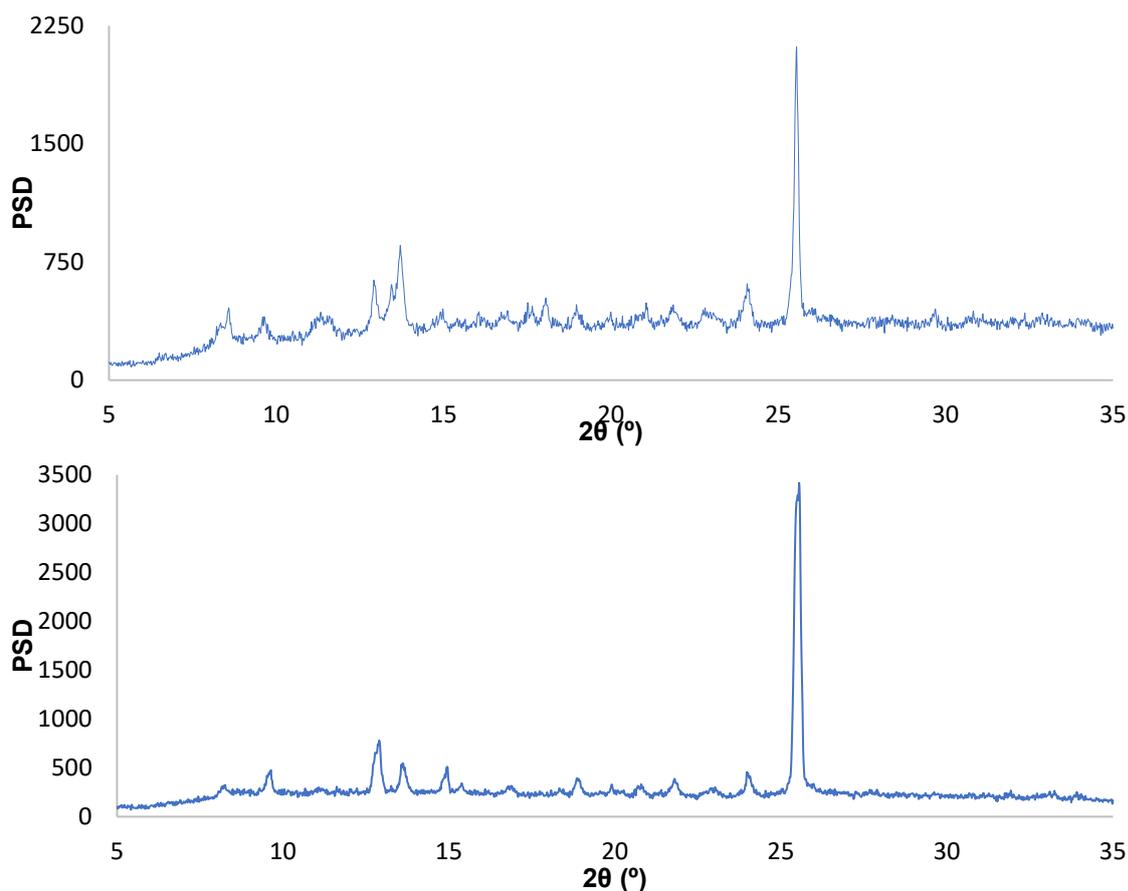


Figura 4.4. Difractogramas de rayos X en polvo de los compuestos Eu-dmtp (arriba) y Dy-dmtp (abajo).

4.4. Caracterización térmica y espectroscópica

En los siguientes apartados se recogen los resultados de la caracterización de los compuestos anteriormente descritos mediante diversas técnicas ópticas y térmicas, además de la discusión de los mismos.

4.4.1. Espectroscopía infrarroja

Como se ha mencionado en el capítulo anterior, los análisis de espectroscopía infrarroja nos aportan información cualitativa sobre la coordinación del ligando y la presencia de iones y moléculas de agua en la estructura.

En el caso del ligando, como ocurría con los complejos de plata descritos en el Capítulo 2, las bandas características de la vibración del esqueleto

triazolopirimidínico (ν_{tp}) y el anillo pirimidínico (ν_{py}) aparecen desplazadas de sus posiciones características (1638 y 1548 cm^{-1} , respectivamente), lo que sugiere que, pese a no estar directamente coordinadas al ion metálico, las moléculas de dmtp sí interaccionan fuertemente con el complejo, a través de los enlaces de hidrógeno con las moléculas de aguas enlazadas al metal.

Por último, en lo relativo a los iones nitrato, los espectros infrarrojos confirman su presencia en la estructura a través de dos intensas bandas que aparecen centradas una cercana a 1280 y otra a 1450 cm^{-1} . La presencia de moléculas de agua en los complejos se demuestra por la amplia banda existente entre 3100 y 3500 cm^{-1} , que se debe a un solapamiento de las dos bandas de vibración $\nu(\text{O-H})$ de las moléculas, si bien en los complejos de lantano y neodimio es posible distinguir ambas bandas.

Un resumen de las bandas más representativas de los compuestos aislados se recoge en la **Tabla 4.5**, mientras que los espectros pueden consultarse en la sección A4 del Anexo A.

Tabla 4.5. Datos de espectroscopía infrarroja de los compuestos sintetizados.

Compuesto	ν_{tp} (cm^{-1})	ν_{py} (cm^{-1})	$\nu_{\text{NO}_3^-}$ (cm^{-1})	$\nu_{\text{H}_2\text{O}}$ (cm^{-1})
La-dmtp	1628	1552	1288, 1440	3186, 3315
Nd-dmtp	1628	1554	1296, 1448	3180, 3400
Eu-dmtp	1628	1550	1280, 1462	3159
Gd-dmtp	1628	152	1282, 1464	3115
Tb-dmtp	1628	1552	1284, 1466	3115
Dy-dmtp	1631	1554	1288, 1471	3107
Er-dmtp	1628	1550	1288, 1466	3115
Yb-dmtp	1628	1552	1288, 1466	3163

4.4.2. Análisis térmico

La descomposición térmica de los complejos tiene lugar según un esquema común a todos ellos: en primer lugar, se produce la deshidratación del complejo, en un intervalo que abarca desde los 90°C a los 180°C. Tras esto, el compuesto experimenta la descomposición pirolítica de los iones nitrato, que se produce aproximadamente a 180°C, lo que genera un intenso efecto exotérmico visible en

los diagramas de calorimetría diferencia del barrido. Solapando con este proceso comienza la pirólisis de la fracción orgánica, que finaliza en torno a 700°C, quedando finalmente en el crisol un residuo mineral de fórmula general Ln_2O_3 , siendo Ln el lantánido correspondiente, si bien en el caso de los compuestos de lantano, neodimio e iterbio el residuo hallado es superior al teóricamente calculado, lo cual puede deberse a una combustión parcial del residuo orgánico.

A modo de ejemplo, puesto que el proceso de descomposición es análogo en todos los casos, se describen a continuación los resultados obtenidos para el complejo Yb-dmtp, cuyos termograma y diagrama de DSC pueden verse en la **Figura 4.5**. En ella puede apreciarse que la descomposición térmica comienza con tres deshidrataciones sucesivas que abarcan desde los 45°C a los 167°C, y cuyos valores experimentales son de una pérdida del 2.17%, 2.21% y 2.38%, que se ajustan bastante bien al valor teórico de la pérdida de una molécula de agua cada vez (2.1%). Tras esto sigue una bajada brusca de masa que coincide con un fuerte pico exotérmico en el diagrama de DSC, centrado a 187°C, y que se relaciona con la descomposición pirolítica de los nitratos, a la que sigue el proceso de pirólisis de la parte orgánica del compuesto, que finaliza a 758°C, aproximadamente, quedando en el crisol un residuo inorgánico con un valor experimental del 25.12% que coincide de manera bastante aproximada con el 22.98% teórico esperado para Yb_2O_3 , cómo se ha mencionado anteriormente. Los termogramas y diagramas de DSC del resto de compuestos son análogos al comentado y pueden encontrarse en la sección A5 del Anexo A.

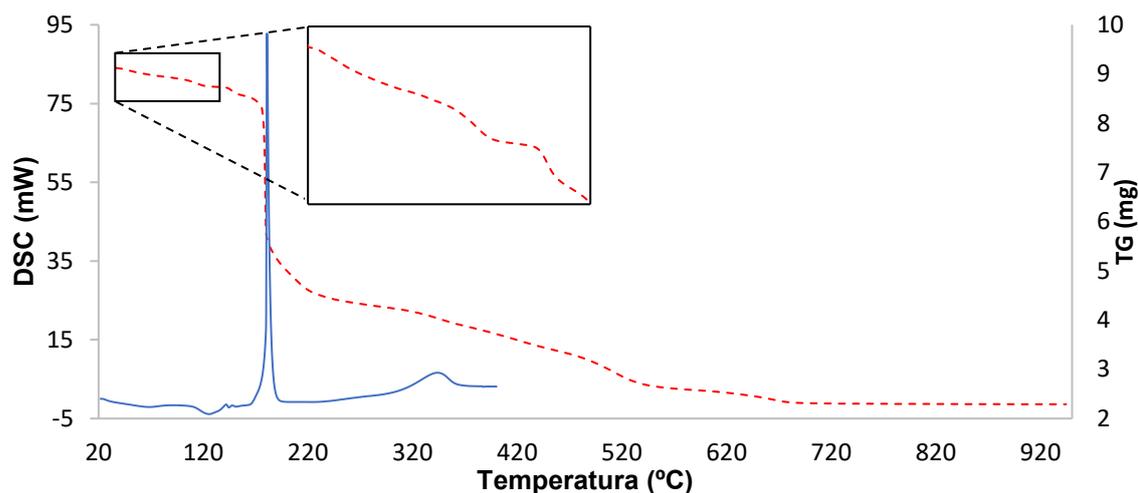


Figura 4.5. Curvas de TG (roja discontinua) y DSC (azul) del compuesto Yb-dmtp.

4.5. Propiedades luminiscentes

Los materiales que contienen elementos lantánidos y presentan luminiscencia son herramientas muy útiles en áreas que se encuentran en continuo desarrollo como iluminación en estado sólido⁹⁻¹¹ o biomedicina¹², fundamentalmente como consecuencia de sus emisiones bien definidas en el rango del visible y el infrarrojo cercano (NIR)^{13,14}. Sin embargo, las bandas de absorción intraiónicas de estos elementos (correspondientes a transiciones f-f) suele ser muy estrechas y débiles, por lo que la emisión centrada en los mismos es también débil. Una estrategia bien conocida para generar emisiones más intensas consiste en un proceso de transferencia electrónica desde un estado triplete excitado centrado en el ligando (³LC) al niveles electrónicos excitados internos del lantánido, denominado *efecto antena*¹⁵⁻¹⁷. De esta manera, una vez poblados dichos niveles excitados, el mayor flujo electrónico produce un aumento significativo del brillo (intensidad) de emisión. Dado que la temperatura modifica la energía de los niveles electrónicos de la estructura, por lo que puede asumirse que la intensidad de la luminiscencia es susceptible de cambiar con la temperatura.

Esta transferencia entre las especies constituyentes de un compuesto metal-orgánico puede variar en función de las distintas superposiciones que ocurran entre los niveles electrónicos emisivos-aceptores por un lado y la disipación de energía no radiativa por otro, siendo esta última proporcional a la estructura

vibracional de red¹⁸. Por este motivo, los espectros de emisión de los compuestos Eu-dmtp y Tb-dmtp, debido a que la emisión característica de dichos elementos es en el espectro visible, se han registrado a diferentes temperaturas, realizándose las medidas sobre muestras policristalinas del ligando dmtp y ambos compuestos.

Excitados con luz ultravioleta ($\lambda_{\text{ex}} = 300 \text{ nm}$) y a temperatura ambiente, ambos compuestos muestran una banda ancha principal de emisión cuyo máximo se encuentra aproximadamente a 370 nm con un hombro a 390 nm, debido a la fluorescencia del ligando; además de varias bandas estrechas características de la emisión basada en el ion lantánido trivalente correspondiente, algunas de las cuales están solapadas con la banda principal (**Figura 4.6**). En concreto, el compuesto de europio presenta cuatro picos centrados a 583, 592, 616 y 690 nm, que se han asignado a las transiciones ${}^7F_J \leftarrow {}^5D_0$ (siendo $J = 0, 1, 2$ y 4 , respectivamente); por otra parte, el caso del compuesto de terbio, se observan dos intensas bandas centradas a 489 (${}^7F_6 \leftarrow {}^5D_4$) y 545 nm (${}^7F_5 \leftarrow {}^5D_4$), así como un doblete a 586 nm (${}^7F_4 \leftarrow {}^5D_4$) y un pico de mucha menor intensidad a 621 nm (${}^7F_3 \leftarrow {}^5D_4$).

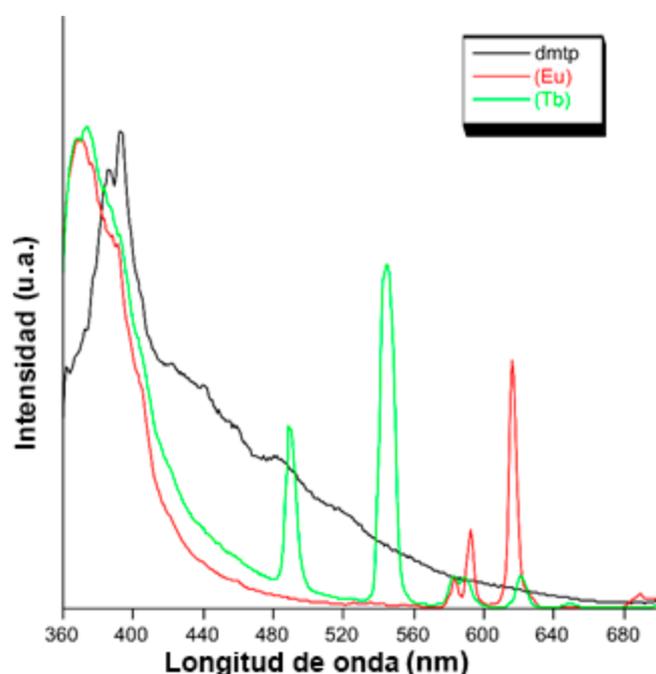


Figura 4.6. Espectro de emisión registrado a temperatura ambiente para el ligando dmtp y los compuestos Eu-dmtp y Tb-dmtp.

En lo tocante a este espectro es necesario mencionar que la longitud de onda de excitación empleada (300 nm) corresponde al máximo de las bandas anchas observadas en los espectros de excitación de ambos compuestos, que pueden verse en la **Figura 4.7**.

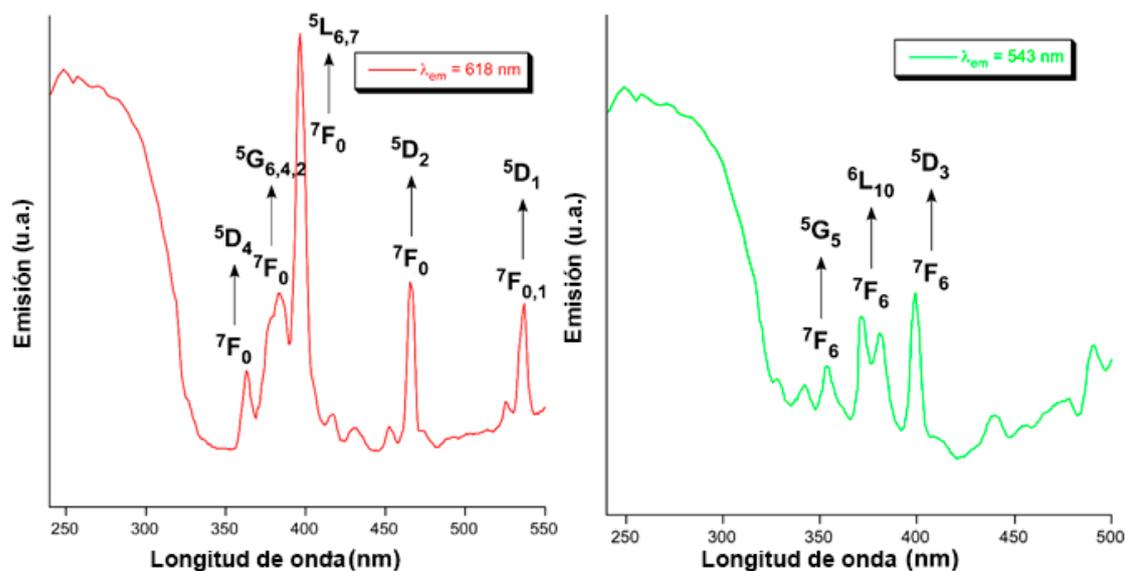


Figura 4.7. Espectros de excitación de los compuestos Eu-dmtp (izquierda) y Tb-dmtp (derecha).

La primera banda ancha que se observa en los espectros de ambos compuestos puede ser atribuida a una transición electrónica intraligando desplazada hipsocrómicamente ($\Delta = 16$ nm), dada su similitud con la que muestra el dmtp libre ($\lambda_{em} = 386$ y 392 nm). A este respecto, el desplazamiento observado en ambos compuestos se debe, probablemente, a las interacciones que ocurren entre el derivado triazolopirimidínico y los complejos de coordinación de los lantánidos, ya que están directamente conectados a través de enlaces de hidrógeno con las moléculas de agua coordinadas¹⁹. A pesar de que se sabe que la sensibilización de la emisión de los lantánidos ocurre con ligandos coordinados, los enlaces lantánido-ligando son principalmente electrostáticos, como resultado de una escasa expansión de los orbitales 4f, lo que significa que este tipo de interacción supramolecular, que implica una distancia entre el ligando y el lantánido relativamente corta, no debería ser excluida²⁰.

Un hecho reseñable es que cuando los compuestos se disuelven a baja concentración, por ejemplo 50 μM , las disoluciones resultantes muestran un espectro de emisión con una banda principal atribuida al dmtp, pero también emisiones características de los lantánidos, aunque más débiles que las observadas en estado sólido (véase **Figura 4.8**). La existencia de estas emisiones relativas al ion lantánido, incluso aunque sean débiles, parece sugerir que cierto grado de interacción metal-ligando sigue presente en disolución, probablemente enlaces de hidrógeno, que generan agrupaciones discretas bien definidas en estado sólido, como se vio en el apartado 4.3. Esto significa que los lantánidos y las moléculas de dmtp no están completamente libres en disolución, lo que explica la baja, pero aún relevante, sensibilización de los lantánidos por los derivados triazolopirimidínicos.

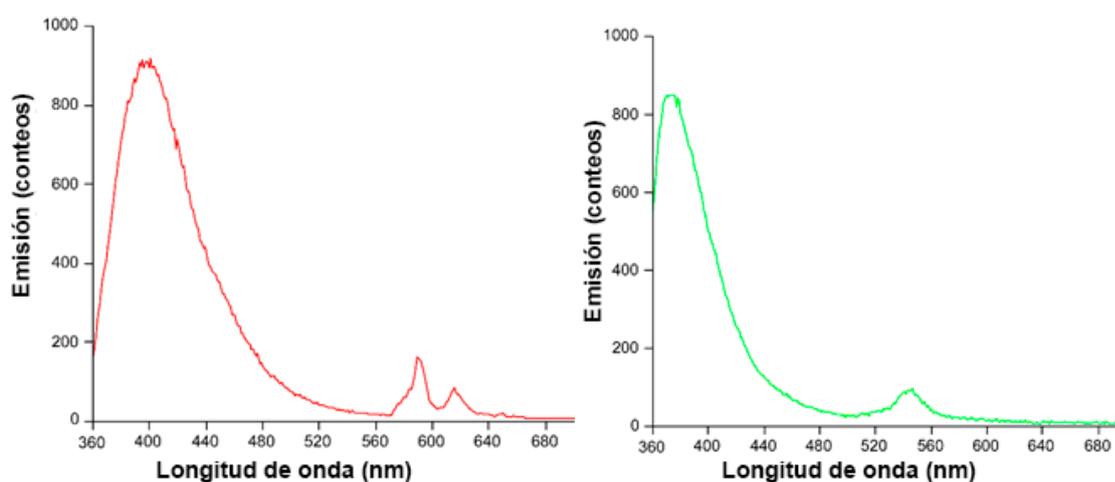


Figura 4.8. Espectros de emisión ($\lambda_{\text{ex}} = 300 \text{ nm}$) de disoluciones acuosas de los compuestos Eu-dmtp (izquierda) y Tb-dmtp (derecha) a una concentración de 50 μM .

Los cálculos de TD-DFT realizados sobre un modelo adecuado del ligando dmtp neutro reproducen de manera adecuada tanto el espectro de emisión como el de excitación y confirman el carácter $\pi\text{-}\pi^*$ de las transiciones electrónicas que generan las bandas principales ($\lambda_{\text{ex}} = 295 \text{ nm}$ y $\lambda_{\text{em}} = 384 \text{ nm}$, véase **Figura 4.9**). A pesar del hecho de que los iones Eu^{3+} y Tb^{3+} no se encuentran coordinados al dmtp, se encuentran claramente beneficiados de un efecto antena significativo como se deduce de la intensa emisión de lantánido trivalente observada cuando se excita el ligando, lo que se corrobora por el hecho de que es la transición ($S_0 \rightarrow {}^1\text{LC}_2$) HOMO

→ LUMO + 1 centrada en el ligando ($\lambda_{\text{ex}} = 295 \text{ nm}$) la que domina los espectros de excitación de los compuestos Eu-dmtp y Tb-dmtp cuando se monitorizan las emisiones centradas en los iones lantánidos (**Figura 4.7**).

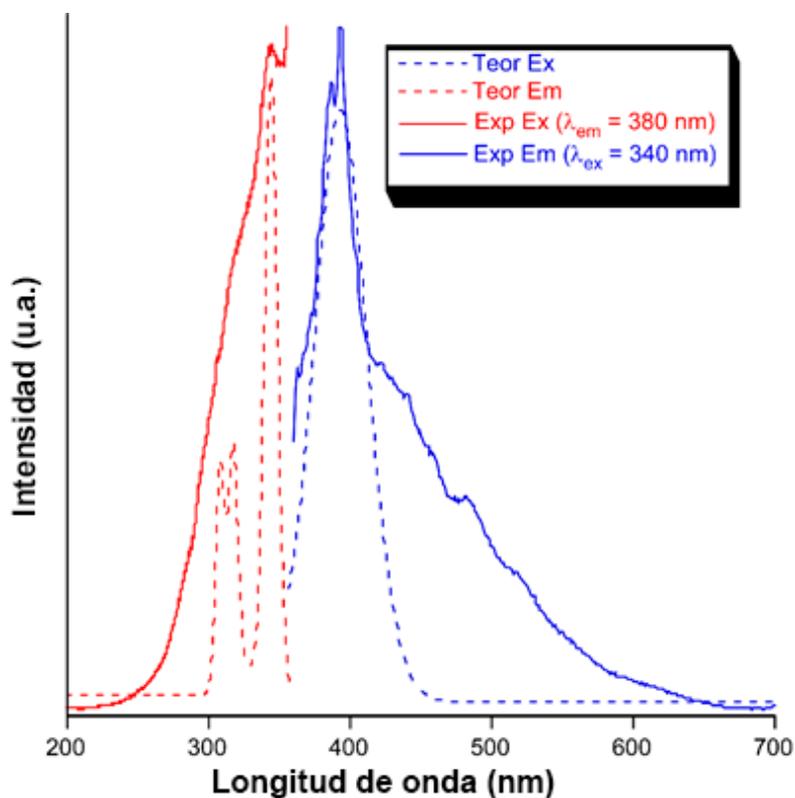


Figura 4.9. Espectros de emisión y excitación experimentales y simulados mediante TD-DFT para el dmtp.

Con fines comparativos, se estudiaron los espectros de emisión usando líneas de excitación basadas en los lantánidos (transiciones f-f intraiónicas), pudiendo verse dichos espectros en la **Figura 4.10**. La excitación de los compuestos a los máximos seleccionados (haces monocromáticos de 397 y 400 nm, respectivamente) genera dos espectros de emisión que comparten la presencia de bandas más débiles de carácter intraiónico basadas en el lantánido, que se encuentran parcialmente incluidas dentro de la banda de emisión principal del dmtp (siguiendo la transición HOMO \leftarrow LUMO), que ocupa todo el espectro visible. Este hecho corrobora la existencia de una retrodonación dmtp \leftarrow Ln que compite con el efecto antena, como es habitual para las transferencias débiles basadas en interacciones supramoleculares mencionadas anteriormente.

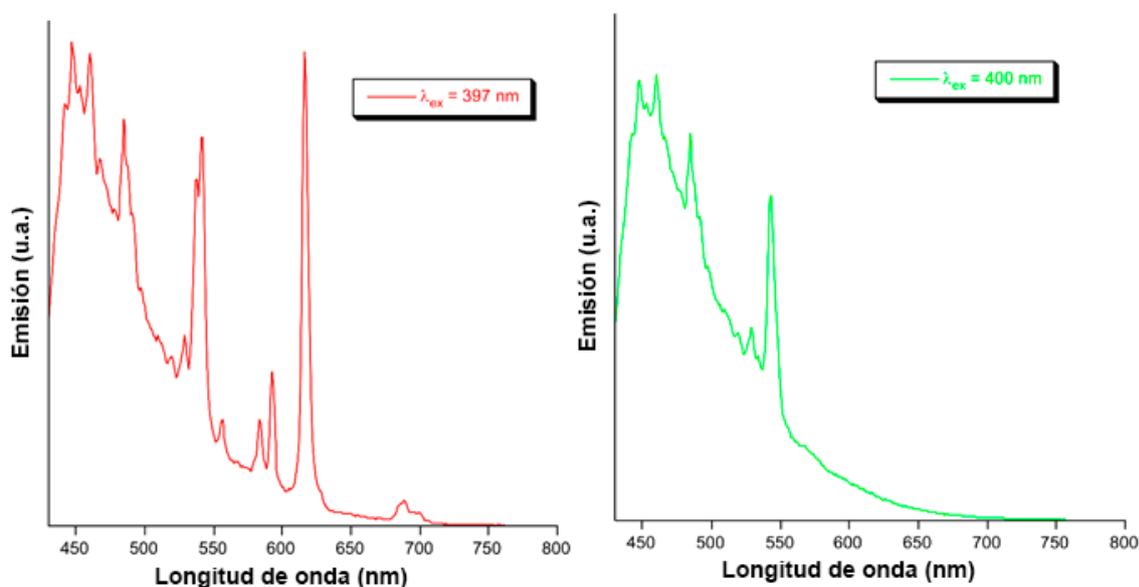


Figura 4.10. Espectros de emisión de los compuestos Eu-dmtp (derecha) y Tb-dmtp (izquierda) excitados a los valores de las transiciones intraiónicas más intensas, registrados a temperatura ambiente y en atmósfera abierta.

A consecuencia de la predominancia de la emisión basada en el dmtp en el espectro de emisión de los compuestos de europio y terbio, como puede verse en la **Figura 4.6** éstos presentan colores de emisión menos habituales bajo luz ultravioleta común ($\lambda_{\text{ex}} = 365 \text{ nm}$). Como se muestra en la **Figura 4.11**, el color azul mostrado por el dmtp se conserva en gran parte en el compuesto de terbio, aunque con un ligero tono verdoso derivado de la pequeña contribución de las transiciones ${}^7F_J \leftarrow {}^5D_4$ características del ion Tb^{3+} . Más interesante resulta el caso del complejo de europio, en el que las intensas emisiones rojas del ion Eu^{3+} (${}^7F_J \leftarrow {}^5D_0$) se mezclan con la emisión del ligando de tal forma que la muestra policristalina del compuesto Eu-dmtp presenta una emisión morada. El comportamiento emisivo de ambos compuestos nos da una mayor evidencia de la diferente sensibilización de los iones Eu^{3+} y Tb^{3+} por el derivado triazolopirimidínico.

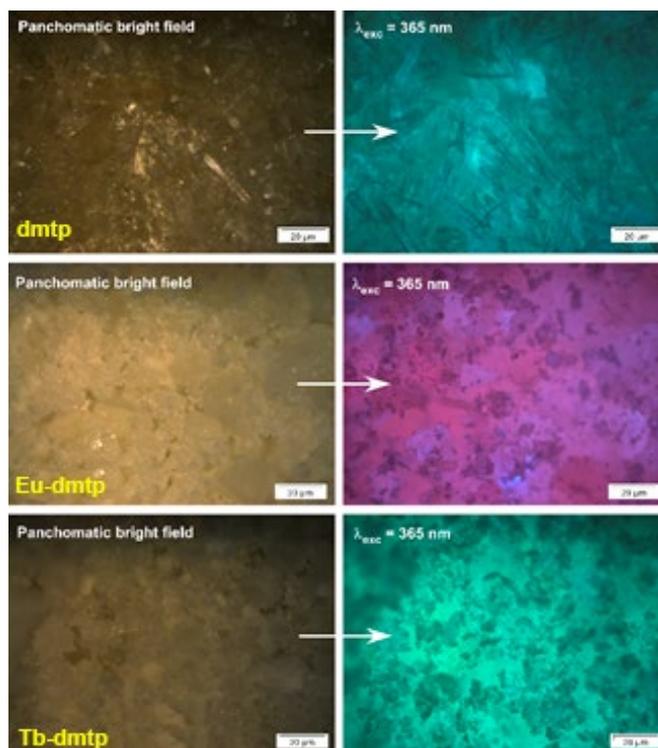


Figura 4.11. Imágenes de microfotoluminiscencia tomadas a temperatura ambiente de muestras policristalinas de dmtp y los compuesto Eu-dmtp y Tb-dmtp.

Con objeto de lograr una mejor comprensión del comportamiento observado, se optimizó el primer estado triplete excitado (3LC_1) del dmtp mediante DFT, ya que se considera que es el responsable de la transferencia de carga que puebla los niveles excitados de los lantánidos desde los que tienen lugar las emisiones¹⁵⁻¹⁷. Una excitación vertical con respecto al estado fundamental, calculada como la diferencia de energía $^3LC_1 - S_0$ con la misma geometría, sitúa el estado 3LC_1 a 20842 cm^{-1} .

De acuerdo con la regla empírica de Latva²¹, el efecto antena óptimo para compuestos lantánido (III)-orgánicos tiene lugar cuando la diferencia entre el estado triplete y el nivel emisor del ion lantánido trivalente se encuentra en el rango de 2500 a 4000 cm^{-1} . Teniendo en cuenta el carácter apantallado de los iones lantánidos trivalentes, los niveles emisivos de dichos iones pueden ser considerados prácticamente independientes de los ligandos presentes para los complejos estudiados^{22,23}. Esto implica que el nivel 3LC_1 (ubicado a 20842 cm^{-1}) es prácticamente isoenergético al nivel 5D_4 del terbio (III) (situado a 20500 cm^{-1} ,

aprox.), lo que explica que se produzca una transferencia poco eficiente y, con ello, una emisión débil. Tal conclusión no puede extraerse de manera tan clara para el compuesto de europio (III), debido a la presencia de varios niveles de resonancia 5D_J ($J = 0-3$) cercanos en energía. A tenor de resultados previos, se espera una pobre transferencia de carga para la transición $^3LC_1 \rightarrow ^5D_2$, ya que el nivel 3LC_1 se encuentra por debajo del nivel 5D_2 (21500 cm^{-1} aprox.), mientras que una transferencia efectiva puede ocurrir si es el nivel 5D_0 (ubicado en torno a 17500 cm^{-1}) el que acepta la carga.

Sin embargo, está ampliamente asumido que la excitación directa de los niveles 3LC_1 desde el estado fundamental ($S_0 \rightarrow ^3LC_1$) implica una sección eficaz muy escasa^{24,25}, por lo que generalmente se requiere un entrecruzamiento de sistemas entre niveles electrónicos basados en el ligando (ISC, $^1LC \leftrightarrow ^3LC$). El estado singlete excitado de menor energía (1LC_1) puede ser estimado experimentalmente extendiendo la longitud de onda desde el límite de la absorción UV-visible (aproximadamente 330 nm \approx 30303 cm^{-1}) hasta la longitud de onda más corta de la fosforescencia del dmtp (390 nm \approx 25640 cm^{-1} aprox., véase **Figura 4.12**). Estos valores se ajustan bastante bien a los estimados mediante cálculos computacionales, lo que confirma la validez de los mismos. Por tanto, el salto calculado computacionalmente entre los primeros estados singlete y triplete excitados para el dmtp es de 5474 cm^{-1} , lo que excede el valor crítico requerido para un cruce intersistema favorable de acuerdo con las reglas empíricas de Reinhout²⁶. Sin embargo, teniendo en cuenta que la fluorescencia derivada del dmtp implica dos niveles singlete excitados (LUMO y LUMO + 1), la hipótesis de que el cruce intersistema podría tener lugar a través de una transferencia que implicara estados de mayor energía no debería ser descartada.

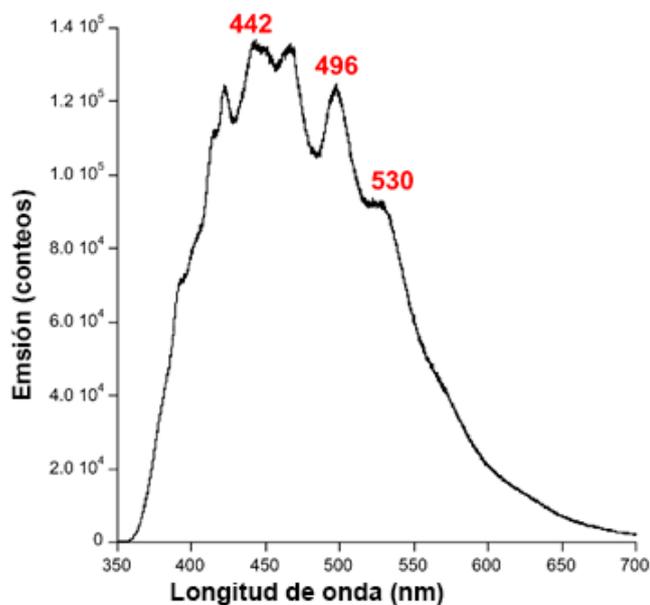


Figura 4.12. Espectro de emisión fluorescente del dmtp medido a 10 K.

Con objeto de evaluar esta posibilidad alternativa, se optimizó computacionalmente el segundo triplete excitado ($^3\text{LC}_2$) a partir del estado fundamental S_0 mediante TD-DFT, estimándose para el mismo un valor de energía de 27328 cm^{-1} , estando mucho más próximo en energía al segundo estado singlete excitado ($^1\text{LC}_2$). Por tanto, podría suponerse que la energía adquirida por el dmtp a través de la excitación directa $\text{S}_0 \rightarrow ^1\text{LC}_2$ se comparte entre la emisión fluorescente ($\text{S}_0 \leftarrow ^1\text{LC}_1$) y el cruce intersistema que puede poblar el estado $^3\text{LC}_2$ y, por consiguiente, el estado $^3\text{LC}_1$, desde el cual la carga puede ser donada a los niveles de los lantánidos $^5\text{D}_0$ y $^5\text{D}_4$ (Figura 4.13)

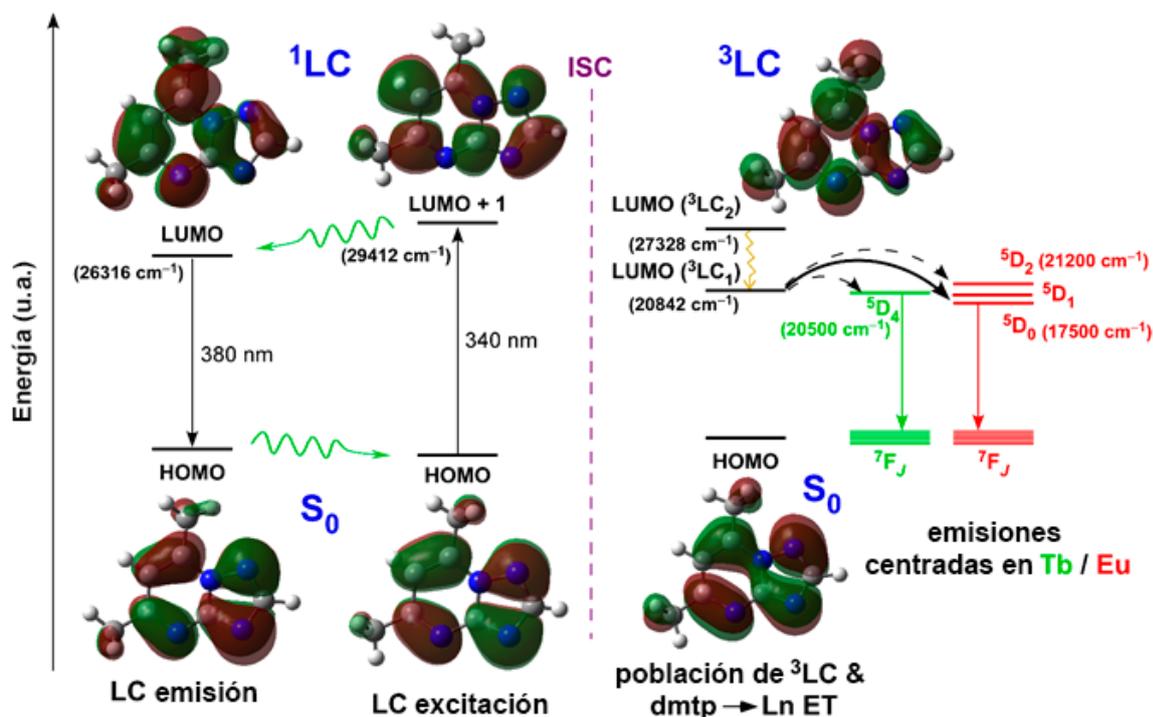


Figura 4.13. Representación esquemática del escenario fotoluminiscente del dmtp y los compuestos Eu-dmtp y Tb-dmtp. Las líneas rectas sólidas representan excitaciones y emisiones verticales; las flechas verdes onduladas, relajaciones vibracionales; las flechas curvas, transferencias electrónicas a través del efeto antena (nótese que las líneas sólidas y discontinuas representan transferencias efectivas y despreciables, respectivamente); flechas naranjas en zigzag, conversiones internas hipotéticas. Los cálculos situados en el lado izquierdo corresponden a cálculos de TD-DFT, mientras que los del lado derecho se han estimado mediante cálculos DFT basados en excitación vertical.

Con el fin de lograr una mayor comprensión de las propiedades luminiscentes de estos compuestos, las muestras policristalinas se midieron de nuevo en una atmósfera libre de oxígeno desgasificando las muestras hasta 10^{-5} mbar, para evitar la capacidad de desactivación del O_2 ²⁷. En estas condiciones, ambos compuestos muestran un espectro de emisión dominado por transiciones intraiónicas, contrariamente a lo que había sido observado en atmósfera abierta, aunque la banda ancha observada en torno a 380 nm correspondiente a la transición $S_0 \leftarrow {}^1LC$ sugiere que la transferencia ligando-metal sigue sin ser completamente efectiva (véase **Figura 4.14**).

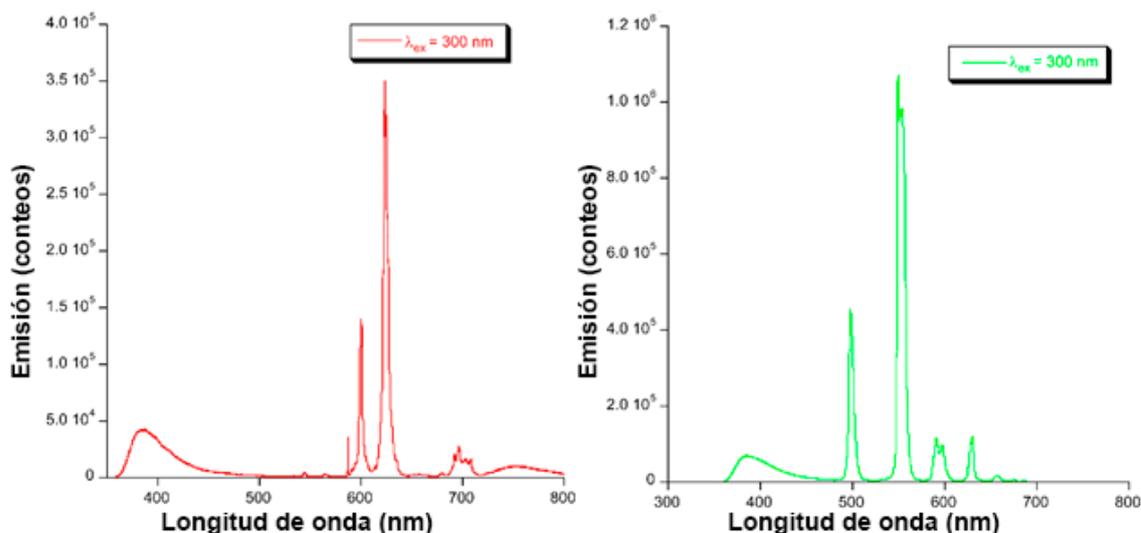


Figura 4.14. Espectros de emisión de los compuestos Eu-dmtp (izquierda) y Tb-dmtp (derecha) medidos a vacío (10^{-5} mbar).

Como se ha observado habitualmente en compuestos con una fuerte emisión basada en europio (III)^{15-17,28-30}, la tercera banda estrecha (${}^7F_2 \leftarrow {}^5D_0$) domina el espectro del compuesto Eu-dmtp, con una intensidad relativa que duplica la de la transición ${}^7F_1 \leftarrow {}^5D_0$, de acuerdo con la baja simetría exhibida por el entorno de coordinación del catión metálico. En el espectro del compuesto Tb-dmtp se observan siete multipletes que corresponden a las siete transiciones ${}^7F_J \leftarrow {}^5D_4$ ($J = 0-6$), aunque los tres últimos multipletes muestran una intensidad prácticamente despreciable. De entre ellos, la segunda banda ($\lambda_{em} = 543$ nm) es la de mayor intensidad, al igual que ocurre en atmósfera abierta, y es la responsable de la emisión verde brillante de la muestra sólida.

Cuando las muestras sólidas se enfrían hasta 10 K, para evitar la desactivación vibracional habitual relacionada con la energía térmica de los electrones de enlace²⁸⁻³⁰, los espectros de emisión de ambos compuestos muestran un notable incremento de la luminiscencia. Además, las bandas de emisión principales se caracterizan por una forma estructurada que permite distinguir la mayoría de las transiciones electrónicas que tienen lugar entre los subniveles de Stark de los multipletes excitados y fundamentales³¹, como puede verse en la **Figura 4.15**. En el caso concreto del compuesto de europio, se observan claramente

cinco líneas estrechas para la banda ${}^7F_2 \leftarrow {}^5D_0$; apareciendo una estructura semejante para la banda principal ${}^7F_5 \leftarrow {}^5D_4$ en el complejo de terbio.

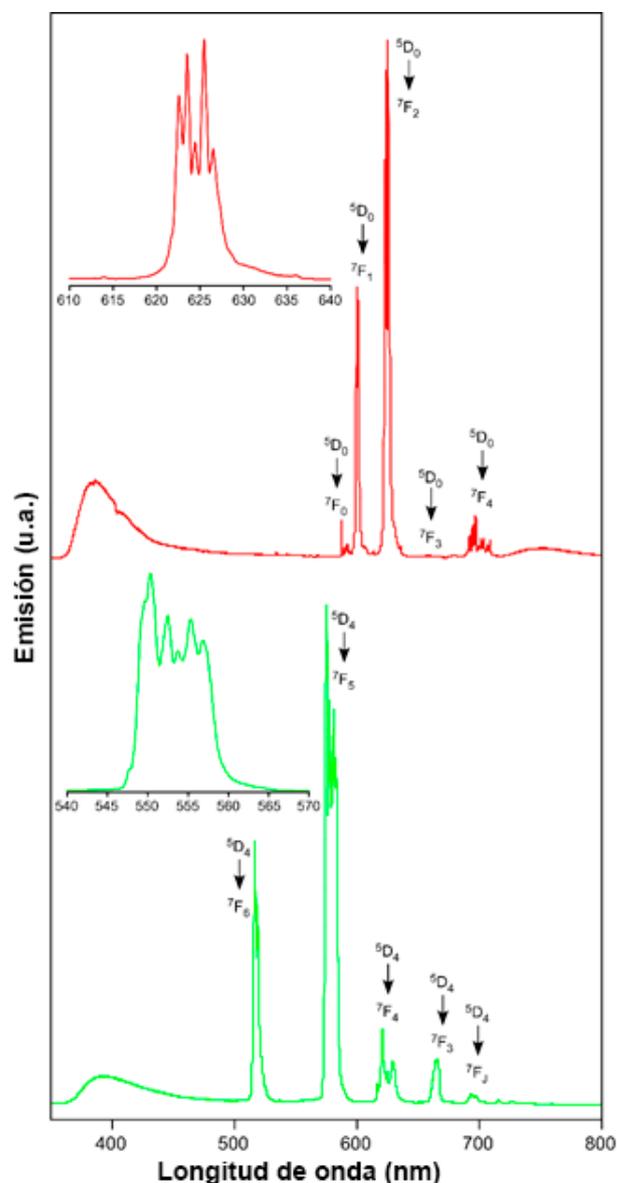


Figura 4.15. Espectros de emisión de los compuestos Eu-dmtp (rojo) y Tb-dmtp (verde) registrados a 10 K. Se muestran ampliadas las bandas ${}^7F_2 \leftarrow {}^5D_0$ y ${}^7F_5 \leftarrow {}^5D_4$.

Para una caracterización más profunda de la naturaleza de las emisiones luminiscentes de estos compuestos, se midieron las curvas de decaimiento del dmtp y los compuestos Eu-dmtp y Tb-dmtp. Comenzando con el dmtp, debe remarcarse primero que la banda de emisión muestra un ensanchamiento y un desplazamiento hacia el rojo significativos comparado con el comportamiento a temperatura ambiente y presenta varios picos notables, los más importantes

situados a 442, 496 y 530 nm. Además, aunque a temperatura ambiente la emisión se caracteriza por una emisión extremadamente corta ($\lambda_{\text{ex}} = 300$ y $\lambda_{\text{em}} = 380$ nm), que se encuentra por debajo del tiempo de vida del pulso de la lámpara (10 μs) y, por tanto, no puede ser medida; los datos a baja temperatura (10 K) mostraron la existencia de curvas no lineales similares para las tres emisiones principales, que se asemejan a las reportadas para otros ligandos que muestran fosforescencia de larga duración³²⁻³⁴.

El ajuste de las curvas reproduce considerablemente bien el decaimiento experimental con dos componentes mayoritarias, para las cuales se empleó la expresión matemática exponencial [$I_t = A_0 + A_1 \exp(-t/\tau_1) + A_2 \exp(-t/\tau_2)$]. A pesar de que el origen de este tipo de emisiones de larga duración sigue siendo en parte desconocido, la presencia de dos tiempos de vida media puede deberse a la existencia de varias relajaciones radiativas derivadas de múltiples vías para la población de los niveles ^3LC excitados³⁵. Los mejores resultados del ajuste por mínimos cuadrados dieron como resultado tiempos de vida considerablemente largos, con valores tales como $\tau_1 = 83(1)$ ms y $\tau_2 = 628(13)$ ms para la emisión a 496 nm. Todas estas medidas confirman que el espectro de estado estacionario a baja temperatura consiste en una emisión retardada, dado que la banda de fosforescencia, cuyo máximo de emisión se encuentra a 515 nm (véase **Figura 4.16**), concuerda con lo anterior.

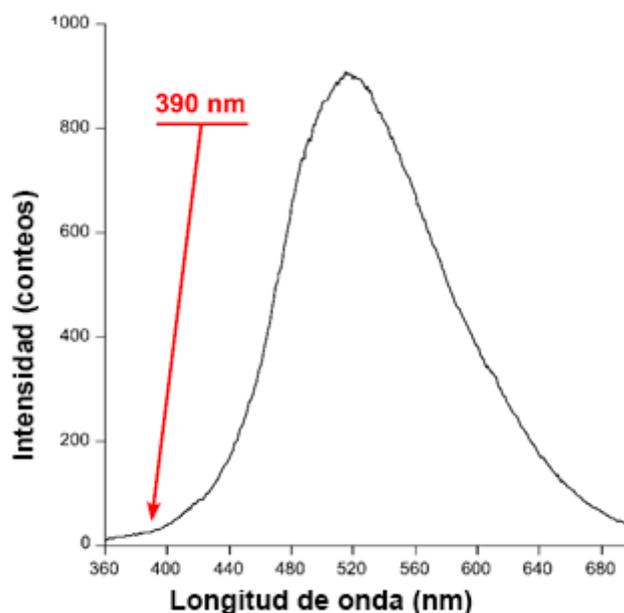


Figura 4.16. Espectro de emisión fosforescente del dmtp medido a temperatura ambiente.

Con respecto a los compuestos basados en europio y terbio, las curvas de decaimiento se registraron a la emisión más intensa, tanto la centrada en el dmtp ($\lambda_{em} = 380 \text{ nm}$) como aquella centrada en los lantánidos (${}^7F_2 \leftarrow {}^5D_0$ para el compuesto Eu-dmtp y ${}^7F_5 \leftarrow {}^5D_4$ para el Tb-dmtp), excitando las muestras a través de los niveles del ligando ($S_0 \rightarrow {}^1LC$).

El compuesto de terbio muestra un decaimiento monoexponencial como se esperaría para la presencia de un único ión Tb^{3+} desde el punto de vista de la composición química, ya que aunque la estructura cristalina contiene dos complejos $[Tb(NO_3)_3(H_2O)_3]$, ambos son prácticamente equivalentes en lo tocante a su entorno. El ajuste por mínimos cuadrados da un tiempo de vida media de $704(4) \mu s$, un tiempo dentro del rango habitual encontrado para polímeros de coordinación y complejos basados en terbio^{14,25,36}. Por su parte, el perfil de decaimiento del compuesto de europio es poco frecuente, ya que consiste en dos regiones claramente diferenciadas, que han podido ser ajustadas con éxito mediante una ecuación biexponencial de tal modo que se obtienen un tiempo de vida corto ($\tau_1 = 277(1) \mu s$) ligado a la fluorescencia y uno largo ($\tau_2 = 7071(24) \mu s$) relativo a la fosforescencia. Ambas curvas pueden observarse en la **Figura 4.17**.

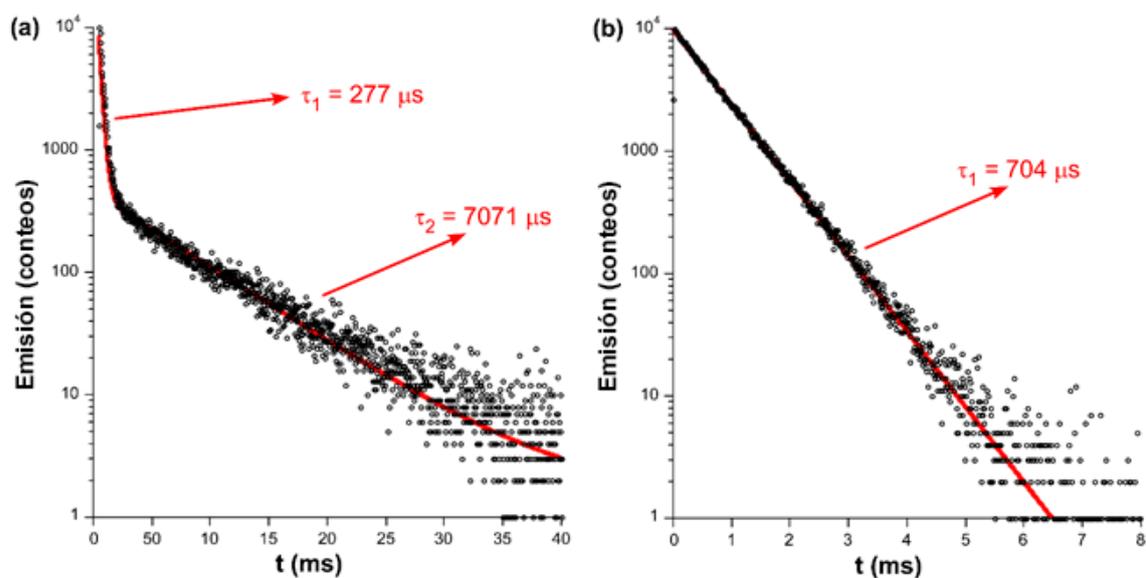


Figura 4.17. Curvas de decaimiento de los compuestos Eu-dmtp (a) y Tb-dmtp (b) registradas a 10 K y monitorizadas al máximo de emisión.

La existencia de tiempos de vida por encima de 7 ms para complejos basados en europio es realmente sorprendente, dado que supera ampliamente los mayores valores encontrados para polímeros de coordinación^{14,24,25,36} y que prácticamente alcanza el valor calculado por Werts para la el tiempo de vida radiativo natural de este ion, considerándose 7.7 ms el límite superior³⁷. Este efecto puede atribuirse a la donación de carga desde el nivel ^3LC al Eu^{3+} (transferencia de carga ligando-metal), siguiendo el mecanismo asumido ilustrado previamente en la **Figura 4.13**, como ya se había establecido por Yan y colaboradores³⁸.

Se debe remarcar que estos resultados muestran una gran consonancia con la suposición de que solo el proceso $^3\text{LC} \rightarrow ^5\text{D}_0$ es favorable para el Eu^{3+} , mientras que la transición $^3\text{LC} \rightarrow ^5\text{D}_4$ en el caso del Tb^{3+} es baja de acuerdo con la diferencia de energía existente. Como cabría esperar, la transferencia de energía de fosforescencia (PET) que tiene lugar en estos compuestos conlleva un drástico descenso de la fosforescencia de larga vida media basada en el ligando ($\text{S}_0 \leftarrow ^3\text{LC}$), reduciéndose el tiempo de vida media τ_2 de 628 ms a 267 y 631 μs (véase **Figura 4.18**). El mayor descenso observado para el compuesto de europio comparado con el de terbio confirma la mayor eficiencia de la PET lograda por el primero.

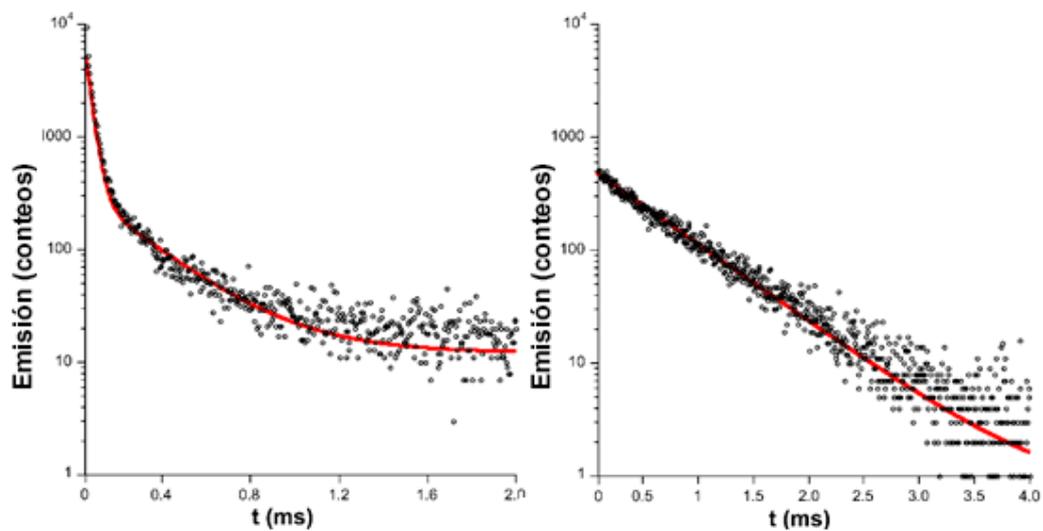


Figura 4.18. Curvas de decaimiento ajustadas para emisiones basadas en estado triplete del ligando ($\lambda_{em} = 380$ nm) para los compuestos Eu-dmtp (izquierda) y Tb-dmtp (derecha).

Referencias

1. Bünzli, J.-C. G. Luminescent Lanthanide Probes as Diagnostic and Therapeutic Tools. In *Metal Ions in Biological Systems*; Siegel, A., Siegel, H., Eds.; Marcel Dekker Inc.: Nueva York, 2004; Vol. 42, pp 39–75.
2. Wang, K.; Cheng, Y.; Yang, X.; Li, R. Cell Responses to Lanthanides and Potential Pharmacological Actions of Lanthanides. In *Metal Ions in Biological Systems*; Siegel, A., Siegel, H., Eds.; Marcel Dekker Inc.: Nueva York, 2003; Vol. 40, pp 707–751.
3. Evans, C. H. Interesting and Useful Biochemical Properties of Lanthanides. *Trends Biochem. Sci.* **1983**, 8 (12), 445–449. [https://doi.org/10.1016/0968-0004\(83\)90032-4](https://doi.org/10.1016/0968-0004(83)90032-4).
4. Jakupec, M. A.; Unfried, P.; Keppler, B. K. Pharmacological Properties of Cerium Compounds. In *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*; Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology; Springer: Berlin, Heidelberg, 2005; pp 101–111. <https://doi.org/10.1007/s10254-004-0024-6>.
5. Albaaj, F.; Hutchison, A. J. Lanthanum Carbonate for the Treatment of Hyperphosphataemia in Renal Failure and Dialysis Patients. *Expert Opin. Pharmacother.* **2005**, 6 (2), 319–328. <https://doi.org/10.1517/14656566.6.2.319>.
6. Cotruvo, J. A. The Chemistry of Lanthanides in Biology: Recent Discoveries, Emerging Principles, and Technological Applications. *ACS Cent. Sci.* **2019**, 5 (9), 1496–1506. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.9b00642>.
7. Kunczewicz, J.; Dąbrowski, J. M.; Kyzioł, A.; Brindell, M.; Łabuz, P.; Mazuryk, O.; Macyk, W.; Stochel, G. Perspectives of Molecular and Nanostructured Systems with D- and f-Block Metals in Photogeneration of Reactive Oxygen Species for Medical Strategies. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, 398, 113012. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.07.009>.
8. Caballero, A. B.; Rodríguez-Diéguez, A.; Salas, J. M.; Sánchez-Moreno, M.; Marín, C.; Ramírez-Macías, I.; Santamaría-Díaz, N.; Gutiérrez-Sánchez, R. Lanthanide Complexes Containing 5-Methyl-1,2,4-Triazolo[1,5-a] Pyrimidin-7(4H)-One and Their Therapeutic Potential to Fight Leishmaniasis and

- Chagas Disease. *J. Inorg. Biochem.* **2014**, *138*, 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.04.016>.
9. Evans, R. C.; Douglas, P.; Winscom, C. J. Coordination Complexes Exhibiting Room-Temperature Phosphorescence: Evaluation of Their Suitability as Triplet Emitters in Organic Light Emitting Diodes. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250* (15), 2093–2126. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.02.007>.
 10. Rocha, J.; Brites, C. D. S.; Carlos, L. D. Lanthanide Organic Framework Luminescent Thermometers. *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22* (42), 14782–14795. <https://doi.org/10.1002/chem.201600860>.
 11. Sebastian, E. S.; Rodríguez-Diéguez, A.; Seco, J. M.; Cepeda, J. Coordination Polymers with Intriguing Photoluminescence Behavior: The Promising Avenue for Greatest Long-Lasting Phosphors. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2018**, *2018* (20–21), 2155–2174. <https://doi.org/10.1002/ejic.201800124>.
 12. Hemmilä, I. Luminescent Lanthanide Chelates – a Way to More Sensitive Diagnostic Methods. *J. Alloys Compd.* **1995**, *225* (1), 480–485. [https://doi.org/10.1016/0925-8388\(94\)07069-5](https://doi.org/10.1016/0925-8388(94)07069-5).
 13. Binnemans, K. Lanthanide-Based Luminescent Hybrid Materials. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (9), 4283–4374. <https://doi.org/10.1021/cr8003983>.
 14. Bünzli, J.-C. G. On the Design of Highly Luminescent Lanthanide Complexes. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *293–294*, 19–47. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.10.013>.
 15. Parker, D. Excitement in f Block : Structure, Dynamics and Function of Nine-Coordinate Chiral Lanthanide Complexes in Aqueous Media. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33* (3), 156–165. <https://doi.org/10.1039/B311001J>.
 16. Bünzli, J.-C. G.; Piguet, C. Taking Advantage of Luminescent Lanthanide Ions. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34* (12), 1048–1077. <https://doi.org/10.1039/B406082M>.
 17. Heine, J.; Müller-Buschbaum, K. Engineering Metal-Based Luminescence in Coordination Polymers and Metal–Organic Frameworks. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (24), 9232–9242. <https://doi.org/10.1039/C3CS60232J>.

18. Lower, S. K.; El-Sayed, M. A. The Triplet State and Molecular Electronic Processes in Organic Molecules. *Chem. Rev.* **1966**, *66* (2), 199–241. <https://doi.org/10.1021/cr60240a004>.
19. García-García, A.; Oyarzabal, I.; Cepeda, J.; Seco, J. M.; García-Valdivia, A. A.; Gómez-Ruiz, S.; Salinas-Castillo, A.; Choquesillo-Lazarte, D.; Rodríguez-Diéguez, A. Slow Relaxation of Magnetization and Luminescence Properties of a Novel Dysprosium and Pyrene-1,3,6,8-Tetrasulfonate Based MOF. *New J. Chem.* **2018**, *42* (2), 832–837. <https://doi.org/10.1039/C7NJ02935G>.
20. Bünzli, J.-C. G.; Eliseeva, S. V. Basics of Lanthanide Photophysics. In *Lanthanide Luminescence: Photophysical, Analytical and Biological Aspects*; Hänninen, P., Härmä, H., Eds.; Springer Series on Fluorescence; Springer: Berlin, Heidelberg, 2011; pp 1–45. https://doi.org/10.1007/4243_2010_3.
21. Latva, M.; Takalo, H.; Mukkala, V.-M.; Matachescu, C.; Rodríguez-Ubis, J. C.; Kankare, J. Correlation between the Lowest Triplet State Energy Level of the Ligand and Lanthanide(III) Luminescence Quantum Yield. *J. Lumin.* **1997**, *75* (2), 149–169. [https://doi.org/10.1016/S0022-2313\(97\)00113-0](https://doi.org/10.1016/S0022-2313(97)00113-0).
22. Biju, S.; Gopakumar, N.; Bünzli, J.-C. G.; Scopelliti, R.; Kim, H. K.; Reddy, M. L. P. Brilliant Photoluminescence and Triboluminescence from Ternary Complexes of DyIII and TbIII with 3-Phenyl-4-Propanoyl-5-Isoxazolone and a Bidentate Phosphine Oxide Coligand. *Inorg. Chem.* **2013**, *52* (15), 8750–8758. <https://doi.org/10.1021/ic400913f>.
23. Echenique-Errandonea, E.; Oyarzabal, I.; Cepeda, J.; Sebastian, E. S.; Rodríguez-Diéguez, A.; M. Seco, J. Photoluminescence and Magnetic Analysis of a Family of Lanthanide(III) Complexes Based on Diclofenac. *New J. Chem.* **2017**, *41* (13), 5467–5475. <https://doi.org/10.1039/C7NJ00794A>.
24. Gutierrez, F.; Tedeschi, C.; Maron, L.; Daudey, J.-P.; Poteau, R.; Azema, J.; Tisnès, P.; Picard, C. Quantum Chemistry-Based Interpretations on the Lowest Triplet State of Luminescent Lanthanides Complexes. Part 1. Relation between the Triplet State Energy of Hydroxamate Complexes and Their Luminescence Properties. *Dalton Trans.* **2004**, *0* (9), 1334–1347. <https://doi.org/10.1039/B316246J>.

25. Aebischer, A.; Gumy, F.; Bünzli, J.-C. G. Intrinsic Quantum Yields and Radiative Lifetimes of Lanthanide Tris(Dipicolinates). *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11* (9), 1346–1353. <https://doi.org/10.1039/B816131C>.
26. Steemers, F. J.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N.; van der Tol, E. B.; Verhoeven, J. W. New Sensitizer-Modified Calix[4]Arenes Enabling Near-UV Excitation of Complexed Luminescent Lanthanide Ions. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (37), 9408–9414. <https://doi.org/10.1021/ja00142a004>.
27. Kautsky, H. Quenching of Luminescence by Oxygen. *Trans. Faraday Soc.* **1939**, *35* (0), 216–219. <https://doi.org/10.1039/TF9393500216>.
28. Soares-Santos, P. C. R.; Cunha-Silva, L.; Paz, F. A. A.; Ferreira, R. A. S.; Rocha, J.; Carlos, L. D.; Nogueira, H. I. S. Photoluminescent Lanthanide-Organic Bilayer Networks with 2,3-Pyrazinedicarboxylate and Oxalate. *Inorg. Chem.* **2010**, *49* (7), 3428–3440. <https://doi.org/10.1021/ic902522j>.
29. de Bettencourt-Dias, A.; Barber, P. S.; Viswanathan, S.; de Lill, D. T.; Rollett, A.; Ling, G.; Altun, S. Para-Derivatized Pybox Ligands As Sensitizers in Highly Luminescent Ln(III) Complexes. *Inorg. Chem.* **2010**, *49* (19), 8848–8861. <https://doi.org/10.1021/ic101034y>.
30. Cepeda, J.; Pérez-Yáñez, S.; Beobide, G.; Castillo, O.; Ángel García, J.; Lanchas, M.; Luque, A. Enhancing Luminescence Properties of Lanthanide(III)/Pyrimidine-4,6-Dicarboxylato System by Solvent-Free Approach. *Dalton Trans.* **2015**, *44* (15), 6972–6986. <https://doi.org/10.1039/C4DT03797A>.
31. *Phosphor Handbook*, 2nd ed.; Yen, W. M., Shionoya, S., Yamamoto, H., Eds.; The CRC Press laser and optical science and technology series; CRC Press/Taylor and Francis: Boca Raton, FL, 2007.
32. Cepeda, J.; San Sebastian, E.; Padro, D.; Rodríguez-Diéguez, A.; A. García, J.; M. Ugalde, J.; M. Seco, J. A Zn Based Coordination Polymer Exhibiting Long-Lasting Phosphorescence. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (56), 8671–8674. <https://doi.org/10.1039/C6CC03242G>.

33. Yang, X.; Yan, D. Long-Lasting Phosphorescence with a Tunable Color in a Mn²⁺-Doped Anionic Metal–Organic Framework. *J. Mater. Chem. C* **2017**, *5* (31), 7898–7903. <https://doi.org/10.1039/C7TC02493B>.
34. Briones, D.; Leo, P.; Cepeda, J.; Orcajo, G.; Calleja, G.; Sanz, R.; Rodríguez-Diéguez, A.; Martínez, F. Alkaline-Earth Metal Based MOFs with Second Scale Long-Lasting Phosphor Behavior. *CrystEngComm* **2018**, *20* (33), 4793–4803. <https://doi.org/10.1039/C8CE00479J>.
35. Pajuelo-Corral, O.; Rodríguez-Diéguez, A.; A. García, J.; Sebastián, E. S.; M. Seco, J.; Cepeda, J. Chiral Coordination Polymers Based on d 10 Metals and 2-Aminonicotinate with Blue Fluorescent/Green Phosphorescent Anisotropic Emissions. *Dalton Trans.* **2018**, *47* (26), 8746–8754. <https://doi.org/10.1039/C8DT01159A>.
36. D. Allendorf, M.; A. Bauer, C.; K. Bhakta, R.; T. Houk, R. J. Luminescent Metal–Organic Frameworks. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (5), 1330–1352. <https://doi.org/10.1039/B802352M>.
37. Werts, M. H. V.; Jukes, R. T. F.; Verhoeven, J. W. The Emission Spectrum and the Radiative Lifetime of Eu³⁺ in Luminescent Lanthanide Complexes. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, *4* (9), 1542–1548. <https://doi.org/10.1039/B107770H>.
38. Yang, Y.; Wang, K.-Z.; Yan, D. Lanthanide Doped Coordination Polymers with Tunable Afterglow Based on Phosphorescence Energy Transfer. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (55), 7752–7755. <https://doi.org/10.1039/C7CC04356B>.

CAPÍTULO 5

COMPLEJOS DE ZINC (II) CON 7- AMINO-5-METIL-1,2,4- TRIAZOLO[1,5-A]PIRIMIDINA

5. Complejos de zinc (II) con 7-amino-5-metil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina

5.1. Complejos metálicos de zinc (II): propiedades biológicas y fotoluminiscentes

El estudio de la actividad biológica del zinc (II) ha puesto de manifiesto su importante papel a nivel fisiológico, demostrándose su relevancia en el funcionamiento de varias enzimas¹, así como su relación con la producción de insulina² y su capacidad de actuación mimética a ésta sobre los adipocitos³. Esta relación con la insulina ha hecho que los complejos metálicos de zinc (II) hayan sido estudiados como posibles agentes farmacológicos en el tratamiento de la diabetes⁴.

Este hecho, unido a estudios recientes de la actividad antidiabética de diversos derivados triazolopirimidínicos^{5,6} convierte a los complejos metálicos de zinc (II) con derivados triazolopirimidínicos en excelentes candidatos para ser ensayados como agentes antihiper glucémicos. Asimismo, complejos de este tipo anteriormente sintetizados han demostrado tener una interesante actividad antiparasitaria frente a diversos tripanosomátidos de los géneros *Leishmania* y *Trypanosoma*^{7,8}.

Finalmente, en lo relativo a las propiedades luminiscentes, la coordinación del zinc (II) a los derivados 1,2,4-triazolopirimidínicos ha demostrado ser capaz de modular e incrementar la fotoluminiscencia intrínseca de dichos heterociclos⁹⁻¹², lo que hace que los complejos de zinc (II) con derivados triazolopirimidínicos sean interesantes con vistas a su aplicación potencial en fotofísica o biomedicina.

5.2. Síntesis y caracterización del derivado 7-amino-5-metil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (7-amtp)

5.2.1. Procedimiento de síntesis

La síntesis de este derivado triazolopirimidínico se realizó basándose en el método propuesto por Makisumi y Kano en 1958¹³: 29 mmol (0.5 g) de 4,7-dihidro-5-metil-7-oxo-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (HmtpO) se colocaron en un matraz de fondo redondo con un exceso de oxitricloruro de fósforo (10 mL, 107 mmol), calentándose a reflujo durante 90 minutos con agitación magnética y en atmósfera de nitrógeno, volviéndose la mezcla de color naranja. Tras ese tiempo, la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se neutraliza añadiendo hidrógenocarbonato de sodio hasta que no se observe desprendimiento de CO₂.

El producto intermedio sintetizado, 7-cloro-5-metil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (mtpCl), se extrae de la disolución con diclorometano, se recupera eliminando el disolvente orgánico mediante rotavapor y se deja secar al aire durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, el intermedio clorado se hace reaccionar con un exceso de disolución acuosa de amoníaco comercial (~ 200 mL) con agitación magnética, a temperatura ambiente y en atmósfera abierta durante una hora. Tras este proceso, se obtuvo el derivado 7-amino-5-metil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (7-amtp) en forma de cristales amarillo pálido, algunos de los cuales eran adecuados para medidas de difracción rayos X en monocristal.

El rendimiento global de la reacción en relación a la masa de HmtpO empleada fue del 73%. Los resultados de análisis elemental del compuesto sintetizado y el intermedio clorado se recogen en la **Tabla 5.1** y de ellos se pudo comprobar la fórmula propuesta para los mismos:

Tabla 5.1. Resultados del análisis elemental del mtpCl y 7-amtp.

Compuesto	Fórmula empírica	C			H			N		
		calculado / experimental (%)			calculado / experimental (%)			calculado / experimental (%)		
7-amtp · H ₂ O	C ₆ H ₉ N ₅ O	43.11	/	43.22	5.43	/	5.39	41.89	/	42.01
mtpCl	C ₆ H ₅ N ₄ Cl	42.74	/	42.31	2.99	/	3.08	33.23	/	33.15

5.2.2. Difracción de rayos X en monocristal

El derivado 7-amtp cristaliza en el grupo espacial *Pbca* del sistema ortorrómbico. Los detalles de la determinación de la estructura y el refinado del complejo se pueden observar en la **Tabla 5.2**. Las distancias y ángulos de enlace pueden verse en la Tabla A5 del Anexo A.

Tabla 5.2. Datos cristalográficos y detalles de refinamiento estructural del 7-amtp	
Compuesto	7-amtp · H ₂ O
Fórmula química	C ₆ H ₉ N ₅ O
CCDC	1893521
COD	3000220
M (g/mol)	167.18
T (K)	100(2)
Sistema cristalográfico	Ortorrómbico
Grupo espacial	<i>Pbca</i>
a (Å)	14.3058(9)
b (Å)	7.1686(4)
c (Å)	30.771(2)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å³)	3155.6(3)
Z	16
ρ (g/cm³)	1.408
μ (mm⁻¹)	0.104
GOF^a	1.089
R_{int}	0.0661
$[a] S = [\sum w(F_0^2 - F_c^2)^2 / (N_{\text{obs}} - N_{\text{param}})]^{1/2}$	

La estructura cristalina del 7-amtp contiene dos moléculas cristalográficamente independientes en la unidad asimétrica, en la que también se encuentran presentes dos moléculas de agua intersticiales, una de ellas desordenada entre dos posiciones.

La arquitectura del cristal se encuentra constituida fundamentalmente por enlaces de hidrógeno con las moléculas de agua interactuando entre ellas, con distancias O-H···O entre 2.648(3) y 2.756(3) Å, o como donores hacia los átomos de nitrógeno N3 y N4 de la molécula orgánica, con distancias O-H···N entre 2.820(2) y 2.880(2) Å (véase **Figura 5.1**).

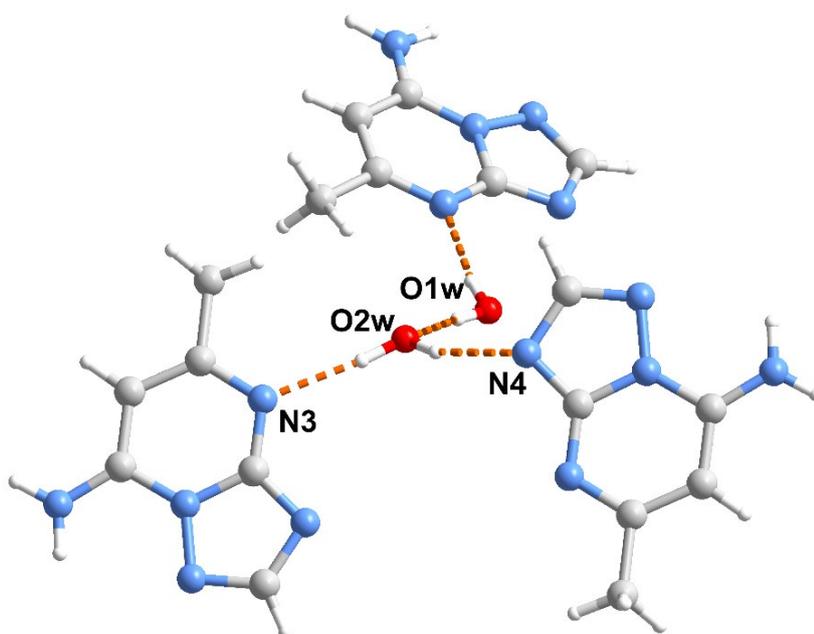


Figura 5.1. Fragmento de la estructura cristalina del 7-amp mostrando los enlaces de hidrógeno más relevantes.

Los grupos amino también actúan como donores en enlaces de hidrógeno hacia una de las moléculas de agua, con distancias N-H··O de 2.746(3) y 2.784(3) Å, así como hacia los átomos de nitrógeno N1 y N3 de heterociclos vecinos, siendo las distancias N-H··N de 2.876(2) y 3.009(2) Å. Una información más detallada sobre los enlaces de hidrógeno en la estructura cristalina del 7-amp puede verse en la **Tabla 5.3**:

Tabla 5.3. Datos de enlaces de hidrógeno para el 7-amp.			
D-H··A	d(H··A)	d(D··A)	<(DHA)
N71A-H71C··O1W#1	1.89(2)	2.746(3)	167.3(18)
N71A-H71C··O1W#1	1.93(2)	2.784(3)	168.6(18)
N71A-H71D··N1B#2	2.11(2)	2.8761(16)	145.0(16)
N71B-H71A··N1A#3	2.403(19)	3.2514(16)	158.4(15)
N71B-H71B··N3B#4	2.131(18)	3.0088(15)	166.3(15)
O1W-H11W··N4B#5	1.994(14)	2.827(3)	169(4)
O1W-H12W··O2W	1.818(14)	2.648(3)	167(4)
O1W'-H11'··N4B#5	2.012(11)	2.850(3)	175(4)
O1W'-H12'··O2W	1.943(16)	2.756(3)	164(4)
O2W-H2WA··N3A#6	2.05(3)	2.8802(16)	159(2)
O2W-H2WB··N4A	1.92(2)	2.8202(15)	171.1(19)

Transformaciones de simetría empleadas para generar átomos equivalentes: #1 $x-1/2, -y+3/2, -z+1$; #2 $x, -y+1/2, z+1/2$; #3 $x, -y+1/2, z-1/2$; #4 $x+1/2, y, -z+1/2$; #5 $-x+1/2, y+1/2$; #6 $-x+1, -y+2, -z+1$

Las moléculas planas aromáticas se apilan a lo largo del eje *b* (distancia ~ 3.35 Å), de manera que cada apilamiento está constituido por moléculas simétricamente equivalentes, relacionadas por el plano de deslizamiento *b*, perpendicular al eje *a* (**Figura 5.2**). Visto desde esta perspectiva, dos apilamientos se alternan de manera similar a un zigzag a lo largo del eje *c*.

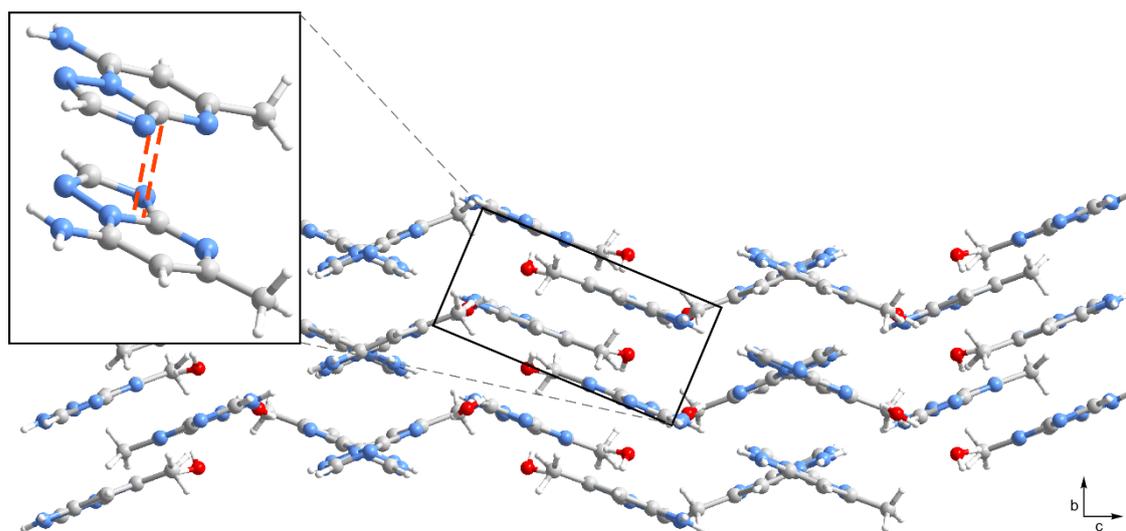


Figura 5.2. Vista del empaquetamiento de la estructura del 7-ampm perpendicular al eje *a*, mostrando ampliadas las interacciones de apilamiento π - π .

5.2.3. Espectroscopía infrarroja

El espectro infrarrojo del ligando 7-ampm puede verse en la **Figura 5.3**. Dicho espectro resulta muy similar al comentado anteriormente para el ligando dmpm. En este caso, las bandas de vibración del esqueleto triazolopirimidínico (ν_{tp}), y del anillo pirimidínico (ν_{py}), están centradas a 1660 y 1573 cm^{-1} , respectivamente. Ambas bandas se encuentran en la misma región en la que aparecen las de flexión N-H del grupo amino aromático, por lo que solo es posible identificar una de ellas, centrada a 1483 cm^{-1} , mientras que la otra se encuentra solapada con las bandas propias del anillo triazolopirimidínico.

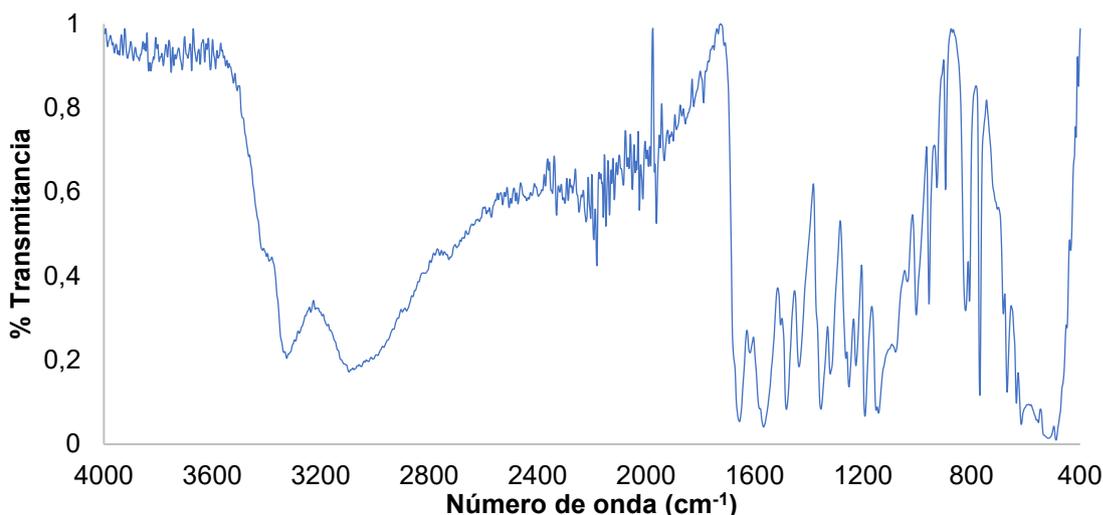


Figura 5.3. Espectro infrarrojo del 7-amtp.

La zona por encima de 2000 cm^{-1} se encuentra ocupada por las bandas debidas a las vibraciones de tensión $\nu(\text{N-H})$ y $\nu(\text{O-H})$. En esta zona aparecen máximos de absorción a 3096 y 3300 cm^{-1} , siendo las bandas correspondientes muy anchas, especialmente la primera de ellas que se extiende hasta 2000 cm^{-1} , aproximadamente; y encontrándose solapadas. El primer máximo está asociado fundamentalmente a $\nu(\text{O-H})$ y el segundo a $\nu(\text{N-H})$. El hecho de que las bandas de absorción aparezcan a valores muy bajos de frecuencia y que abarquen una zona tan amplia del espectro se debe a que los enlaces correspondientes se encuentran muy involucrados en la formación de enlaces de hidrógeno.

5.2.4. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C de la 7-amino-5-metil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina se registraron para corroborar los datos obtenidos mediante difracción de rayos X de monocristal, así como para asegurar la pureza del compuesto. El disolvente empleado para la realización de las medidas fue metanol deuterado, que sirvió como patrón de referencia para los desplazamientos de las señales.

En el espectro de hidrógeno-1 (**Figura 5.4**) pueden verse tres señales además de las correspondientes al metanol ($\delta_{\text{CHD}_2}=3.32\text{ ppm}$ y $\delta_{\text{OH}}=4.86\text{ ppm}$). Dichas

señales corresponden a los hidrógenos del grupo metilo ($\delta_{\text{CH}_3}=2.49$ ppm), del carbono C6 ($\delta_{\text{C}_6}=6.28$ ppm) y del carbono C2 ($\delta_{\text{C}_2}=8.29$ ppm). La señal correspondiente al grupo amino ni aparece porque los protones correspondientes se intercambian con el disolvente.

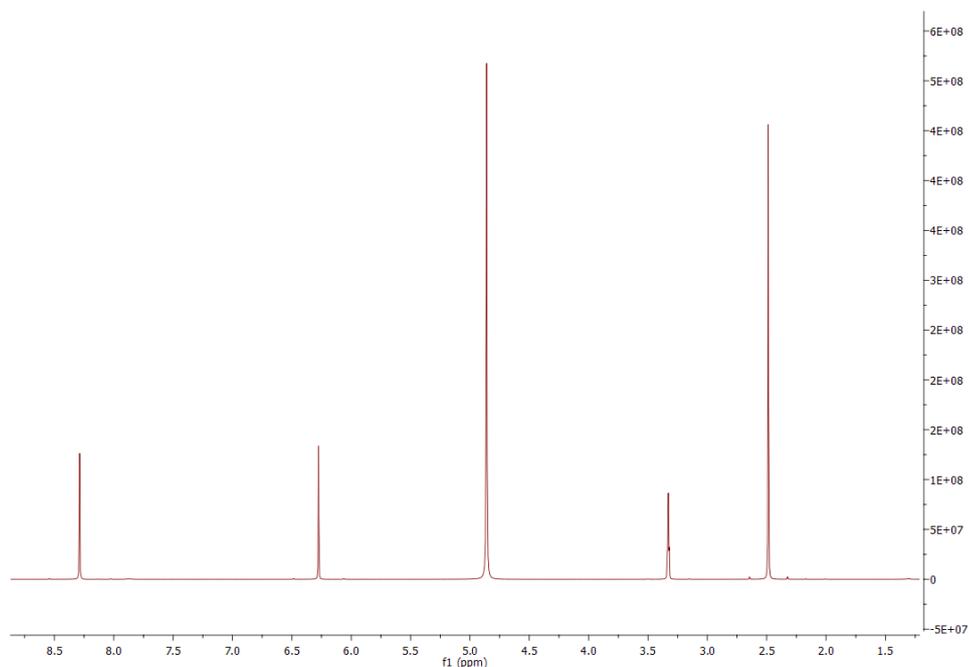


Figura 5.4. Espectro de ^1H -RMN del 7-amtp.

Por su parte, el espectro de carbono-13 se muestra en la **Figura 5.5** y en él pueden apreciarse las siguientes señales, aparte de la correspondiente al disolvente que actúa como referencia ($\delta_{\text{MeOD}}=47.38$ ppm): $\delta_{\text{CH}_3}=22.97$ ppm, $\delta_{\text{C}_6}=90.32$, $\delta_{\text{C}_5}=149.32$, $\delta_{\text{C}_2}=153.58$, $\delta_{\text{C}_7}=155.26$ y $\delta_{\text{C}_{3a}}=164.49$ ppm.

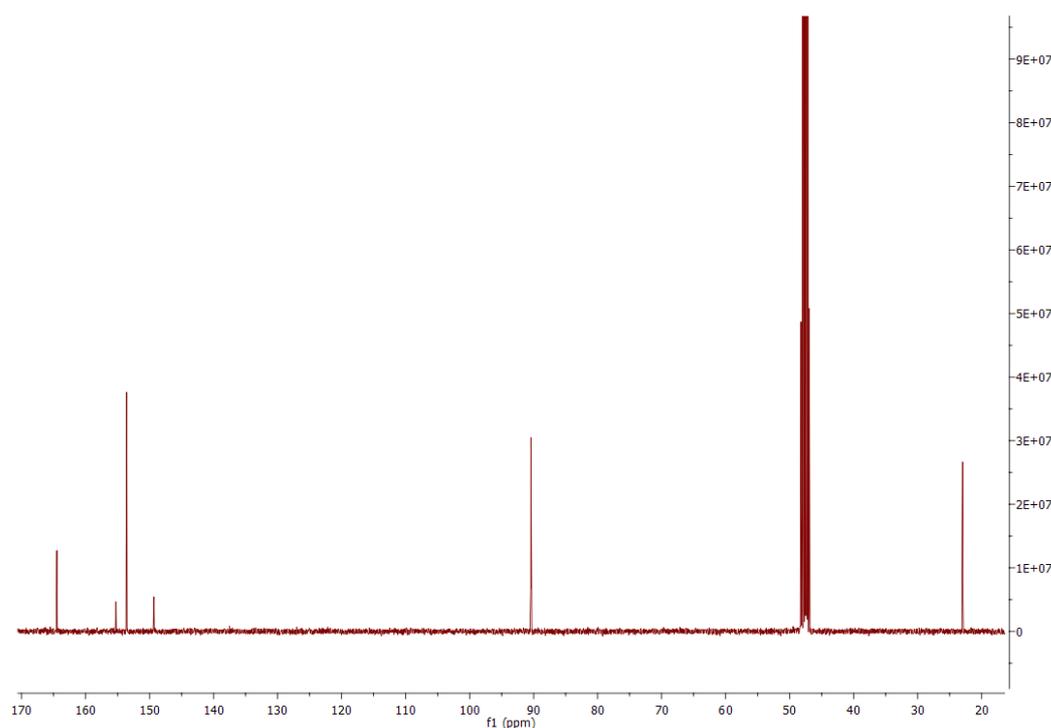


Figura 5.5. Espectro de ^{13}C -RMN del 7-amp.

La no aparición de señales adicionales a las esperadas confirma la pureza de las muestras.

5.3. Síntesis de los complejos metálicos

- **Síntesis del compuesto $\text{ZnCl}_2\text{-7amp}$.** Una disolución de 2 mmol (0.330 g) de 7-amp en 15 mL en agua se preparó mediante agitación magnética y calentamiento suave. Una vez el ligando estuvo completamente disuelto, 5 mL una disolución de ZnCl_2 (2 mmol, 0.389 g) se añadieron. La disolución amarilla pálida resultante se dejó abierta al aire a temperatura ambiente para una evaporación lenta del disolvente. Tras 48 horas, aparecieron cristales prismáticos amarillos aptos para difracción de rayos X, que se recogieron mediante filtración a vacío. El rendimiento en relación a la cantidad de sal metálica empleada fue del 84% aproximadamente.
- **Síntesis del compuesto $\text{ZnNO}_3\text{-7amp}$.** Se prepararon una disolución 2 mmol (0.296 g) de 7-amp en 15 mL de agua del modo previamente descrito.

Hecho esto, se añadieron 5 mL de una disolución de $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ (2 mmol, 0.415 g) en el mismo disolvente. La disolución amarilla clara resultante se dejó abierta al aire a temperatura ambiente para una evaporación lenta del disolvente. Tras 24 horas, aparecieron cristales prismáticos incoloros aptos para difracción de rayos X, que se recogieron mediante filtración a vacío. El rendimiento en relación a la cantidad de sal metálica empleada fue del 84% aproximadamente.

- **Síntesis del compuesto $\text{ZnSO}_4\cdot 7\text{amtp}$.** Una disolución de ZnSO_4 (2 mmol, 0.321 g) en 5 mL de agua se añadió sobre 15 mL de otra disolución de 7-amtp (2 mmol, 0.330 g) en el mismo disolvente. La disolución de color amarillo pálido resultante se dejó abierta al aire a temperatura ambiente para una evaporación lenta del disolvente. Tras 72 horas, aparecieron cristales prismáticos incoloros aptos para difracción de rayos X, que se recogieron mediante filtración a vacío. El rendimiento en relación a la cantidad de sal metálica empleada fue del 83% aproximadamente.

Los resultados de análisis elemental de ambos compuestos se recogen en la **Tabla 5.4** y a partir de ellos se pudo calcular la fórmula propuesta para ambos:

Tabla 5.4. Resultados de análisis elemental para los compuestos de zinc (II) sintetizados.				
Compuesto	Fórmula empírica	C H N		
		calculado / experimental (%)		
ZnCl-7amtp	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_{10}\text{Cl}_2\text{Zn}$	33.16 / 33.12	3.25 / 3.08	32.23 / 32.30
ZnNO3-7amtp	$\text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{N}_{22}\text{O}_{16}\text{Zn}$	29.84 / 29.89	5.01 / 4.92	31.89 / 31.81
ZnSO4-7amtp	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_{10}\text{O}_{9.5}\text{SZn}$	25.79 / 25.34	4.51 / 4.68	25.06 / 24.56

5.4. Difracción de rayos X en monocristal de los complejos

5.4.1. Estructura cristalina de $[\text{ZnCl}_2(7\text{-amtp})_2]$ (ZnCl-7amtp)

El compuesto ZnCl-7amtp cristaliza en el grupo espacial $P2_1/c$ del sistema monoclinico. Los detalles de la determinación y refinamiento estructural pueden

verse en la **Tabla 5.5**. Una selección de distancias y ángulos de enlace pueden verse en la Tabla A8 del Anexo A.

Tabla 5.5. Datos cristalográficos y detalles de refinamiento estructural de los compuestos de zinc (II)			
Compuesto	ZnCl-7amtp	ZnNO3-7amtp	ZnSO4-7amtp
Fórmula química	C ₁₂ H ₁₄ Cl ₂ N ₁₀ Zn	C ₂₄ H ₄₈ N ₂₂ O ₁₆ Zn	C ₁₂ H ₂₅ N ₁₀ O _{9.50} SZn
CCDC	1893522	1893523	1893524
COD	3000221	3000222	3000223
M (g/mol)	434.60	966.21	558.85
T (K)	100(2)	100(2)	100(2)
Sistema cristalográfico	Monoclínico	Triclínico	Triclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c	P-1	P-1
a (Å)	14.9427(6)	7.1837(5)	8.0644(6)
b (Å)	7.5063(3)	11.4156(9)	11.9048(10)
c (Å)	15.7715(6)	12.8451(10)	12.3145(10)
α (°)	90	80.763(3)	71.664(3)
β (°)	107.8829(13)	82.269(3)	74.549(3)
γ (°)	90	77.782(3)	76.161(3)
V (Å³)	1683.53(12)	1010.63(13)	1065.96(15)
Z	4	1	2
ρ (g/cm³)	1.715	1.588	1.741
μ (mm⁻¹)	1.796	0.704	1.323
GOF^a	1.110	0.924	0.935
R_{int}	0.0484	0.0469	0.0701

$$[a] S = [\sum w(F_0^2 - F_c^2)^2 / (N_{\text{obs}} - N_{\text{param}})]^{1/2}$$

La unidad asimétrica del compuesto está formada únicamente por una entidad de coordinación tetraédrica, que puede verse en la **Figura 5.6**. El poliedro de coordinación tetraédrico incluye dos iones cloruro y dos ligandos 7-amtp coordinados al catión metálico a través del átomo de nitrógeno N3 del anillo, que es el modo de coordinación más habitual para este tipo de ligandos. Las distancias de enlace correspondientes son de 2.2395(5) y 2.2934(5) Å para los enlaces Zn-Cl y de 2.015(2) y 2.021(2) Å en los enlaces Zn-N3.

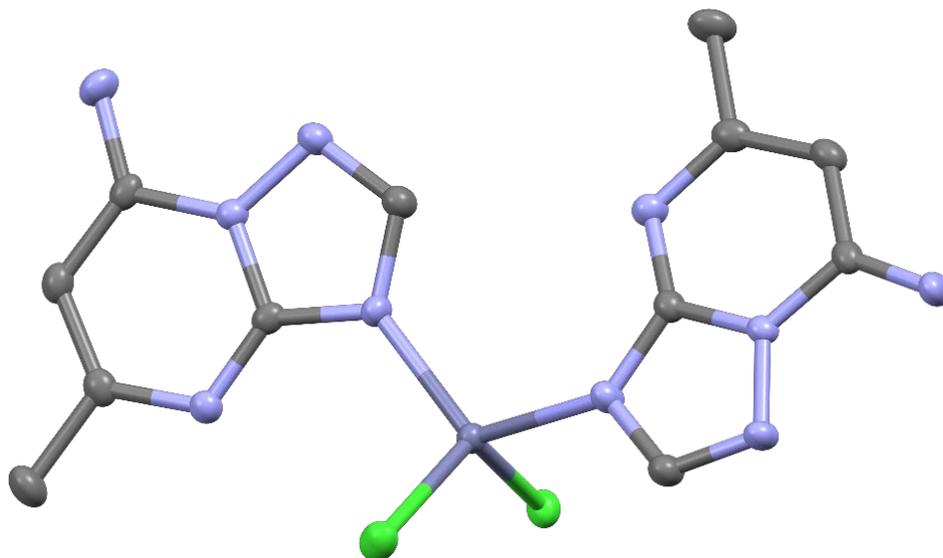


Figura 5.6. Estructura cristalina del compuesto ZnCl-7amtp. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad en la imagen.

Las unidades tetraédricas están unidas unas con otras a través de interacciones de enlace de hidrógeno entre los átomos de cloro de un complejo y los grupos amino del 7-amtp de unidades vecinas, con distancias N-H···Cl de 3.344(2), 3.233(2) y 3.280(2) Å. Una información más detallada sobre los enlaces de hidrógeno en este compuesto puede verse en la **Tabla 5.6**.

Tabla 5.6. Datos de enlaces de hidrógeno del compuesto ZnCl-7amtp.			
D-H···A	d(H···A)	d(D···A)	<(DHA)
N(71A)-H(71A)···Cl(1)#1	2.47(3)	3.3444(19)	172(2)
N(71A)-H(71B)···Cl(2)#2	2.44(3)	3.2333(19)	161(2)
N(71B)-H(71C)···Cl(1)#3	2.43(3)	3.280(2)	164(2)
Transformaciones de simetría empleadas para generar átomos equivalentes: #1 -x+1,-y+1,-z #2 -x+1,y+1/2,-z+1/2 #3 -x,-y,-z			

En cuanto al empaquetamiento, los complejos están asociados en parejas centrosimétricas a través de interacciones de π *stacking*, tal y como puede verse en la **Figura 5.7**.

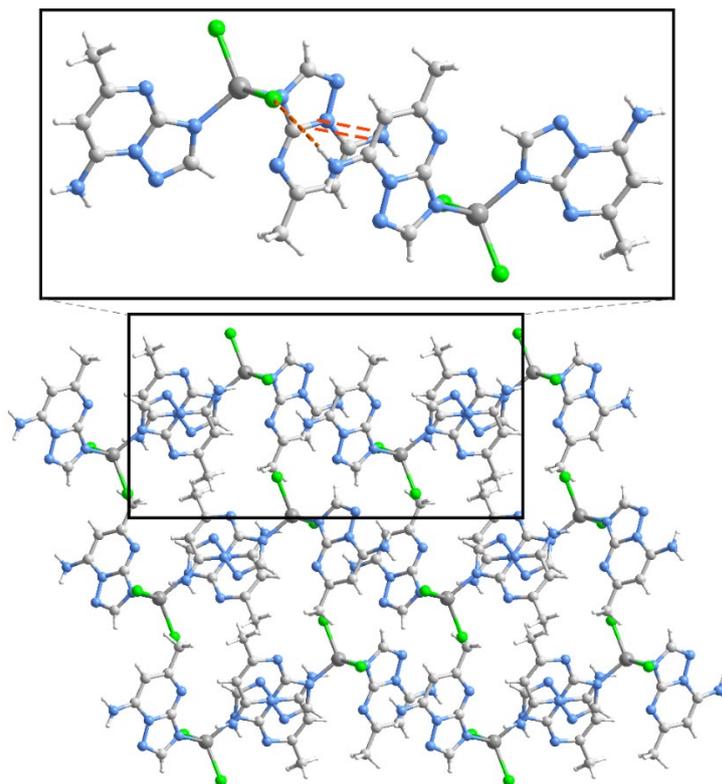


Figura 5.7. Empaquetamiento del compuesto ZnCl-7amp a lo largo del eje *b*, mostrando ampliados los principales enlaces de hidrógeno e interacciones π - π .

5.4.2. Estructura cristalina de $[\text{Zn}(\text{7-amp})_2(\text{H}_2\text{O})_4](\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ($\text{ZnNO}_3\text{-7amp}$)

El compuesto ZnNO₃-7amp cristaliza en el grupo espacial *P*-1 del sistema triclinico. Los detalles de la determinación y refinamiento estructural pueden verse en la **Tabla 5.5**. Una selección de distancias y ángulos de enlace pueden verse en la Tabla A6 del Anexo A.

La estructura de la entidad de coordinación puede verse en la **Figura 5.8** y consiste en un catión Zn²⁺ situado en un centro de inversión, que muestra una esfera de coordinación octaédrica con cuatro moléculas de agua en el plano ecuatorial y dos ligandos 7-amp, coordinados a través de su átomo de nitrógeno N3, en las posiciones axiales. Los átomos N4 de cada ligando actúan como aceptores de enlaces de hidrógeno con las moléculas de agua, con una distancia O-H...N de 2.713(2) Å, cerrando así un anillo pseudoquelato de seis miembros. Las distancias de enlace en la esfera de coordinación del zinc son de 2.1471(14) Å para el ligando orgánico y de 2.0650(13) y 2.1830(13) Å para las moléculas de agua.

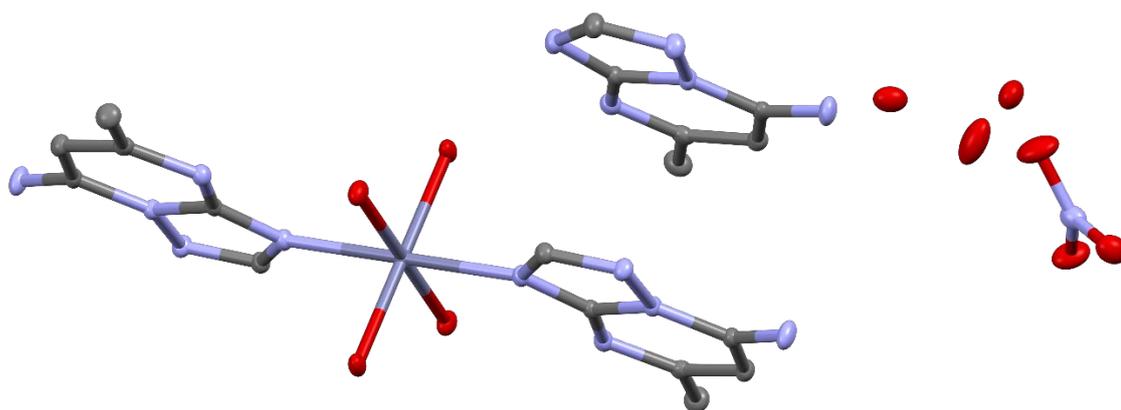


Figura 5.8. Estructura cristalina del compuesto $\text{ZnNO}_3 \cdot 7\text{amp}$. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad en la imagen.

Otra molécula de 7-amp está presente en la segunda esfera de coordinación, interactuando con la que se encuentra enlazada al metal a través de interacciones de π stacking, alternándose moléculas coordinadas y no coordinadas de 7-amp en un apilamiento a lo largo del eje b . La unidad asimétrica se completa con un anión nitrato que contrarresta la carga positiva del zinc y tres moléculas de agua intersticiales. Estas últimas están dispuestas en grupos centrosimétricos de seis moléculas, con un anillo R4(1) y dos moléculas separadas (véase **Figura 5.9**), que se encuentran enlazadas a las moléculas de agua coordinadas y a los aniones.

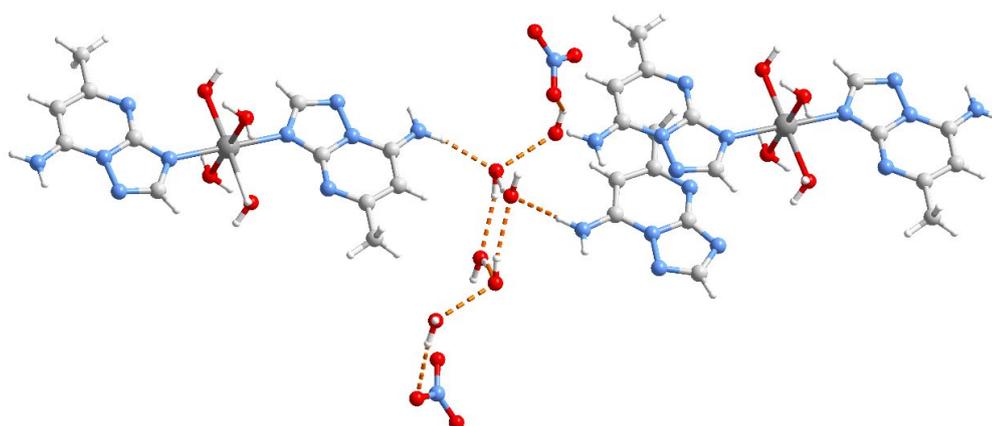


Figura 5.9. Fragmento del compuesto $\text{ZnNO}_3 \cdot 7\text{amp}$ mostrando los principales enlaces de hidrógeno que conducen a la formación de *clústers* de agua.

Finalmente, se debe mencionar que los grupos amino de ambos ligando actúan como donores de enlaces de hidrógeno hacia los grupos de seis moléculas de agua intersticiales, así como hacia el átomo de nitrógeno N1 del 7-amp no

coordinado. Una información más detallada de los enlaces de hidrógeno en este compuesto puede verse en la **Tabla 5.7**.

Tabla 5.7. Datos de enlaces de hidrógeno del compuesto ZnNO₃-7amtp.

D-H···A	d(H···A)	d(D···A)	<(DHA)
N71A-H71A···N1B#1	2.15	2.919(2)	145.5
N71A-H71B···O3W#2	2.01	2.877(2)	167.5
N71B-H71D···O5W	1.98	2.809(2)	156.3
O1W-H11W···O1C#3	2.145(14)	2.9374(19)	157(2)
O1W-H12W···N4A	1.912(13)	2.7135(19)	158(2)
O2W-H21W···N3B#4	1.967(12)	2.789(2)	165(2)
O2W-H22W···N4B	1.942(10)	2.7782(19)	173(2)
O3W-H31W···O4W	1.882(10)	2.722(2)	180(3)
O3W-H32W···O5W#5	2.135(13)	2.945(2)	162(3)
O4W-H41W···O1C#6	2.070(12)	2.887(2)	164(3)
O4W-H42W···O1W#7	2.167(13)	2.9742(19)	161(3)
O5W-H51W···O2C	1.96	2.807(2)	164.0
O5W-H52W···O3W	1.91	2.749(2)	164.9
N71A-H71A···N1B#1	2.15	2.919(2)	145.5

Transformaciones de simetría empleadas para generar átomos equivalentes: #1 $x+1,y,z-1$; #2 $x+1,y-1,z-1$; #3 $-x+1,-y+1,-z+2$; #4 $-x+1,-y+1,-z+1$; #5 $-x,-y+2,-z+2$; #6 $-x+1,-y+2,-z+2$; #7 $x-1,y+1,z$

5.4.3. Estructura cristalina de [Zn(7-amtp)₂(H₂O)₄][SO₄·1,5H₂O (ZnSO₄-7amtp)

El compuesto ZnSO₄-7amtp cristaliza en el grupo espacial *P*-1 del sistema triclinico. Los detalles de la determinación y refinamiento estructural pueden verse en la **Tabla 5.5**. Una selección de distancias y ángulos de enlace pueden verse en la Tabla A7 del Anexo A.

En la unidad asimétrica existen dos cationes [Zn(7-amtp)₂(H₂O)₄]²⁺, cristalográficamente independientes, pero químicamente equivalentes. Ambos se encuentran situados en centros de inversión y son muy similares a los descritos para el compuesto anterior: un cation de zinc (II) con cuatro moléculas de agua coordinadas en el plano ecuatorial y dos ligandos 7-amtp coordinados a través del nitrógeno N3 en las posiciones axiales. Uno de los cationes se encuentra desordenado entre dos posiciones, encontrándose el plano ecuatorial de una de las posiciones rotado aproximadamente 30° en torno al eje N-Zn-N respecto al de la

otra. Un anión sulfato equilibra la carga del zinc y dos moléculas de agua intersticiales, una de las cuales está situada cerca de un centro de inversión y tiene una ocupación de un medio, completan la estructura, que puede verse representada en la **Figura 5.10**. Las distancias de enlace en la entidad de coordinación se encuentran entre 2.08 y 2.15 Å para los enlaces Zn–O mientras que las distancias Zn–N son de 2.145(2) y 2.208(2) Å.

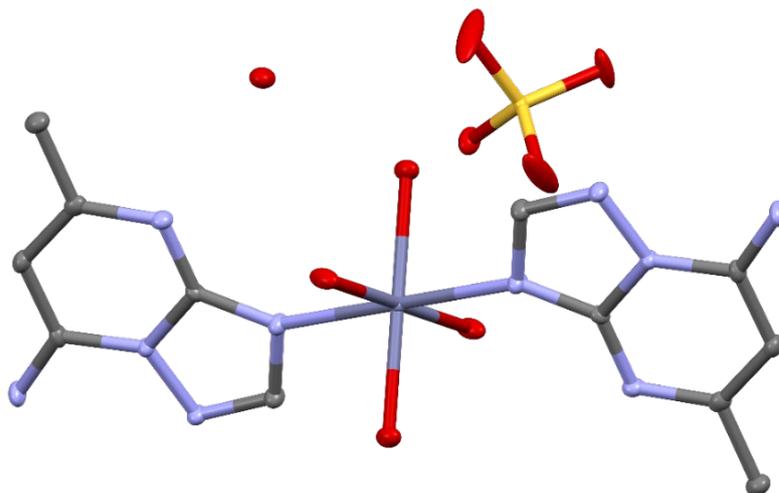


Figura 5.10. Estructura del compuesto $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{amtp}$. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad en la imagen.

La estructura supramolecular está controlada por interacciones de enlaces de hidrógeno, con una red muy compleja debido al desorden de las moléculas de aguas, tanto coordinadas como intersticiales. El complejo desordenado muestra un anillo pseudoquelato análogo al descrito para el compuesto $\text{ZnNO}_3 \cdot 7\text{amtp}$, mientras que para el otro la interacción es indirecta y ocurre a través de una molécula de agua no coordinada ($\text{H}_2\text{O}_{\text{coord}} \cdots \text{H}_2\text{O}_{\text{inters}} \cdots \text{N}_4$). Una representación del empaquetamiento cristalino del compuesto puede verse en la **Figura 5.11**, así como las principales interacciones supramoleculares.

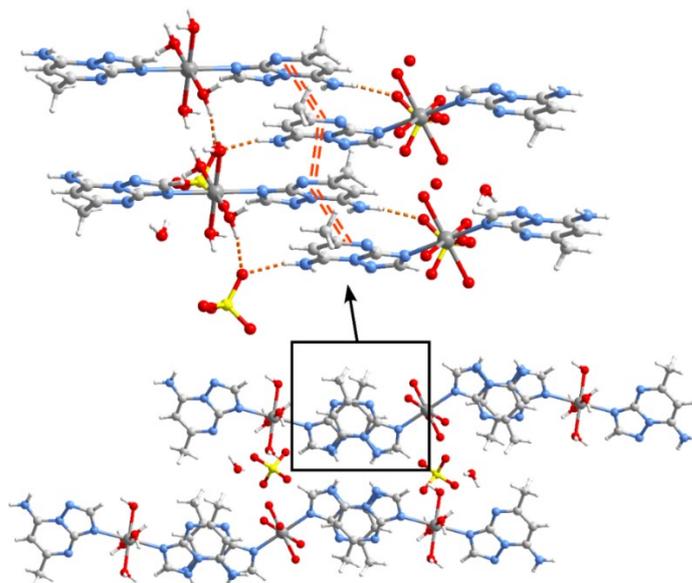


Figura 5.11. Empaquetamiento del compuesto ZnSO₄-7amp mostrando las principales interacciones supramoleculares. Por claridad en la imagen sólo se muestra una posición de las moléculas desordenadas.

Una interacción notable tiene lugar entre las moléculas de 7-amp relacionadas por centros de inversión e implican dos enlaces de hidrógeno entre los grupos amino y los nitrógenos N1, con distancias N-H···N de 3.022(3) Å para uno de los ligandos y 2.951(3) Å para el otro. Esta interacción enlaza los complejos catiónicos formando filas a lo largo de las direcciones 001 y 011. Los aniones también se encuentran involucrados en la red de enlaces de hidrógeno, actuando como aceptores para moléculas de agua y grupos amino. Una información más detallada sobre los enlaces de hidrógeno presentes en la estructura puede verse en la **Tabla 5.8**.

Tabla 5.8. Datos de enlaces de hidrógeno del compuesto ZnSO ₄ -7amp.			
D-H···A	d(H···A)	d(D···A)	<(DHA)
N71A-H71A···N1A#1	2.27	3.022(3)	143.2
N71A-H71B···O1S#1	1.91	2.762(3)	161.7
O3W-H31W···O1S	2.17(2)	2.893(3)	144(3)
O3W-H32W···O5W	1.833(11)	2.666(2)	171(3)
O4W-H41W···O2S#2	1.908(11)	2.742(2)	173(3)
O4W-H42W···O1S	1.879(14)	2.696(3)	164(3)
N71B-H71C···N1B#3	2.16	2.951(3)	149.5
N71B-H71D···O4S#1	1.99	2.832(3)	160.0
O5W-H51W···O2S#4	1.943(14)	2.757(2)	164(3)
O5W-H52W···N4B#5	1.965(11)	2.804(2)	176(3)

Transformaciones de simetría empleadas para generar átomos equivalentes: #1 -x,-y+1,-z+1; #2 -x,-y+1,-z; #3 -x+1,-y+1,-z+1; #4 x+1,y,z; #5 -x+1,-y+1,-z

Por último, se debe indicar que, aunque todas las moléculas orgánicas son aproximadamente perpendiculares a la dirección 110, las interacciones de π -stacking no están claramente definidas.

5.4.4. Difracción de rayos X en polvo

Los difractogramas de rayos X en polvo sirvieron para concluir que los monocristales medidos para la resolución estructural eran representativos de la totalidad de las muestras respectivas y que dichas muestras son homogéneas. Los difractogramas de ambos compuestos pueden verse en el Anexo A.

5.5. Caracterización térmica y espectroscópica

5.5.1. Espectroscopía infrarroja

Los espectros infrarrojos de los compuestos sintetizados pueden verse en las **Figuras 5.12** y **5.13**.

El compuesto ZnCl-7amp muestra un espectro muy semejante al observado para el ligando libre. No obstante, los desplazamientos de las bandas debidos a la coordinación del ligando han permitido que las bandas que en el ligando estaban parcialmente solapadas puedan distinguirse en este caso. Así, las bandas de vibración del esqueleto triazolopirimidínico (ν_{tp}), y del anillo pirimidínico (ν_{py}), se han desplazado a 1645 y 1562 cm^{-1} , respectivamente. También en la misma región pueden observarse las dos bandas de flexión N-H del grupo amino del ligando, centradas a 1498 y 1597 cm^{-1} . Por último, la ausencia de agua en la estructura cristalina del compuesto permite distinguir las dos bandas de tensión N-H del ligando, aunque una de ellas se encuentre parcialmente solapada, que están centradas a 3350 y 3457 cm^{-1} .

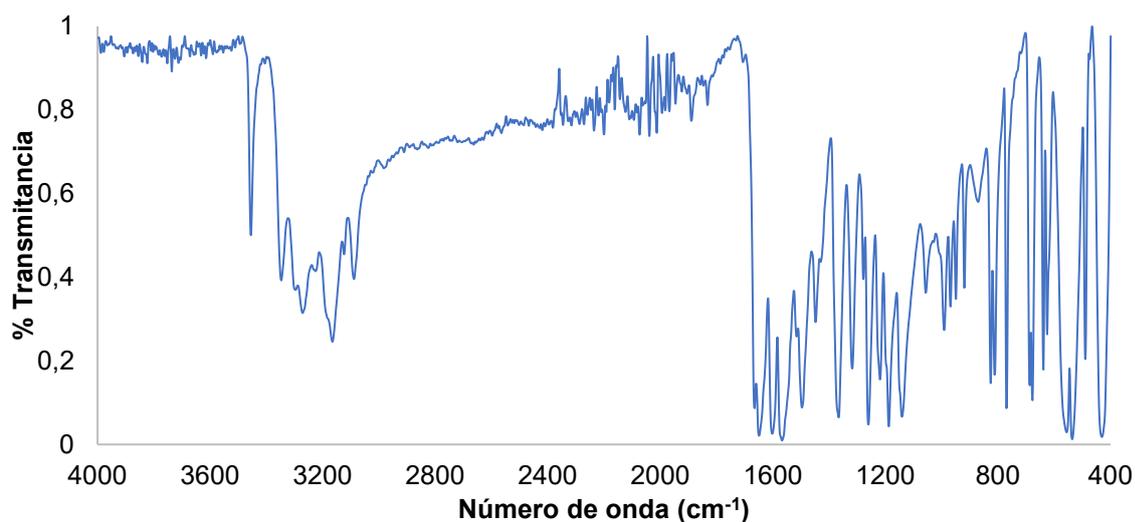


Figura 5.12. Espectro infrarrojo del compuesto ZnCl-7amtp.

En el caso de los compuestos ZnNO₃-7amtp y ZnSO₄-7amtp, dada su semejanza estructural, y, por consiguiente, la de sus espectros infrarrojos, se ha decidido comentarlos de manera conjunta. En ambos casos, nos encontramos que las bandas características del anillo triazolopirimidínico (ν_{tp} y ν_{py}), a 1639 y 1579 cm⁻¹, en el caso del complejo ZnNO₃-7amtp y a 1653 y 1583 cm⁻¹, en el del compuesto ZnSO₄-7amtp. Asimismo, igual que en el caso del complejo ZnCl-7amtp, el desplazamiento de bandas permite distinguir las dos bandas de flexión N-H de la amina, centradas a 1504 y 1605 cm⁻¹ en el primer complejo y a 1495 y 1591 cm⁻¹ en el segundo.

La principal diferencia entre ambos compuestos y el complejo con cloruro se encuentra en la zona de 3000 a 3500 cm⁻¹, en la que, debido a la presencia de agua aparece una ancha banda, de forma parecida a lo que ocurriría con el ligando, como resultado del solapamiento entre las correspondientes a la tensión N-H del grupo amino y las O-H del agua.

Por último, hay que mencionar las bandas debidas a los aniones, una banda ancha centrada a 1298 cm⁻¹ en el caso del complejo ZnNO₃-7amtp y la banda centrada a 1090 cm⁻¹ en el compuesto ZnSO₄-7amtp.

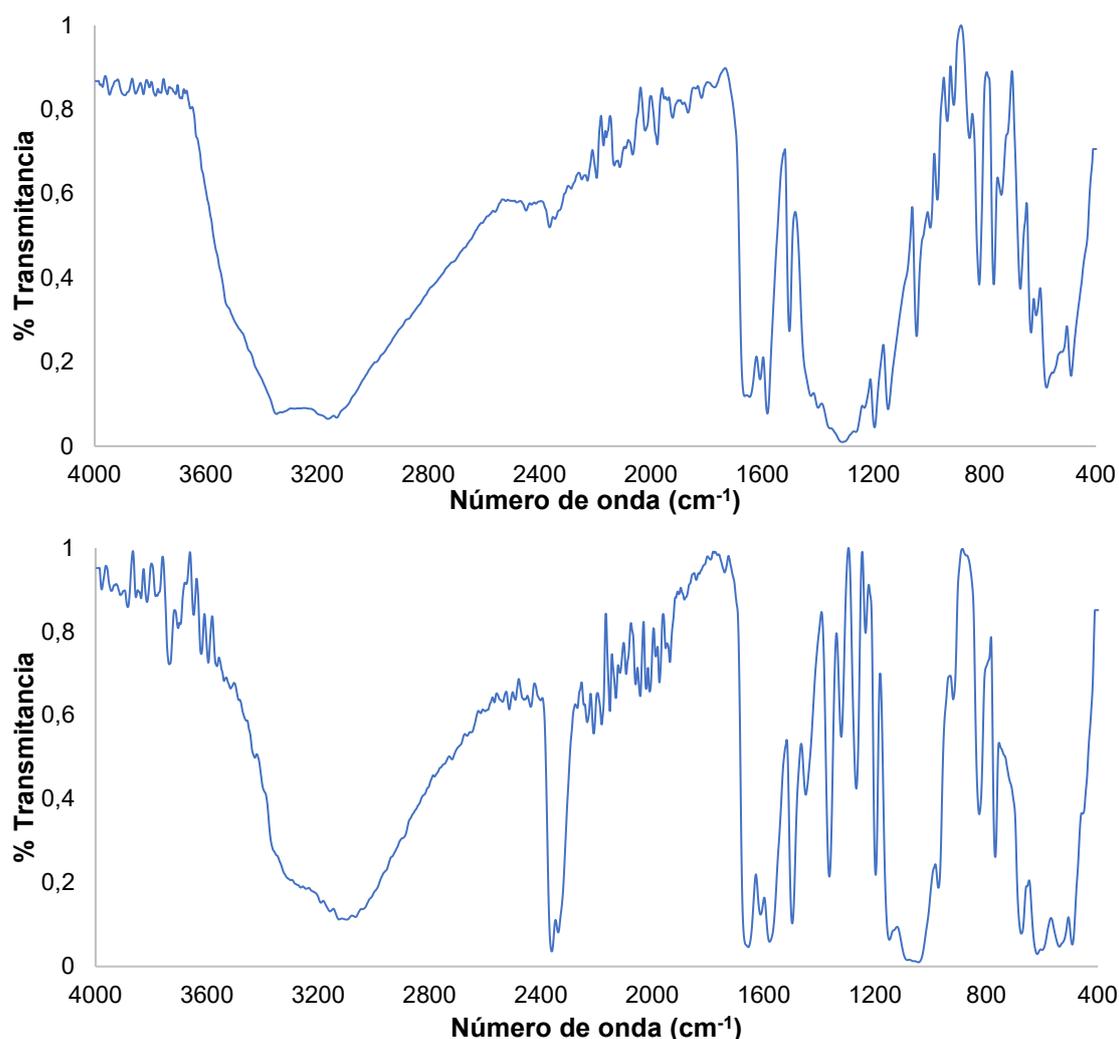


Figura 5.13. Espectros infrarrojos de los compuestos ZnNO₃-7amtp (arriba) y ZnSO₄-7amtp (abajo).

5.5.2. Análisis térmico

Los resultados de los análisis termogravimétricos (TG) y de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de los compuestos sintetizados se recogen en las Figuras 5.14 a 5.16, dónde pueden verse los correspondientes termogramas y diagramas calorimétricos.

En el caso del compuesto ZnCl-7amtp (Figura 5.14), lo primero que se aprecia en el diagrama de TG es una ligera pérdida de peso de un 4,12% acompañada por un efecto endotérmico a al inicio del experimento (88,7°C). Teniendo en cuenta la masa y la temperatura a la que sucede, lo más probable es que se trate de la pérdida de humedad, dada la gran higroscopicidad del

compuesto. Tras esto se observa una meseta en el gráfico de 180 a 290°C en la que no se produce pérdida de peso, apareciendo sin embargo un marcado efecto endotérmico a 184°C en el diagrama de DSC, que se atribuye a la fusión del compuesto, pudiendo calcularse la entalpía del proceso a partir del área de la curva correspondiente del diagrama de DSC y que tiene un valor de 64,87 kJ/mol. Tras la fusión comienza una pirólisis gradual de la fracción orgánica que termina a 900°C, que deja un residuo de 10,73% con relación a la masa total, que se aleja bastante del esperado para óxido de zinc (18.7%) e incluso para zinc metálico (15%). Una explicación para esta anomalía puede ser la formación de cloruro de zinc durante el proceso pirolítico, que podría vaporizarse parcialmente, causando este descenso en la masa del residuo.

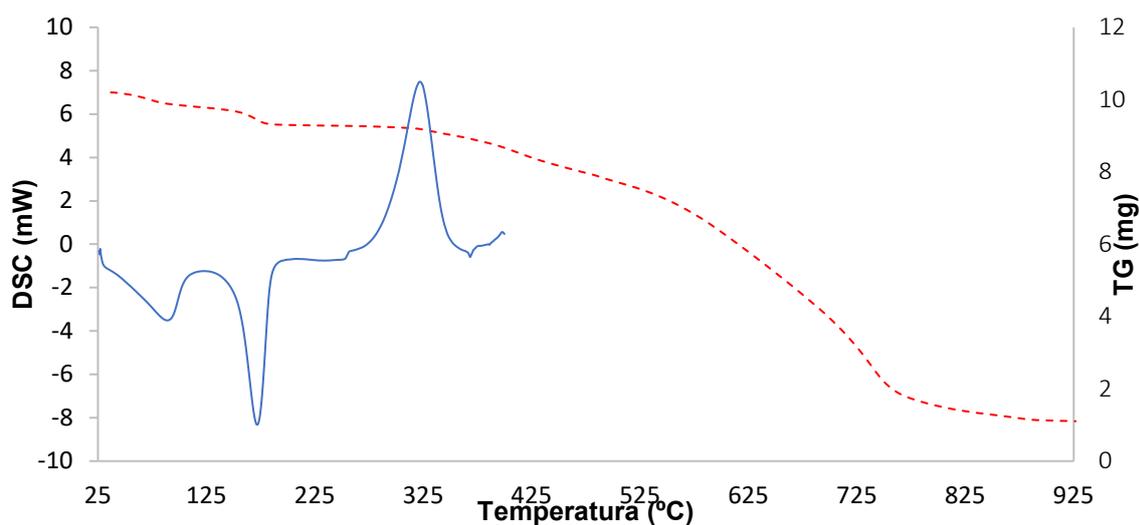


Figura 5.14. Curvas de TG (roja discontinua) y DSC (azul) del compuesto ZnCl-7amtp.

Por su parte, el complejo ZnNO₃-7amtp (véase **Figura 5.15**) comienza con varias pérdidas sucesivas de peso que representan un total que coincide de manera bastante ajustada con la pérdida de seis moléculas de agua (12.99% experimental frente a 11.19% teórico), seguidas de otra pérdida del 6.97%, que se ajusta al valor teórico correspondiente a las cuatro moléculas de agua restantes (7.46%). Asimismo, la presencia de dos efectos endotérmicos diferentes en el diagrama de DSC (picos a 67.5 y 98.8°C) sostiene esta hipótesis, ya que representarían la pérdida de las moléculas de agua intersticiales y de las coordinadas, respectivamente. Asimismo, a 222°C se observa una brusca bajada de peso que coincide con un

fuerte pico exotérmico y que se asigna a la descomposición de los nitratos, a la que sigue una lenta pirólisis que finaliza aproximadamente a 700°C, si bien el alto valor del residuo encontrado (18.73% experimental frente al 8.42 teórico) sugieren una combustión incompleta.

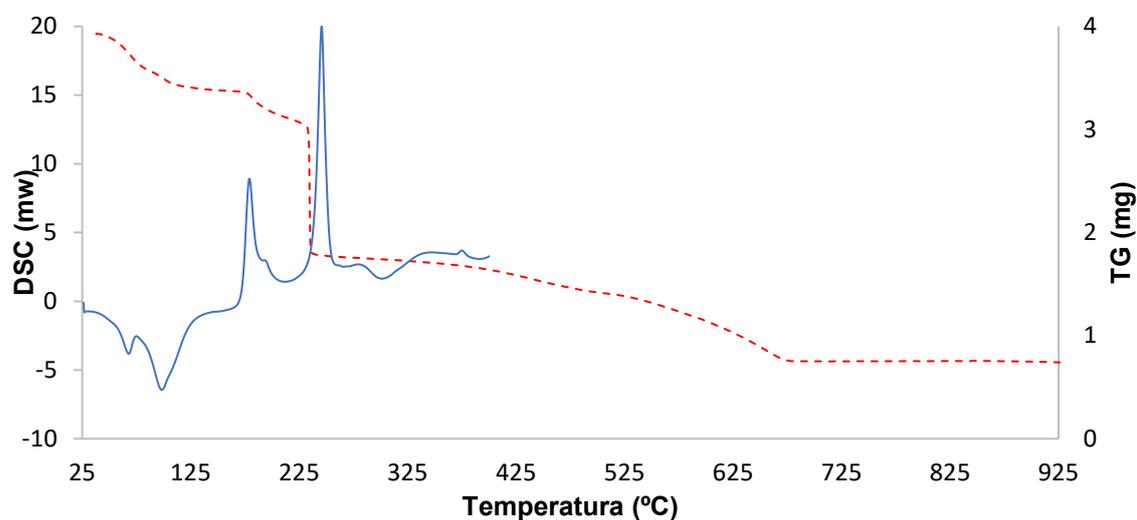


Figura 5.15. Curvas de TG (roja discontinua) y DSC (azul) del compuesto $ZnNO_3 \cdot 7amtp$.

Finalmente, el complejo $ZnSO_4 \cdot 7amtp$, cuyos resultados se recogen en la **Figura 5.16**, también inicia su descomposición térmica con dos pérdidas de peso sucesivas: una del 4.48% y otra del 14.81%. Dichos efectos coinciden bastante bien con la pérdida del agua de hidratación (valor teórico de 4.83%) y las aguas coordinadas (valor teórico de 12.89%). Estas deshidrataciones sucesivas pueden relacionarse con el pico endotérmico centrado a 85.3°C que se observa en el diagrama de DSC; sin embargo, dado que se trata de dos procesos distintos pero solapados, no ha sido posible calcular la entalpía de deshidratación correspondiente, pero sí un valor promedio para el proceso global (55.82 kJ/mol). Tras esto, se producen sucesivas pérdidas de peso correspondientes a la combustión de la parte orgánica del compuesto, que concluye a 780°C. Sin embargo, como en el compuesto anterior, los valores de residuo hallado son más altos que los esperables para monóxido de zinc (20.86% experimental frente a 14.56% teórico), que de nuevo sugieren una combustión incompleta.

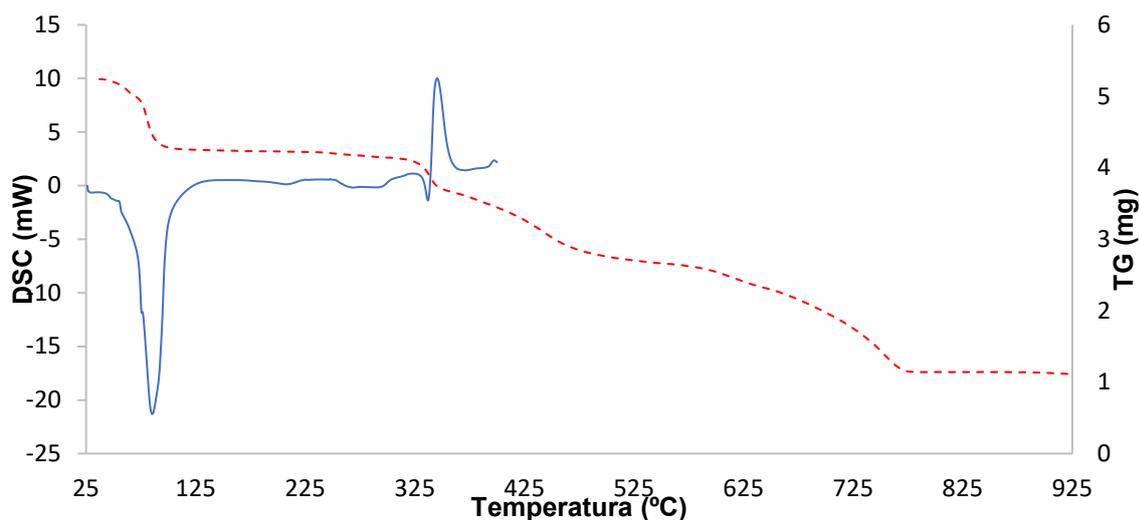


Figura 5.16. Curvas de TG (roja discontinua) y DSC (azul) del compuesto $\text{ZnSO}_4\text{-7amtp}$

5.6. Propiedades luminiscentes

Las medidas de fotoluminiscencia se llevaron a cabo sobre muestras policristalinas del ligando 7-amtp y los tres complejos de zinc sintetizados con objeto de caracterizar su comportamiento emisoro y evaluar sus potenciales aplicaciones en biomedicina.

Los espectros de emisión del 7-amtp y los tres complejos aislados, obtenidos usando una longitud de onda de excitación de 308 nm se muestran en la **Figura 5.17**.

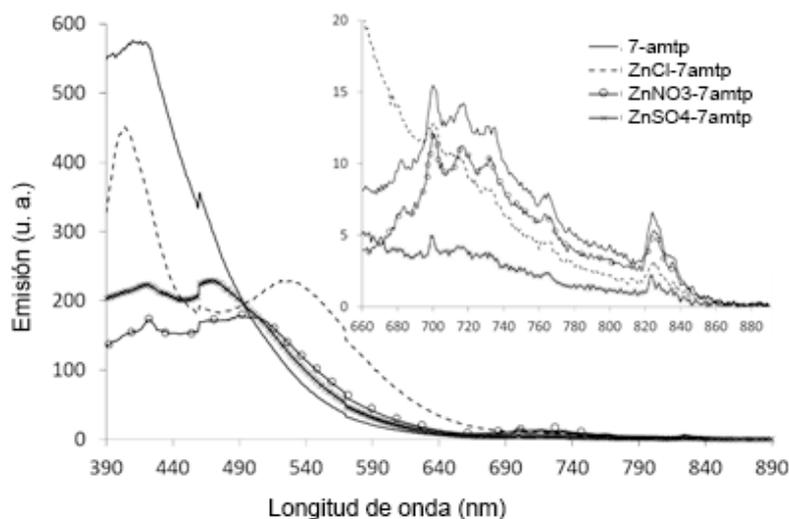


Figura 5.17. Espectros de emisión a temperatura ambiente de los compuestos 7-amtp (línea continua), ZnCl-7amtp (discontinuo), $\text{ZnNO}_3\text{-7amtp}$ (círculos) y $\text{ZnSO}_4\text{-7amtp}$ (cruces) excitados a $\lambda_{\text{ex}} = 308$ nm.

El derivado 7-amtp libre muestra una intensa banda de emisión centrada en torno a 418 nm y una mucho menor alrededor de 720 nm cuando se excita a una longitud de onda de 308 nm. El espectro de emisión del complejo ZnCl-7amtp muestra un leve desplazamiento en la primera banda, que pasa a estar centrada a 406 nm, y también muestra una nueva banda menos intensa centrada aproximadamente a 540 nm.

Resulta interesante que el comportamiento fotoluminiscente de los compuestos ZnNO₃-7amtp y ZnSO₄-7amtp, si bien es bastante similar entre sí, difiere sustancialmente del observado en el otro complejo de zinc. En este caso, la intensidad de la banda más energética, centrada ahora aproximadamente a 410 nm, cae enormemente y la banda de menor energía resulta ahora igualmente significativa. La última banda, centrada a 480 y 490 nm respectivamente para el ZnNO₃-7amtp y ZnSO₄-7amtp, se encuentra apreciablemente desplazada hacia el azul con respecto a la señal análoga en el compuesto ZnCl-7amtp.

Las propiedades de emisión fotoluminiscente de este tipo de complejos se asignan habitualmente a transiciones electrónicas intraligando $\pi \leftarrow \pi^*$. Esto puede comprobarse mediante cálculos de TD-DFT. Los espectros de emisión del 7-amtp calculados mediante TD-DFT y la representación gráfica de los orbitales moleculares implicados en el proceso de emisión se muestran en la **Figura 5.18**. En ella puede verse que la banda principal calculada computacionalmente proviene de procesos de relajación electrónica que tienen lugar entre dos grupos de orbitales moleculares de naturaleza mixta y centrados sobre todo el esqueleto del ligando.

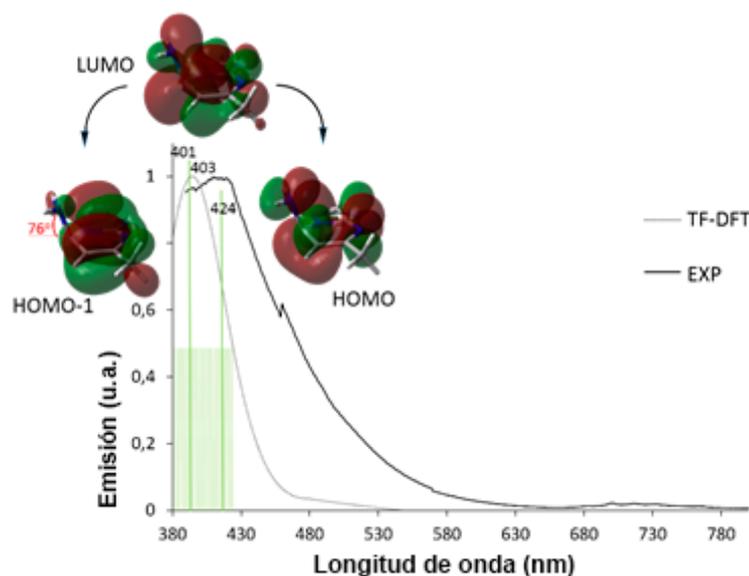


Figura 5.18. Espectro de emisión experimental (negro) y calculado mediante TD-DFT (gris) para el 7-amp. Las líneas verdes verticales identifican las principales transiciones responsables de los máximos correspondientes.

En este sentido, las dos grandes líneas verdes verticales a 401 y 424 nm, junto con las líneas verdes más cortas, relacionadas con vibraciones y solapamiento de señales, representan la energía de las transiciones electrónicas más relevantes que tienen lugar entre el primer estado singlete excitado calculado S_1 y el estado fundamental S_0 .

Los orbitales moleculares representados indican que los electrones excitados relajan desde el orbital LUMO tanto al HOMO-1 (401 nm) como al HOMO (424 nm). La información adicional sobre las transiciones electrónicas calculadas computacionalmente se encuentra recogida en la **Tabla 5.9**.

Tabla 5.9. Transiciones electrónicas principales calculadas computacionalmente como responsables de los espectros de emisión del 7-amp, ZnCl-7amp y ZnNO₃-7amp.

	Emisión (nm)	Transición principal	Simetría	Osc. st
7-amp	401	H-1←L (90%)	Singlete	0,0634
	424	H←L (95%)	Singlete	0,0579
ZnCl-7amp	386	H-1←L (91%)	Singlete	0,0012
	448	H-1←L (90%)	Singlete	0,0011
	532	H-1←L+4 (90%)	Singlete	0,0065
	589	H-1←L+3 (90%)	Singlete	0,0051
ZnNO ₃ -7amp	479	H←L+23 (90%)	Singlete	0,0452
	509	H←L+21 (95%)	Singlete	0,0419

Sorprendentemente, tal y como se observa en la geometría optimizada del estado singlete excitado (S_1) del 7-amp representado en la **Figura 5.18**, se fuerza una evidente torsión fuera del plano del grupo amino por la absorción electrónica y la subsiguiente relajación vibracional del ligando, produciendo un estado excitado S_1 en el que el átomo de nitrógeno del grupo amino está ubicado hasta 76° fuera del plano generado por el anillo aromático del ligando. A pesar del hecho de no utilizar restricciones geométricas en los cálculos de las emisiones puede permitir mayores ajustes conformacionales en las moléculas de los que realmente están permitidos en por el empaquetamiento cristalino del 7-amp, el giro mencionado podría ocurrir realmente en la estructura cristalina, aunque su alcance resulta difícil de medir.

El mismo tipo de cálculos se llevaron a cabo sobre el compuesto $ZnCl-7amp$, dando lugar al espectro de emisión calculado que se puede ver representado con línea discontinua en la **Figura 5.19a**, y que se encuentra, de nuevo, en buen acuerdo con los datos experimentales.

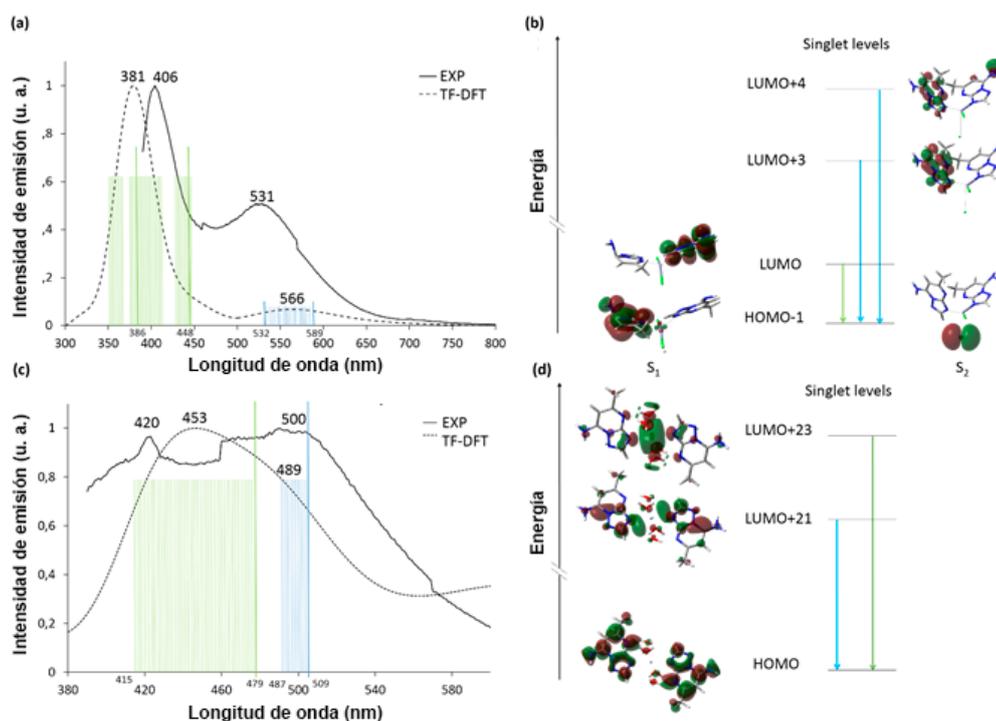


Figura 5.19. Espectros de emisión experimentales (línea sólida) y calculados computacionalmente (línea discontinua) de los compuestos $ZnCl-7amp$ (a) y $ZnNO_3$ (c). Las transiciones principales en el espectro calculado se identifican con las líneas largas verdes y azules, respectivamente, mientras que las transiciones vibracionales se representan con líneas más cortas. A la derecha aparece una representación gráfica de los

orbitales moleculares S_1 y S_2 para el compuesto $ZnCl-7amtp$ (b) y $ZnNO_3$ (d) involucrados en las principales transiciones electrónicas.

El espectro del compuesto $ZnCl-7amtp$ está caracterizado por una ancha banda centrada aproximadamente a 381 nm, y una más débil a 566 nm, y ambas corresponden, según los cálculos computacionales, a procesos de relajación electrónica que tienen lugar entre dos estados singletes excitados distintos, pero energéticamente bajos, S_1 y S_2 .

La geometría calculada del estado excitado muestra un importante giro fuera del plano del grupo amino del 7-amtp, similar al ligando libre, pero dicho efecto no aparece en el estado S_2 . Como se deduce de los diagramas mostrados en la **Figura 5.19b**, la emisión más energética puede describirse como un proceso de transferencia de carga ligando-ligando (LLCT) que ocurre en las especies térmicamente relajadas S_1 , y puede adscribirse a un decaimiento electrónico desde un orbital LUMO centrado en el ligando hasta un orbital HOMO-1, también centrado en el ligando.

La banda de emisión de menor energía también está relacionada con un proceso de tipo LLCT, pero que difiere sustancialmente del anteriormente descrito, ya que el orbital HOMO-1 que recibe el electrón en el proceso de relajación, se ha calculado computacionalmente como centrado sobre uno de los iones cloruro coordinados, presumiblemente un orbital atómico 3p. Los electrones alcanzan este último orbital tras experimentar una relajación radiativa desde los orbitales centrados en el ligando LUMO+3 y LUMO+4. Ambos orbitales están implicados en las dos contribuciones mayoritarias identificadas en esta región. En ese sentido, la transición $H-1 \leftarrow L+3$ es responsable de la línea localizada a 532 nm, mientras que la línea que aparece a 589 nm proviene de un proceso de relajación electrónica $H-1 \leftarrow L+4$.

El espectro de emisión calculado para el compuesto $ZnNO_3-7amtp$ (**Figura 5.19c**), de nuevo se aproxima bastante a los datos experimentales, mostrando un

único máximo bastante ancho centrado a 453 nm, seguido de un hombro correspondiente a un lento decaimiento centrado aproximadamente a 489 nm. Ambas señales provienen de las dos mayores transiciones, a 479 y 509 nm, respectivamente, representadas como líneas verticales largas azul y verde (véase también **Tabla 5.9**), así como de múltiples transiciones vibracionales menos significativas, que aparecen como líneas verticales verdes y azules más cortas.

Como se indica en el diagrama presente en la **Figura 5.19d**, el comportamiento fotoluminiscente observado puede ser atribuido a un complejo proceso de relajación interligando, que ocurre entre los orbitales LUMO+21 y HOMO. Por el contrario, el hombro centrado a 489 nm que se ha mencionado se deriva de la transición electrónica principal que transcurre a 509 nm (línea vertical azul larga en la **Figura 5.19c**), así como de los niveles vibracionales relacionados (líneas verticales azules cortas). Estas transiciones electrónicas tienen un origen complejo, ya que en el orbital LUMO+23 se observan contribuciones tanto del metal como del ligando, habiéndose identificado dicho orbital como uno desde los que se liberan los electrones responsables del hombro de emisión mencionado.

Referencias

1. Christianson, D. W. Structural Biology of Zinc. In *Advances in Protein Chemistry*; Anfinsen, C. B., Edsall, J. T., Richards, F. M., Eisenberg, D. S., Eds.; Metalloproteins: Structural Aspects; Academic Press, 1991; Vol. 42, pp 281–355. [https://doi.org/10.1016/S0065-3233\(08\)60538-0](https://doi.org/10.1016/S0065-3233(08)60538-0).
2. Chimienti, F. Zinc, Pancreatic Islet Cell Function and Diabetes: New Insights into an Old Story. *Nutr. Res. Rev.* **2013**, 26 (1), 1–11. <https://doi.org/10.1017/S0954422412000212>.
3. Coulston, L.; Dandona, P. Insulin-like Effect of Zinc on Adipocytes. *Diabetes* **1980**, 29 (8), 665–667. <https://doi.org/10.2337/diab.29.8.665>.
4. Seale, A. P.; de Jesus, L. A.; Kim, S.-Y.; Choi, Y.-H.; Lim, H. B.; Hwang, C.-S.; Kim, Y.-S. Development of an Automated Protein-Tyrosine Phosphatase 1B Inhibition Assay and the Screening of Putative Insulin-Enhancing Vanadium(IV) and Zinc(II) Complexes. *Biotechnol. Lett.* **2005**, 27 (4), 221–225. <https://doi.org/10.1007/s10529-004-7855-8>.
5. Liu, G.; Xin, Z.; Kym, P. R.; Souers, A. J. Inhibitors of Diacylglycerol O-Acyltransferase Type 1 Enzyme. WO2008134690A1, November 6, 2008.
6. DeNinno, M. P.; Wright, S. W.; Etienne, J. B.; Olson, T. V.; Rocke, B. N.; Corbett, J. W.; Kung, D. W.; DiRico, K. J.; Andrews, K. M.; Millham, M. L.; et al. Discovery of Triazolopyrimidine-Based PDE8B Inhibitors: Exceptionally Ligand-Efficient and Lipophilic Ligand-Efficient Compounds for the Treatment of Diabetes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22 (17), 5721–5726. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.06.079>.
7. Caballero, A. B.; Marín, C.; Ramírez-Macías, I.; Rodríguez-Diéguez, A.; Quirós, M.; Salas, J. M.; Sánchez-Moreno, M. Structural Consequences of the Introduction of 2,2'-Bipyrimidine as Auxiliary Ligand in Triazolopyrimidine-Based Transition Metal Complexes. In Vitro Antiparasitic Activity. *Polyhedron* **2012**, 33 (1), 137–144. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2011.11.020>.
8. Caballero, A. B.; Rodríguez-Diéguez, A.; Quirós, M.; Salas, J. M.; Huertas, Ó.; Ramírez-Macías, I.; Olmo, F.; Marín, C.; Chaves-Lemaur, G.; Gutierrez-

- Sánchez, R.; et al. Triazolopyrimidine Compounds Containing First-Row Transition Metals and Their Activity against the Neglected Infectious Chagas Disease and Leishmaniasis. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *85*, 526–534. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.026>.
9. Caballero, A. B.; Rodríguez-Diéguez, A.; Barea, E.; Quirós, M.; Salas, J. M. Influence of Pseudohalide Ligands on the Structural Versatility and Properties of Novel Ternary Metal Complexes with 1,2,4-Triazolo[1,5-a]Pyrimidine. *CrystEngComm* **2010**, *12* (10), 3038–3045. <https://doi.org/10.1039/C003285A>.
 10. Caballero, A. B.; Rodríguez-Diéguez, A.; Quirós, M.; Lezama, L.; Salas, J. M. New Copper(II), Nickel(II) and Zinc(II) Complexes with 1,2,4-Triazolo[1,5-a]Pyrimidines and the Chelating Ligand 1,3-Propanediamine: An Unexpected Coordination Behavior for the 7-Amine-Derivative. *Inorganica Chim. Acta* **2011**, *378* (1), 194–201. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2011.08.060>.
 11. Caballero, A. B.; Rodríguez-Diéguez, A.; Lezama, L.; Salas, J. M. Toward a New Type of Multifunctional Metal–Organic Systems Based on Nucleobase Analogues: First Results Derived From The Use of Aliphatic α,ω -Dicarboxylates. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12* (7), 3583–3593. <https://doi.org/10.1021/cg300415e>.
 12. Lü, L.; Mu, B.; Li, N.; Huang, R. Synthesis, Structures and Properties of Three New Compounds Based on Multidentate Ligand Containing Triazole and Pyrimidine. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2015**, *31* (5), 712–718. <https://doi.org/10.1007/s40242-015-5051-0>.
 13. Kano, H.; Makisumi, Y. Synthesis of Potential Anticancer Agents. I. 5-Substituted 7-Methyl-s-Triazolo [4, 3- α]-and-Tetrazolo [1, 5- α]-Pyrimidines. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1958**, *6* (6), 583–586. <https://doi.org/10.1248/cpb.6.583>.

CAPÍTULO 6

ENSAYOS DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA

6. Ensayos de actividad biológica

La parecida estructura molecular de las 1,2,4-triazolopirimidinas y las purinas otorga a este tipo de derivados un carácter biomimético que las hace especialmente aptas para su empleo en aplicaciones biológicas.

En este sentido, tal y como se ha mencionado en el Capítulo 1 de la presente memoria, durante los últimos años se han realizado diversos estudios de la actividad antiparasitaria de complejos metálicos de derivados 1,2,4-triazolopirimidínicos contra los agentes patógenos responsables de la leishmaniasis y la enfermedad de Chagas, realizados en colaboración entre nuestro grupo de investigación y el grupo del profesor Manuel Sánchez Moreno. Los resultados de esta colaboración fueron recogidos recientemente en una revisión¹, que muestra el potencial de estos derivados en la lucha contra dichas enfermedades.

Asimismo, aprovechando la biocompatibilidad de los ligandos y la actividad del zinc (II) en relación a la insulina, se decidió estudiar las propiedades antidiabéticas de los complejos sintetizados con este catión.

Así pues, en el presente capítulo se recogen los estudios de actividad antiparasitaria y antidiabética realizados, describiendo con detalle los procedimientos experimentales empleados en la realización de los mismos junto con una discusión de los resultados obtenidos.

6.1. Estudios de actividad antiparasitaria

Como se ha mencionado en la introducción, la leishmaniasis y la enfermedad de Chagas son dos enfermedades parasitarias tropicales causadas por tripanosomátidos. Para estudiar el potencial de un compuesto frente a estos

microorganismos, los ensayos deben orientarse en dos vertientes: por un lado, se debe estudiar la capacidad de inhibición de los compuestos sobre los parásitos, y por otro, la toxicidad de los mismos hacia las células huésped.

Por tanto, para evaluar la actividad antiparasitaria de cualquier compuesto se emplean dos parámetros: por un lado, la concentración de inhibición al 50% (IC₅₀), que es la concentración necesaria de un compuesto para que se reduzca a la mitad la población, ya sea de parásitos o de células huésped, con respecto al control. El segundo es el índice de selectividad (SI) que se define como el cociente entre la IC₅₀ de un compuesto frente a las células huésped y el valor equivalente para los parásitos.

Desde el punto de vista teórico, un compuesto tiene una actividad antiparasitaria óptima cuanto menor es su IC₅₀ hacia los parásitos, es decir, cuando cantidades relativamente pequeñas del mismo son capaces de reducir fácilmente la población de parásitos; pero también cuanto mayor sea su IC₅₀ hacia las células huésped, ya que esto se traduce en que éstas pueden encontrarse en presencia de cantidades altas del compuesto sin dañarse. Por tanto, según esto y las definiciones expuestas en el párrafo anterior, desde el punto de vista de la actividad antiparasitaria, un compuesto es tanto mejor cuanto mayor es su índice de selectividad, que se convierte en el valor de referencia para determinar si un compuesto continúa estudiándose.

En los siguientes apartados se detallan los procedimientos experimentales para los estudios *in vitro* realizados, así como una discusión de los resultados obtenidos.

6.1.1. Actividad antiproliferativa

Para los estudios de actividad antiproliferativa se cultivaron *in vitro* formas promastigotes de tres especies de *Leishmania*: *L. infantum* (MCAN/ES/2001/UCM-

10), *L. braziliensis* (MHOM/BR/1975/M2904), *L. donovani* (LCRL133LRC) así como formas epimastigotes de *Trypanosoma cruzi* (IRHOD/CO/2008/SN3) en medio líquido tripanosómico (MTL) [*Hank's Balanced Salt Solution* (HBSS) (Gibco), NaHCO₃, lactoalbúmina, extracto de levadura, hemoglobina bovina y antibióticos] con suero bovino fetal inactivo al 10% y se mantuvieron en atmósfera de aire a 28°C, en frascos Roux (Corning, USA) con una superficie de 75 cm², según la metodología descrita por González *et al.*².

Los estudios sobre las formas extracelulares de los parásitos se llevaron a cabo empleando placas de 24 pocillos en medio MTL, con un volumen final de 500 µL y un total de 5 · 10⁴ parásitos por pocillo. Los productos se ensayaron a concentraciones de 1, 10, 25 y 50 µM, preparadas a partir de disoluciones madre en agua de los compuestos, con tres réplicas a cada concentración. También se dejaron varios pocillos, con un número mínimo de tres, únicamente con parásitos y medio de cultivo para emplearlos como control. Las placas se incuban a 28°C durante 72 horas, tras las cuales se realiza un conteo de los parásitos en cámara de Neubauer.

6.1.2. Citotoxicidad hacia las células huésped

Los estudios de citotoxicidad hacia las células huésped se llevaron a cabo en la Unidad de Experimentación Celular del Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada. Dichos estudios se realizaron sobre dos tipos de células: macrófagos (J774.2), que son las células huésped de los parásitos del género *Leishmania*, y células Vero, células huésped de *T. cruzi*.

Los macrófagos J774.2 (European Collection of Cell Culture [ECACC] número 91051511), obtenidos originalmente de un tumor de rata hembra BALB/c en 1968, se cultivaron en medio mínimo esencial (MEM) más glutamina (2 mM), suplementado con un 20% de suero fetal bovino inactivado (FBS). Las células Vero se cultivaron en medio Roswell Park Memorial Institute (RPMI) con suero fetal

bovino inactivado al 10%. Ambos tipos de células se incubaron durante varios días a 37°C en atmósfera humidificada con un 95% de aire y un 5% de CO₂.

Los estudios se realizaron en placas de 96 pocillos aptas para un lector espectrofotométrico, ensayándose los productos a concentraciones de 50, 100, 200 y 400 µM. En primer lugar, se sembraron las células en las placas, con un total de 2500 células/pocillo para los macrófagos y 3500 células/pocillo en el caso de las células Vero, con un volumen total de medio de cultivo de 100 µL/pocillo, tras lo cual se incubaron durante 24 horas a 37°C en una atmósfera con un 5% de CO₂ para fijarlas.

Las disoluciones de los complejos se prepararon al doble de la concentración máxima ensayada, empleando como disolvente el medio de cultivo correspondiente (RPMI 10% FBS para células Vero y MEM + Glut 20% FBS para los macrófagos). Las diluciones necesarias se realizaron en bañeras estériles con diferentes canales.

Una vez fijadas las células, se añadieron a cada pocillo 100 µL de disolución del compuesto a la concentración correspondiente, realizándose cuatro réplicas para cada concentración. Asimismo, se prepararon cuatro réplicas a las que se les añadieron únicamente 100 µL de medio de cultivo, que se emplearon como control. Una vez preparadas las placas, se incubaron a 37°C en una atmósfera con un 5% de CO₂ durante 48 horas.

Transcurrido este periodo, se añadieron a cada pocillo 20 µL de tinción Alamar Blue (10% del volumen del pocillo), tras lo cual se incubaron a 37°C en una atmósfera con un 5% de CO₂ durante 24 horas. Una vez transcurridas, se añadieron 5 µL de dodecilsulfato sódico (SDS) a cada pocillo y las placas se sometieron a agitación suave durante 15 minutos. Tras esto, se leyeron con un fotómetro de microplacas optimizado para Alamar Blue.

6.1.3. Estudios del mecanismo de actuación

Los estudios relativos a los mecanismos de actuación se realizaron sobre las formas extracelulares de *L. infantum* y *L. braziliensis*. Los parásitos se incubaron en un volumen total de 3 mL de medio MTL, con una concentración final de 5×10^6 parásitos/mL, durante 72 horas con una concentración de compuesto de 0,5 μ M. Asimismo, se preparó un control adicional de ambas especies, empleándose las mismas condiciones anteriormente descritas sin la adición del compuesto.

Una vez pasado el periodo de incubación, las muestras se centrifugaron a 2500 rpm durante diez minutos, tras lo cual se recogió el líquido sobrenadante que se analizó por ^1H -RMN para determinar los metabolitos excretados según se ha descrito previamente por Fernández-Becerra *et al.*³, quienes además describen los desplazamientos químicos empleados para identificar dichos metabolitos.

6.1.4. Actividad de los compuestos de plata (I)

Los complejos de plata (I) descritos en el Capítulo 3 se ensayaron frente a las tres especies de *Leishmania* previamente mencionadas y a *T. cruzi*, así como su citotoxicidad sobre las células huésped de los parásitos. Asimismo, para tener una perspectiva más completa de la actividad de estos compuestos se preparó y ensayó el compuesto AgNO_3 -dntp, que había sido previamente aislado y caracterizado⁴. Los resultados de los ensayos realizados se recogen en la **Tabla 6.1**, que también incluye datos referentes a las drogas de referencia usadas en el tratamiento de estas enfermedades, así como los ensayos realizados sobre el dntp libre y las sales de plata en ausencia de ligando.

Tabla 6.1. Actividad *in vitro* del dmtp, los compuestos con plata (I), las sales inorgánicas correspondientes y drogas de referencia contra formas extracelulares *Leishmania spp.* y *Trypanosoma cruzi*, macrófagos J774.2 y células Vero tras 72 h de incubación a 37 °C.

Compuesto	SI ^b									
	<i>L. inf.</i>	<i>L. brazi.</i>	<i>L. dono.</i>	<i>T. cruzi</i>	Macrófagos J774.2	Células Vero	<i>L. inf.</i>	<i>L. brazi.</i>	<i>L. dono.</i>	<i>T. cruzi</i>
Glucantime®	18.0±0.6	25.6±1.6	26.6±5.4	-	15.2±1.3	-	0.8	0.6	0.6	-
Benznidazole®	-	-	-	24.2±1.9	-	13.6±0.9	-	-	-	0.9
dmtp	36.7±2.2	71.7±5.4	38.9±3.1	48.0±2.9	98.7±9.2	101.2±8.1	2.7 (3)	1.4 (2)	2.6 (4)	2.1 (2)
AgBF ₄	>50	>50	>50	49.2±3.9	<50	<50	<1 (1)	<1 (1)	<1 (1)	<1 (1)
AgClO ₄	19.3±1.5	22.6±1.8	17.6±1.4	15.4±1.2	<50	<50	<2.6 (3)	<2.2 (4)	<2.8 (4)	<3.2 (3)
AgNO ₃	18.1±1.4	20.9±1.7	23.5±1.9	16.2±1.3	<50	<50	<2.8 (3)	<2.4 (4)	<2.1 (3)	<3.1 (3)
AgBF ₄ -dmtp	<1	<1	<1	<1	60.2±4.8	101.5±8.1	60.2 (75)	60.2 (100)	60.2 (100)	101.5 (113)
AgClO ₄ -dmtp	<1	<1	<1	<1	>1000	293.8±23.5	>1000 (1250)	>1000 (1667)	>1000 (1667)	293.8 (326)
AgNO ₃ -dmtp	<1	<1	<1	<1	59.1±4.7	223.9±17.9	59.1 (74)	59.1 (99)	59.1 (99)	223.9 (249)

Los resultados presentados son las medias de tres medidas separadas. Entre paréntesis: número de veces que el valor de SI de los compuestos excede al de la droga de referencia. ^a Concentración requerida para obtener un 50% de inhibición, calculada mediante regresión lineal de los valores de Kc a las concentraciones ensayadas (1, 10, 25 y 100 µM para las formas extracelulares de los parásitos y 50, 100, 200 y 400 µM para las células huésped). ^b Índice de selectividad = IC₅₀ de las células huésped / IC₅₀ de los parásitos.

Los ensayos de actividad antiproliferativa de los compuestos indicaron una gran actividad en todos los compuestos, ya que la mínima concentración ensayada (1 μM) fue suficiente en los tres casos para producir una inhibición superior al 50% en el crecimiento de los parásitos, lo que se indica como “<1” en los valores de IC_{50} en la tabla previa.

Por otro lado, los experimentos sobre la citotoxicidad también fueron bastante positivos, con valores semejantes al dntp para los compuestos $\text{AgBF}_4\text{-dntp}$ y $\text{AgNO}_3\text{-dntp}$ en los macrófagos, mientras que el compuesto $\text{AgClO}_4\text{-dntp}$ no mostró toxicidad alguna incluso a la concentración más alta ensayada (1000 μM). En lo relativo a las células Vero, los valores de citotoxicidad de los compuestos $\text{AgClO}_4\text{-dntp}$ y $\text{AgNO}_3\text{-dntp}$ resultaron dos veces mejores que los del ligando libre, mientras que el complejo $\text{AgBF}_4\text{-dntp}$ mostró unos niveles prácticamente idénticos.

A partir de esos resultados, podemos establecer valores para los índices de selectividad que son más de un orden de magnitud superiores a los del dntp y en torno a dos e incluso, en algunos casos, a tres órdenes de magnitud superiores a los de las drogas de referencia, como sucede con el complejo $\text{AgClO}_4\text{-dntp}$ contra las tres especies de *Leishmania* estudiadas, lo que lo convierte en un excelente candidato para posteriores estudios tanto *in vitro* como *in vivo*.

Dado que las sales de plata monovalente han demostrado tener propiedades bactericidas^{5,6}, se decidió estudiar la actividad antiproliferativa y la citotoxicidad de las tres sales inorgánicas empleadas para la síntesis de los compuestos, a fin de comprobar que la actividad observada se debía a los complejos y no al ion metálico por sí mismo. Los resultados, que pueden verse también en la **Tabla 6.1**, mostraron que los valores de IC_{50} relativos a los parásitos eran del orden de los encontrados para las drogas de referencia y bastante mayores que los de los compuestos sintetizados, siendo el AgBF_4 completamente inactivo hacia los parásitos de *Leishmania spp.* estudiados. Sin embargo, la mayor diferencia se encontró en los

datos de citotoxicidad, ya que las tres sales metálicas resultaron ser extremadamente tóxicas hacia las células huésped, incluso a la concentración más baja ensayada. Por tanto, podemos concluir que la actividad observada en los compuestos requiere la presencia tanto de la plata (I) como del dmtp.

Por último, en relación a los mecanismos de actuación, estudios previos habían mostrado que, tanto este tipo de compuestos⁷⁻⁹ como otros complejos similares y ligandos orgánicos^{10,11} pueden alterar la ruta metabólica de los parásitos, por lo que se decidió centrarse en este punto para tratar de determinar el modo en el que los compuestos actuaban sobre los parásitos.

Por lo que se sabe a fecha de hoy, ninguno de los parásitos estudiados es capaz de metabolizar completamente la glucosa hasta CO₂ bajo condiciones aeróbicas, por lo que buena parte de los esqueletos carbonados se excretan al medio como metabolitos de fermentación, dependiendo su naturaleza y concentración de la especie en cuestión¹². En el caso de que las rutas metabólicas resulten afectadas, los metabolitos excretados variarían porcentualmente con relación a los controles, pudiendo detectarse a través de un análisis de ¹H-RMN del medio de cultivo. En nuestro caso, dichas alteraciones pueden observarse en las **Figuras 6.1 y 6.2**, que muestran las variaciones porcentuales de los metabolitos para *L. infantum* y *L. braziliensis* tratados a una concentración de compuesto de 0,5 μM.

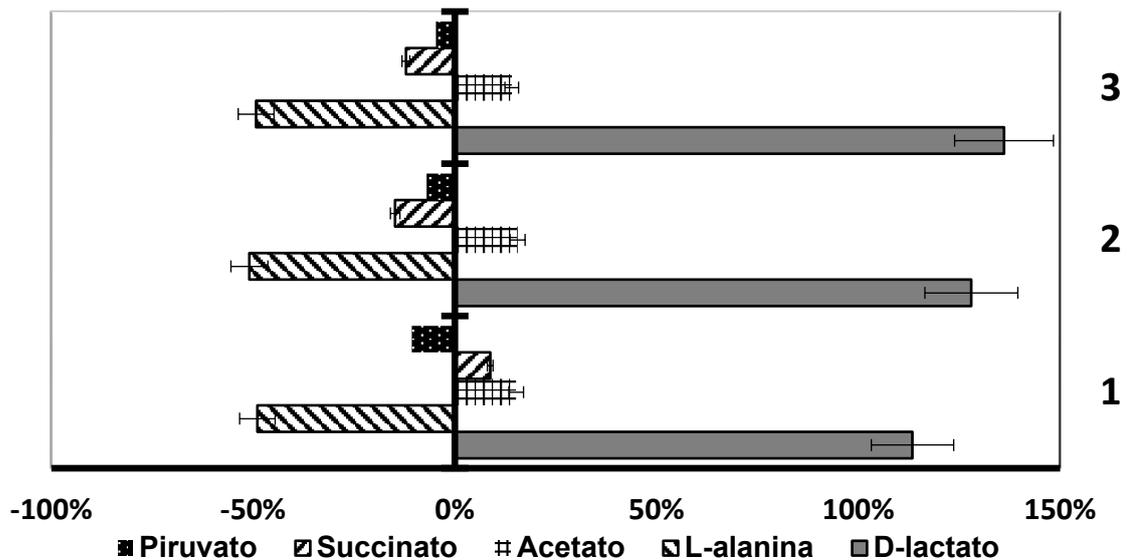


Figura 6.1. Variaciones porcentuales de los metabolitos excretados por *L. infantum* relativas al control para los compuestos AgBF4-dmtp (1), AgClO4-dmtp (2) y AgNO3-dmtp (3).

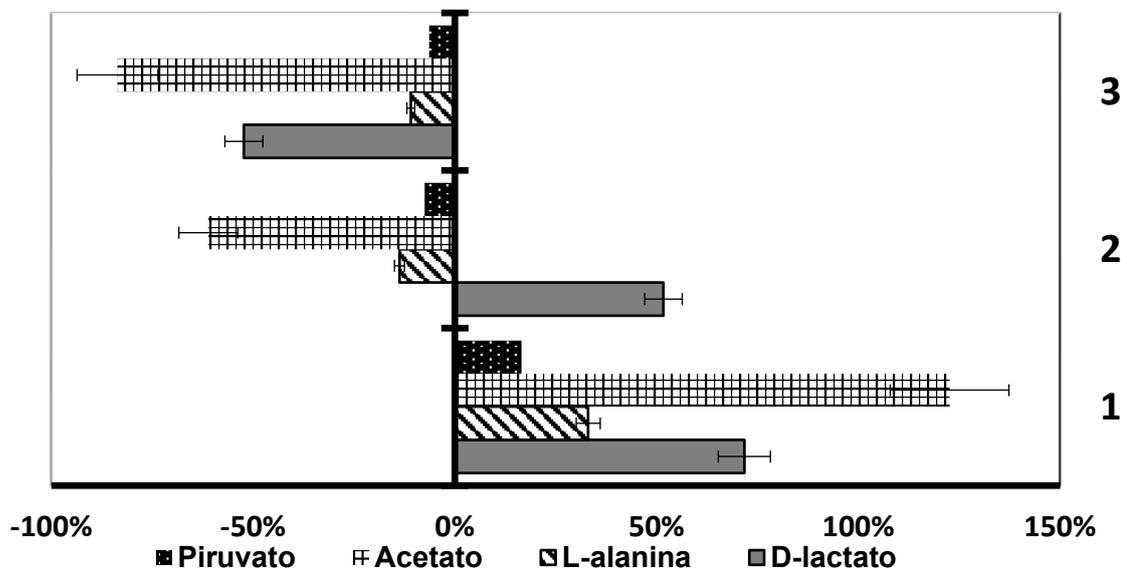


Figura 6.2. Variaciones porcentuales de los metabolitos excretados por *L. braziliensis* relativas al control para los compuestos AgBF4-dmtp (1), AgClO4-dmtp (2) y AgNO3-dmtp (3).

Como puede verse en las figuras, los metabolitos mayormente afectados son D-lactato, para ambas especies; L-alanina en el caso de *L. infantum* y acetato en el caso de *L. braziliensis*, que también son algunos de los catabolitos afectados por fármacos probados en estudios previos sobre divergencias metabólicas⁷⁻¹¹. Estas alteraciones muestran que los compuestos afectan a las rutas metabólicas de los parásitos, ya sea inhibiendo o sobreexpresando algunas enzimas responsables de la regulación de la producción y excreción de estos metabolitos.

La alteración en los metabolitos mencionados sugiere que los compuestos ensayados probablemente afecten a la ruta metabólica de los parásitos en la fase piruvato del metabolismo de la glucosa, ya que dichos compuestos están fuertemente relacionados con la transformación del fosfoenol piruvato en piruvato por la acción de la piruvato quinasa o la piruvato fosfatasa diquinasa¹³. La inhibición del crecimiento de los parásitos podría deberse, por tanto, a la mencionada desregulación metabólica encontrada, provocada por los compuestos de plata, que podrían afectar también al metabolismo mitocondrial. No obstante, sería necesario realizar estudios más profundos en este sentido para definir completamente el mecanismo de actuación de los compuestos ensayados.

6.1.5. Actividad de los compuestos de lantánidos trivalentes

Los estudios de fotoluminiscencia de los compuestos de lantánidos trivalentes descritos en el Capítulo 4 pusieron de manifiesto que la interacción entre el ligando y los iones metálicos se mantenía en disolución, pese a no existir un enlace de coordinación entre ellos. Por este motivo, y teniendo en cuenta los buenos resultados obtenidos para complejos análogos¹⁴, se decidió estudiar la actividad leishmanicida y tripanosomicida de los ocho compuestos sintetizados.

Como en el caso de los complejos de plata (I) previamente descritos, los ensayos también se realizaron sobre las formas extracelulares de *L. infantum*, *L. braziliensis*, *L. donovani* y *T. cruzi*, así como sobre las células huésped correspondientes. Los resultados obtenidos en dichos ensayos se recogen en la **Tabla 6.2**. Como puede verse en dicha tabla, los ocho compuestos ensayados muestran una gran actividad frente a los cuatro tripanosomátidos estudiados, con valores de IC₅₀ por debajo de la menor concentración ensayada (1 μM), mientras que en los ensayos de citotoxicidad hacia las células huésped se encontró que en todos los casos la IC₅₀ estaba por encima de la máxima concentración estudiada (1000 μM). Estos hechos generan unos valores de índice de selectividad mayores

de 1000, lo cual es tres órdenes de magnitud superior tanto para a las drogas de referencia, como para el valor hallado para el dntp libre.

Esta diferencia de actividad entre los compuestos y el derivado triazolopirimidínico parecen indicar que la presencia de los iones lantánidos modifica sustancialmente el rol biológico de la molécula orgánica. Como se determinó en el Capítulo 4, la segunda esfera de coordinación observada en estado sólido se mantiene, al menos parcialmente, en disolución, con el dntp aún enlazado al ion lantánido a través de las moléculas de agua coordinadas, lo que parece afectar a su interacción con los objetivos biológicos.

Estos resultados hacen que los compuestos ensayados sean unos excelentes candidatos para próximos estudios *in vitro* e *in vivo*. Asimismo se debe remarcar que todos los compuestos muestran una mejor actividad que la hallada para la serie análoga con el ligando HntpO previamente estudiada¹⁴ así como para la práctica totalidad de complejos metálicos con derivados triazolopirimidínicos recogidos en la revisión sobre actividad antiparasitaria estos compuestos llevada a cabo por Salas *et al.* en 2017¹.

Tabla 6.2. Actividad *in vitro* del dmtmp, los compuestos con lantánidos (III) y drogas de referencia contra formas extracelulares *Leishmania spp.* y *Trypanosoma cruzi*, macrófagos J774.2 y células Vero tras 72 h de incubación a 37 °C.

Compuesto	IC ₅₀ ±SD(μM) ^a									
	<i>L. inf.</i>	<i>L. brazi.</i>	<i>L. dono.</i>	<i>T. cruzi</i>	Macrófagos J774.2	Células Vero	<i>L. inf.</i>	<i>L. brazi.</i>	<i>L. dono.</i>	<i>T. cruzi</i>
Glucantime®	18.0±0.6	25.6±1.6	26.6±5.4	-	15.2±1.3	-	0.8	0.6	0.6	-
Benznidazole®	-	-	-	24.2±1.9	-	13.6±0.9	-	-	-	0.9
dmtmp	36.7±2.2	71.7±5.4	38.9±3.1	48.0±2.9	98.7±9.2	101.2±8.1	2.7(3)	1.4(2)	2.6(4)	2.1(2)
La-dmtmp	<1	<1	<1	<1	>1000	>1000	>1000 (1250)	>1000 (1667)	>1000 (1667)	>1000 (1111)
Nd-dmtmp	<1	<1	<1	<1	>1000	>1000	>1000 (1250)	>1000 (1667)	>1000 (1667)	>1000 (1111)
Eu-dmtmp	<1	<1	<1	<1	>1000	>1000	>1000 (1250)	>1000 (1667)	>1000 (1667)	>1000 (1111)
Gd-dmtmp	<1	<1	<1	<1	>1000	>1000	>1000 (1250)	>1000 (1667)	>1000 (1667)	>1000 (1111)
Tb-dmtmp	<1	<1	<1	<1	>1000	>1000	>1000 (1250)	>1000 (1667)	>1000 (1667)	>1000 (1111)
Dy-dmtmp	<1	<1	<1	<1	>1000	>1000	>1000 (1250)	>1000 (1667)	>1000 (1667)	>1000 (1111)
Er-dmtmp	<1	<1	<1	<1	>1000	>1000	>1000 (1250)	>1000 (1667)	>1000 (1667)	>1000 (1111)
Yb-dmtmp	<1	<1	<1	<1	>1000	>1000	>1000 (1250)	>1000 (1667)	>1000 (1667)	>1000 (1111)

Los resultados presentados son las medias de tres medidas separadas. Entre paréntesis: número de veces que el valor de SI de los compuestos excede al de la droga de referencia. ^a Concentración requerida para obtener un 50% de inhibición, calculada mediante regresión lineal de los valores de Kc a las concentraciones ensayadas (1, 10, 25 y 100 μM para las formas extracelulares de los parásitos y 50, 100, 200 y 400 μM para las células huésped). ^b Índice de selectividad = IC₅₀ de las células huésped / IC₅₀ de los parásitos.

6.1.6. Actividad de los compuestos de zinc (II)

Como en el caso de los compuestos anteriores, se estudió la actividad antiparasitaria de los complejos de zinc (II) descritos en el Capítulo 5. En este caso, los compuestos se ensayaron *in vitro* frente a las formas extracelulares de *L. braziliensis*, *L. infantum* y *T. cruzi*, realizándose también los ensayos de citotoxicidad sobre las células huésped: macrófagos y células Vero, respectivamente. Los resultados obtenidos para los tres compuestos y el 7-amtp pueden verse en la **Tabla 6.3**.

En lo tocante al ligando libre, el 7-amtp ha mostrado valores de actividad antiproliferativa semejantes a los del dmtp, si bien su menor citotoxicidad hace que tenga unos índices de selectividad mayores y sea, por tanto, más efectivo que el derivado dimetilado.

Como en los casos anteriores, los tres compuestos ensayados han mostrado una interesante actividad antiproliferativa sobre todos los parásitos estudiados, siendo el complejo ZnCl-7amtp el más activo sobre las dos especies de *Leishmania*, mientras que el ZnNO₃-7amtp ha mostrado la mayor efectividad sobre *T. cruzi*. Asimismo, todos los compuestos han mostrado unos valores de IC₅₀ relativamente altos hacia las células huésped, todos ellos por encima de 100 μM, lo que ha resultado en índices de selectividad considerables para los tres compuestos, especialmente para los mencionados ZnCl-7amtp y ZnNO₃-7amtp sobre *Leishmania* y *T. cruzi*, respectivamente.

Por último, cabe mencionar que todos los compuestos ensayados muestran índices de selectividad superiores a los encontrados para otros complejos de zinc (II) similares estudiados previamente^{15,16}

Tabla 6.3. Actividad *in vitro* del 7-amtp y los compuestos con zinc (II) y drogas de referencia contra formas extracelulares *Leishmania* spp. y *Trypanosoma cruzi*, macrófagos J774.2 y células Vero tras 72 h de incubación a 37 °C.

Compuesto	IC ₅₀ ± SD (µM) ^a							SI ^b		
	L. inf.	L. brazi.	T. cruzi	Macrófagos J774.2	Células Vero	L. inf.	L. brazi.	T. cruzi		
Glucantime®	18.0±0.6	25.6±1.6	-	15.2±1.3	-	0.8	0.6	-		
Benznidazole®	-	-	24.2 ±1.9	-	13.6 ± 0.9	-	-	0.9		
7-amtp	32.9±2.6	13.4±1.1	35.6±2.8	147.9±14.0	394.3±31.5	5.3 (7)	13.1 (22)	11.1 (12)		
ZnCl-7amtp	9.0±0.7	<1	8.4±0.7	218.1±17.4	288.5±23.1	24.3 (30)	>218.1 (363)	34.3 (38)		
ZnNO3-7amtp	29.1±2.3	7.5±0.6	<1	144.7±11.6	302.6±24.2	5.0 (6)	19.4 (32)	>302.6 (336)		
ZnSO4-7amtp	20.1±1.6	5.3±0.4	10.4±0.8	179.3±14.3	406.6±32.5	8.9 (11)	33.8 (56)	39.1 (43)		

Los resultados presentados son las medias de tres medidas separadas. Entre paréntesis: número de veces que el valor de SI de los compuestos excede al de la droga de referencia. ^a Concentración requerida para obtener un 50% de inhibición, calculada mediante regresión lineal de los valores de Kc a las concentraciones ensayadas (1, 10, 25 y 100 µM para las formas extracelulares de los parásitos y 50, 100, 200 y 400 µM para las células huésped). ^b Índice de selectividad = IC₅₀ de las células huésped / IC₅₀ de los parásitos.

6.2. Estudios de actividad antidiabética

Como se ha mencionado en el Capítulo 5, tanto los derivados triazolopirimidínicos como el zinc (II) han demostrado poseer propiedades antidiabéticas. Teniendo en cuenta este hecho, se decidió estudiar dicha actividad en los complejos de zinc que se describen en dicho capítulo. Dichos estudios se realizaron *in vivo* sobre un modelo animal (murino STZ-CD1) y se llevaron a cabo por la profesora Cristina Sánchez Gonzáles del Departamento de Fisiología de la Universidad de Granada. En los apartados siguientes se describen los procedimientos experimentales seguidos y se detallan los resultados obtenidos, así como una discusión sobre los mismos.

6.2.1. Metodologías y procedimientos

Cuarenta y ocho hembras de ratón CD1 (31.2 g de masa corporal y 130 ± 38 mg/dl de glucemia en ayunas al inicio del período experimental) se distribuyeron aleatoriamente en seis grupos de ocho animales cada uno. En cinco de los grupos se indujo farmacológicamente una diabetes tipo I sobre los animales mediante la administración en días consecutivos de 70 mg/kg masa corporal de estreptozocina (STZ) como agente diabetogénico¹⁷. Tras siete días, los ratones mostraron una hiperglucemia significativa (301 ± 65 mg/dl).

Los grupos experimentales creados se describen de la siguiente manera: a) grupo de control: 8 ratones sanos; b) grupo diabético no tratado: 8 ratones diabéticos STZ; c) grupo diabético tratado con el ligando: 8 ratones diabéticos STZ tratados con 7-amtp; d) grupo diabético tratado con ZnCl-7amtp: 8 ratones diabéticos STZ tratados con ZnCl-7amtp como agente reductor de glucosa; e) grupo diabético tratado con ZnNO₃-7amtp: 8 ratones diabéticos STZ tratados con ZnNO₃-7amtp como agente reductor de glucosa; f) grupo diabético tratado con ZnSO₄-7amtp: 8 ratones diabéticos STZ tratados con ZnSO₄-7amtp como agente reductor de glucosa. Los ratones se alimentaron con pienso controlado y se les permitió beber agua *ad libitum* durante el transcurso del período experimental.

Los compuestos de zinc se administraron en una dosis de 15 mg Zn/kg de masa corporal¹⁸ disueltos en agua sin preparación previa usando una sonda esofágica ($1 \leq 100 \mu\text{M}$) en volúmenes de 0.1 mL^{19,20}. Las pruebas de tolerancia oral a la glucosa se realizaron obteniendo sangre periférica de la vena de la cola de los ratones según procedimientos previamente descritos²¹. Los niveles de glucosa en sangre se analizaron empleando un glucómetro (Accucheck Aviva, Roche).

Todos los animales fueron criados en grupos en jaulas metabólicas. Las jaulas se encontraban en una habitación ventilada, a temperatura controlada ($21 \pm 2^\circ\text{C}$), con una humedad relativa entre el 40 y el 60% y periodos de luz-oscuridad de 12 horas. Todos los experimentos se llevaron a cabo de acuerdo con la Directiva relativa a la protección de animales utilizados para fines científicos (Consejo de la Unión Europea, 2010) y todos los procedimientos fueron aprobados por el Comité de Ética en Experimentación Animal de la Universidad de Granada.

6.2.2. Discusión de resultados

Las pruebas de tolerancia oral a la glucosa realizadas mostraron diferentes tipos de efectos hipoglucémicos ejercidos por los complejos de zinc anteriormente mencionados, que pueden observarse en la **Figura 6.3**.

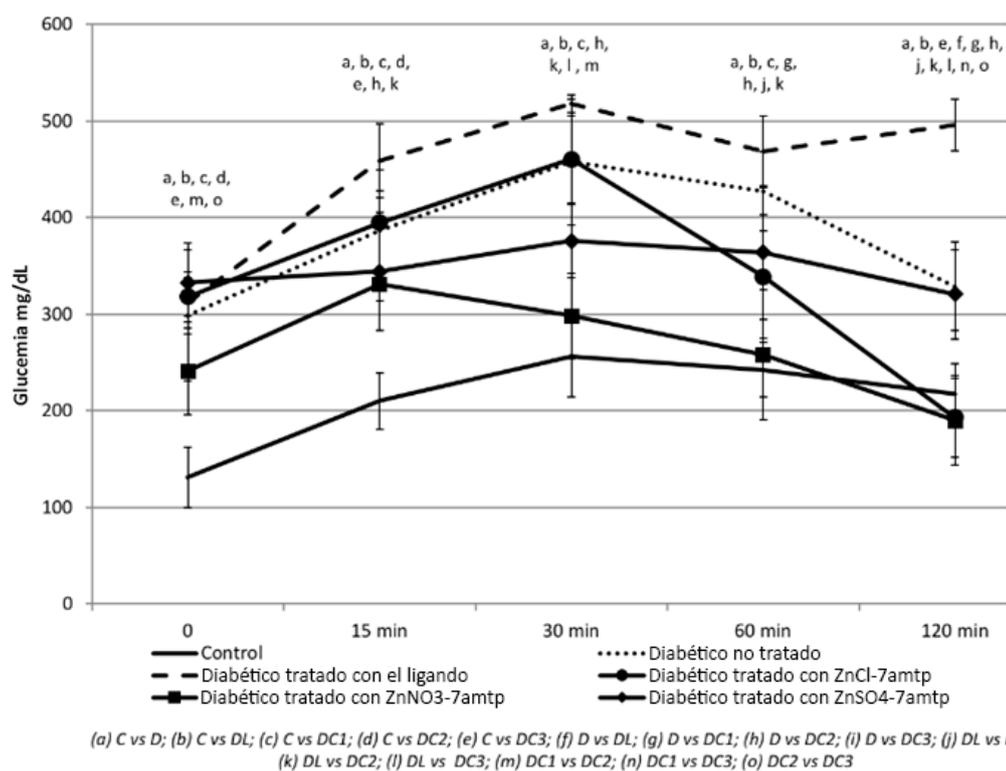


Figura 6.3. Pruebas de tolerancia oral a la glucosa para el grupo control (C), diabético no tratado (D), diabético tratado con el ligando (DL), diabético tratado con compuestos de zinc ZnCl-7amtp (DC1), ZnNO3-7amtp (DC2) o ZnSO4-7amtp (DC3). Los datos se presentan como la media±DE. $p < 0.05$.

El compuesto ZnCl-7amtp no evitó un aumento del pico glucémico 30 minutos después de la administración oral de glucosa, pero redujo significativamente la glucemia tras 60 minutos en comparación con los ratones diabéticos no tratados y consiguió una normalización de los niveles de glucosa en sangre, aproximándose a los niveles encontrados en los ratones sanos al finalizar la prueba.

El compuesto ZnNO3-7amtp mostró las mejores propiedades antidiabéticas de los tres compuestos ensayados. Los ratones tratados con este compuesto mantuvieron niveles bajos de glucosa en sangre durante todo el ensayo. Treinta minutos después de la administración oral, los ratones tratados con este compuesto mostraron niveles glucémicos estadísticamente iguales a los de los ratones sanos.

Por otro lado, el compuesto $ZnSO_4-7amtp$ mostró un efecto reductor del nivel glucémicos en sangre consistente en prevenir el pico glucémico causado por la administración oral de glucosa. Sin embargo, al contrario que los otros dos compuestos, este falló a la hora de normalizar los niveles de glucosa y llevarlos a niveles próximos a los de un ratón sano.

Finalmente se debe remarcar que ninguno de los efectos descritos para los complejos de zinc fue observado en el ligando libre, que lejos de mostrar un efecto antidiabético, exhibió un efecto hiperglucémico a lo largo de todo el ensayo.

Estos resultados demuestran que los complejos ensayados poseen un interesante potencial como fármacos antidiabéticos²¹. Así, el compuesto $ZnNO_3-7amtp$ muestra un interesante efecto 30 minutos después de la administración oral de glucosa y consigue alcanzar niveles glucémicos en sangre equivalentes a los de ratones sanos, pese a no evitar un pico glicémico del 37% sobre la normalidad a los 15 minutos. Por otro lado, el compuesto $ZnSO_4-7amtp$ no logra normalizar el nivel de glucosa al final del ensayo, pero previene el efecto desencadenante lo que causa que el incremento de la glucemia sea sólo del 13%. El efecto sinérgico de la administración combinada de ambos compuestos podría cubrir ambos objetivos: evitar el pico glucémico postprandial y normalizar los niveles de glucosa a valores normales. No obstante, estudios más profundos serían necesarios para comprender mejor los mecanismos subyacentes a los efectos observados por los compuestos sintetizados.

Finalmente se debe mencionar que, hasta donde alcanza nuestro conocimiento, esta es la primera vez que el comportamiento de compuestos de zinc (II) como agentes reductores de la glucosa se ha tratado en un modelo de murino diabético STZ-CD1, demostrando que se trata de un modelo adecuado para validar la eficacia de nuevas drogas. Este modelo de murinos de pequeño tamaño y bajo peso presenta la ventaja de requerir menos cantidad de drogas y responde de una

manera sensible a la administración de las mismas en relación al metabolismo de carbohidratos, lo que lo hace más versátil que el uso de ratas Wistar²²⁻²⁶.

Referencias

1. Salas, J. M.; Caballero, A. B.; Esteban-Parra, G. M.; Mendez-Arriaga, J. M. Leishmanicidal and Trypanocidal Activity of Metal Complexes with 1, 2, 4-Triazolo[1, 5-A]Pyrimidines: Insights on Their Therapeutic Potential against Leishmaniasis and Chagas Disease. *Curr. Med. Chem.* **2017**, *24* (25), 2796–2806. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170516122024>.
2. González, P.; Marín, C.; Rodríguez-González, I.; Hitos, A. B.; Rosales, M. J.; Reina, M.; Díaz, J. G.; González-Coloma, A.; Sánchez-Moreno, M. In Vitro Activity of C20-Diterpenoid Alkaloid Derivatives in Promastigotes and Intracellular Amastigotes of *Leishmania Infantum*. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2005**, *25* (2), 136–141. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2004.08.010>.
3. Fernández-Becerra, C.; Sánchez-Moreno, M.; Osuna, A.; Opperdoes, F. R. Comparative Aspects of Energy Metabolism in Plant Trypanosomatids. *J. Eukaryot. Microbiol.* **1997**, *44* (5), 523–529. <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.1997.tb05734.x>.
4. Romero, M. A.; Salas, J. M.; Quirós, M.; Sánchez, M. P.; Molina, J.; El Bahraoui, J.; Faure, R. Structural and Ab Initio Studies of Ag–Ag Bonding in the Silver(I) Dimer Bis- μ -(5,7-Dimethyl[1,2,4]Triazolo[1,5-a]Pyrimidine)Dinitrato Disilver(I). *J. Mol. Struct.* **1995**, *354* (3), 189–195. [https://doi.org/10.1016/0022-2860\(95\)08891-X](https://doi.org/10.1016/0022-2860(95)08891-X).
5. Dibrov, P.; Dzioba, J.; Gosink, K. K.; Häse, C. C. Chemiosmotic Mechanism of Antimicrobial Activity of Ag⁺ in *Vibrio Cholerae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, *46* (8), 2668–2670. <https://doi.org/10.1128/AAC.46.8.2668-2670.2002>.
6. Chernousova, S.; Epple, M. Silver as Antibacterial Agent: Ion, Nanoparticle, and Metal. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (6), 1636–1653. <https://doi.org/10.1002/anie.201205923>.
7. Boutaleb-Charki, S.; Marin, C.; Maldonado, C. R.; Rosales, M. J.; Urbano, J.; Guitierrez-Sánchez, R.; Quirós, M.; Salas, J. M.; Sánchez-Moreno, M. Copper

- (II) Complexes of [1,2,4]Triazolo [1,5-a]Pyrimidine Derivatives as Potential Anti-Parasitic Agents. *Drug Metab. Lett.* **2009**, *3*, 35–44.
8. Caballero, A. B.; Marín, C.; Rodríguez-Diéguez, A.; Ramírez-Macías, I.; Barea, E.; Sánchez-Moreno, M.; Salas, J. M. In Vitro and in Vivo Antiparasital Activity against Trypanosoma Cruzi of Three Novel 5-Methyl-1,2,4-Triazolo[1,5-a]Pyrimidin-7(4H)-One-Based Complexes. *J. Inorg. Biochem.* **2011**, *105* (6), 770–776. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2011.03.015>.
 9. Ramírez-Macías, I.; Marín, C.; Salas, J. M.; Caballero, A.; Rosales, M. J.; Villegas, N.; Rodríguez-Dieguez, A.; Barea, E.; Sánchez-Moreno, M. Biological Activity of Three Novel Complexes with the Ligand 5-Methyl-1,2,4-Triazolo[1,5-a]Pyrimidin-7(4H)-One against Leishmania Spp. *J. Antimicrob. Chemother.* **2011**, *66* (4), 813–819. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq537>.
 10. Martín-Montes, Á.; Ballesteros-Garrido, R.; Martín-Escolano, R.; Marín, C.; Guitiérrez-Sánchez, R.; Abarca, B.; Ballesteros, R.; Sanchez-Moreno, M. Synthesis and in Vitro Leishmanicidal Activity of Novel [1,2,3]Triazolo[1,5-a]Pyridine Salts. *RSC Adv.* **2017**, *7* (26), 15715–15726. <https://doi.org/10.1039/C7RA01070B>.
 11. Urbanová, K.; Ramírez-Macías, I.; Martín-Escolano, R.; Rosales, M. J.; Cussó, O.; Serrano, J.; Company, A.; Sánchez-Moreno, M.; Costas, M.; Ribas, X.; et al. Effective Tetradentate Compound Complexes against Leishmania Spp. That Act on Critical Enzymatic Pathways of These Parasites. *Molecules* **2019**, *24* (1), 134. <https://doi.org/10.3390/molecules24010134>.
 12. Bringaud, F.; Rivière, L.; Coustou, V. Energy Metabolism of Trypanosomatids: Adaptation to Available Carbon Sources. *Mol. Biochem. Parasitol.* **2006**, *149* (1), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2006.03.017>.
 13. Michels, P. A. M.; Bringaud, F.; Herman, M.; Hannaert, V. Metabolic Functions of Glycosomes in Trypanosomatids. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Cell Res.* **2006**, *1763* (12), 1463–1477. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2006.08.019>.
 14. Caballero, A. B.; Rodríguez-Diéguez, A.; Salas, J. M.; Sánchez-Moreno, M.; Marín, C.; Ramírez-Macías, I.; Santamaría-Díaz, N.; Gutiérrez-Sánchez, R.

- Lanthanide Complexes Containing 5-Methyl-1,2,4-Triazolo[1,5-a]Pyrimidin-7(4H)-One and Their Therapeutic Potential to Fight Leishmaniasis and Chagas Disease. *J. Inorg. Biochem.* 2014, 138, 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.04.016>.
15. Caballero, A. B.; Marín, C.; Ramírez-Macías, I.; Rodríguez-Diéguez, A.; Quirós, M.; Salas, J. M.; Sánchez-Moreno, M. Structural Consequences of the Introduction of 2,2'-Bipyrimidine as Auxiliary Ligand in Triazolopyrimidine-Based Transition Metal Complexes. *In Vitro Antiparasitic Activity. Polyhedron* 2012, 33 (1), 137–144. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2011.11.020>.
 16. Caballero, A. B.; Rodríguez-Diéguez, A.; Quirós, M.; Salas, J. M.; Huertas, Ó.; Ramírez-Macías, I.; Olmo, F.; Marín, C.; Chaves-Lemaur, G.; Gutierrez-Sánchez, R.; et al. Triazolopyrimidine Compounds Containing First-Row Transition Metals and Their Activity against the Neglected Infectious Chagas Disease and Leishmaniasis. *Eur. J. Med. Chem.* 2014, 85, 526–534. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.026>.
 17. Ventura-Sobrevilla, J.; Boone-Villa, V. D.; Aguilar, C. N.; Román-Ramos, R.; Vega-Avila, E.; Campos-Sepúlveda, E.; Alarcón-Aguilar, F. Effect of Varying Dose and Administration of Streptozotocin on Blood Sugar in Male CD1 Mice. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 2011, 54, 5–9.
 18. Briones, D.; Fernández, B.; Calahorra, A. J.; Fairen-Jimenez, D.; Sanz, R.; Martínez, F.; Orcajo, G.; Sebastián, E. S.; Seco, J. M.; González, C. S.; et al. Highly Active Anti-Diabetic Metal–Organic Framework. *Cryst. Growth Des.* 2016, 16 (2), 537–540. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.5b01274>.
 19. Tunalı, S.; Yanardag, R. Effect of Vanadyl Sulfate on the Status of Lipid Parameters and on Stomach and Spleen Tissues of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Pharmacol. Res.* 2006, 53 (3), 271–277. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2005.12.004>.
 20. Vijayaraghavan, K.; Iyyam Pillai, S.; Subramanian, S. P. Design, Synthesis and Characterization of Zinc-3 Hydroxy Flavone, a Novel Zinc Metallo Complex for the Treatment of Experimental Diabetes in Rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2012, 680 (1), 122–129. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.01.022>.

21. López-Viseras, M. E.; Fernández, B.; Hilfiker, S.; González, C. S.; González, J. L.; Calahorra, A. J.; Colacio, E.; Rodríguez-Diéguez, A. In Vivo Potential Antidiabetic Activity of a Novel Zinc Coordination Compound Based on 3-Carboxy-Pyrazole. *J. Inorg. Biochem.* 2014, 131, 64–67. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2013.10.019>.
22. Gan, Y.; Dang, N.; Qu, Z.; Shi, R.; Ding, L.; Wang, L.; Pang, S. GLP-1-Exendin-4/IgG4 (Fc) Fusion Protein as a Novel Drug for Diabetes Treatment. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2015, 123 (6), 371–375. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1548797>.
23. Barbati, S. A.; Colussi, C.; Bacci, L.; Aiello, A.; Re, A.; Stigliano, E.; Isidori, A. M.; Grassi, C.; Pontecorvi, A.; Farsetti, A.; et al. Transcription Factor CREM Mediates High Glucose Response in Cardiomyocytes and in a Male Mouse Model of Prolonged Hyperglycemia. *Endocrinology* 2017, 158 (7), 2391–2405. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1960>.
24. Doumas, M.; Imprialos, K.; Stavropoulos, K.; Reklou, A.; Sachinidis, A.; Athyros, V. G. Combination of SGLT-2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists: Potential Benefits in Surrogate and Hard Endpoints. *Curr. Pharm. Des.* 2018, 24 (17), 1879–1886. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180604113653>.
25. Zhang, Y.; Thai, K.; Jin, T.; Woo, M.; Gilbert, R. E. SIRT1 Activation Attenuates α Cell Hyperplasia, Hyperglucagonaemia and Hyperglycaemia in STZ-Diabetic Mice. *Sci. Rep.* 2018, 8 (1), 13972. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32351-z>.
26. Chen, N.; Hao, J.; Zhu, G.; An, X.; Sun, J.-J.; Ouyang-qin; Yang, Y. Role of Up-Regulation of THEM4 on Extracellular Matrix Accumulation in Kidney of Diabetic Mice. *Chin. Pharmacol. Bull.* 2018, 34 (1), 112–117.

Conclusiones

En esta memoria, según se expuso al comienzo de la misma, se ha descrito la interacción de diversos cationes metálicos con los derivados 5,7-dimetil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (dntp) y 7-amino-5-metil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (7-antp).

Asimismo, se han estudiado las propiedades fotoluminiscentes de los compuestos sintetizados, completando dichos estudios con cálculos y simulaciones teóricas que han permitido comprender de manera más profunda el modo en que dichos efectos luminiscentes tienen lugar, así como analizar la capacidad del dntp para actuar como ligando *antena* sobre iones lantánidos incluso cuando no se encuentra directamente coordinado a los mismos.

Por último, cabe mencionar que todos los compuestos sintetizados han demostrado una relevante actividad antiparasitaria sobre las especies de *Leishmania spp.* y *T. cruzi* sobre las que se ensayaron, especialmente los de plata (I) e iones lantánidos. Asimismo, los complejos de zinc (II) han mostrado interesantes propiedades antihiper glucémicas, que podrían propiciar su estudio como agentes antidiabéticos.

A continuación, se detallan las conclusiones y resultados más relevantes obtenidos en este trabajo de Tesis Doctoral:

1. Se ha conseguido resolver la estructura cristalina del derivado 7-antp, así como realizar su caracterización fisicoquímica completa. Asimismo, se ha empleado por primera vez dicho derivado como ligando en complejos metálicos, en concreto con el catión zinc (II).

2. La resolución estructural de los complejos de plata con dntp ha mostrado que siguen la misma tendencia que los compuestos análogos con otros derivados triazolopirimidínicos, formando entidades dinucleares en la que los ligandos están coordinados de forma puente a través de los átomos de nitrógeno N3 y N4. No obstante, se trata del primer caso documentado en el que coexisten dos entidades químicamente diferentes en el mismo cristal.
3. La determinación de las estructuras cristalinas de los complejos de los iones lantánidos ha demostrado que, en ellos, el derivado dntp no se encuentra directamente enlazado al ion metálico, sino interactuando con las moléculas de agua coordinadas a través de enlaces de hidrógeno, en los que los átomos N3 y N4 del anillo actúan como aceptores, formando una segunda esfera de coordinación finita y bien definida.
4. La resolución de las estructuras de los complejos de zinc mostró que el ligando 7-amtp se coordina al mismo siguiendo el modo más habitual para los derivados 1,2,4-triazolopirimidínicos, es decir, de manera monodentada a través del nitrógeno N3.
5. Los estudios de las propiedades fotoluminiscentes de los complejos de plata demostraron la capacidad de este ion metálico de modular de manera efectiva la emisión luminiscente intrínseca del derivado dntp, que pasa de tener una emisión efectiva en el ultravioleta a emitir principalmente en el rango del visible.
6. Los estudios de la emisión luminiscente de los complejos de terbio y europio sintetizados pusieron de manifiesto la capacidad del dntp para actuar como ligando *antena* para iones lantánido, incluso cuando no se encuentra directamente coordinado a los centros metálicos.

Asimismo, la presencia de emisión de los complejos en disolución acuosa demuestra que la segunda esfera de coordinación formada por los derivados triazolopirimidínicos se conserva, al menos parcialmente, en dicho medio, lo que pone de manifiesto la fortaleza de las interacciones encontradas.

7. Los estudios teóricos de TD-DFT realizados para los complejos de terbio y europio permitieron determinar que la luminiscencia observada se debía a una transferencia de carga ligando-metal incompleta, en la que compiten la emisión del propio ligando con la emisión de los iones lantánidos que involucran el segundo estado singlete excitado (1LC_2) y el primer estado triplete excitado (3LC_1).
8. Los estudios de las propiedades fotoluminiscentes de los complejos de zinc (II) confirmaron la capacidad de dicho ion de modular la luminiscencia propia del derivado 7-amtp, especialmente en la intensidad de las principales bandas de emisión del mismo.
9. Los cálculos computacionales de TD-DFT para los complejos de zinc (II) sintetizados mostraron que la emisión estaba regida por una transición intraligando de tipo $\pi \leftarrow \pi^*$, que involucra a los orbitales HOMO-1, LUMO+3 y LUMO+4 en el caso del complejo con cloruros y los orbitales HOMO, LUMO+21 y LUMO+23 en el caso del que contiene nitratos, suponiéndose un comportamiento análogo a este último para el compuesto que contiene sulfato debido a su gran semejanza estructural.
10. Los complejos de plata (I), lantánidos trivalentes y zinc (II) han demostrado una importante actividad antiparasitaria *in vitro*. Todos ellos han mostrado una elevada actividad antiproliferativa sobre las tres especies de *Leishmania* (*L. infantum*, *L. donovani* y *L. braziliensis*)

ensayadas, así como sobre *T. cruzi*. Este hecho, unido a la baja citotoxicidad que han mostrado sobre las células huésped, ha dado lugar a que las tres series muestren elevados valores de índice de selectividad, algunos de ellos los mayores hallados hasta la fecha para este tipo de compuestos.

11. Los estudios mecanísticos realizados con los compuestos de plata sobre *L. infantum* y *L. braziliensis* pusieron de manifiesto que dichos compuestos afectan al metabolismo de los parásitos, pudiendo afectar también a su metabolismo mitocondrial. Se estima que dichas alteraciones metabólicas son las responsables de la actividad antiproliferativa observada.
12. Los compuestos de zinc (II) han mostrado interesantes propiedades antihiper glucémicas *in vivo* sobre modelos murinos con diabetes inducida, siendo uno de ellos capaz de inhibir el pico glucémico inicial, mientras que otro consiguió llevar los niveles de glucosa a valores estadísticamente equivalentes a los de especímenes sanos, lo que sugiere su potencial uso como agentes antidiabéticos.

Conclusions

This PhD report, as exposed at its beginning, describes the interaction of several metallic cations with the organic derivatives 5,7-dimethyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine (dntp) and 7-amino-5-methyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine (7-antp).

Additionally, photoluminescent properties of synthesised compounds have been studied, completing the mentioned assays with computational theoretical calculations and simulations which had led to a deeper understanding of the way that those luminescent effects happen and to analyse the dntp ability to act as an *antenna* ligand towards lanthanide ions, even if it is not directly coordinated to them.

Finally, it must be mentioned that all synthesised compounds have shown remarkable antiparasitic activity towards the assayed *Leishmania spp.* species and *T. cruzi* that were assayed, especially those based on silver (I) and lanthanide ions. Additionally, zinc (II) complexes have shown interesting antihyperglycemic properties, which can lead to test them as antidiabetic agents.

The most relevant conclusions and results obtained in this PhD research are listed below:

1. Crystal structure for 7-antp derivative has been solved. This compound has also been fully physicochemically characterised. Additionally, it has been used for the first time in the synthesis of metallic complexes, in particular with the cation zinc (II).
2. Structural resolution of silver-dntp complexes has shown that they present the same kind of structure that had been previously observed

for analogous compounds with other triazolopyrimidinic derivatives, comprising dinuclear entities with the ligands coordinated in bridge mode through the nitrogen atoms N3 and N4. However, this is the first reported case where two chemically different entities coexist in the same crystal.

3. Crystal structure determination of the lanthanide complexes demonstrated that, in this case, dmtp is not directly linked to the metallic ion, but interacts with coordinated water molecules through hydrogen bonds, where N3 and N4 atoms act as acceptors, resulting in the formation of a well-defined and finite second coordination sphere.
4. Structure resolution of zinc complexes showed that 7-amtp ligand coordinates to the metal in the most usual way for the 1,2,4-triazolopyrimidinic derivatives, which is monodentately through the nitrogen atom in position 3.
5. Photoluminescent properties studies of silver complexes demonstrated the ability of this metal to modulate the dmtp intrinsic luminescent emission, which changes from showing an effective emission in the ultraviolet region to emitting mainly in the visible range.
6. Luminescent emission studies for synthesised europium and terbium complexes exposed the ability of dmtp for acting as an *antenna* ligand towards lanthanide ions, even when it is not directly coordinated to them. Moreover, the observed emission of aqueous solutions of the complexes demonstrated that the second coordination sphere formed by the triazolopyrimidinic derivatives is kept, at least partially, in solution too, which manifests the strength of the observed interactions.

7. TD-DFT theoretical studies carried out for the europium and terbium complexes allowed to determinate that observed luminescence was due to an incomplete ligand-to-metal charge transference, where the ligand intrinsic emission and the lanthanide ones compete, involving the second excited singlet state (1LC_2) and the first excited triplet state (3LC_1).
8. Photoluminescent properties studies for the zinc (II) complexes confirmed the ability of this cation to modulate the characteristic luminescent of the 7-amtp derivative, specially the intensity of its main emission bands.
9. TD-DFT computational calculations for zinc (II) complexes showed that the emission was controlled by a $\pi \leftarrow \pi^*$ intraligand transition, involving the HOMO-1, LUMO+3 and LUMO+4 for the chloride complex and the HOMO, LUMO+21 and LUMO+23 for the nitrate-complex. The sulphate compound is supposed to act in an analogous way to the latter due to their great structural similarity.
10. Silver (I), lanthanide and zinc (II) complexes have exhibited relevant *in vitro* antiparasitic activity. All of them have shown a high antiproliferative activity against the different *Leishmania* species studied (*L. infantum*, *L. donovani* and *L. braziliensis*), a well as against *T. cruzi*. This fact, together with the low cytotoxicity towards the host cells, has resulted in high selectivity indexes in all series, some of them the highest found so far for this kind of compounds.
11. Mechanistic studies carried out with silver complexes over *L. infantum* and *L. braziliensis* showed that these compounds affect the parasites metabolism, maybe affecting their mitochondrial metabolism too. It is

thought that mentioned metabolic alterations might be the cause for the observed antiproliferative activity.

12. Zinc (II) compounds have shown interesting *in vivo* antihyperglycemic properties over murine models with induced diabetes, one of them being able to inhibit the initial glycaemic peak, whereas another one was able to lead the glucose levels to values that were statistically equivalent to the ones found in healthy specimens, which suggest its potential use as antidiabetic agents.

ANEXOS

Anexo A. Detalles experimentales

A1. Distancias y ángulos de enlace de las estructuras cristalinas

Tabla A1. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace seleccionados para el compuesto AgBF₄-dmtf.

Ag1-N4A	2.167(5)	N4B-Ag1-Ag2	86.09(17)	C5A-N4A-Ag1	126.4(5)
Ag1-N3C	2.200(6)	N4C-Ag2-N3A	137.9(2)	C2B-N3B-Ag2	129.0(6)
Ag1-N4B	2.379(6)	N4C-Ag2-N3B	118.9(2)	C3AB-N3B-Ag2	127.7(5)
Ag1-Ag2	3.0580(8)	N3A-Ag2-N3B	97.5(2)	C3AB-N4B-Ag1	115.7(5)
Ag2-N4C	2.139(5)	N4C-Ag2-Ag1	92.90(16)	C5B-N4B-Ag1	125.2(6)
Ag2-N3A	2.240(6)	N3A-Ag2-Ag1	73.46(16)	C2C-N3C-Ag1	123.7(6)
Ag2-N3B	2.336(6)	N3B-Ag2-Ag1	78.30(18)	C3AC-N3C-Ag1	131.6(4)
Ag3-N3D	2.287(7)	N3D-Ag3-N4D	167.1(2)	C3AC-N4C-Ag2	110.4(4)
Ag3-N4D	2.297(6)	N3D-Ag3-F33	83.8(4)	C5C-N4C-Ag2	127.9(5)
Ag3-F33	2.489(15)	N4D-Ag3-F33	96.5(3)	C3AD-N3D-Ag3	129.2(5)
Ag3-Ag3	2.9409(12)	N3D-Ag3-Ag3	77.84(16)	C2D-N3D-Ag3	130.7(6)
N4A-Ag1-N3C	142.7(2)	N4D-Ag3-Ag3	89.27(15)	C3AD-N4D-Ag3	115.5(5)
N4A-Ag1-N4B	107.9(2)	F33-Ag3-Ag3	89.3(5)	C5D-N4D-Ag3	128.6(5)
N3C-Ag1-N4B	104.7(2)	C2A-N3A-Ag2	123.3(6)	B3-F33-Ag3	115.9(10)
N4A-Ag1-Ag2	92.42(17)	C3AA-N3A-Ag2	128.8(4)		
N3C-Ag1-Ag2	72.18(16)	C3AA-N4A-Ag1	111.5(5)		

Tabla A2. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace seleccionados para el compuesto AgClO₄-dmtf.

Ag1-N4B	2.173(2)	N3B-Ag1-Ag1	80.01(6)	C5A-N4A-Ag2	125.77(18)
Ag1-Ag1	2.9977(4)	N4B-Ag1-Ag1	84.47(6)	C3AA-N4A-Ag2	117.38(17)
Ag2-N3A	2.158(2)	N3A-Ag2-N4A	162.59(9)	C3AB-N3B-Ag1	126.74(19)
Ag2-N4A	2.187(2)	N4A-Ag2-Ag2	85.89(6)	C2B-N3B-Ag1	129.7(2)
Ag2-Ag2	3.0653(5)	C3AA-N3A-Ag2	130.71(19)	C5B-N4B-Ag1	123.34(19)
N3B-Ag1-N4B	164.44(9)	C2A-N3A-Ag2	125.22(19)	C3AB-N4B-Ag1	119.85(18)

Tabla A3. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace seleccionados para el compuesto Dy-dmtf.

Dy1-O1W	2.320(2)	O2W-Dy1-O4N	73.20(8)	O5N-Dy1-O1N	130.82(8)
Dy1-O2W	2.345(3)	O2W-Dy1-O5N	125.98(8)	O5N-Dy1-O4N	52.79(8)
Dy1-O3W	2.322(3)	O2W-Dy1-O7N	146.64(9)	O5N-Dy1-O7N	72.84(8)
Dy1-O1N	2.458(2)	O2W-Dy1-O8N	145.70(8)	O5N-Dy1-O8N	81.86(8)
Dy1-O2N	2.434(2)	O3W-Dy1-O2W	81.97(9)	O7N-Dy1-O1N	118.77(8)
Dy1-O4N	2.440(2)	O3W-Dy1-O1N	146.10(9)	O8N-Dy1-O1N	73.91(8)
Dy1-O5N	2.437(2)	O3W-Dy1-O2N	145.74(8)	O8N-Dy1-O7N	52.43(8)
Dy1-O7N	2.454(2)	O3W-Dy1-O4N	73.72(8)	Dy1-O1W-H1WA	126(3)
Dy1-O8N	2.440(2)	O3W-Dy1-O5N	82.29(9)	Dy1-O1W-H1WB	128(3)
O1W-Dy1-O2W	81.49(9)	O3W-Dy1-O7N	73.16(8)	Dy1-O2W-H2WA	120(3)
O1W-Dy1-O3W	80.44(9)	O3W-Dy1-O8N	125.59(9)	Dy1-O2W-H2WB	122(3)
O1W-Dy1-O1N	74.27(9)	O2N-Dy1-O1N	52.53(8)	Dy1-O3W-H3WA	123(3)
O1W-Dy1-O2N	126.80(9)	O2N-Dy1-O4N	72.63(7)	Dy1-O3W-H3WB	123(3)
O1W-Dy1-O4N	145.84(9)	O2N-Dy1-O5N	82.58(8)	N1N-O1N-Dy1	94.71(18)
O1W-Dy1-O5N	144.79(9)	O2N-Dy1-O7N	130.18(8)	N1N-O2N-Dy1	96.12(19)
O1W-Dy1-O7N	72.86(9)	O2N-Dy1-O8N	82.12(8)	N2N-O4N-Dy1	94.90(17)
O1W-Dy1-O8N	83.64(9)	O4N-Dy1-O1N	117.56(8)	N2N-O5N-Dy1	95.11(18)
O2W-Dy1-O1N	72.36(8)	O4N-Dy1-O7N	118.75(8)	N3N-O7N-Dy1	94.65(18)
O2W-Dy1-O2N	82.40(9)	O4N-Dy1-O8N	129.73(8)	N3N-O8N-Dy1	95.62(18)

Tabla A4. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace seleccionados para el compuesto La-dmtp.					
La1-O1N#1	2.6244(15)	O1N#2-La1-O2N#2	48.32(5)	O2N#4-La1-O2N	111.19(6)
La1-O1N#2	2.6244(15)	O1N#3-La1-O2N#2	67.51(5)	N1N-O1N-La1	97.43(11)
La1-O1N#3	2.6244(15)	O1N#4-La1-O2N#2	112.01(5)	N1N-O2N-La1	95.71(12)
La1-O1N#4	2.6244(15)	O1N#5-La1-O2N#2	67.99(5)	O2W-La2-O2W#6	137.40(3)
La1-O1N#5	2.6244(15)	O1N-La1-O2N#2	112.50(5)	O2W-La2-O2W#7	77.98(6)
La1-O1N	2.6244(15)	O2N#1-La1-O2N#2	180.0	O2W#6-La2-O2W#7	86.81(7)
La1-O2N#1	2.6624(16)	O1N#1-La1-O2N#3	67.99(5)	O2W-La2-O2W#8	77.98(6)
La1-O2N#2	2.6624(16)	O1N#2-La1-O2N#3	112.01(5)	O2W#6-La2-O2W#8	137.40(3)
La1-O2N#3	2.6624(16)	O1N#3-La1-O2N#3	48.32(5)	O2W#7-La2-O2W#8	77.98(6)
La1-O2N#5	2.6624(16)	O1N#4-La1-O2N#3	112.49(5)	O2W-La2-O2W#9	86.81(7)
La1-O2N#4	2.6624(16)	O1N#5-La1-O2N#3	67.51(5)	O2W#6-La2-O2W#9	77.98(6)
La1-O2N	2.6624(16)	O1N-La1-O2N#3	131.68(5)	O2W#7-La2-O2W#9	137.40(3)
La2-O2W	2.5322(14)	O2N#1-La1-O2N#3	68.81(6)	O2W#8-La2-O2W#9	137.40(3)
La2-O2W#6	2.5323(14)	O2N#2-La1-O2N#3	111.19(6)	O2W-La2-O2W#10	137.40(3)
La2-O2W#7	2.5323(14)	O1N#1-La1-O2N#5	67.51(5)	O2W#6-La2-O2W#10	77.98(6)
La2-O2W#8	2.5323(14)	O1N#2-La1-O2N#5	112.49(5)	O2W#7-La2-O2W#10	137.40(3)
La2-O2W#9	2.5323(14)	O1N#3-La1-O2N#5	112.01(5)	O2W#8-La2-O2W#10	86.81(7)
La2-O2W#10	2.5323(14)	O1N#4-La1-O2N#5	131.68(5)	O2W#9-La2-O2W#10	77.98(6)
La2-O1W#8	2.5649(19)	O1N#5-La1-O2N#5	48.32(5)	O2W-La2-O1W#8	136.56(4)
La2-O1W#7	2.5649(19)	O1N-La1-O2N#5	67.99(5)	O2W#6-La2-O1W#8	67.41(4)
La2-O1W	2.5649(19)	O2N#1-La1-O2N#5	111.19(6)	O2W#7-La2-O1W#8	67.41(4)
O1N#1-La1-O1N#2	180.0	O2N#2-La1-O2N#5	68.81(6)	O2W#8-La2-O1W#8	70.00(4)
O1N#1-La1-O1N#3	112.00(3)	O2N#3-La1-O2N#5	111.19(6)	O2W#9-La2-O1W#8	136.56(4)
O1N#2-La1-O1N#3	68.00(3)	O1N#1-La1-O2N#4	112.49(5)	O2W#10-La2-O1W#8	70.00(4)
O1N#1-La1-O1N#4	112.00(3)	O1N#2-La1-O2N#4	67.51(5)	O2W-La2-O1W#7	67.41(4)
O1N#2-La1-O1N#4	68.00(3)	O1N#3-La1-O2N#4	67.99(5)	O2W#6-La2-O1W#7	70.00(4)
O1N#3-La1-O1N#4	112.00(3)	O1N#4-La1-O2N#4	48.32(5)	O2W#7-La2-O1W#7	70.00(4)
O1N#1-La1-O1N#5	68.00(3)	O1N#5-La1-O2N#4	131.68(5)	O2W#8-La2-O1W#7	136.56(4)
O1N#2-La1-O1N#5	112.00(3)	O1N-La1-O2N#4	112.01(5)	O2W#9-La2-O1W#7	67.41(4)
O1N#3-La1-O1N#5	68.00(3)	O2N#1-La1-O2N#4	68.81(6)	O2W#10-La2-O1W#7	136.56(4)
O1N#4-La1-O1N#5	180.00(7)	O2N#2-La1-O2N#4	111.19(6)	O1W#8-La2-O1W#7	120.0
O1N#1-La1-O1N	68.00(3)	O2N#3-La1-O2N#4	68.81(6)	O2W-La2-O1W	70.00(4)
O1N#2-La1-O1N	112.00(3)	O2N#5-La1-O2N#4	180.0	O2W#6-La2-O1W	136.56(4)
O1N#3-La1-O1N	180.0	O1N#1-La1-O2N	112.01(5)	O2W#7-La2-O1W	136.56(4)
O1N#4-La1-O1N	68.00(3)	O1N#2-La1-O2N	67.99(5)	O2W#8-La2-O1W	67.41(4)
O1N#5-La1-O1N	112.00(3)	O1N#3-La1-O2N	131.68(5)	O2W#9-La2-O1W	70.00(4)
O1N#1-La1-O2N#1	48.32(5)	O1N#4-La1-O2N	67.51(5)	O2W#10-La2-O1W	67.41(4)
O1N#2-La1-O2N#1	131.68(5)	O1N#5-La1-O2N	112.49(5)	O1W#8-La2-O1W	120.000(1)
O1N#3-La1-O2N#1	112.49(5)	O1N-La1-O2N	48.32(5)	O1W#7-La2-O1W	120.000(1)
O1N#4-La1-O2N#1	67.99(5)	O2N#1-La1-O2N	111.19(6)	La2-O1W-H11W	137(2)
O1N#5-La1-O2N#1	112.01(5)	O2N#2-La1-O2N	68.81(6)	La2-O1W-H12W	123(2)
O1N-La1-O2N#1	67.50(5)	O2N#3-La1-O2N	180.0	La2-O2W-H21W	125.9(18)
O1N#1-La1-O2N#2	131.68(5)	O2N#5-La1-O2N	68.81(6)	La2-O2W-H22W	119.9(17)

Transformaciones de simetría empleadas para generar átomos equivalentes: #1 $y, -x+y, -z+1$; #2 $-y, x-y, z$; #3 $-x, -y, -z+1$; #4 $x-y, x, -z+1$; #5 $-x+y, -x, z$; #6 $-x+y+1, -x+1, -z+1/2$; #7 $-x+y+1, -x+1, z$; #8 $-y+1, x-y, z$; #9 $x, y, -z+1/2$; #10 $-y+1, x-y, -z+1/2$;

Tabla A5. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace para el 7-amtp.

N1A-C2A	1.3273(17)	C5B-C51B	1.5003(18)	C3AA-N8A-N1A	110.99(10)
N1A-N8A	1.3779(15)	C6B-C7B	1.3911(17)	C2B-N1B-N8B	101.03(10)
C2A-N3A	1.3502(19)	C7B-N71B	1.3317(16)	N1B-C2B-N3B	117.13(11)
N3A-C3AA	1.3457(17)	C7B-N8B	1.3695(15)	C3AB-N3B-C2B	102.68(10)
C3AA-N4A	1.3361(17)	C2A-N1A-N8A	100.16(11)	N4B-C3AB-N3B	128.78(11)
C3AA-N8A	1.3757(16)	N1A-C2A-N3A	117.82(12)	N4B-C3AB-N8B	122.59(11)
N4A-C5A	1.3460(17)	C3AA-N3A-C2A	102.67(11)	N3B-C3AB-N8B	108.62(10)
C5A-C6A	1.3933(18)	N4A-C3AA-N3A	128.93(12)	C3AB-N4B-C5B	115.57(11)
C5A-C51A	1.5030(18)	N4A-C3AA-N8A	122.72(11)	N4B-C5B-C6B	123.56(11)
C6A-C7A	1.3930(18)	N3A-C3AA-N8A	108.35(11)	N4B-C5B-C51B	116.36(11)
C7A-N71A	1.3238(16)	C3AA-N4A-C5A	115.83(11)	C6B-C5B-C51B	120.07(11)
C7A-N8A	1.3707(16)	N4A-C5A-C6A	123.55(12)	C7B-C6B-C5B	120.83(11)
N1B-C2B	1.3268(17)	N4A-C5A-C51A	116.62(12)	N71B-C7B-N8B	118.46(11)
N1B-N8B	1.3699(14)	C6A-C5A-C51A	119.83(12)	N71B-C7B-C6B	127.67(11)
C2B-N3B	1.3541(17)	C7A-C6A-C5A	120.46(12)	N8B-C7B-C6B	113.85(11)
N3B-C3AB	1.3441(16)	N71A-C7A-N8A	117.81(11)	C7B-N8B-N1B	125.85(10)
C3AB-N4B	1.3384(16)	N71A-C7A-C6A	127.75(12)	C7B-N8B-C3AB	123.58(10)
C3AB-N8B	1.3777(15)	N8A-C7A-C6A	114.43(11)	N1B-N8B-C3AB	110.53(10)
N4B-C5B	1.3463(16)	C7A-N8A-C3AA	122.99(11)		

Tabla A6. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace seleccionados para el compuesto ZnNO3-7amtp.

Zn1-O2W	2.0650(13)	O2W-Zn1-N3A	90.09(5)	N3A-Zn1-O1W	91.13(5)
Zn1-O2W	2.0650(13)	O2W-Zn1-N3A	89.91(5)	N3A-Zn1-O1W	88.87(5)
Zn1-N3A	2.1471(14)	N3A-Zn1-N3A	180.0	O1W-Zn1-O1W	180.0
Zn1-N3A	2.1471(14)	O2W-Zn1-O1W	93.91(5)	C3AA-N3A-Zn1	127.89(11)
Zn1-O1W	2.1830(13)	O2W-Zn1-O1W	86.09(5)	C2A-N3A-Zn1	128.62(11)
Zn1-O1W	2.1831(13)	N3A-Zn1-O1W	88.87(5)	Zn1-O1W-H11W	131.1(17)
O2W-Zn1-O2W	180.0	N3A-Zn1-O1W	91.13(5)	Zn1-O1W-H12W	107.7(17)
O2W-Zn1-N3A	89.91(5)	O2W-Zn1-O1W	86.09(5)	Zn1-O2W-H21W	123.6(17)
O2W-Zn1-N3A	90.09(5)	O2W-Zn1-O1W	93.91(5)	Zn1-O2W-H22W	122.2(17)

Tabla A7. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace seleccionados para el compuesto ZnSO4-7amtp.

Zn1-O1W ⁱ	2.095(4)	O1W ⁱ -Zn1-N3A	97.22(12)	O3W-Zn2-O4W	90.70(6)
Zn1-O1W ⁱ	2.095(4)	O2W ⁱ -Zn1-N3A	93.03(12)	O3W-Zn2-O4W	90.70(6)
Zn1-O2W ⁱ	2.111(4)	O2W ⁱ -Zn1-N3A	86.97(12)	O3W-Zn2-O4W	89.30(6)
Zn1-O2W ⁱ	2.111(4)	O1W-Zn1-N3A	90.22(9)	O4W-Zn2-O4W	180.0
Zn1-O1W	2.136(3)	O1W-Zn1-N3A	89.78(9)	O3W-Zn2-N3B	95.20(7)
Zn1-O1W	2.136(3)	O1W-Zn1-N3A	89.78(9)	O3W-Zn2-N3B	84.80(7)
Zn1-N3A	2.1455(18)	O1W-Zn1-N3A	90.22(9)	O4W-Zn2-N3B	87.42(7)
Zn1-N3A	2.1455(18)	N3A-Zn1-N3A	180.0	O4W-Zn2-N3B	92.58(7)
Zn1-O2W	2.152(3)	O1W-Zn1-O2W	93.50(10)	O3W-Zn2-N3B	84.80(7)
Zn1-O2W	2.152(3)	O1W-Zn1-O2W	86.50(10)	O3W-Zn2-N3B	95.20(7)
Zn2-O3W	2.0810(16)	N3A-Zn1-O2W	87.15(9)	O4W-Zn2-N3B	92.58(7)
Zn2-O3W	2.0810(16)	N3A-Zn1-O2W	92.85(9)	O4W-Zn2-N3B	87.42(7)
Zn2-O4W	2.0917(16)	O1W-Zn1-O2W	86.49(10)	N3B-Zn2-N3B	180.0
Zn2-O4W	2.0917(16)	O1W-Zn1-O2W	93.50(10)	Zn2-O3W-H31W	121(2)
Zn2-N3B	2.2075(18)	N3A-Zn1-O2W	92.85(9)	Zn2-O3W-H32W	120(2)
Zn2-N3B	2.2076(18)	N3A-Zn1-O2W	87.15(9)	Zn2-O4W-H41W	136(2)
O1W ⁱ -Zn1-O2W ⁱ	93.92(16)	O2W-Zn1-O2W	180.0	Zn2-O4W-H42W	117(2)
O1W ⁱ -Zn1-O2W ⁱ	86.08(16)	C3AA-N3A-Zn1	125.09(14)	C3AB-N3B-Zn2	137.52(14)
O2W ⁱ -Zn1-O2W ⁱ	180.0	C2A-N3A-Zn1	129.97(15)	C2B-N3B-Zn2	117.89(14)
O1W-Zn1-O1W	180.0	O3W-Zn2-O3W	180.0		
O1W ⁱ -Zn1-N3A	82.78(12)	O3W-Zn2-O4W	89.30(6)		

Tabla A8. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace seleccionados para el compuesto ZnCl-7amtp.					
Zn1-N3B	2.0149(16)	N3B-Zn1-Cl2	108.60(5)	C3AA-N3A-Zn1	131.66(13)
Zn1-N3A	2.0211(16)	N3A-Zn1-Cl2	102.00(5)	C2A-N3A-Zn1	123.06(13)
Zn1-Cl2	2.2395(5)	N3B-Zn1-Cl1	106.60(5)	C3AB-N3B-Zn1	124.55(13)
Zn1-Cl1	2.2934(5)	N3A-Zn1-Cl1	103.12(5)	C2B-N3B-Zn1	131.00(13)
N3B-Zn1-N3A	114.55(7)	Cl2-Zn1-Cl1	122.18(2)		

A2. Difractogramas de rayos X en polvo

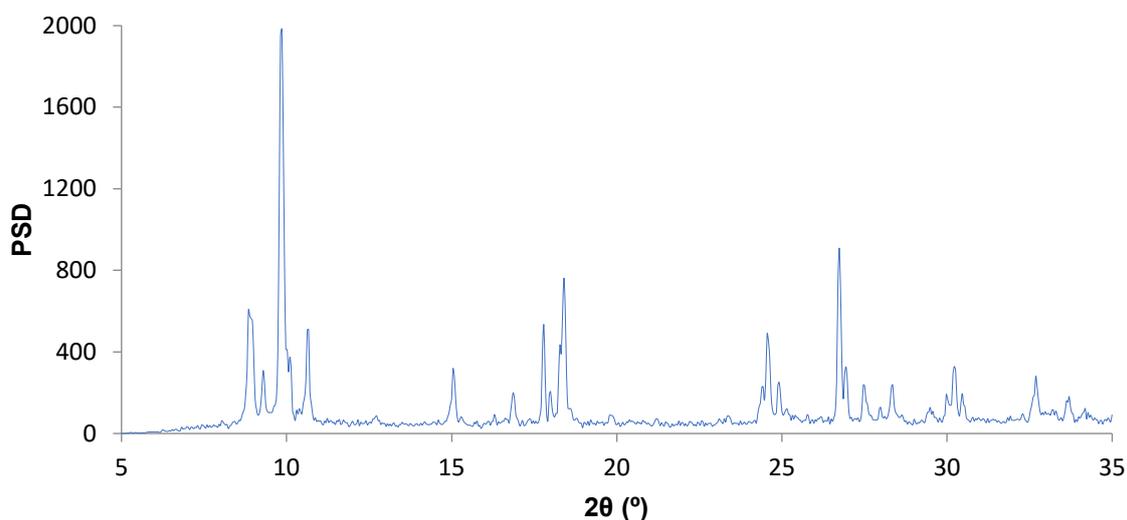


Figura A1. Difractograma de rayos X en polvo del compuesto AgBF4-dmtp.

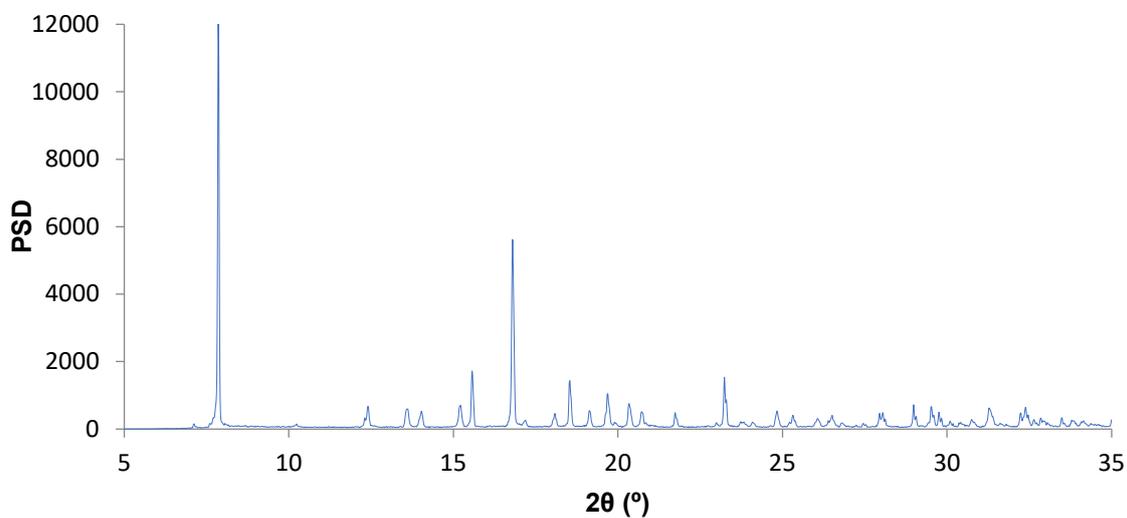


Figura A2. Difractograma de rayos X en polvo del compuesto AgBF4-dmtp.

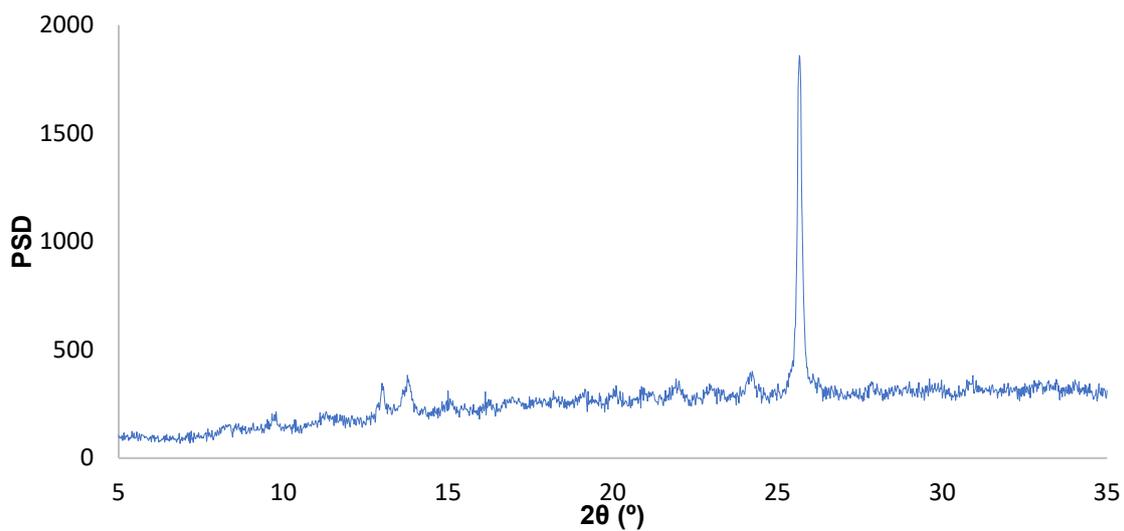


Figura A3. Difractograma de rayos X en polvo del compuesto Gd-dmtp.

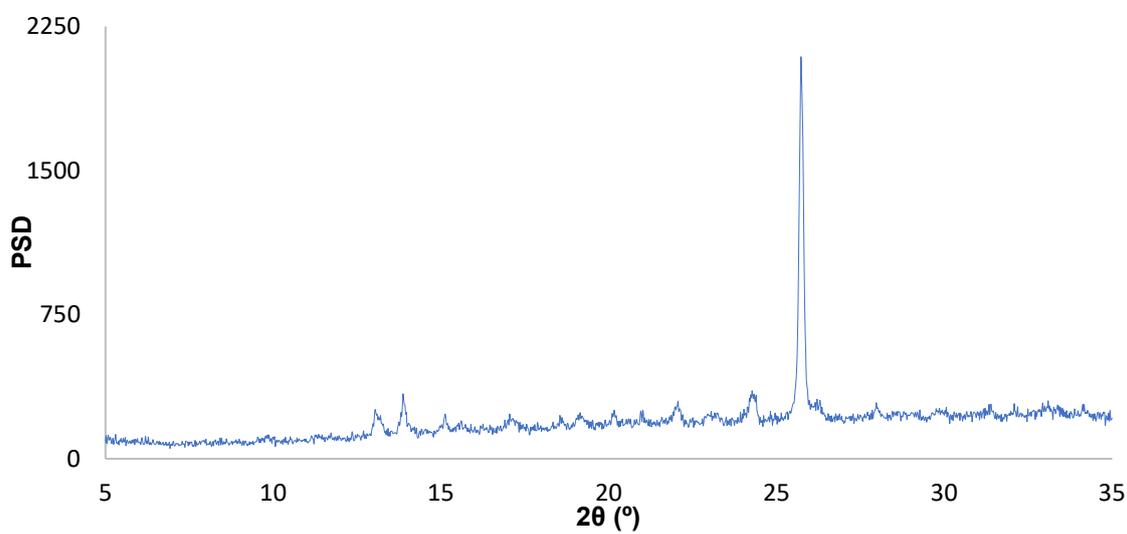


Figura A4. Difractograma de rayos X en polvo del compuesto Tb-dmtp.

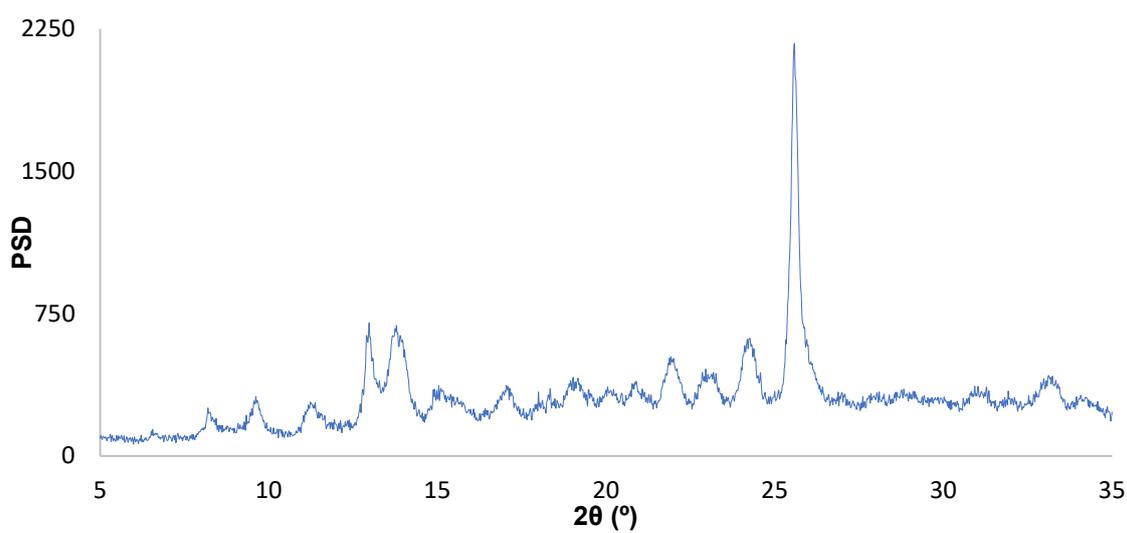


Figura A5. Difractograma de rayos X en polvo del compuesto Er-dmtp.

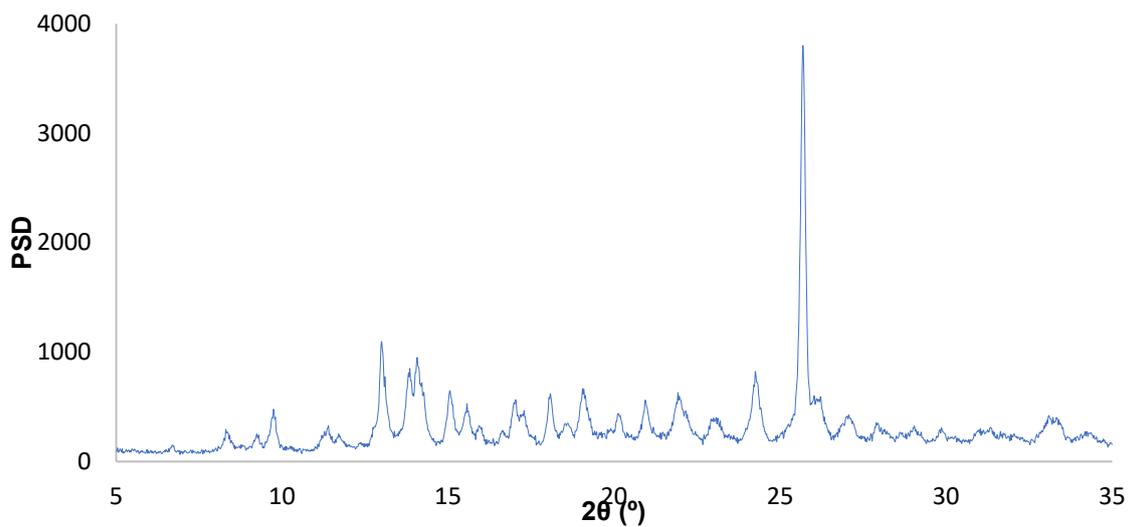


Figura A6. Difractograma de rayos X en polvo del compuesto Yb-dmtp.

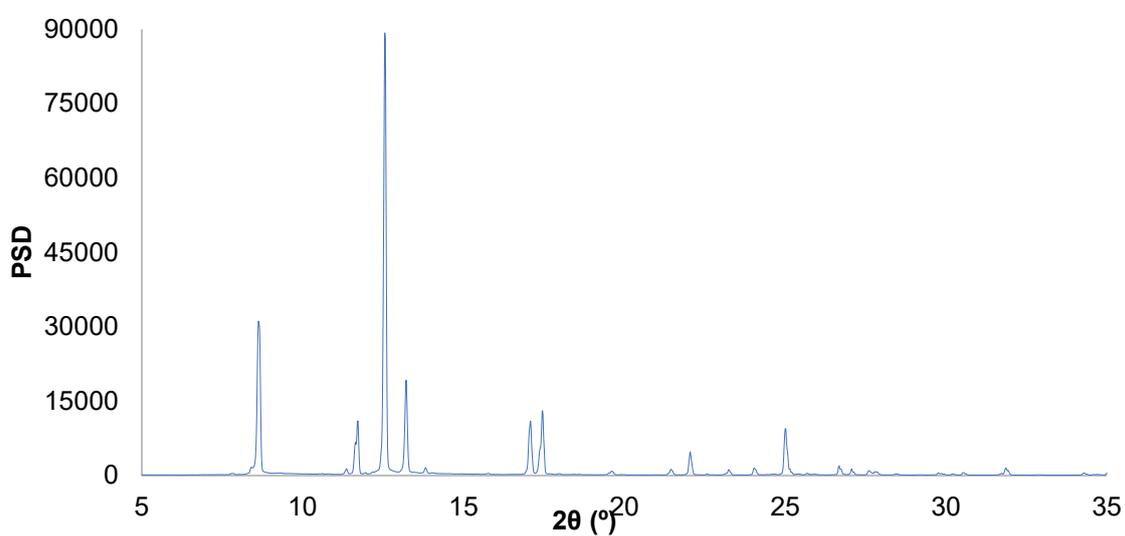


Figura A7. Difractograma de rayos X en polvo del 7-amp.

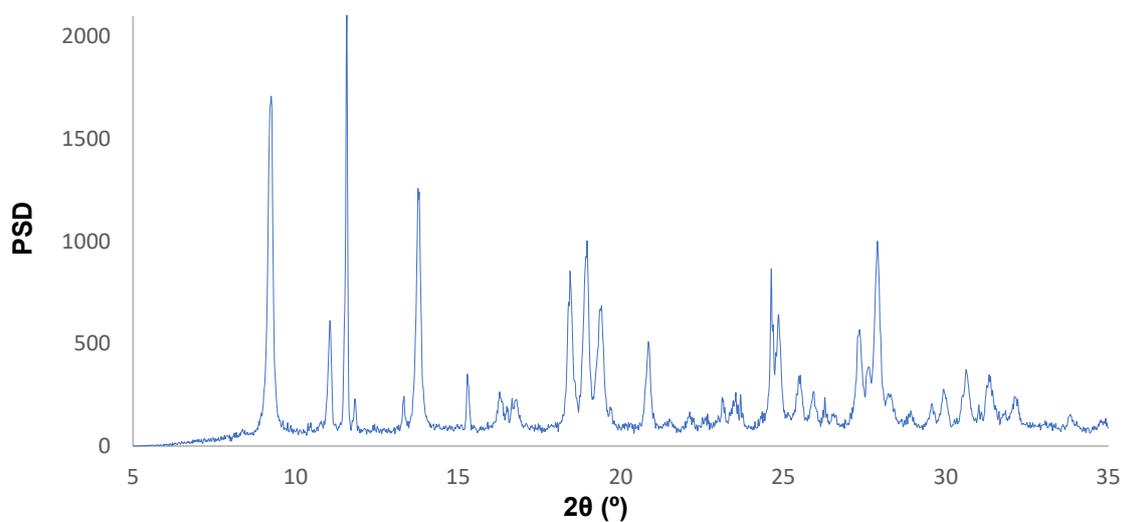


Figura A8. Difractograma de rayos X en polvo del compuesto ZnCl-7amp.

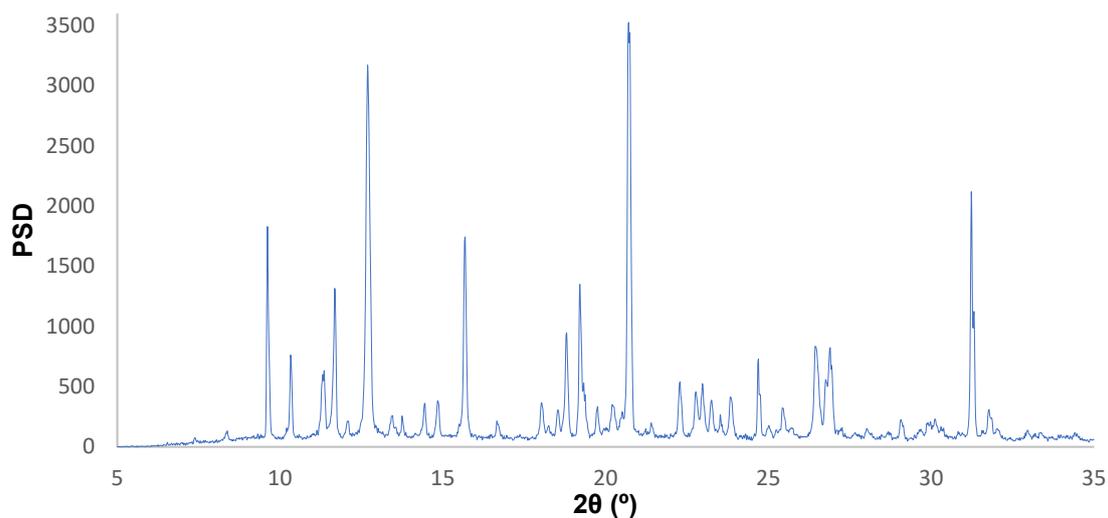


Figura A9. Difractograma de rayos X en polvo del compuesto $\text{ZnNO}_3 \cdot 7\text{amp}$.

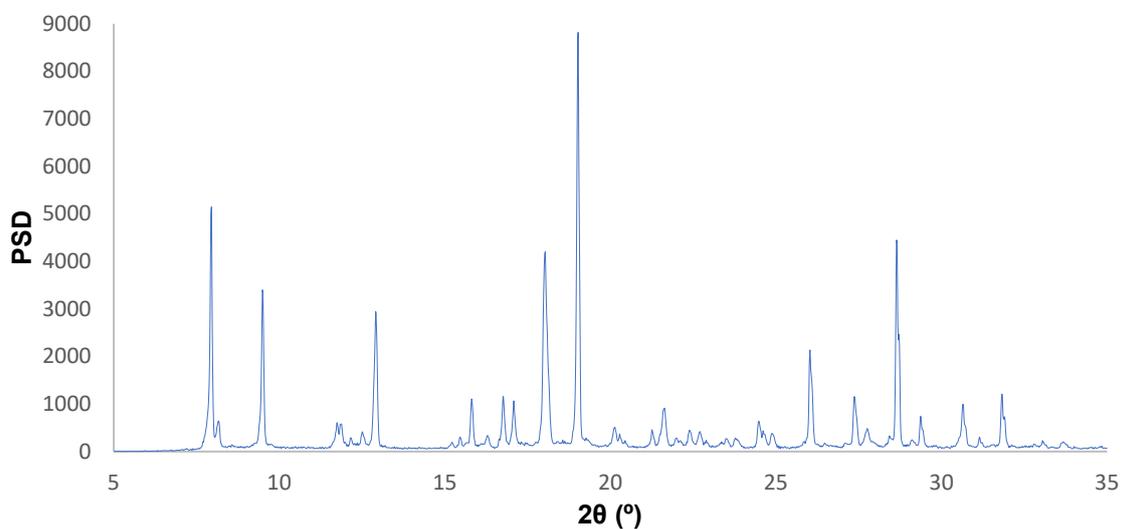


Figura A10. Difractograma de rayos X en polvo del compuesto $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{amp}$.

A3. Espectros de resonancia magnética nuclear

Como se mencionó en el Capítulo 3, para comprobar la estabilidad de los compuestos de plata con vistas a los estudios de actividad biológica, se realizaron medidas de resonancia magnética nuclear de hidrógeno-1, sobre los compuestos en disolución acuosa a distintos tiempos. Dichos espectros se muestran en las Figuras A11 a A14, que aparecen a continuación.

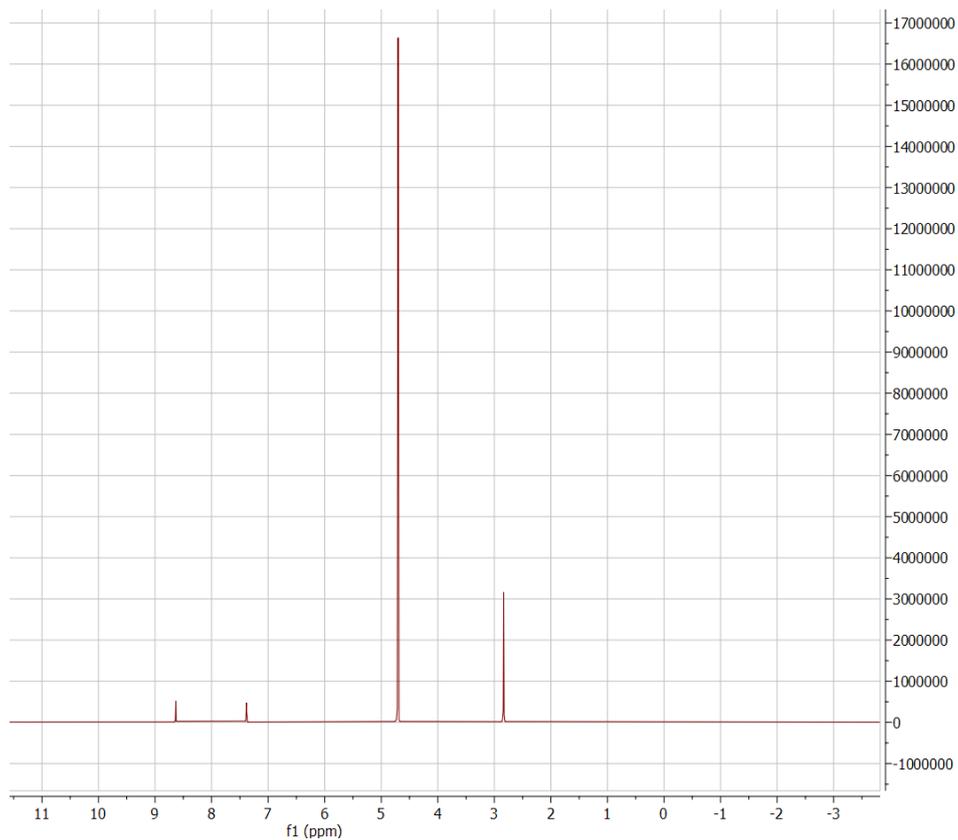


Figura A11. Espectro ^1H -RMN del compuesto $\text{AgBF}_4\text{-dmtp}$ transcurridas 24 horas en disolución acuosa.

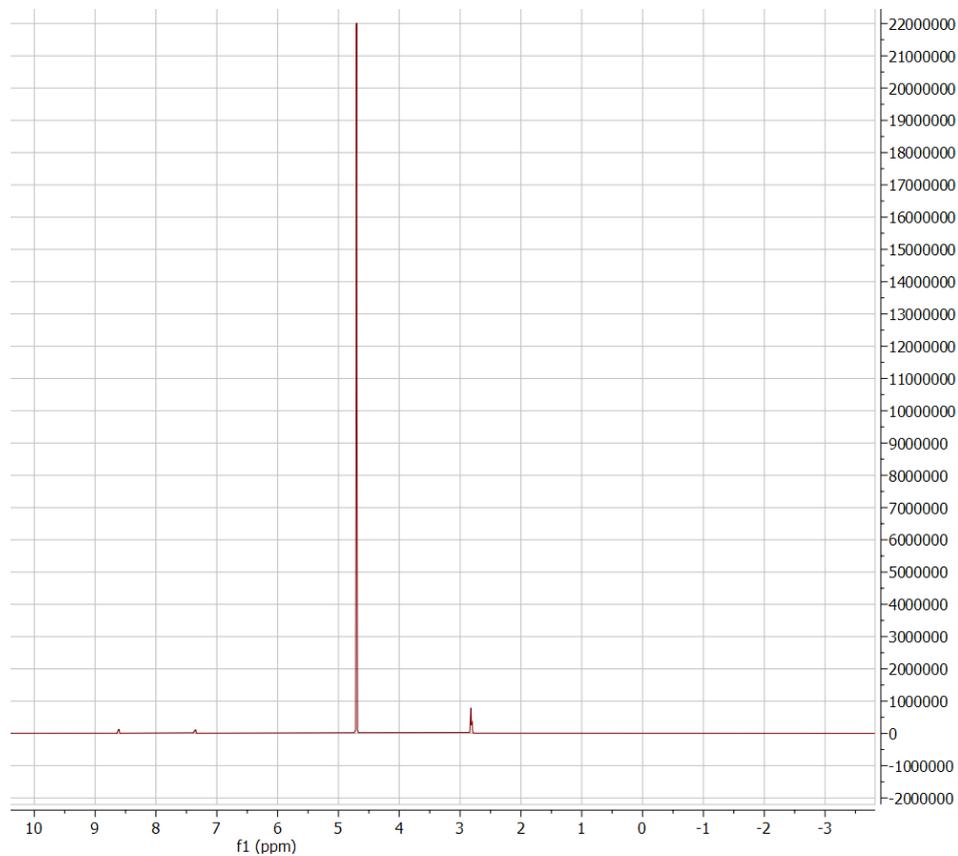


Figura A12. Espectro ^1H -RMN del compuesto $\text{AgClO}_4\text{-dmtp}$ transcurridas 24 horas en disolución acuosa.

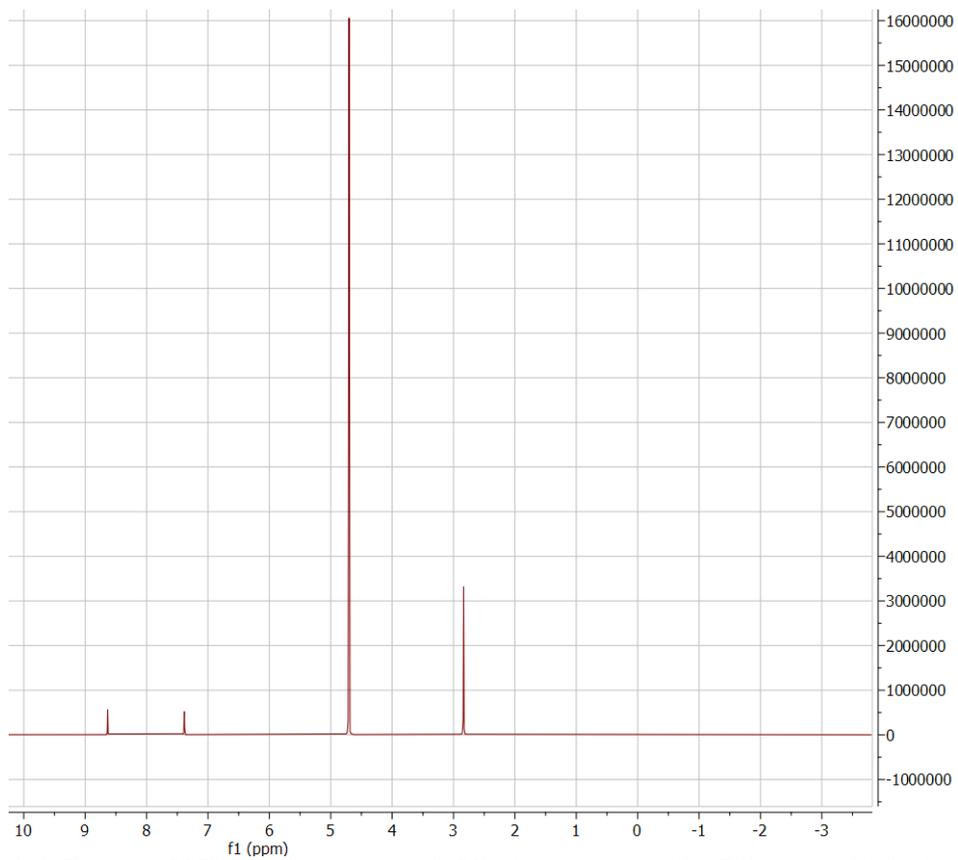


Figura A13. Espectro ^1H -RMN del compuesto $\text{AgBF}_4\text{-dmtp}$ transcurridas 72 horas en disolución acuosa

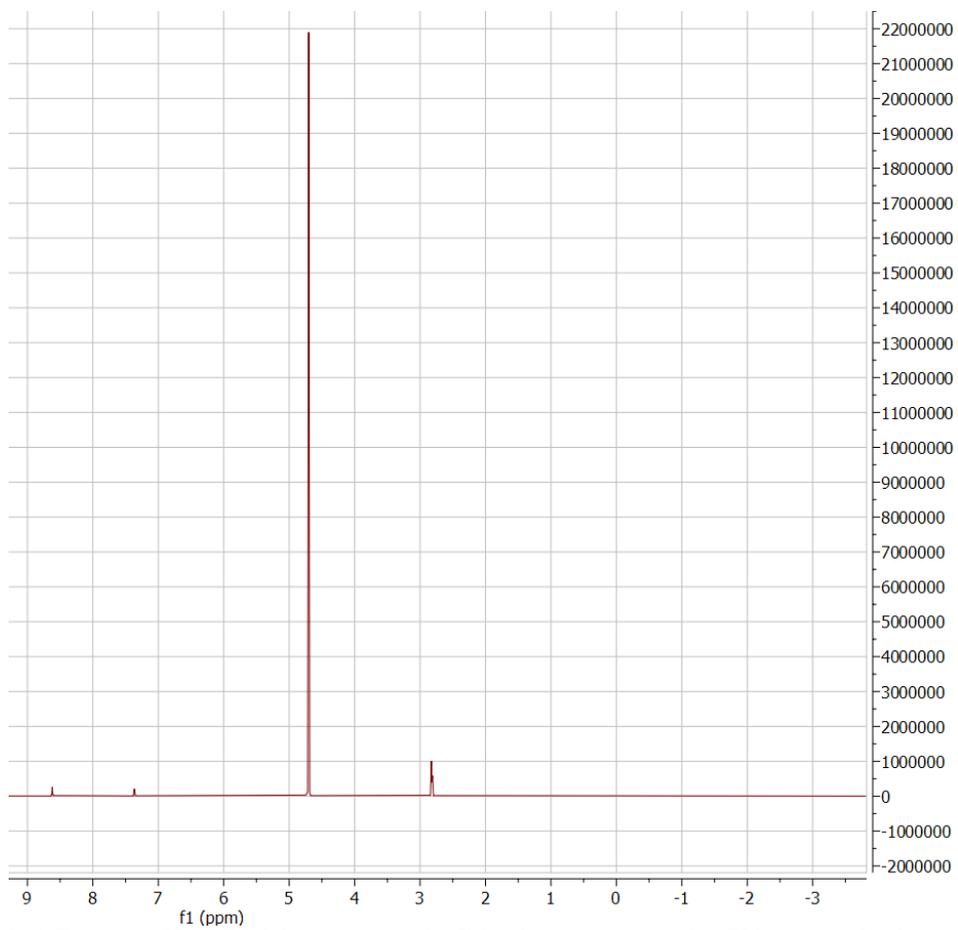


Figura A14. Espectro ^1H -RMN del compuesto $\text{AgClO}_4\text{-dmtp}$ transcurridas 72 horas en disolución acuosa

A4. Espectros infrarrojos

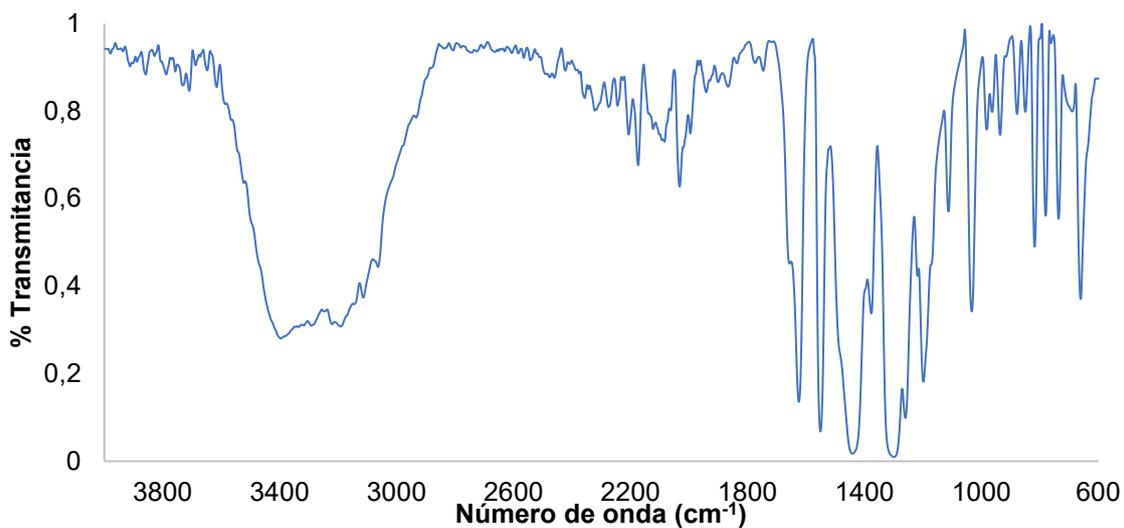


Figura A15. Espectro infrarrojo del compuesto La-dmtp.

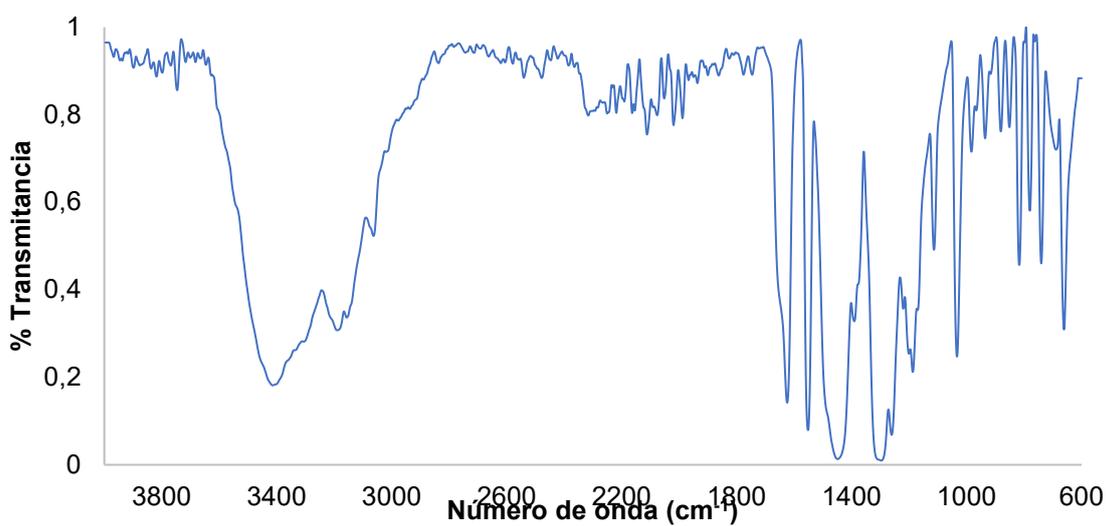


Figura A16. Espectro infrarrojo del compuesto Nd-dmtp.

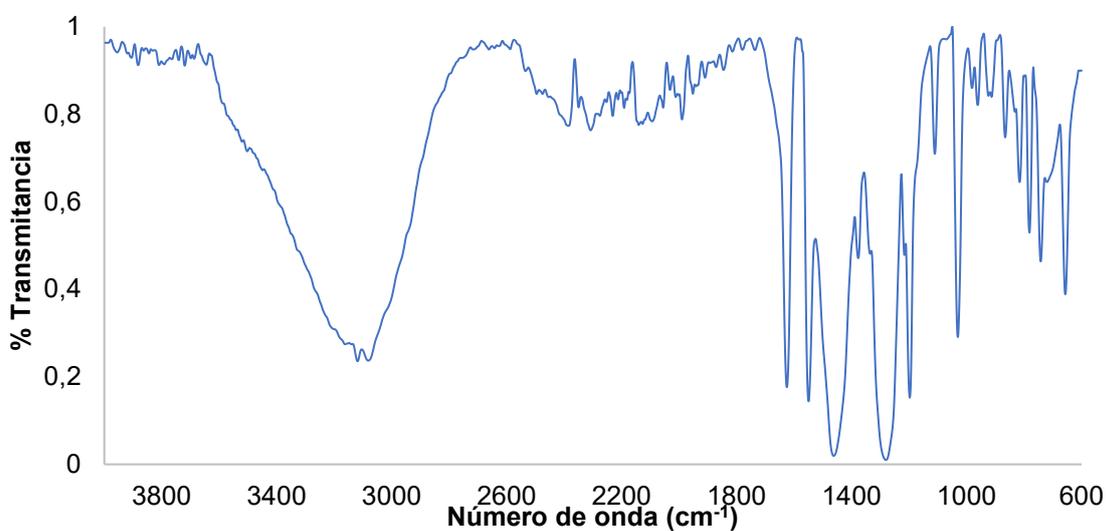


Figura A17. Espectro infrarrojo del compuesto Eu-dmtp.

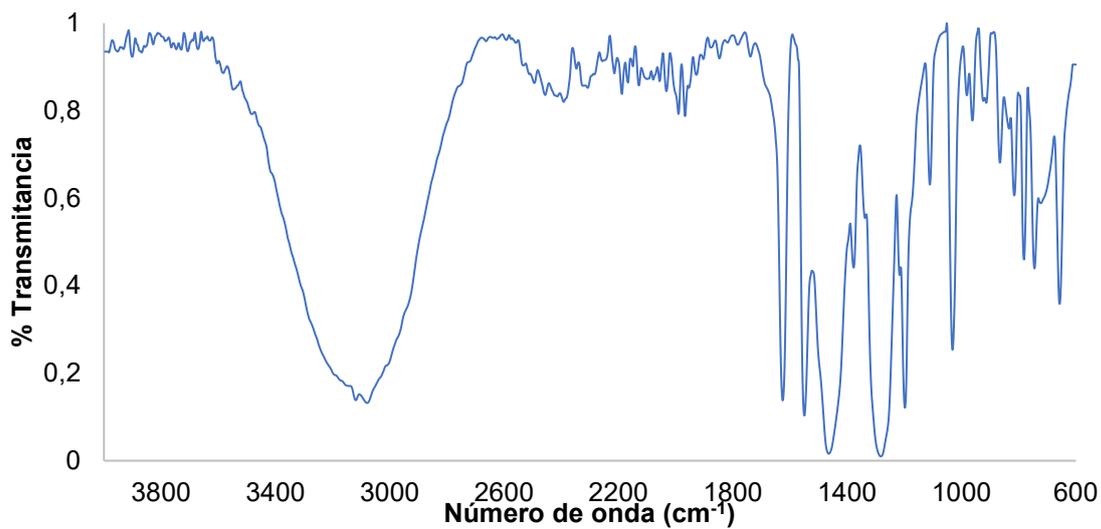


Figura A18. Espectro infrarrojo del compuesto Gd-dmtp.

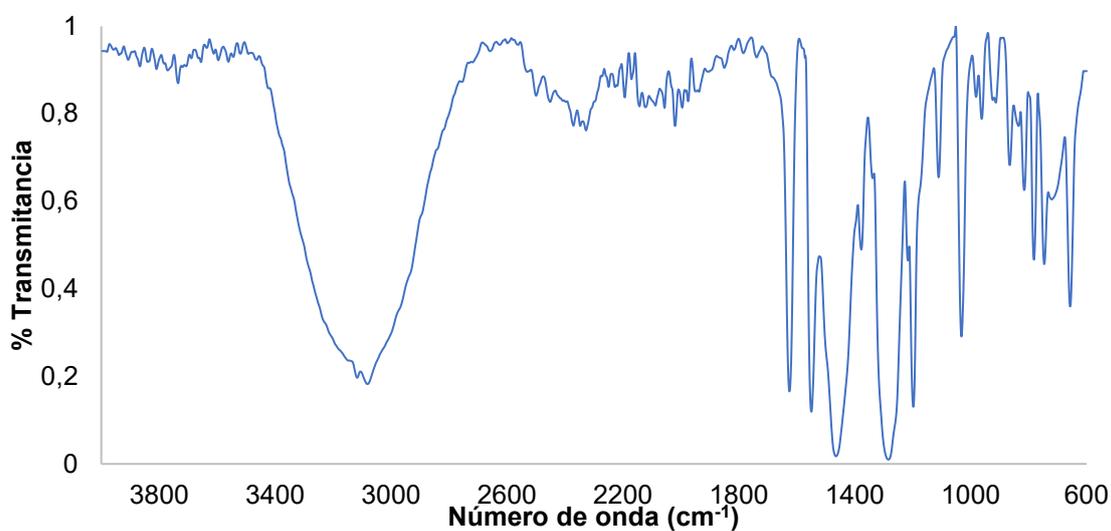


Figura A19. Espectro infrarrojo del compuesto Tb-dmtp.

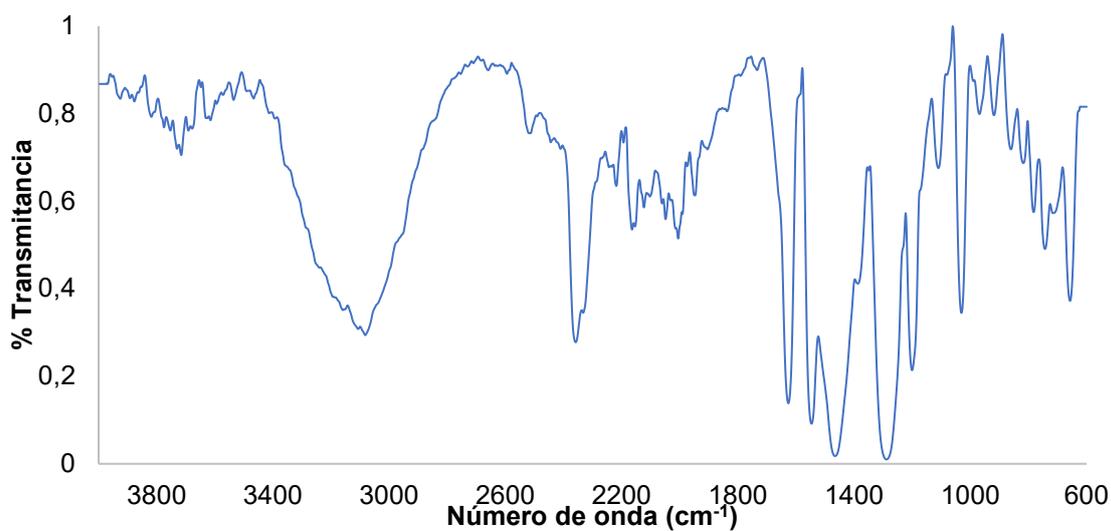


Figura A20. Espectro infrarrojo del compuesto Dy-dmtp.

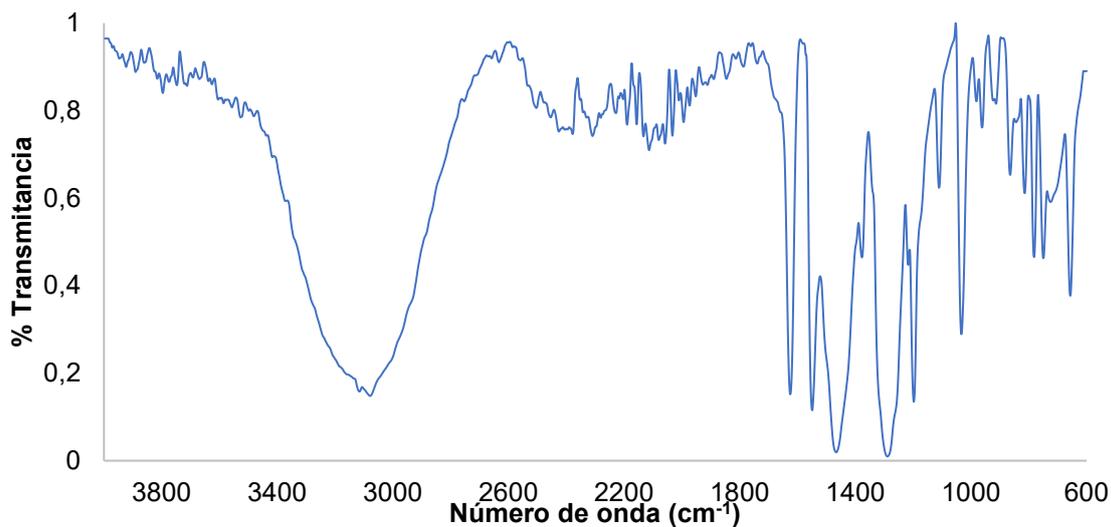


Figura A21. Espectro infrarrojo del compuesto Er-dmtp.

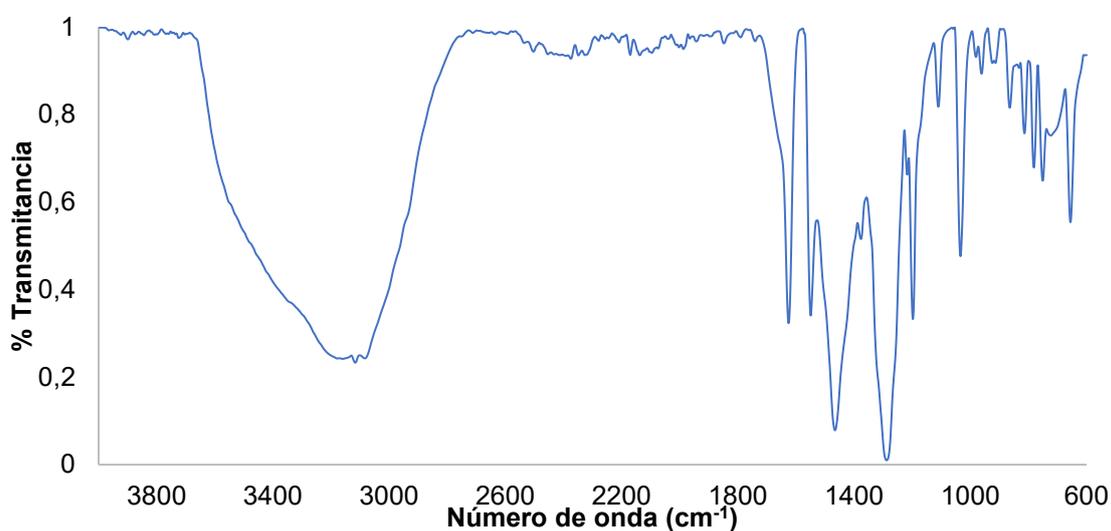


Figura A22. Espectro infrarrojo del compuesto Yb-dmtp.

A5. Curvas de termogravimetría y caloría diferencial de barrido

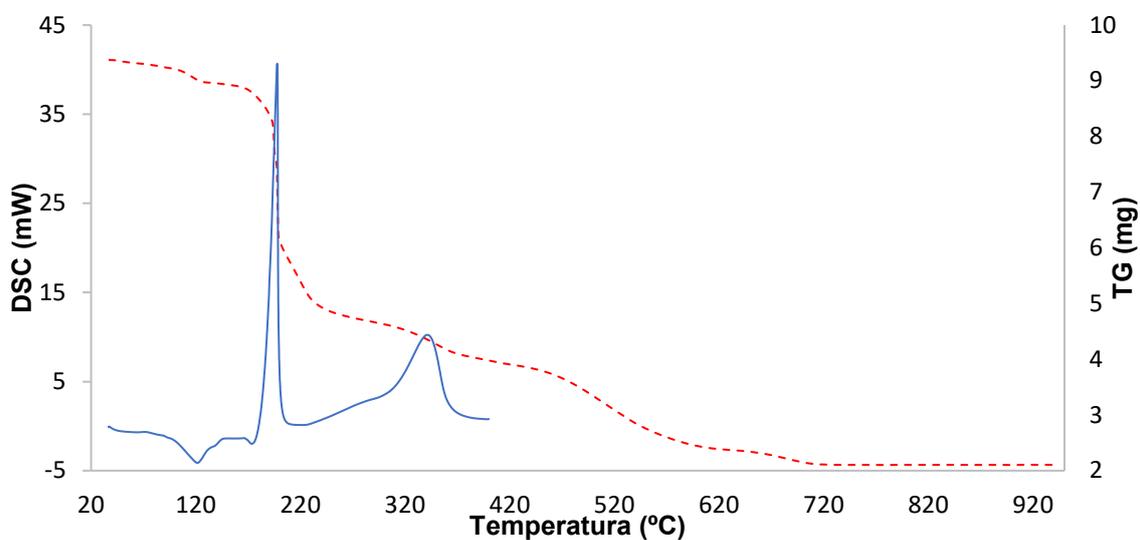


Figura A23. Curvas de TG (roja discontinua) y DSC (azul) del compuesto La-dmtp.

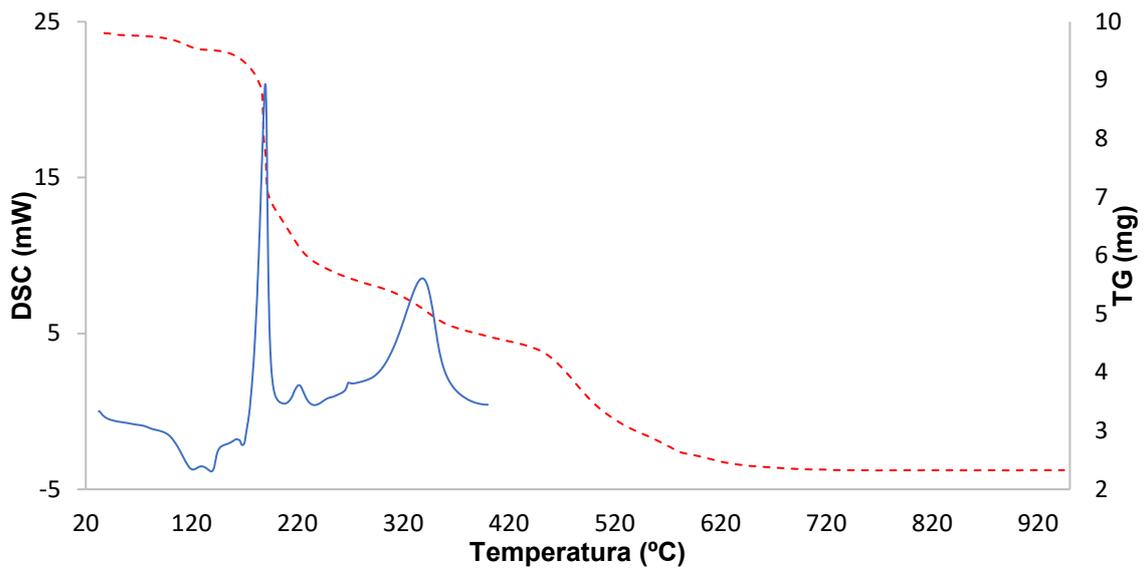


Figura A24. Curvas de TG (roja discontinua) y DSC (azul) del compuesto Nd-dmtp.

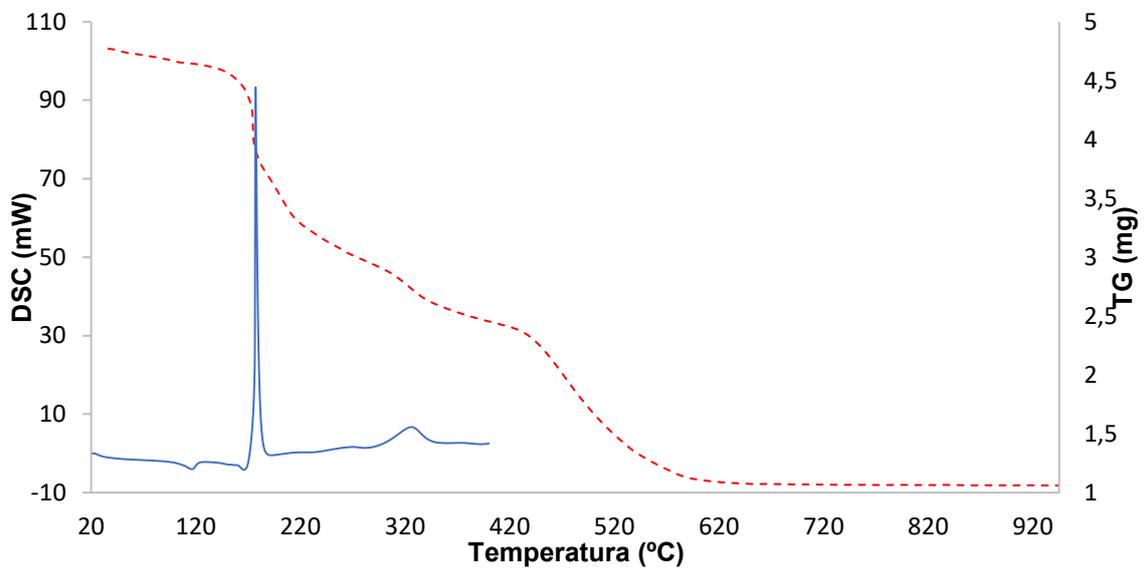


Figura A25. Curvas de TG (roja discontinua) y DSC (azul) del compuesto Eu-dmtp.

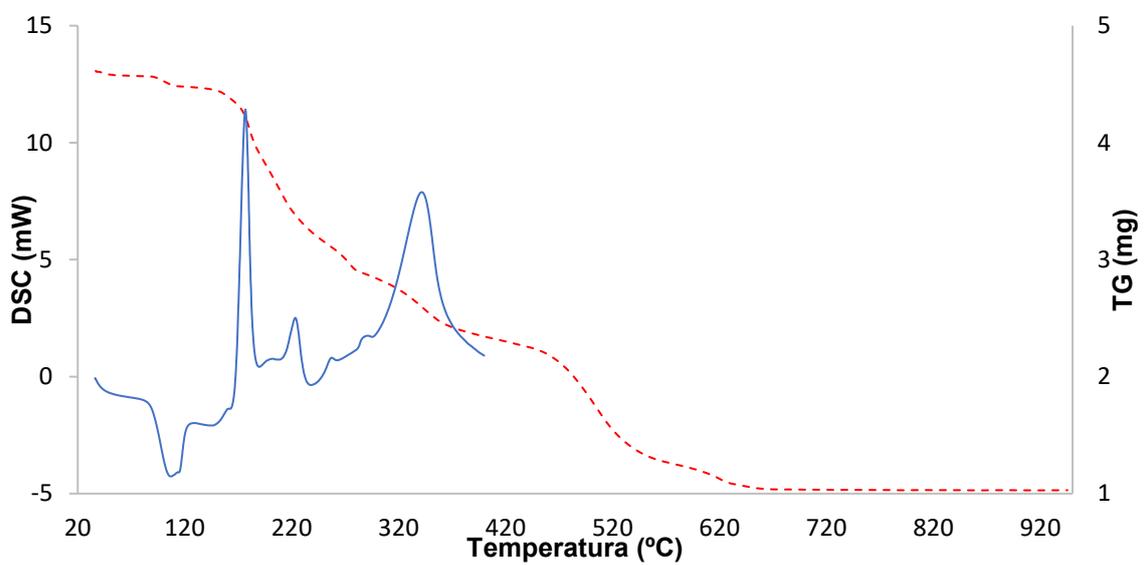


Figura A26. Curvas de TG (roja discontinua) y DSC (azul) del compuesto Gd-dmtp.

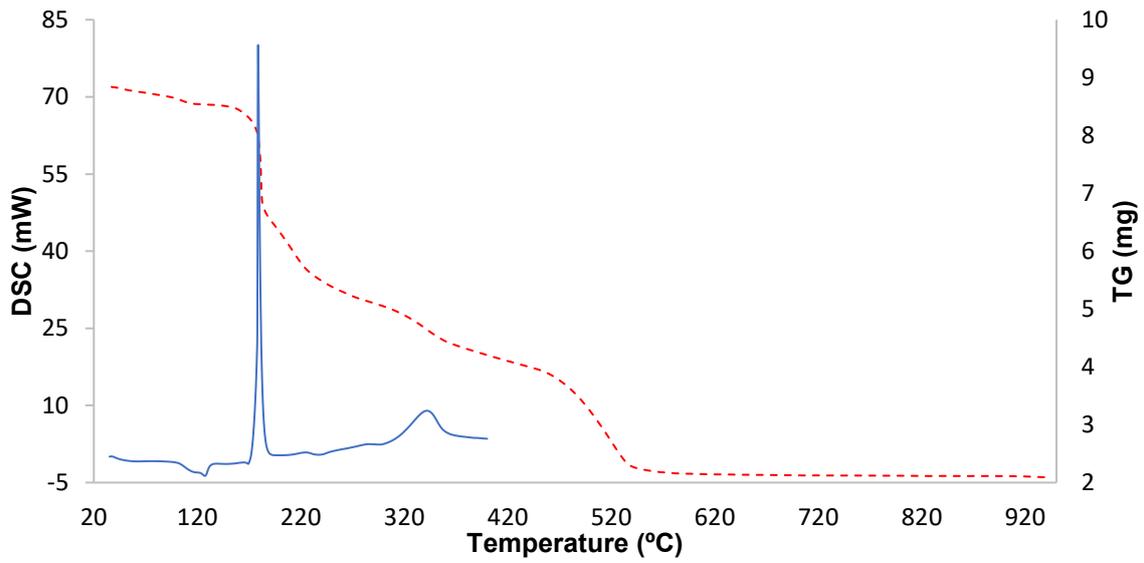


Figura A27. Curvas de TG (roja discontinua) y DSC (azul) del compuesto Tb-dmtp.

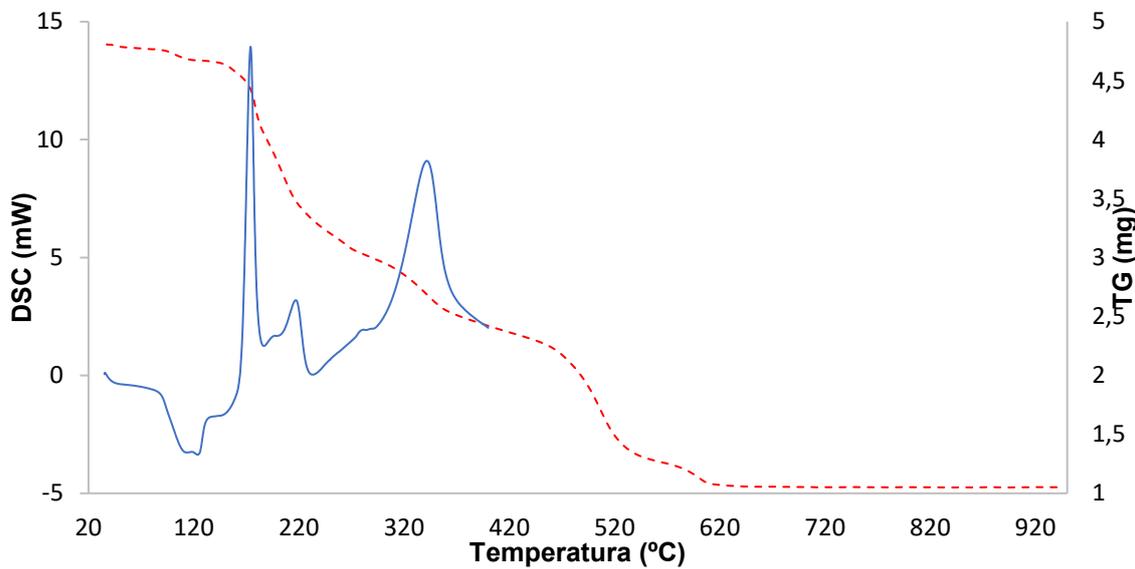


Figura A28. Curvas de TG (roja discontinua) y DSC (azul) del compuesto Dy-dmtp.

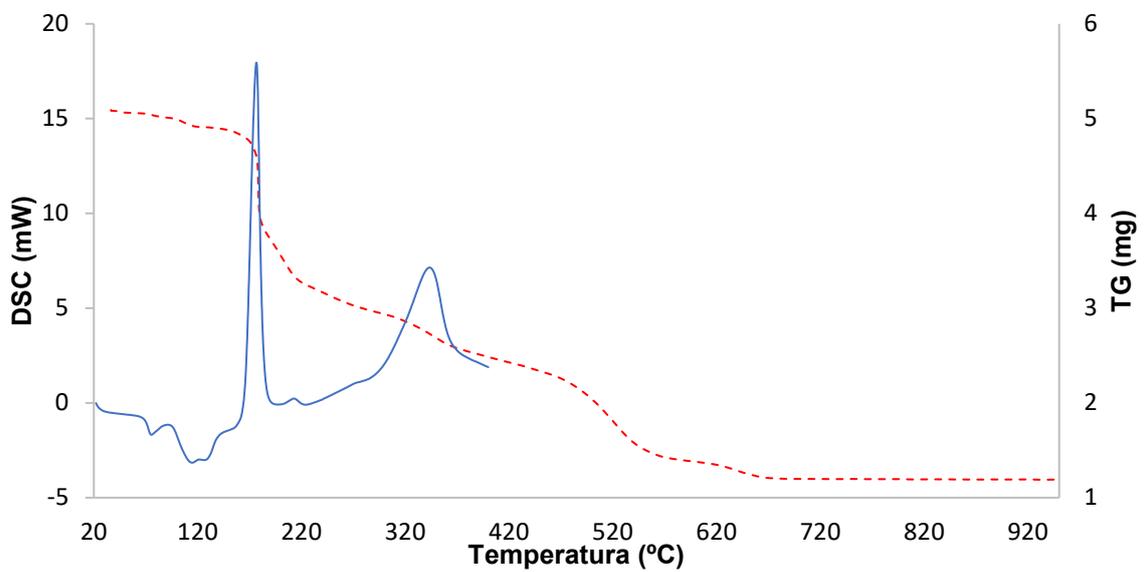


Figura A29. Curvas de TG (roja discontinua) y DSC (azul) del compuesto Er-dmtp.

A6. Medidas de fotoluminiscencia

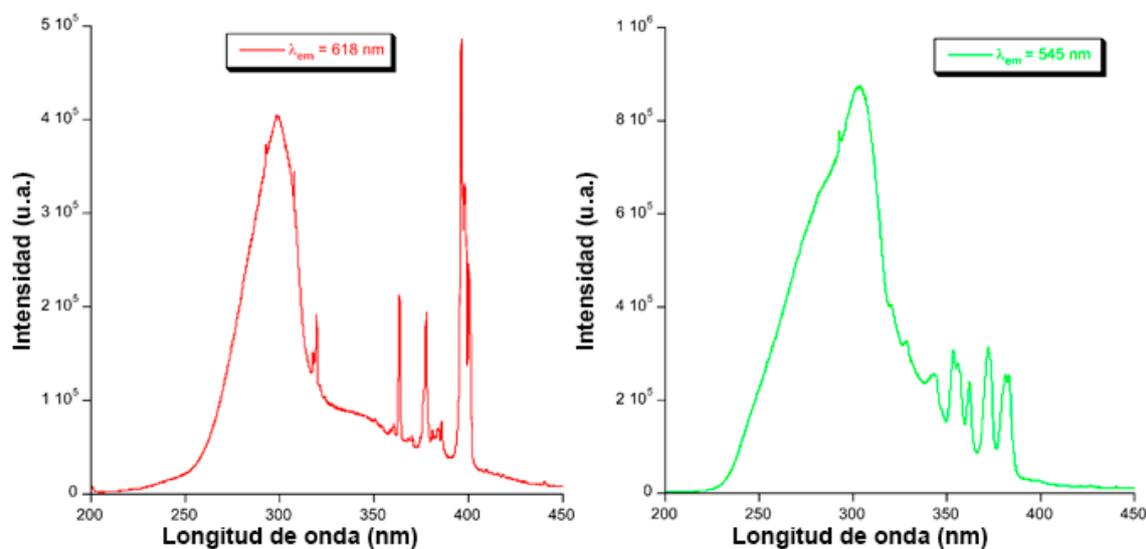


Figura A30. Espectros de excitación de los compuestos Eu-dmtp (izquierda) y Tb-dmtp (derecha) medidos a 10 K.

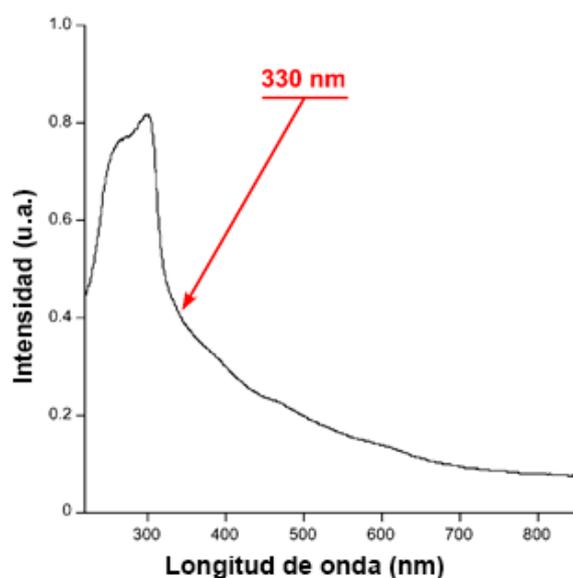


Figura A31. Espectro de reflectancia difusa del dmtp medido a temperatura ambiente.

A7. Medidas de tiempo de vida

Las medidas de tiempo de vida llevadas a cabo en el dmtp mostraron decaimientos muy similares para todos los máximos estudiados. La **Figura A32** muestra las curvas de decaimiento registradas para tres máximos de emisión seleccionados. La mayor emisión fosforescente se encuentra en torno a $\lambda_{em} = 496 \text{ nm}$, lo que coincide en buen grado con el espectro de fosforescencia mostrado en la **Figura 4.16**.

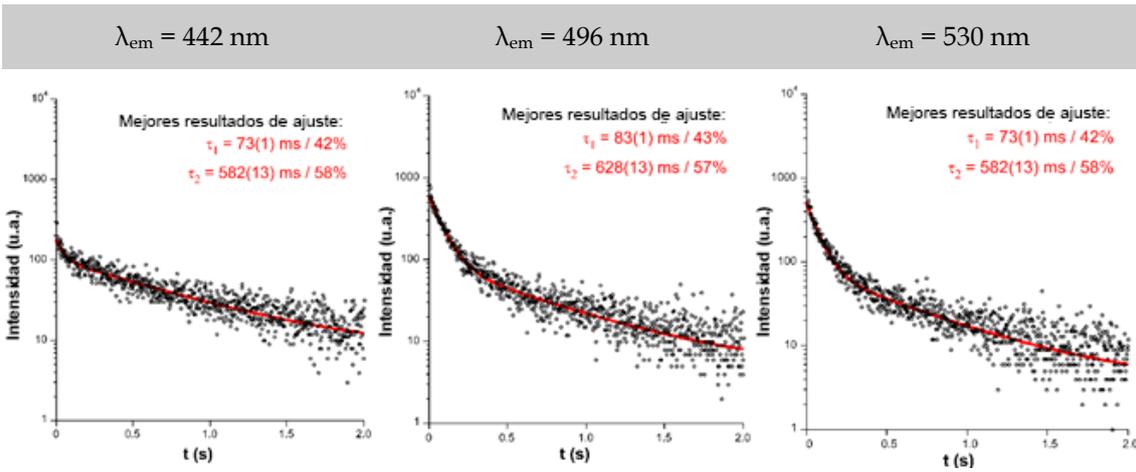


Figura A32. Curvas de decaimiento del dntp medidas a 10 K. Se incluyen los datos de los mejores resultados de ajuste.