

UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA



**SÍNTESIS DE NUEVOS COMPUESTOS DE
COORDINACIÓN MULTIFUNCIONALES CON
APLICACIONES BIOMÉDICAS**

PROGRAMA DE DOCTORADO EN QUÍMICA

Tesis Doctoral con Mención Internacional presentada por:

AMALIA GARCÍA GARCÍA

Granada, mayo de 2021

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Amalia García García
ISBN: 978-84-1306-905-0
URI: <http://hdl.handle.net/10481/69111>

Agradecimientos

Al poner punto y final a esta etapa y mirar hacia atrás me doy cuenta de toda la gente que ha vivido conmigo este proceso, empezando por todas las personas que han colaborado en los estudios de esta Tesis Doctoral, hasta los que me han apoyado y me han hecho este camino más fácil. Porque, por supuesto, esto no ha sido un trabajo de una única persona, ya que lo bonito que tiene la ciencia es que debe ser multidisciplinar y debemos trabajar juntos para avanzar. Así que esto ha sido un trabajo en equipo y os merecéis la mitad de esta Tesis.

Gracias al profesor José L. Quiles y sus chicos, por los estudios de Alzheimer con *C. elegans* y su amabilidad para explicarme todo.

Gracias a Clotilde Marín, Manuel Sánchez y Rubén por acogerme en el departamento de parasitología. Y muchas gracias a Jose Méndez, por su amistad, las risas y ayudarme con esos parásitos.

Gracias a Óscar López López, de la Universidad de Sevilla, por los estudios a nivel enzimático contra la enfermedad del Alzheimer y por la "guerra" que han dado los compuestos.

Gracias a Cristina Sánchez y Lorenzo Rivas, por los estudios antidiabéticos en tiempo récord.

Muchas gracias a Jose Seco, Javi Cepeda, Andoni Zabala y Estitxu Echenique por todas las medidas de magnetismo y su infinita paciencia y amabilidad para explicarme todo lo relacionado con este campo.

Como no, muchas gracias a Pepe Romero, Nazaret y Jessica, que me habéis ayudado tanto con la difracción de Rayos-X y me habéis hecho tan ameno las horas allí. Sin vuestra paciencia (con Antonio y conmigo) y consejos esto no habría salido adelante.

Gracias de corazón al grupo de investigación del Doctor Enrique González Vergara de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México. Gracias Bety, Nidia y Lalo por acogerme tan bien y ayudarme tanto. Un trocito de esta tesis es vuestra también y espero que esta colaboración dure mucho tiempo más.

Y por supuesto, mil gracias a mis directores de Tesis, Antonio Rodríguez y Alfonso Salinas, porque habéis creído en mí, siempre he sido una prioridad para vosotros y me habéis dado más oportunidades de las que hubiera imaginado. En especial, gracias Antonio por todos estos años de aguantarnos mutuamente. Un camino que ya comenzamos ahí por el 2016 con el Trabajo Fin de Grado y ahí quise seguir, en ese laboratorio, porque haces que todo sea mucho más fácil.

Y esto no sería nada sin las personas que han estado a mi lado cada día, preocupándose por mí y ayudando siempre.

Gracias a todos los chicos y chicas que han pasado por el laboratorio, TFGs, TFMs... Carmen, Javi, Ainhoa, María, Mayte, Ana, Bea, Samuel, Noelia, Óscar... por hacerme las horas más amenas. En especial gracias a Antonio García, del que he aprendido mucho y he disfrutado. También agradecer a Ginés que, aunque no estabas en este laboratorio, se agradecían las visitas y las ayudas también.

Gracias a mis químicos, por sus ánimos, por sus apoyos, por sus risas. Gracias también a ti, Alberto, ahí donde estés te dedico también este logro.

Muchas gracias a Juan, porque aún en la distancia has vivido (y sufrido) parte de esta Tesis como el que más. Gracias por saber sacarme una sonrisa cuando lo necesitaba y por la paz que me transmites. Gracias, mil gracias.

Y por supuesto (y como me conocen saben que dejo lo mejor para el final siempre), infinitas gracias a mi familia, que siempre me ha ayudado poniéndome todo mucho más fácil. ¡Esto se merece una tarta!.

ÍNDICE

Resumen.....	7
--------------	---

Abstract.....	16
---------------	----

INTRODUCCIÓN

1. HISTORIA GENERAL DE LA QUÍMICA DE LA COORDINACIÓN	24
2. COMPUESTOS DE COORDINACIÓN TERAPÉUTICOS.....	28
3. CLASIFICACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE COORDINACIÓN	33
3.1. Entidades discretas	34
3.2. Polímeros de coordinación	40
4. PRINCIPALES APLICACIONES DE LOS COMPUESTOS DE COORDINACIÓN.....	45
4.1. Propiedades físico-químicas	45
4.1.1. Propiedades magnéticas	45
4.1.2. Propiedades luminiscentes	52
4.2. Propiedades biológicas	61
4.2.1. Propiedades antiparasitarias: Leishmaniasis.....	62
4.2.2. Actividad contra el Alzheimer	66
4.2.3. Propiedades antidiabéticas	71
5. OBJETIVOS	76

CAPÍTULO 1: PROPIEDADES ANTILEISHMANICIDAS DE UNA NUEVA FAMILIA DE POLÍMEROS DE COORDINACIÓN MONODIMENSIONALES BASADOS EN EL FÁRMACO DICLOFENACO

1. INTRODUCCIÓN	80
2. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 1-3.....	82
3. CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPUESTOS 1-3	84
3.1. Espectroscopía de infrarrojos	84
3.3. Difracción de Rayos-X en monocristal de los compuestos 1-2	88
3.2. Difracción de Rayos-X en polvo del compuesto 3.....	93
4. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LOS COMPUESTOS 1-3.....	94
5. PROPIEDADES MAGNÉTICAS DE LOS COMPUESTOS 1-3	96
6. ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA <i>IN VITRO</i> Y CITOTOXICIDAD.....	105

CAPÍTULO 2: ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA *IN VITRO* DE UN NUEVO COMPUESTO DE COORDINACIÓN DE Zn^{II} BASADO EN EL FÁRMACO BUMETANIDA

1. INTRODUCCIÓN	111
-----------------------	-----

2.	SÍNTESIS DEL COMPUESTO 4	113
3.	CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DEL COMPUESTO 4.....	114
3.1.	Espectroscopía de infrarrojos	114
3.2.	Difracción de Rayos-X en monocristal	117
4.	PROPIEDADES LUMINISCENTES DEL COMPUESTO 4	122
5.	ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA <i>IN VITRO</i> Y CITOTOXICIDAD.....	124

CAPÍTULO 3: NUEVO COMPUESTO DE COORDINACIÓN MONONUCLEAR DE PdII BASADO EN

GLICLAZIDA. ACTIVIDAD ANTI-DIABÉTICA Y CONTRA EL ALZHEIMER

1.	INTRODUCCIÓN	129
2.	SÍNTESIS DEL COMPUESTO [Pd(Glz) ₂] (5).....	131
3.	CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DEL COMPUESTO 5.....	132
3.1.	Espectroscopía de infrarrojos	134
3.2.	Estructura cristalina del compuesto [Pd(Glz) ₂] (5).....	136
4.	PROPIEDADES ANTIDIABÉTICAS DEL COMPUESTO [Pd(Glz) ₂]	139
5.	ACTIVIDAD <i>IN VIVO</i> CONTRA ALZHEIMER DEL COMPUESTO [Pd(Glz) ₂] (5)	143
6.	ESTUDIOS ENZIMÁTICOS CONTRA ALZHEIMER DEL COMPUESTO [Pd(Glz) ₂] (5).....	149

CAPÍTULO 4: PRIMEROS COMPUESTOS DE COORDINACIÓN BASADOS EN EL FÁRMACO

CARBENOXOLONE

1.	INTRODUCCIÓN	154
2.	SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 6-9.....	158
3.	CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPUESTOS 6-9	160
3.1.	Espectroscopía de infrarrojos	160
3.2.	Estructura cristalina del compuesto {[Co ₂ (cbx) ₂ (H ₂ O) ₃]·EtOH·3H ₂ O} _n (6)	162
3.3.	Difracción de Rayos-X en polvo de los compuestos 7-9.....	167

CAPÍTULO 5: SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS COMPUESTOS DE COORDINACIÓN BASADOS

EN EL ANIÓN DECAVANADATO

1.	INTRODUCCIÓN	171
2.	SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 10-16.....	174
3.	CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPUESTOS 10-16	175
3.1.	Espectroscopía de infrarrojos	176
3.2.	Difracción de Rayos-X en monocristal	183
3.2.1.	Descripción estructural de los compuestos 10-13	186
3.2.2.	Descripción estructural del compuesto 14.....	191
3.2.3.	Descripción estructural del compuesto 15.....	196

3.2.4. Descripción estructural del compuesto 16.....	202
--	-----

CAPÍTULO 6: ENSAYOS ANTIDIABÉTICOS Y CONTRA ALZHEIMER DE NUEVOS COMPUESTOS DE COORDINACIÓN BASADOS EN EL ÁCIDO 5-NITROPICOLÍNICO Y METALES DE TRANSICIÓN

1. INTRODUCCIÓN	209
2. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 17-22.....	211
3. CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPUESTOS 17-22	212
3.1. Espectroscopía de infrarrojos	213
3.2. Difracción de Rayos-X en monocristal	218
3.2.1. Descripción estructural de los compuestos 17-18	220
3.2.2. Descripción estructural de los compuestos 19-21	223
3.2.3. Descripción estructural del compuesto 22.....	227
4. PROPIEDADES LUMINISCENTES DE LOS COMPUESTOS 18 Y 21	230
5. PROPIEDADES ANTIDIABÉTICAS DE LOS COMPUESTOS 17-22	232
6. ESTUDIOS ENZIMÁTICOS CONTRA ALZHEIMER DE LOS COMPUESTOS 17-22	235

CAPÍTULO 7: SÍNTESIS DE NUEVOS COMPUESTOS DE COORDINACIÓN BASADOS EN EL LIGANDO ORGÁNICO 4-HYDROXIPYRIMIDINA-5-CARBONITRILLO

1. INTRODUCCIÓN	238
2. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 23-26.....	239
3. CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPUESTOS 23-26	240
3.1. Espectroscopía de infrarrojos	241
3.2. Difracción de Rayos-X en monocristal	246
3.2.1. Descripción estructural de los compuestos 23-24	247
3.2.2. Descripción estructural del compuesto 25.....	251
3.2.3. Descripción estructural del compuesto 26.....	255
Conclusiones	258
Conclusions	262

ANEXO EXPERIMENTAL

1. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS DE COORDINACIÓN.....	266
2. MEDIDAS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS-X.....	268
3. PARÁSITOS DE LEISHMANIA	271
3.1. Cepas seleccionadas	271
3.2. Cultivo de los parásitos de <i>Leishmania</i> spp.	272

3.3. Determinación de la actividad antiproliferativa <i>in vitro</i>	272
3.4. Cultivo celular y ensayos de citotoxicidad	274
4. CULTIVO CELULAR E INGESTA DE GLUCOSA	275
5. ENSAYOS DE ALZHEIMER EN <i>C. elegans</i>	275
5.1. Cultivo de <i>C. elegans</i>	275
5.2. Ensayo de letalidad	276
5.2. Medidas de crecimiento	277
5.3. Metabolismo: evaluación del bombeo faríngeo	277
5.4. Análisis de la parálisis a nivel muscular	278
6. ENSAYOS ENZIMÁTICOS CONTRA ALZHEIMER	278

Resumen

Los compuestos de coordinación se definen como entidades formadas por la unión mediante enlaces de coordinación de un ligando, orgánico o inorgánico, y un átomo central, generalmente un ion metálico. La principal ventaja que presentan este tipo de compuestos es el amplio abanico de estructuras y propiedades posibles, ya que la variedad de ligandos y su combinación con los diferentes metales es infinita.

Dada la importancia de los iones metálicos en muchos procesos biológicos del organismo, resulta razonable pensar que los compuestos de coordinación pueden tener un papel importante en el ámbito de la medicina, idea que se materializó con la aparición del cisplatino, un compuesto de coordinación basado en platino y ligandos inorgánicos que actualmente es de los fármacos más usados en quimioterapia contra varios tipos de cáncer. La gran variedad de propiedades y estructuras que pueden presentar estos materiales aumentan sus aplicaciones, que son tan variadas como liberación de fármacos, diagnóstico de imagen o desarrollo de nuevos fármacos con un amplio registro de modos de acción y diferentes dianas biológicas.

Una buena estrategia para sintetizar compuestos de coordinación que exhiban propiedades biológicas es el uso de moléculas orgánicas que presenten por sí mismas propiedades terapéuticas como ligandos. Esta aproximación puede presentar varias ventajas:

- Por un lado, se puede aumentar la actividad biológica del ligando ya que aumenta su tiempo de residencia en el organismo al ser coordinado a un metal, permitiendo que llegue al objetivo de forma más eficiente.
- Por otro lado, la toxicidad del metal disminuye al encontrarse menos biodisponible por estar coordinado y rodeado de ligandos.

Por ello, para el desarrollo de esta Tesis Doctoral se escogieron un total de cuatro fármacos comerciales muy conocidos para su uso como ligandos en la síntesis de nuevos

compuestos de coordinación con propiedades terapéuticas: el diclofenaco (Capítulo 1), la bumetanida (Capítulo 2), la gliclazida (Capítulo 3) y la carbenoxolona (Capítulo 4) (Figura 1).

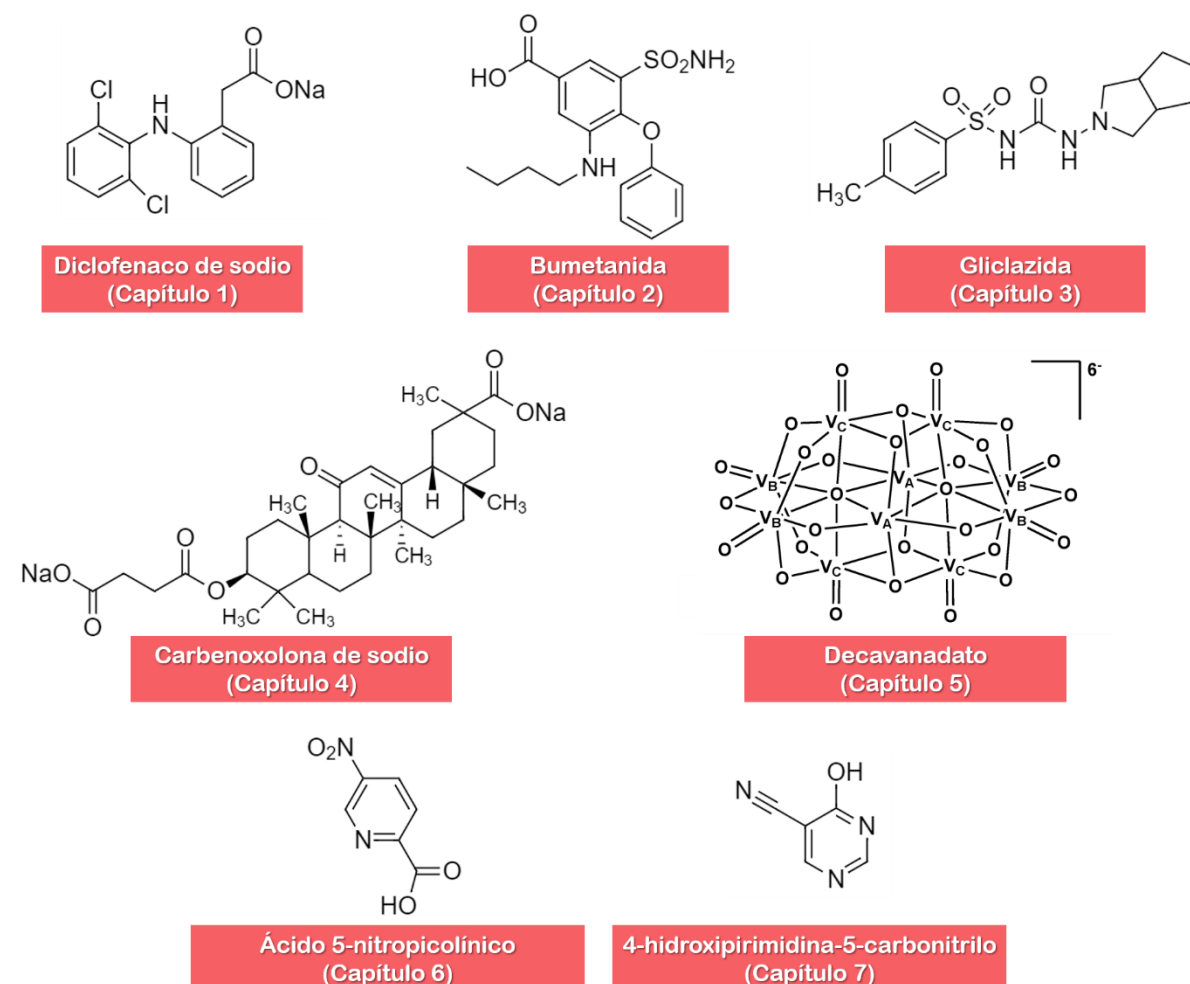


FIGURA 1. Ligandos usados en esta Tesis Doctoral.

El **diclofenaco** es un conocido fármaco que pertenece a la familia de los antiinflamatorios no esteroideos, junto con el ibuprofeno y el naxopreno. El diclofenaco actúa inhibiendo la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2), presente tras una respuesta inflamatoria, disminuyendo así la inflamación y el dolor. También se ha estudiado su capacidad anticancerígena, ya que algunos tipos de cáncer llevan asociados procesos de

inflamación y un aumento en los niveles de la enzima COX-2. Gracias a los buenos resultados obtenidos y a las similitudes metabólicas que existen entre células tumorales y parásitos kinetoplástidos, como lo son los parásitos de *Leishmania*, se decidió sintetizar nuevos compuestos de coordinación basados en este fármaco y medir sus propiedades antileishmanicidas. De esta forma se obtuvieron tres polímeros de coordinación con fórmula general $[M(\text{dicl})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot 2\text{EtOH}$ ($M^{\text{II}} = \text{Mn}^{\text{II}}$ (**1**), Co^{II} (**2**) y Ni^{II} (**3**)). Esta familia de materiales muestra interesantes propiedades antileishmanicidas *in vitro* contra las formas promastigote, mostrando el compuesto **1** una $\text{IC}_{50} = 17 \mu\text{M}$ y el compuesto **3**, $\text{IC}_{50} = 9 \mu\text{M}$. Estos resultados junto con la baja toxicidad frente a macrófagos, hacen que todos los compuestos ensayados tengan un índice de selectividad mayor que el fármaco de referencia, el Glucantime, y los hace candidatos para proseguir con los estudios con las formas amastigote. Además, al usar iones metálicos paramagnéticos se pueden realizar estudios de magnetismo, los cuales muestran interacciones ferromagnéticas débiles entre los centros metálicos.

El siguiente ligando utilizado en esta Tesis Doctoral es la **bumetanida**, un potente fármaco diurético. Este fármaco contiene en su estructura un grupo sulfonamida, SO_2NH_2 , capaz de unirse al Zn^{II} de la familia de las metaloenzimas anhidrasas carbónicas (CA), las cuales catalizan la conversión de CO_2 a HCO_3^- y H^+ . Este proceso es importante en la regulación del pH y multitud de procesos fisiológicos, pero puede ser perjudicial en pacientes con problemas de retención de líquidos o hipertensión. Esta familia de enzimas está presente en varios procesos biológicos del organismo y se ha visto que en concreto la bumetanida también es un potente inhibidor de las CA asociadas a tumores. Por otro lado, se han identificado dianas enzimáticas en parásitos susceptibles de ser inhibidas por ácidos de Lewis blandos, como los átomos Ag^{I} , Au^{III} o Zn^{II} . Un ejemplo de ello es la enzima tripanotión reductasa, la cual juega un papel fundamental en el metabolismo de la *Leishmania*. Por todo ello, y porque no se ha obtenido previamente, se sintetizó el compuesto de coordinación de bumetanida y Zn^{II} . Este compuesto, de fórmula $[\text{Zn}(\text{bum})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**4**), se ensayó *in vitro* contra parásitos de *Leishmania*. Los

resultados muestran un rango de IC_{50} de 45.1-103.9 μM para las diferentes cepas ensayadas. Aunque estos valores de IC_{50} son superiores a los que muestra el Glucantime, el compuesto **4** es mucho menos tóxico frente a macrófagos, lo que da lugar a un índice de selectividad mayor que el fármaco de referencia. Además, ya que el ion Zn^{2+} presenta una configuración d^{10} de capa cerrada y ligando contiene una estructura aromática, se midieron sus propiedades luminiscentes, obteniendo una luminiscencia centrada en el ligando.

La **gliclazida**, el tercer ligando utilizado, es un fármaco hipoglucémico usado en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Esta molécula contiene en su estructura una parte sulfonilurea, la cual es capaz de unirse a sitios específicos de los canales K_{ATP} de la membrana de las células β -pancreáticas, induciendo el cierre de dichos canales y desencadenando el aumento de secreción de insulina. Para mejorar la efectividad de este fármaco y disminuir sus efectos secundarios se han buscado nuevas alternativas, como la formación de compuestos de coordinación. Por otro lado, existen estudios que demuestran la relación entre la diabetes y la enfermedad del Alzheimer, encontrando en ambas patologías rasgos como estrés oxidativo, productos finales de glicación avanzada o deterioros en la señalización de la insulina. Como centro metálico para la síntesis de un nuevo material basado en gliclazida, se eligió el Pd^{2+} , ya que este ion tiende a formar compuestos de coordinación con geometría planar. Y es que, según algunos estudios, la presencia de compuestos planares conteniendo una parte aromática y una cadena larga de grupos funcionales facilitan la interacción por interacciones π de stacking, puentes de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas con los péptidos β -amiloides, cuya acumulación se relaciona con la enfermedad del Alzheimer. De esta forma se sintetizó el compuesto de coordinación mononuclear $[\text{Pd}(\text{Glz})_2]$ (**5**). Se estudió su capacidad insulomimética examinando la capacidad de captación de glucosa comparada con la actividad de la insulina. Los resultados muestran que el compuesto **5** presenta un porcentaje de captación de la molécula 2-NBDG (compuesto fluorescente análogo a la glucosa) menor que la insulina, 100.25% frente a 157.25%. Por otro lado, se midió también la actividad *in vivo*

contra Alzheimer en *C. elegans*. Después de comprobar la ausencia de toxicidad mediante análisis de letalidad, crecimiento y bombeo faríngeo, se llevaron a cabo estudios de parálisis, ya que en los gusanos de *C. elegans* la parálisis es una señal de la acumulación de péptidos A β en las células musculares. Los resultados, muy prometedores, muestran una disminución de los gusanos paralizados respecto al control cuanto mayor es la concentración de compuesto **5**, dando un 88% de gusanos no paralizados al final del experimento frente a un 20% de las células control.

El último fármaco comercial usado como ligando en este trabajo fue la **carbenoxolona**. Inicialmente, este fármaco fue usado para el tratamiento de úlceras gástricas, ya que aumenta la producción de mucosa, pero hoy en día ha disminuido su uso debido a sus efectos secundarios. Por otro lado, estudios posteriores han encontrado nuevas aplicaciones para este medicamento. Un ejemplo es el uso de la carbenoxolona como bloqueante de las uniones gap, canales a través de los cuales se comunican las células vecinas. Dichos canales, presentes en todo el organismo, están formados por unas proteínas llamadas conexinas (Cxs). Además, algunos estudios señalan la relación entre una alteración en los niveles de Cxs y enfermedades neuronales como el Alzheimer o el autismo. Por lo tanto, debido a que la carbenoxolona es capaz de inhibir las uniones gap y estas pueden estar relacionadas con el Alzheimer, se ha comprobado la capacidad neuroprotectora de esta molécula impidiendo la agregación de A β . Debido a esta capacidad y a que no existen compuestos de coordinación basados en este fármaco, se sintetizó una nueva familia de compuestos de coordinación bidimensionales cuya fórmula general es $\{[M_2(\text{cbx})_2(\text{H}_2\text{O})_3]\cdot\text{EtOH}\cdot 3\text{H}_2\text{O}\}_n$ ($M^{\text{II}} = \text{Co}^{\text{II}}$ (**6**), Mn^{II} (**7**), Ni^{II} (**8**), Zn^{II} (**9**); cbx = carbenoxolona).

Por otro lado, para el desarrollo de esta Tesis Doctoral, se buscaron ligandos miméticos en cuanto a estructura a compuestos ya existentes en el organismo para que presenten propiedades biológicas. Siguiendo esta segunda estrategia se sintetizaron buenos compuestos de coordinación basados en el anión decavanadato (Capítulo 5), el

ácido 5-nitropicolínico (Capítulo 6) y la molécula 4-hidroxipirimidina-5-carbonitrilo (Capítulo 7).

El vanadio, beneficioso a bajas concentraciones, se encuentra en el organismo principalmente en forma de vanadato, H_2VO_4^- , el cual actúa como un análogo del fosfato interfiriendo en los procesos biológicos dependientes del fosfato, como la inhibición de la ATPasa o la interacción con estructuras basadas en fosfato como el ADN. El vanadato en disolución puede dar lugar a diferentes especies oligoméricas, formando el anión **decavanadato**, $[\text{H}_n\text{V}_{10}\text{O}_{28}]^{(6-n)-}$, a $\text{pH} \approx 6$. Se ha estudiado la importancia biológica de este cluster, ya que es capaz de unirse a proteínas, afectar a estructuras lipídicas y ayudar en la comprensión de procesos biológicos como la contracción muscular, captación de glucosa, necrosis, etc. La alta densidad de carga y los numerosos átomos de oxígeno que contiene el anión decavanadato facilita su coordinación con diferentes metales, aumentando las posibles aplicaciones de estos clusters en medicina, catálisis o materiales magnéticos. En este trabajo se han elegido los iones lantánidos para crear nuevos compuestos con el decavanadato gracias a sus posibles propiedades magnéticas y ópticas. De esta manera se han obtenido los compuestos $[\text{Nd}(\text{H}_2\text{O})_9]_2[\text{V}_{10}\text{O}_{28}] \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (**10**), $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_8]_2[\text{V}_{10}\text{O}_{28}] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ ($\text{Ln}^{\text{III}} = \text{Gd}^{\text{III}}$ (**11**) y Tb^{III} (**12**)), $[\text{Dy}(\text{H}_2\text{O})_8]_2[\text{V}_{10}\text{O}_{28}] \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (**13**) y $\{[\text{Nd}(\text{H}_2\text{O})_4(\mu\text{-H}_2\text{O})_2]_2(\mu\text{-V}_{10}\text{O}_{28}) \cdot 4\text{H}_2\text{O}\}_n$ (**14**). Además, se han sintetizado dos compuestos más usando como contraiones moléculas derivadas de la pirimidina y piridina, cuyos esqueletos se encuentran en multitud de moléculas biológicas, con la idea de obtener materiales biológicamente activos. Así se obtuvieron los compuestos $[2\text{-ampymH}]_6[\text{V}_{10}\text{O}_{28}] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (**15**), donde 2-ampym = 2-aminopirimidina, y $(4\text{-apyH})_{30}[\text{H}_4\text{V}_{10}\text{O}_{28}][\text{H}_2\text{V}_{10}\text{O}_{28}]_7(4\text{-apy})_{14} \cdot 20\text{H}_2\text{O}$ (**16**), donde 4-apy = 4-aminopiridina.

El siguiente ligando orgánico usado fue el **ácido 5-nitropicolínico**. El ácido picolínico es un metabolito en la ruta de degradación del triptófano y además presenta actividad neuroprotectora, inmunológica y antiproliferativa dentro del organismo. Por otro lado, el ácido picolínico es un efectivo agente quelante, ya que se une eficientemente a

diversos metales. Por ello, los compuestos de coordinación del ácido picolínico son ampliamente usados para introducir metales dentro de sistemas biológicos, como el picolinato de cromo que se usa como suplementación dietética en pacientes con diabetes tipo 2. Previamente, nuestro grupo de investigación obtuvo un compuesto de coordinación basado en el derivado 5-aminopicolínico, el cual presentó citotoxicidad regulada por un campo magnético. Siguiendo con esta línea de investigación y gracias a las propiedades que muestra el esqueleto picolínico, se decidió usar el ligando ácido 5-nitropicolínico y metales de transición para la síntesis de nuevos compuestos de coordinación, ya que hasta el momento sólo se han publicado varias estructuras con iones lantánidos que presentan propiedades magnéticas. Así, se sintetizaron bajo las mismas condiciones diferentes compuestos con fórmula $[M(5\text{-npic})_2]_n$ ($M^{\text{II}} = \text{Mn}^{\text{II}}$ (**17**) y Cd^{II} (**18**)), $[M(5\text{-npic})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ ($M^{\text{II}} = \text{Co}^{\text{II}}$ (**19**), Ni^{II} (**20**) y Zn^{II} (**21**)) y $[\text{Cu}(5\text{-npic})_2]_n$ (**22**). Debido al efecto que el picolinato de cromo muestra sobre el metabolismo de la glucosa, se midieron las actividades antidiabéticas de los compuestos sintetizados. Los resultados muestran una mejoría en la captación de 2-NBDG respecto al control, destacando el compuesto **17** con un 121.75% de captación de 2-NBDG, el compuesto **21** con un 133.75% y el compuesto **22** con un 119.75%, aunque en ningún caso se mejora el resultado obtenido con la insulina (157.25%).

La última molécula usada como ligando orgánico en esta Tesis Doctoral es el **4-hidroxi pirimidina-5-carbonitrilo**. Los heterociclos, en concreto las pirimidinas, son moléculas que forman parte de multitud de productos naturales, fármacos y compuestos con funciones esenciales en el organismo, como las bases pirimidínicas que forman el ADN y ARN. Existen multitud de derivados de las pirimidinas asociados con actividades quimioterapéuticas, antimicrobianas, analgésicas, antitumorales, leishmanicidas o antioxidantes. Un ejemplo es la molécula 5-cianouracilo, la cual presenta actividad biológica y sus compuestos de coordinación son capaces de unirse al ADN. Por ello, se escogió el ligando 4-hidroxi pirimidina-5-carbonitrilo para sintetizar nuevos compuestos con potenciales propiedades biológicas. De esta forma, y usando metales de transición que se encuentran presentes en el organismo, se sintetizaron los compuestos

[M(hypymca)₂(H₂O)₄·2H₂O (M^{II} = Co^{II} (**23**) y Ni^{II} (**24**)), [Cu(hypymca)₂(H₂O)₂]·H₂O (**25**) y [Zn₄(hypymca)₈]_n (**26**).

En resumen, durante esta Tesis Doctoral se han sintetizado un total de 26 nuevos compuestos de coordinación a partir de siete ligandos orgánicos diferentes. Se estudió la respuesta de los compuestos frente a diferentes enfermedades de problemática mundial como son la leishmaniasis, la diabetes y el Alzheimer, quedando todos los estudios recogidos en la Tabla 1 y 2.

TABLA 1. Pruebas realizadas a los compuestos **1-9**.

		FÓRMULA	MAGNETISMO	LUMINISCENCIA	DIABETES	ALZHEIMER	LEISHMANIA
CAPÍTULO 1	Comp. 1	[Mn(dicl) ₂ (H ₂ O) ₂]·2EtOH	✓				✓
	Comp. 2	[Co(dicl) ₂ (H ₂ O) ₂]·2EtOH	✓				✓
	Comp. 3	[Ni(dicl) ₂ (H ₂ O) ₂]·2EtOH	✓				✓
CAPÍTULO 2	Comp. 4	[Zn(bum) ₂ (H ₂ O) ₂]·2H ₂ O		✓			✓
CAPÍTULO 3	Comp. 5	[Pd(Glz) ₂]			✓	✓	
CAPÍTULO 4	Comp. 6	{[Co ₂ (cbx) ₂ (H ₂ O) ₃]·EtOH·3H ₂ O} _n				✓	
	Comp. 7	{[Mn ₂ (cbx) ₂ (H ₂ O) ₃]·EtOH·3H ₂ O} _n				✓	
	Comp. 8	{[Ni ₂ (cbx) ₂ (H ₂ O) ₃]·EtOH·3H ₂ O} _n				✓	
	Comp. 9	{[Zn ₂ (cbx) ₂ (H ₂ O) ₃]·EtOH·3H ₂ O} _n				✓	

TABLA 2. Pruebas realizadas a los compuestos **10-26**.

		FÓRMULA	MAGNETISMO	LUMINISCENCIA	DIABETES	ALZHEIMER	LEISHMANIA
CAPÍTULO 5	Comp. 10	$[\text{Nd}(\text{H}_2\text{O})_9]_2[\text{V}_{10}\text{O}_{28}] \cdot 9\text{H}_2\text{O}$	✓			✓	
	Comp. 11	$[\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_8]_2[\text{V}_{10}\text{O}_{28}] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$				✓	
	Comp. 12	$[\text{Tb}(\text{H}_2\text{O})_8]_2[\text{V}_{10}\text{O}_{28}] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$				✓	
	Comp. 13	$[\text{Dy}(\text{H}_2\text{O})_8]_2[\text{V}_{10}\text{O}_{28}] \cdot 9\text{H}_2\text{O}$	✓			✓	
	Comp. 14	$\{[\text{Nd}(\text{H}_2\text{O})_4(\mu\text{-H}_2\text{O})_2]_2(\mu\text{-V}_{10}\text{O}_{28}) \cdot 4\text{H}_2\text{O}\}_n$	✓			✓	
	Comp. 15	$[2\text{-ampymH}]_6[\text{V}_{10}\text{O}_{28}] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$				✓	
	Comp. 16	$(4\text{-apyH})_{30}[\text{H}_4\text{V}_{10}\text{O}_{28}][\text{H}_2\text{V}_{10}\text{O}_{28}]_7(4\text{-apy})_{14} \cdot 20\text{H}_2\text{O}$				✓	
CAPÍTULO 6	Comp. 17	$[\text{Mn}(5\text{-npic})_2]_n$			✓	✓	
	Comp. 18	$[\text{Cd}(5\text{-npic})_2]_n$		✓	✓	✓	
	Comp. 19	$[\text{Co}(5\text{-npic})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$			✓	✓	
	Comp. 20	$[\text{Ni}(5\text{-npic})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$			✓	✓	
	Comp. 21	$[\text{Zn}(5\text{-npic})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$		✓	✓	✓	
	Comp. 22	$[\text{Cu}(5\text{-npic})_2]_n$			✓	✓	
CAPÍTULO 7	Comp. 23	$[\text{Co}(\text{hypymca})_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$				✓	
	Comp. 24	$[\text{Ni}(\text{hypymca})_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$				✓	
	Comp. 25	$[\text{Cu}(\text{hypymca})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$				✓	
	Comp. 26	$[\text{Zn}_4(\text{hypymca})_8]_n$				✓	

Abstract

Coordination compounds are defined as entities formed by the union by coordination bonds between an organic or inorganic ligand with a central atom, generally a metal ion. The main advantage of this type of compounds is the wide range of possible structures and properties, since the variety of ligands and their combination with different metals is infinite.

Given the importance of metal ions in many biological processes in the organism, it is reasonable to think that coordination compounds may have an important role in the field of medicine. This idea became a reality with the appearance of cisplatin, a coordination compound based on platinum and inorganic ligands, which is currently one of the most widely used drugs in chemotherapy against certain types of cancer. The great variety of properties and structures that these materials can present increase their applications, which are as varied as drug delivery, diagnostic imaging or new drugs development with a wide range of modes of action and different biological targets.

A good strategy for synthesizing coordination compounds presenting biological properties is the use of organic molecules that present themselves as therapeutic properties as ligands. This approach can show several advantages:

- On the one hand, the biological activity of the ligand can be increased since it increases its residence time in the body as it is coordinated to a metal. This enables the ligand to reach the target more efficiently.
- On the other hand, the toxicity of the metal decreases as it is less bioavailable because it is coordinated and surrounded by ligands.

Therefore, for the development of this Doctoral Thesis, a total of four well-known commercial drugs were used as ligands in the synthesis of new coordination compounds with therapeutic properties: diclofenac (Chapter 1), bumetanide (Chapter 2), gliclazide (Chapter 3) and carbenoxolone (Chapter 4) (Figure 1)

Diclofenac is a well-known drug that belongs to the non-steroidal anti-inflammatory family, along with ibuprofen and naxoprene. Diclofenac works by inhibiting the enzyme cyclooxygenase-2 (COX-2) appeared after an inflammatory response, reducing inflammation and pain. Its anticancer capacity has also been studied, since some types of cancer are associated with inflammation processes and an increase in the levels of the COX-2 enzyme. Based on the good results obtained and the metabolic similarities that exist between tumor cells and kinetoplastid parasites, such as *Leishmania* parasites, it was decided to synthesize new coordination compounds based on this drug and measure its leishmanicidal properties. In this way, three coordination polymers with the general formula $[M(\text{dicl})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{EtOH}$, ($M^{\text{II}} = \text{Mn}^{\text{II}}$ (**1**), Co^{II} (**2**) y Ni^{II} (**3**)), were obtained. This family of materials shows interesting leishmanicidal properties in vitro against promastigote forms, with compound **1** showing an $\text{IC}_{50} = 17 \mu\text{M}$ and compound **3**, $\text{IC}_{50} = 9 \mu\text{M}$. These results, along with the low toxicity against macrophages, make all the tested compounds have a higher selectivity index than the reference drug, Glucantime, which make them candidates for further studies with the amastigote forms. Furthermore, by using paramagnetic metal ions, magnetism studies can be performed, which show weak ferromagnetic interactions between metal centers.

The next ligand used in this Thesis is **bumetanide**, a potent diuretic drug. This drug contains in its structure a sulfonamide group, SO_2NH_2 , capable of binding to Zn^{II} of the carbonic anhydrase (CA) family of metalloenzymes, which catalyze the conversion of CO_2 to HCO_3^- and H^+ . This process is important in pH regulation and a multitude of physiological processes, but can be detrimental in patients with fluid retention problems or hypertension. This family of enzymes is present in several biological processes in the body and bumetanide in particular has also been found to be a potent inhibitor of tumor-associated ACs. On the other hand, enzyme targets have been identified in parasites that are susceptible to inhibition by soft Lewis acids, such as Ag^{I} , Au^{III} or Zn^{II} atoms. An example is the enzyme trypanothione reductase, which plays a fundamental role in the metabolism of *Leishmania*. For all these reasons, and because it has not been previously obtained, the

coordination compound of bumetanide and Zn^{II} was synthesized. This compound, of formula $[Zn(bum)_2(H_2O)_2] \cdot 2H_2O$ (**4**), was tested *in vitro* against *Leishmania* parasites. The results show an IC_{50} range of 45.1-103.9 μM for the different strains tested. Although these IC_{50} values are higher than those shown by Glucantime, compound **4** is much less toxic against macrophages, resulting in a higher selectivity index than the reference drug. In addition, since Zn^{2+} ion presents a closed-shell d^{10} configuration and ligand contains an aromatic structure, its luminescent properties were measured, obtaining a ligand-centered luminescence.

Gliclazide, the third ligand used, is a hypoglycemic drug used in the treatment of type 2 diabetes. This molecule contains in its structure a sulfonylurea moiety, which is able to bind to specific sites of the K_{ATP} channels of β -pancreatic cell membrane, inducing the closure of these channels and triggering increased insulin secretion. To improve the effectiveness of this drug and decrease its side effects, new alternatives have been sought, such as the formation of coordination compounds. On the other hand, there are studies that demonstrate the relationship between diabetes and Alzheimer's disease, finding in both pathologies features such as oxidative stress, advanced glycation end products or impairments in insulin signaling. Pd^{2+} was chosen as the metal center for the synthesis of a new material based on gliclazide, since this ion tends to form coordination compounds with planar geometry. According to some studies, the presence of planar compounds containing an aromatic part and a long chain of functional groups facilitates the interaction by π stacking interactions, hydrogen bridges and hydrophobic interactions with β -amyloid peptides, whose accumulation is related to Alzheimer's disease. Therefore, the mononuclear coordination compound $[Pd(Glz)_2]$ (**5**) was synthesized. Its insulomimetic capacity was studied by examining the glucose uptake capacity compared to insulin activity. The results show that compound **5** has a lower uptake percentage of the 2-NBDG molecule (fluorescent glucose analog compound) than insulin, 100.25% versus 157.25%. On the other hand, *in vivo* activity against Alzheimer's disease was also measured in *C. elegans*. After verifying the absence of toxicity by lethality, growth and pharyngeal

pumping analyses, paralysis studies were carried out, since in *C. elegans* worm's paralysis is a sign of A β accumulation in muscle cells. The results, very promising, show a decrease of paralyzed worms with respect to the control the higher the concentration of compound **5**, giving 88% non-paralyzed worms at the end of the experiment versus 20% of control cells.

The last commercial drug used as a ligand in this work was **carbenoxolone**. Initially, this drug was used for the treatment of gastric ulcers, since it increases mucosal production, but nowadays its use has decreased due to its side effects. On the other hand, subsequent studies have found new applications for this drug. One example is the use of carbenoxolone as a blocker of gap junctions, channels through which neighboring cells communicate. These channels, present throughout the body, are formed by proteins called connexins (Cxs). In addition, some studies point to the relationship between an alteration in Cxs levels and neuronal diseases such as Alzheimer's disease or autism. Therefore, because carbenoxolone is able to inhibit gap junctions and these may be related to Alzheimer's, the neuroprotective capacity of this molecule has been proven by preventing A β aggregation. Because of this ability and because there are no coordination compounds based on this drug, a new family of two-dimensional coordination compounds was synthesized, whose general formula is $\{[M_2(\text{cbx})_2(\text{H}_2\text{O})_3]\cdot\text{EtOH}\cdot 3\text{H}_2\text{O}\}_n$ ($M^{\text{II}} = \text{Co}^{\text{II}}$ (**6**), Mn^{II} (**7**), Ni^{II} (**8**), Zn^{II} (**9**); cbx = carbenoxolone).

On the other hand, for the development of this Doctoral Thesis, we searched for ligands mimetic in structure to compounds already existing in the organism in order to present biological properties. Following this second strategy, good coordination compounds based on decavanadate anion (Chapter 5), 5-nitropicolinic acid (Chapter 6) and the molecule 4-hydroxypyrimidine-5-carbonitrile (Chapter 7) were synthesized.

Vanadium, beneficial at low concentrations, is found in the organism mainly in the form of vanadate, H_2VO_4^- , which acts as a phosphate analog interfering in phosphate-dependent biological processes, such as ATPase inhibition or interaction with phosphate-

based structures like DNA. Vanadate in solution can give rise to different oligomeric species, forming the decavanadate anion, $[H_nV_{10}O_{28}]^{(6-n)-}$, at $pH \approx 6$. The biological importance of this cluster has been studied, as it is able to bind proteins, affect lipid structures and help in understanding biological processes such as muscle contraction, glucose uptake, necrosis, etc. The high charge density and the numerous oxygen atoms contained in the decavanadate anion facilitate its coordination with different metals, increasing the possible applications of these clusters in medicine, catalysis or magnetic materials. In this work, lanthanide ions have been chosen to create new compounds with decavanadate thanks to their possible magnetic and optical properties. In this way the compounds $[Nd(H_2O)_9]_2[V_{10}O_{28}] \cdot 9H_2O$ (**10**), $[Ln(H_2O)_8]_2[V_{10}O_{28}] \cdot 8H_2O$ ($Ln^{III} = Gd^{III}$ (**11**) and Tb^{III} (**12**)), $[Dy(H_2O)_8]_2[V_{10}O_{28}] \cdot 9H_2O$ (**13**) and $\{[Nd(H_2O)_4(\mu-H_2O)_2]_2(\mu-V_{10}O_{28}) \cdot 4H_2O\}_n$ (**14**) have been obtained. In addition, two more compounds have been synthesized using as counterions molecules derived from pyrimidine and pyridine, whose skeletons are found in a multitude of biological molecules, with the idea of obtaining biologically active materials. Thus the compounds $[2\text{-ampymH}]_6[V_{10}O_{28}] \cdot 5H_2O$ (**15**), where 2-ampym = 2-aminopyrimidine, and $(4\text{-apyH})_{30}[H_4V_{10}O_{28}][H_2V_{10}O_{28}]_7(4\text{-apy})_{14} \cdot 20H_2O$ (**16**), where 4-apy = 4-aminopyridine, were obtained.

The next organic ligand used was **5-nitropicolinic acid**. Picolinic acid is a metabolite in the tryptophan degradation pathway and also exhibits neuroprotective, immunological and antiproliferative activity within the organism. On the other hand, picolinic acid is an effective chelating agent, as it efficiently binds to various metals. Therefore, picolinic acid coordination compounds are widely used to introduce metals into biological systems, such as chromium picolinate, which is used as a dietary supplement in patients with type 2 diabetes. Previously, our research group obtained a coordination compound based on the 5-aminopicolinic derivative, which presented cytotoxicity regulated by a magnetic field. Following this line of research and thanks to the properties shown by the picolinic skeleton, it was decided to use the ligand 5-nitropicolinic acid and transition metals for the synthesis of new coordination compounds, since so far only

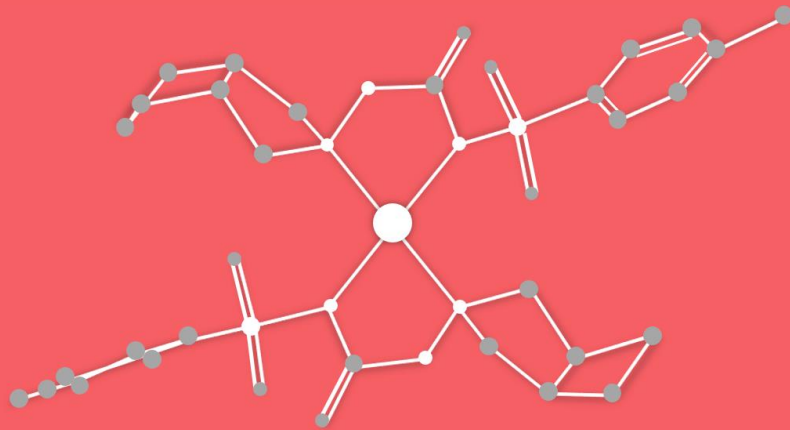
several structures with lanthanide ions exhibiting magnetic properties have been published. Thus, different compounds with formula $[M(5\text{-npic})_2]_n$ ($M^{\text{II}} = \text{Mn}^{\text{II}}$ (**17**) and Cd^{II} (**18**)), $[M(5\text{-npic})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ ($M^{\text{II}} = \text{Co}^{\text{II}}$ (**19**), Ni^{II} (**20**) and Zn^{II} (**21**)) and $[\text{Cu}(5\text{-npic})_2]_n$ (**22**) were synthesized under the same conditions. Due to the effect that chromium picolinate shows on glucose metabolism, the antidiabetic activities of the synthesized compounds were measured. The results show an improvement in 2-NBDG uptake with respect to the control, with compound **17** standing out with 121.75% 2-NBDG uptake, compound **21** with 133.75% and compound **22** with 119.75%, although in no case is the result obtained with insulin (157.25%).

The last molecule used as an organic ligand in this Thesis is **4-hydroxypyrimidine-5-carbonitrile**. Heterocycles, specifically pyrimidines, are molecules that are part of a multitude of natural products, drugs and compounds with essential functions in the organism, such as the pyrimidine bases that form DNA and RNA. There are a multitude of pyrimidine derivatives associated with chemotherapeutic, antimicrobial, analgesic, antitumor, leishmanicidal or antioxidant activities. An example is the molecule 5-cyanouracil, which exhibits biological activity and its coordination compounds are able to bind to DNA. Therefore, the ligand 4-hydroxypyrimidine-5-carbonitrile was chosen to synthesize new compounds with potential biological properties. In this way, and using transition metals present in the organism, the compounds $[M(\text{hypymca})_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ($M^{\text{II}} = \text{Co}^{\text{II}}$ (**23**) and Ni^{II} (**24**)), $[\text{Cu}(\text{hypymca})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**25**) and $[\text{Zn}_4(\text{hypymca})_8]_n$ (**26**) were synthesized.

In summary, during this Thesis a total of 26 new coordination compounds have been synthesized from seven different organic ligands. The response of the compounds to different diseases of worldwide concern such as leishmaniasis, diabetes and Alzheimer's disease was studied, and all the studies are shown in Table 1 and 2.

0

INTRODUCCIÓN



“ *Quien nunca ha cometido un error, nunca
ha intentado nada nuevo – A. Einstein* ”

00

INTRODUCCIÓN

1. HISTORIA GENERAL DE LA QUÍMICA DE LA COORDINACIÓN

2. COMPUESTOS DE COORDINACIÓN TERAPÉUTICOS

3. CLASIFICACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE COORDINACIÓN

3.1. Entidades discretas

3.2. Polímeros de coordinación

4. PRINCIPALES APLICACIONES DE LOS COMPUESTOS DE COORDINACIÓN

4.1. Propiedades físicos-químicas

4.2. Propiedades biológicas

5. OBJETIVOS

1. HISTORIA GENERAL DE LA QUÍMICA DE LA COORDINACIÓN

En la historia de la Química de la Coordinación, nos tenemos que remontar a principios del siglo XVIII, cuando el fabricante de pinturas suizo J. J. Diesbach descubrió accidentalmente el famoso pigmento hexacianoferrato férrico ($\text{Fe}_4^{\text{III}}[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]_3$), llamado *Azul de Prusia*, uno de los materiales de coordinación más antiguos conocidos (Figura 0.1);¹ aunque no fue hasta finales del siglo XIX y principios del XX, cuando se empezaron a estudiar más a fondo los compuestos de coordinación y el tipo de enlace que los formaban. Concretamente, fue en el año 1893 cuando el químico Alfred Werner, Premio Nobel de Química en 1913,² publicó su trabajo sobre la disposición de los ligandos alrededor de centros metálicos en los compuestos de coordinación.³ Gracias a este trabajo, en el que Werner describía el tipo de enlace que existía entre un ligando y un metal en este tipo de compuestos, el desarrollo de la Química de la Coordinación experimentó un gran avance al comprender la existencia de los enlaces de coordinación, presentes tanto en compuestos moleculares como en estructuras extendidas.

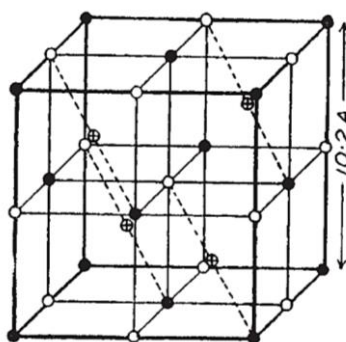


FIGURA 0.1. Estructura del compuesto *Azul de Prusia*, según el trabajo realizado por Keggin y Miles. Los iones de hierro Fe^{3+} (●) y Fe^{2+} (○) se colocan alternándose en las esquinas de una red

¹ (a) S. Ferlay, T. Mallah, R. Ouahes, P. Veillet, M. Verdaguer, *Nature* **1997**, *45*, 283-391. (b) A. A. Karyakin, *Electroanalysis* **2001**, *13*, 813-819.

² The Nobel Prize in Chemistry 1913, <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1913/summary/>, (accessed March 2020).

³ (a) A. Werner, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1893**, *3*, 267-330. (b) J. F. Keggin, F. D. Miles, *Nature* **1936**, *137*, 577-578.

cúbica de 5.1 Å de arista, mientras que en los bordes se disponen los grupos -CN (no representados en la figura). El centro de los cubos puede ser ocupado por metales alcalinos, amonio o moléculas de agua (\oplus).^{3b}

Aunque el trabajo de Werner se centraba únicamente en compuestos de coordinación enteramente inorgánicos (usando como ligandos el ion amonio o derivados), los mismos principios se empezaron a aplicar en compuestos de coordinación que contenían ligandos orgánicos.

Por tanto, de forma general, podemos definir un compuesto de coordinación como la unión, mediante un enlace de coordinación, de un grupo de moléculas, átomos o iones denominados ligandos a un ion o átomo central, generalmente un metal. La disposición de estos dos elementos, ligando-átomo central, puede variar, obteniéndose una gran variedad de estructuras, desde moléculas aisladas hasta polímeros que se extienden en 1, 2 o 3 dimensiones.

A partir de los estudios de Werner se pudieron hacer grandes avances,⁴ por ejemplo, en el campo de la catálisis, ya que se descubrió que los ligandos donores presentes en un enlace de coordinación no sólo son neutros, sino que también pueden ser ligandos con carga, como en el caso de los ligandos orgánicos con grupos carboxilato.⁵ Por otro lado, surgieron también los complejos organometálicos, con enlaces directos entre iones metálicos y carbonos de ligandos orgánicos.⁶ De forma similar, se sintetizaron los primeros compuestos de coordinación con enlace metal-metal, que poco después dieron lugar a la formación de clusters polinucleares.⁷ Paralelamente, se hicieron grandes descubrimientos en el área de la Química Bioinorgánica, donde, en 1972, se lograron

⁴ C. S. Diercks, M. J. Kalmutzki, N. J. Diercks, O. M. Yaghi, *ACD Cent. Sci.* **2018**, *4*, 1457-1464.

⁵ J. Wyart, *Bull. Soc. Fr. Mineral* **1926**, *49*, 148-159.

⁶ G. Wilkinson, M. Rosenblum, M. C. Whiting, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74(8)*, 2125-2126.

⁷ J. C. Calabrese, L. F. Dahl, A. Cavalieri, P. Chini, G. Longoni, S. Martinengo, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96(8)*, 2616-2618.

determinar y modelar sintéticamente las estructuras de los sitios activos (formados por iones metálicos y clusters) de tres enzimas diferentes.⁸ Unos años más tarde se consiguió sintetizar y estudiar el primer anión polioxometalato,⁹ derivado de óxidos metálicos, cuyas estructuras trataremos más adelante.

Estas investigaciones realizadas en compuestos de coordinación discretos ayudaron al desarrollo de nuevas estructuras extendidas. En el año 1959, se determinó la estructura del primer polímero de coordinación formado por cadenas de Cu^I y succinonitrilo.¹⁰ Se observó que este tipo de estructuras, aunque eran porosas, eran demasiado frágiles para contener moléculas huésped. Por ello, con la idea de crear estructuras porosas más estables, se empezaron a usar ligandos cargados, con grupos carboxilato, que crearan un enlace más fuerte con el metal y que con ello proporcionaran mayor estabilidad a la estructura. Así, en 1995 se reportó la primera estructura metal-orgánica 2D¹¹ (más conocida en inglés, *Metal-Organic Framework*, MOF) y en 1999 el primer MOF-3D.¹²

En la Figura 0.2 se encuentran todos estos descubrimientos ordenados cronológicamente.

⁸ T. Herskovitz, B. A. Averill, R. H. Holm, J. A. Ibers, W. D. Phillips, J. F. Weiher, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1972**, *69*(9), 2437-2441.

⁹ V. W. Day, M. F. Fredrich, W. G. Klemperer, R. S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*(2), 491-492.

¹⁰ K. Yukio, M. Ikuo, S. Yoshihiko, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1959**, *32*(7), 741-747.

¹¹ O. M. Yaghi, G. Li, H. Li, *Nature* **1995**, *378*, 703-706.

¹² H. Li, M. Eddaoudi, M. O'Keeffe, O. M. Yaghi, *Nature* **1999**, *402*, 276-279.

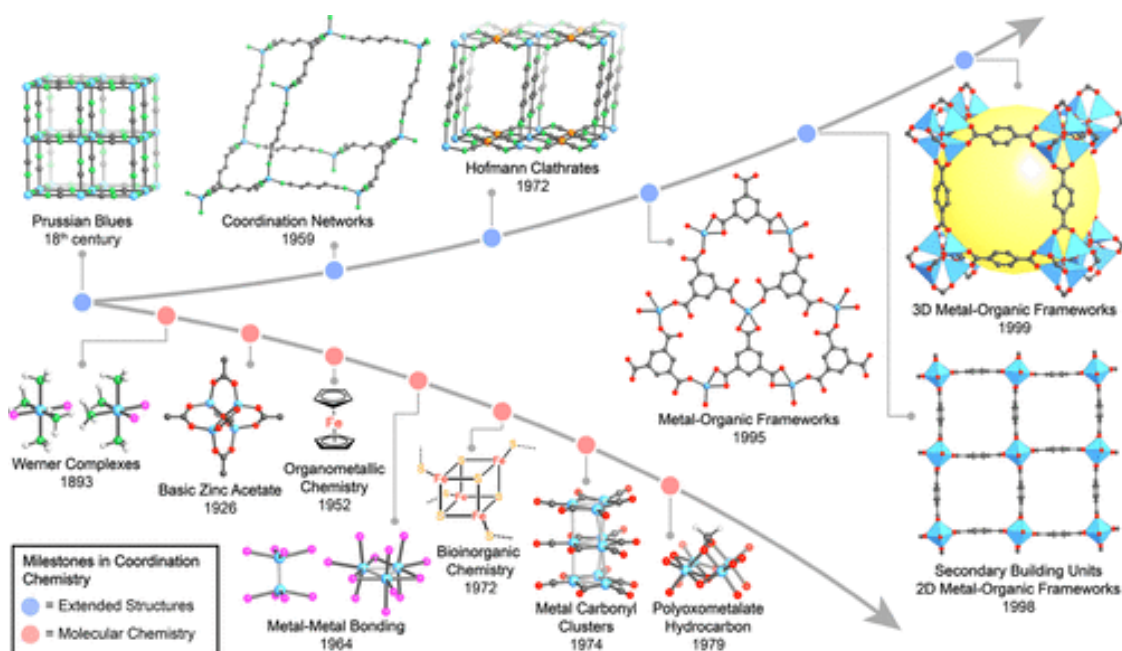


FIGURA 0.2. Cronología de los avances más significativos en la Química de la Coordinación, desde los compuestos moleculares hasta las estructuras extendidas (hitos en color rosa y azul, respectivamente).⁴

Inspirados en todos estos avances, durante los siguientes años se ha experimentado un gran desarrollo en esta área de la Química Inorgánica, como se puede ver en la Figura 0.3, por lo que se puede decir que los compuestos de coordinación se han convertido en una clase de materiales con una gran importancia actualmente.

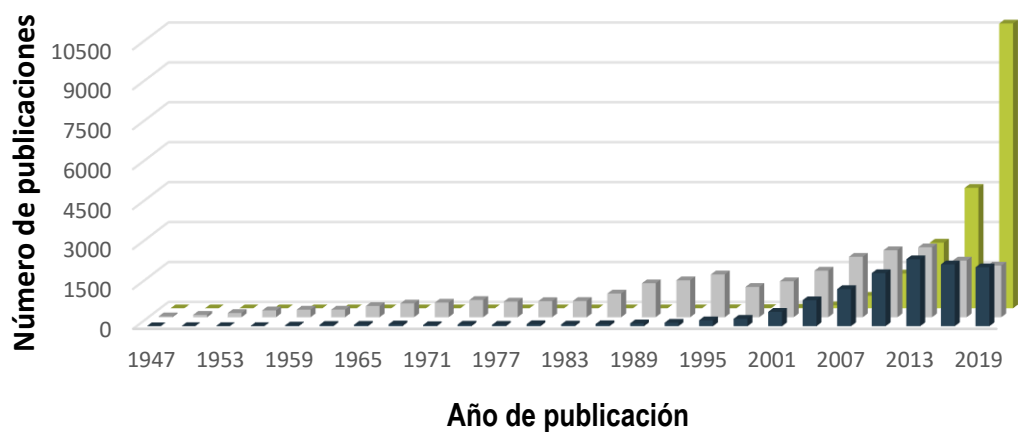


FIGURA 0.3. Número de artículos publicados desde 1947 a 2019 que contienen los conceptos "*coordination polymer*", "*coordination compound*" y "*metal-organic framework*". Los primeros artículos con el término "*metal-organic framework*" son del año 1995 correspondientes a O. M. Yaghi. Fuente: SciFinder.

2. COMPUESTOS DE COORDINACIÓN TERAPÉUTICOS

Aunque más adelante se desarrollarán las principales propiedades físico-químicas y biológicas de los compuestos de coordinación, en este punto se hará una breve introducción a los compuestos de coordinación que en la historia se han usado como agentes terapéuticos.

La Química Inorgánica Biomedicinal ha surgido con fuerza como una importante área de la Química, ya que ofrece el potencial para el diseño de nuevos agentes terapéuticos y de diagnóstico y, por tanto, para el tratamiento y el conocimiento de aquellas enfermedades que hoy en día son intratables. Partiendo de que existen metales que juegan un importante papel en muchos procesos biológicos, esta rama de la Química tiene como objetivo la introducción de iones metálicos (ya sean metales esenciales o no esenciales) mediante compuestos de coordinación dentro del sistema biológico, para el tratamiento y diagnóstico de una amplia variedad de enfermedades.

Hoy en día existen muchos ejemplos de compuestos que contienen metales usados ampliamente en Medicina. En la siguiente figura se muestran algunos de estos metalofármacos usados con éxito en diagnóstico y tratamiento.

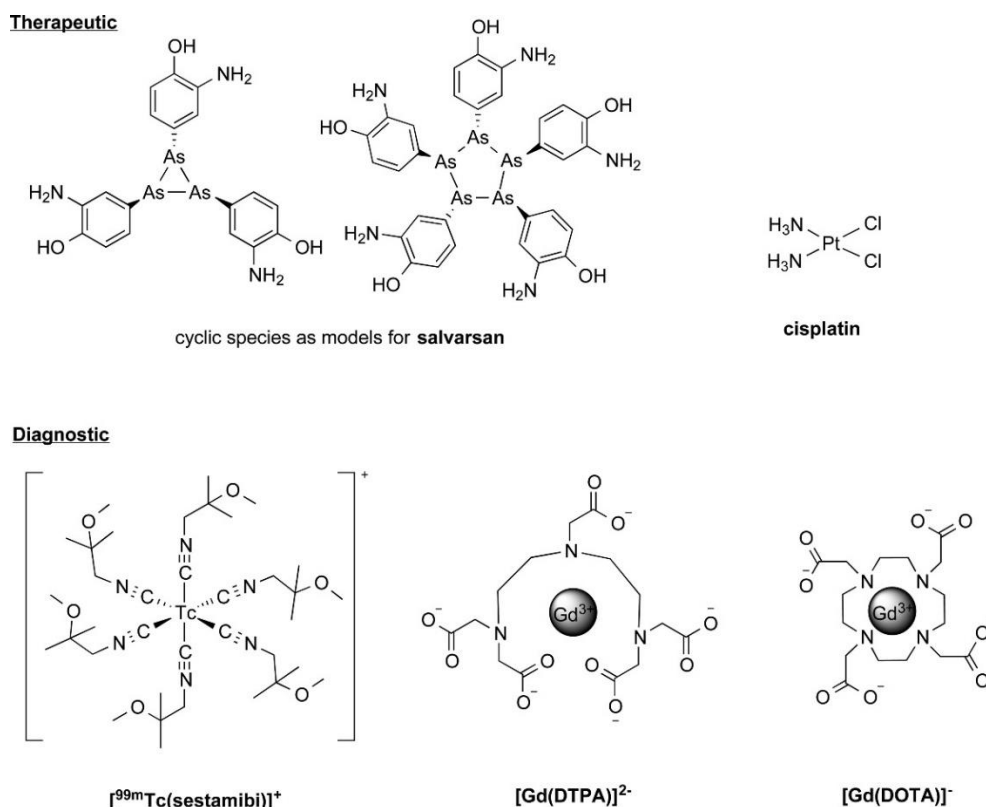


FIGURA 0.4. Algunos ejemplos de compuestos de coordinación usados ampliamente en el tratamiento y diagnóstico de enfermedades.^{22a}

Para poder visualizar diferentes condiciones médicas, se emplean una gran diversidad de agentes de imagen, ya que cada uno tiene como objetivo un cierto órgano o fluido corporal. Una potente herramienta en diagnóstico clínico es la imagen por resonancia magnética (MRI), la cual puede detectar enfermedades por diferencias en resonancia ^1H -RMN entre un tejido normal y uno anómalo administrando al paciente un agente de contraste que contiene un ion paramagnético. Los agentes de contraste más utilizados contienen átomos de Gd^{III} , aunque también se usan compuestos de Mn^{II} y Fe^{III} . Por ejemplo, los compuestos $[\text{Gd}(\text{DTPA})]^{2-}$ y $[\text{Gd}(\text{DOTA})]^-$ (Figura 0.4) son ampliamente usados para la detección de alteraciones de la barrera hematoencefálica.

También existen una gran variedad de agentes de imagen basados en isótopos metálicos, llamados de forma general como radiofármacos, aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). Para imagen

de diagnóstico son muy usados los radionúclidos emisores de rayos- γ , especialmente ^{99m}Tc , ^{201}Tl , ^{111}In , ^{67}Ga , ^{51}Co , ^{51}Cr y ^{169}Yb . El compuesto $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{sestamibi})]^+$, mostrado en la Figura 0.4, llamado comercialmente Cardiolite®, es uno de los más usados en diagnóstico y sirve como agente de imagen para corazón y pecho. Por otro lado, el isótopo ^{67}Ga es muy utilizado para la realización de tomografías por emisión de fotón simple (SPECT) y el ^{68}Ga para tomografías por emisión de positrones (PET). También existen isótopos emisores β para terapia, como ^{89}Sr , ^{153}Sm y ^{186}Re . Gracias a todos estos métodos de diagnóstico, se pueden detectar fácilmente tumores malignos, enfermedades cardiológicas, pacientes con aterosclerosis o visualizar la actividad del cerebro *in vivo*.

En cuanto al tratamiento con compuestos de coordinación, uno de los primeros metalofármacos terapéuticos fue Salvarsán, un agente antimicrobiano desarrollado por Paul Ehrlich basado en una mezcla de compuestos de As^{III} y el ligando 3-amino-4-hidroxifenilo, el cual se publicó en 1912 como un fármaco efectivo contra la sífilis.¹³ Este medicamento se usó en humanos hasta que fue reemplazado por la penicilina tras la II Guerra Mundial.

A parte del Salvarsán, existieron otros metalofármacos con propiedades antimicrobianas y antiparasitarias basados en arsénico, que marcaron el comienzo de la quimioterapia. Aunque estos compuestos fueron muy usados en Medicina a principios del siglo XX, la mayoría han sido reemplazados por fármacos menos tóxicos. Uno de los fármacos de arsénico que se usan actualmente, a pesar de sus efectos secundarios, es el melarsoprol, comercializado con el nombre Arsobal®, contra la tripanosomiasis o enfermedad del sueño.¹⁴

Los otros dos elementos pesados del grupo del nitrógeno, antimonio y bismuto, también se usan en Medicina contra microbios y parásitos. Aunque hablaremos de ello

¹³ P. Ehrlich, A. Bertheim, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, *45*, 756-766.

¹⁴ World Health Organization. Trypanosomiasis, human African (sleeping sickness), [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/trypanosomiasis-human-african-\(sleeping-sickness\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/trypanosomiasis-human-african-(sleeping-sickness)), (accesses Sep 2020).

más adelante, varios compuestos basados en antimonio son los principales fármacos hoy en día para el tratamiento de la leishmaniosis, a pesar de sus graves efectos secundarios y al aumento de resistencia en los parásitos. Por otro lado, el bismuto, menos tóxico y más tolerable a altas dosis, se usa como sal de subnitrato o subcitrato, coadministrado en la lucha contra la bacteria *Helicobacter pylori*, cuya infección puede dar lugar a gastritis, úlceras en el tracto gastrointestinal o cáncer gástrico.

La plata y sus compuestos también han sido muy usados en Medicina como agentes antimicrobianos, ya que este elemento es activo a bajas concentraciones y tiene una baja toxicidad. Por ejemplo, la sulfadiazina de Ag^{I} se usa actualmente como fármaco antimicrobiano y antifúngico aplicado por vía tópica para prevenir infecciones bacterianas en casos de quemaduras graves.

Aunque con el Salvarsán se puede decir que nació la quimioterapia moderna, el metalofármaco más conocido es el agente anticancerígeno cisplatino (Platinol). Aunque este compuesto lo sintetizó Michel Peyrone en 1844,¹⁵ no fue hasta 1965 que se "encontraron" sus propiedades antitumorales casualmente, cuando Barnett Rosenberg y Loretta Van Camp, de la Universidad Estatal de Michigan, estudiaban el efecto de una corriente eléctrica en *Escherichia coli*. Durante los ensayos se encontró que la división celular se inhibía por la producción de *cis*-diamminedichloroplatinum(II) proveniente de los electrodos de platino. Estudios posteriores indicaron que este compuesto poseía actividad antitumoral,¹⁶ convirtiéndose así en el primer metalofármaco que se usó a nivel clínico en todo el mundo para el tratamiento del cáncer. Usado solo o en combinación contra diferentes tipos de cáncer, el cisplatino es un medicamento muy vendido y uno de los metalofármacos terapéuticos con más éxito incluso a día de hoy.¹⁷ El Pt^{II} del $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2]^{2+}$

¹⁵ M. Peyrone, *Ann. Chem. Pharm.* **1844**, *51*, 1-29.

¹⁶ (a) B. Rosenberg, L. Van-Camp, T. Krigas, *Nature* **1965**, *205*, 698-699. (b) B. Rosenberg, L. Van-Camp, J. E. Trosko, V. H. Mansour, *Nature* **1969**, *222*, 385-386.

¹⁷ R. A. Alderden, M. D. Hall, T. W. Hambley, *J. Chem. Educ.* **2006**, *83(5)*, 728-734.

se une covalentemente al N7 de la guanina o adenina de las secuencias de dinucleótidos GG y AG del ADN. Esto lleva a la detención de la replicación, la inhibición de la transcripción, la detención del ciclo celular, la reparación del ADN y, finalmente, la apoptosis o muerte celular.¹⁸ A pesar de su buena efectividad, el cisplatino es altamente citotóxico, por lo que ya se encuentran en ensayos o uso clínico compuestos de platino de segunda generación que provocan menos efectos secundarios.

Existen también compuestos de coordinación con interesantes propiedades antidiabéticas. Entre ellos, los compuestos basados en V^V , vanadatos, y V^{IV} , vanadilos, han demostrado que pueden imitar algunos de los efectos de la insulina, como estimular la absorción y oxidación de glucosa, así como la síntesis de glucógeno. Ya en 1899, Lyonnet estudió que la administración de vanadato de sodio a pacientes con diabetes tenía un efecto positivo en su salud;¹⁹ en 1977 se vio que el vanadato tenía un efecto inhibitorio hacia las fosfatasa;²⁰ y en 1985 se reportó que el ortovanadato de sodio revertía la mayoría de los síntomas de la diabetes en ratas.²¹ Estos hechos han desencadenado una amplia investigación de las funciones biológicas tanto del vanadio como de sus compuestos de coordinación, muchos de ellos en fase de ensayos clínicos.

Estos son solo algunos ejemplos, pero hoy en día existen tanto en fases de ensayo como en uso clínico metalofármacos antivirales, contra la artritis, para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y gastrointestinales, psicotrópicos, etc. Por ejemplo, el mayor problema de salud mundial actualmente proviene de una enfermedad viral denominada síndrome respiratorio agudo severo del coronavirus-2 (SARS-CoV2). Esta enfermedad, para la cual no existe un tratamiento totalmente efectivo, ha causado ya, a día 30 de marzo de 2021, 2.7 millones de muertes y más de 127 millones de personas

¹⁸ D. Wang, S. J. Lippard, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2005**, *4*, 307-320.

¹⁹ B. M. Lyonnet, E. M. Martin, *Presse Med.* **1899**, *7*, 191.

²⁰ L. Josephson, L. C. Cantley, *Biochemistry* **1977**, *16*, 4572-4578.

²¹ C. E. Heyliger, A. G. Tahiliani, J. H. McNeill, *Science* **1985**, *227*, 1474-1477.

infectadas en todo el mundo.²² Gracias a la rápida respuesta de la comunidad científica, ya existen compuestos de coordinación publicados que han sido ensayados *in vitro* contra esta cepa viral con buenos resultados.²³

En resumen, el área de los metalofármacos en la Química Inorgánica Biomedicinal ha ido creciendo constantemente durante los últimos 50 años. Es cierto que, a pesar del gran avance que se ha hecho en la Medicina con el desarrollo de algunos metalofármacos, esta disciplina sigue estando poco desarrollada en comparación con otras áreas de la Química Medicinal tradicional, pero sin duda, gracias a todos los éxitos conseguidos hasta la fecha, esta rama de la Química jugará en la Medicina un importante papel en el futuro.²⁴

3. CLASIFICACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE COORDINACIÓN

Como se ha comentado anteriormente, la Química de la Coordinación ha avanzado mucho en los últimos 20 años debido a que los compuestos de coordinación pueden presentar una gran diversidad de topologías y, con ello, un amplio abanico de propiedades. Por ello, estos materiales poseen aplicaciones muy variadas, desde biomimética hasta optoelectrónica, haciendo que esta área de la Química Inorgánica se haya convertido en un área interdisciplinar.²⁵ Debido a esto, surgió un problema: los científicos de diferentes áreas no se ponían de acuerdo a la hora de clasificar los diferentes compuestos de coordinación existentes, lo que causaba confusión y malentendidos innecesarios. Por ello,

²² WHO Covid-19, <https://covid19.who.int/>, (accessed March **2021**).

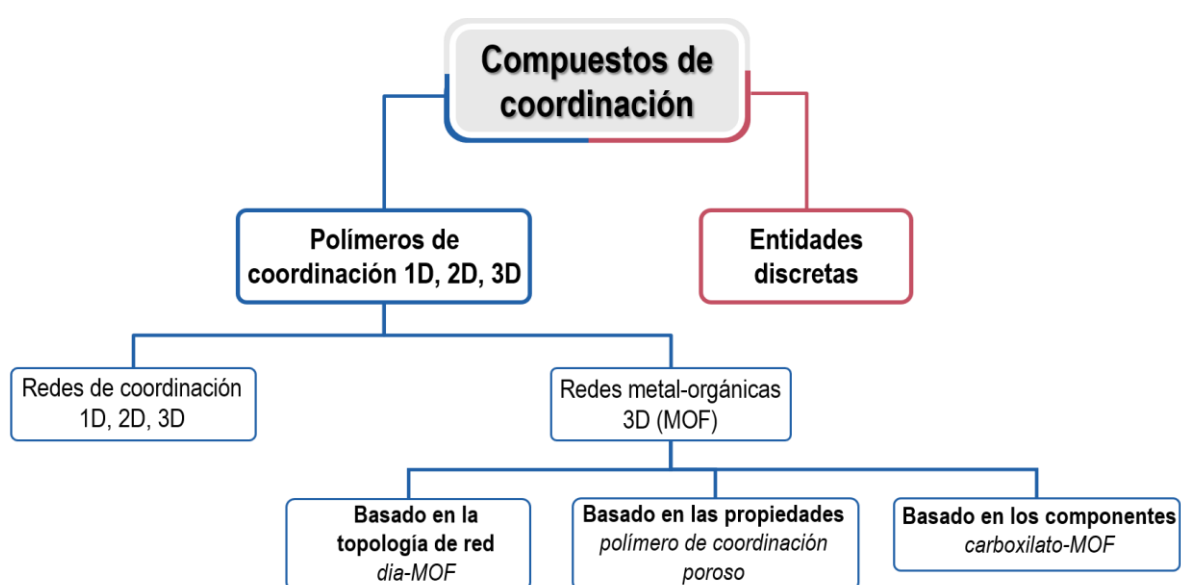
²³ (a) R. E. F. de Paiva, A. M. Neto, I. A. Santos, A. C. G. Jardim, P. P. Corbi, F. R. G. Bergamini, *Dalton Trans.* **2020**, *49*, 16004-16033. (b) R. Derwand, M. Scholz, *Med. Hypotheses* **2020**, *142*, 109815. (c) H. A. Rothan, S. Stone, J. Natekar, P. Kumari, K. Arora, M. Kumar, *Virology* **2020**, *547*, 7-11.

²⁴ (a) K. D. Mjos, C. Orvig, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4540-4563. (b) Z. Guo, P. J. Sadler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1512-1531.

²⁵ M.-L. Chen, Z.-H. Zhou, *Inorg. Chim. Acta* **2017**, *458*, 199-217.

en el año 2009, la IUPAC encargó un proyecto titulado "*Coordination Polymers and Metal-Organic Frameworks: Terminology and Nomenclature Guidelines*", que dio como resultado un artículo publicado en su propia revista en julio de 2013,²⁶ donde se recogen las recomendaciones para unificar estos términos.

El siguiente esquema resume las recomendaciones del proyecto realizado por la IUPAC, cuyos términos y clasificación se tratarán en los puntos siguientes:



ESQUEMA 0.1. Clasificación y nomenclatura recomendadas por la IUPAC de los compuestos de coordinación.²⁷

3.1. Entidades discretas

De forma general, los compuestos de coordinación pueden comportarse como entidades discretas o como polímeros de coordinación.

²⁶ S. R. Batten, N. R. Champness, X.-M. Chen, J. Garcia-Martinez, S. Kitagawa, L. Öhrström, M. O’Keeffe, M. P. Suh, J. Reedijk, *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85(8)*, 1715-1724.

²⁷ S. R. Batten, N. R. Champness, X.-M. Chen, J. Garcia-Martinez, S. Kitagawa, L. Öhrström, M. O’Keeffe, M. P. Suh, J. Reedijk, *CrystEngComm* **2012**, *14*, 3001-3004.

Las entidades discretas son aquellos compuestos de coordinación que no se propagan en ninguna dirección, es decir, son adimensionales. El primer compuesto de coordinación mononuclear, como se puede ver en la Figura 0.2, fue el acetato de zinc básico, publicado en 1926.⁵ A partir de ahí han surgido una gran variedad de estructuras, por lo que es difícil clasificar este tipo de materiales. Podemos encontrar compuestos con un solo átomo central (compuestos mononucleares)²⁸ o con varios centros metálicos, que a su vez pueden ser homometálicos o heterometálicos, según si se componen de un mismo tipo de metal o de diferentes metales (Figura 0.5).²⁹ Así pues, podemos hablar de monómeros, dímeros, o en general, compuestos multiméricos cuando tenemos unidades discretas formadas por monómeros conectados a través de ligandos que poseen dos o más átomos donores potenciales para formar enlaces de coordinación.²³

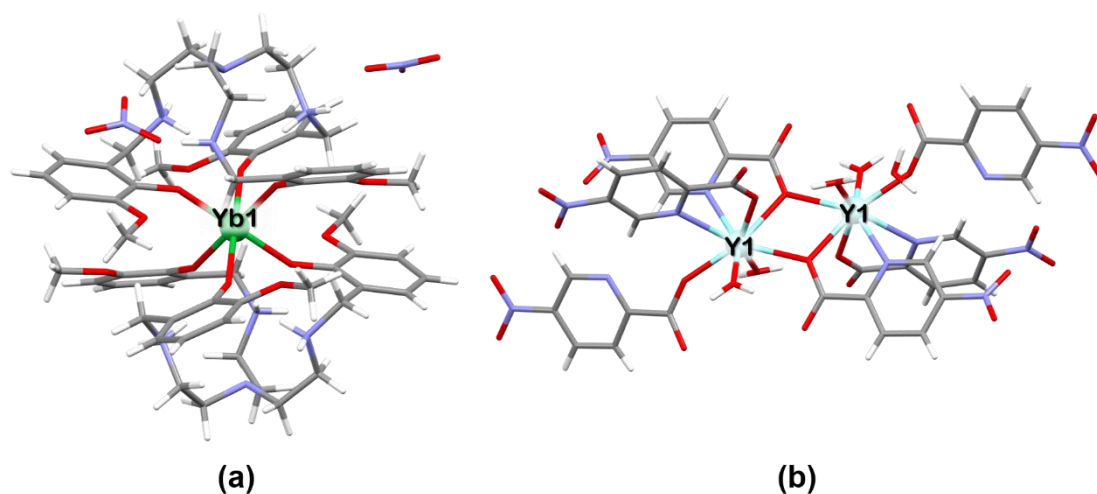


FIGURA 0.5. Ejemplos de estructuras discretas homometálicas con interesantes propiedades magnéticas y antibacterianas. **(a)** Compuesto mononuclear con fórmula $[\text{Yb}(\text{L}_1\text{H}_2)(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{NO}_3 \cdot \text{CHCl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ($\text{L}_1\text{H}_2 = \text{N,N}'\text{-bis(3-methoxysalicylidene)-2,2'}$ -diaminoethylamine); las moléculas de CHCl_3 y H_2O se han eliminado para mayor claridad. **(b)** Compuesto dinuclear con

²⁸ J. Choo, A. R. Jeong, H. Yeo, S. Hayami, K. S. Min, *J. Mol. Struct.* **2020**, *1206*, 127726.

²⁹ M. Andruh, J.-P. Costes, C. Diaz, S. Gao, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 3342-3359.

fórmula $\{[Y_2(5\text{-Npic})_6(\text{H}_2\text{O})_4]\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\}_n$ (5-npic = 5-nitropicolinic acid). Código de colores: Yb, Y, C, N, O, H.³⁰

Este tipo de estructuras adimensionales son muy interesantes ya que presentan una gran diversidad de propiedades como magnetismo (*single-molecule magnets* (SMMs), *single-ion magnets* (SIMs) o *spincrossover*),³¹ luminiscencia o propiedades biológicas,²⁶ lo que les hace candidatos para su uso en aplicaciones tan variadas como en sistemas de almacenamiento de información de alta densidad, spintrónica,^{28b} computación cuántica o compuestos antitumorales³² o antibacterianos.³³

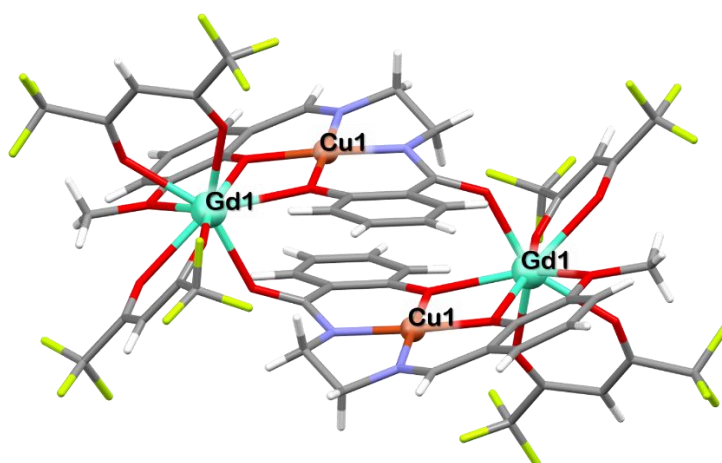


FIGURA 0.6. Compuesto discreto de coordinación tetranuclear Cu_2Gd_2 .³⁴

³⁰ (a) S. Paswan, A. Anjum, N. Yadav, N. Jaiswal, R. K. P. Singh, *J. Coord. Chem.* **2020**, *73*(4), 686-701. (b) A. Raya-Barón, I. Oyarzabal, F. M. Arrabal-Campos, J. M. Seco, A. Rodríguez-Diéguez, I. Fernández, *Inorg. Chim. Acta* **2017**, *56*, 8768-8775.

³¹ D. J. Mackey, R. L. Martin, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1978**, 702-704.

³² A. H. Velders, L. Pazderski, F. Ugozzoli, M. Biagini-Cingi, A. M. Manotti-Lanfredi, J. G. Haasnoot, J. Reedijk, *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *273*, 259-265.

³³ J. G. Haasnoot, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *200*, 131-185.

³⁴ T. Kido, S. Nagasato, Y. Sunatsuki, N. Matsumoto, *Chem. Commun.* **2000**, *21*, 2113-2114.

Otro tipo de entidades discretas son los compuestos de coordinación con enlaces metal-metal.³⁵ Una de las primeras estructuras de este tipo que se aisló y caracterizó data de 1974, el primer cluster hexanuclear de níquel con ligandos carbonilos (Figura 0.7).⁷ De acuerdo a los orbitales atómicos, estos compuestos se definen como de capa cerrada (*closed shell*) o sistemas de 18 electrones, por lo que se rigen por la regla de los 18 electrones y la Teoría de los Orbitales Moleculares.³⁶

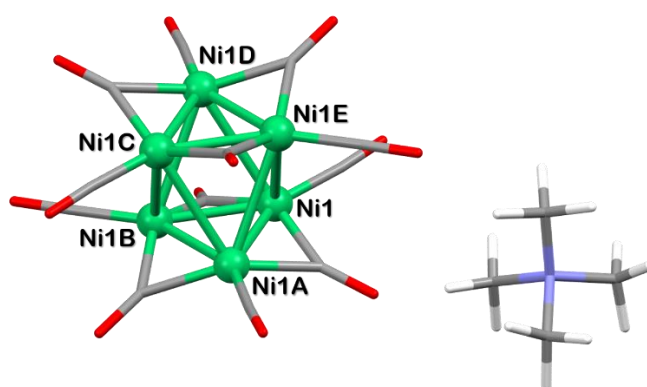


Figura 0.7. Cluster con enlaces de coordinación Ni-Ni y doce ligandos carbonilo, cuya fórmula general es $[\text{Ni}_3(\text{CO})_3(\mu_2\text{-CO})_3]_2 \cdot (\text{N}(\text{CH}_3)_4)_2$. Código de colores: Ni, C, N, O, H.⁷

El último tipo de entidades discretas que vamos a tratar son los clusters de coordinación, estructuras formadas por la agregación de iones metálicos unidos por elementos del bloque *p*, como oxígeno o fósforo.³⁷ Estas estructuras, a diferencia de las que se han descrito anteriormente, se componen de iones de capa abierta (*open shell*) y se describen mejor usando la teoría del campo cristalino y la teoría del campo de los ligandos. El interés en estos materiales ha aumentado en los últimos años gracias a sus

³⁵ K. Singh, J. R Long, P. Stavropoulos, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*(12), 2942-2943.

³⁶ G. E. Kostakis, A. M. Ako, A. K. Powell, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2238-2271.

³⁷ J. Chai, R. Tian, D. Wu, D. Wei, Q. Xu, Z. Duan, F. Mathey, *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 13342-13344.

aplicaciones en la Química Bioinorgánica, en el área de los materiales magnéticos moleculares (SMMs)³⁴ o en el campo de la catálisis.³⁸

Un ejemplo concreto de estos clusters de coordinación son los polioxometalatos, que se componen, como su propio nombre indica, fundamentalmente de cationes metálicos de transición d^0 y aniones óxido. Entre los átomos metálicos más usados están W^{VI} , Mo^{VI} , V^V , Nb^V , Ta^V y Ti^{IV} , que forman poliedros de coordinación MO_x , donde, comúnmente, $x = 6$. Los polioxometalatos son estructuras muy interesantes por su diversidad estructural y ha aumentado su interés en campos tan diversos como catálisis, electroquímica, magnetismo, medicina o intercambio de iones.³⁹ En esta Tesis Doctoral nos hemos centrado en los polioxometalatos de V^V , concretamente en los decavanadatos.

El vanadio puede formar enlaces con el oxígeno para formar una gran variedad de estructuras debido a los diferentes estados de valencia que puede presentar este metal. En el mayor estado de oxidación del vanadio, V^V , dependiendo del pH, concentración y condiciones específicas, se generan una gran variedad de oxovanadatos diferentes. Así, a alto pH se forman las sales ortovanadatos (X_3VO_4), a media alcalinidad aparecen los pirovanadatos ($X_4V_2O_7$), metavanadatos (XVO_3) sobre pH 7, y en condiciones ácidas se forman los polioxovanadatos ($X_2V_6O_{16}$, $X_6V_{10}O_{28}$) (Figura 0.8). Aunque en compuestos sencillos como los óxidos de vanadio, el enlace V-O corresponde a un enlace covalente, según estudios de espectroscopía de infrarrojos, las estructuras más complejas como polioxovanadatos están formados por enlaces V-O de coordinación.⁴⁰

³⁸ S. I. Sampani, S. Aubert, M. Cattoen, K. Griffiths, A. Abdul-Sada, G. R. Akién, G. J. Tizzard, S. J. Coles, S. Arseniyadis, G. E. Kostakis, *Dalton Trans.* **2018**, 47, 4486-4493.

³⁹ (a) C. L. Hill, C. M Prosser-McCartha, *Coord. Chem. Rev.* **1995**, 143, 407-455. (b) Z. Zhang, Y. Li, E. Wang, X. Wang, C. Qin, H. An, *Inorg. Chem.* **2006**, 45, 4313-4315.

⁴⁰ L. D. Frederickson, D. M. Hausen, *Anal. Chem.* **1963**, 35(7), 818-827.

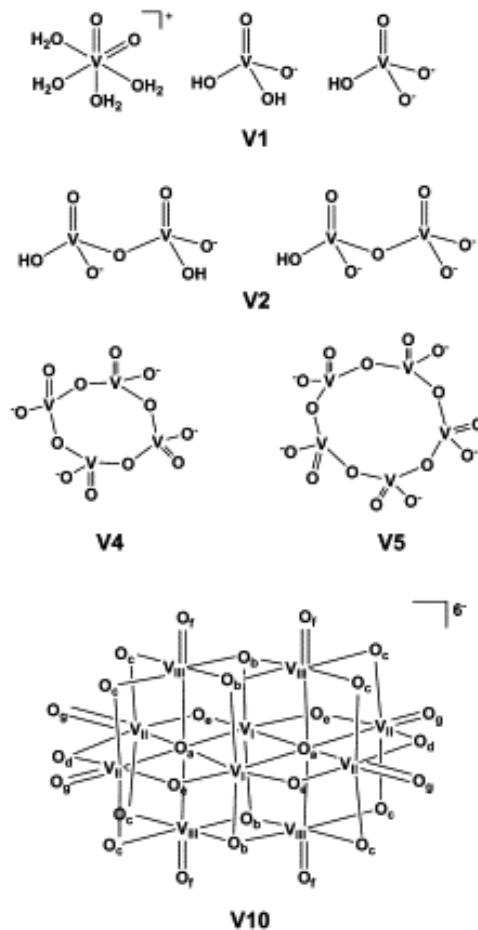


FIGURA 0.8. Estructuras de algunos oxovanadatos: ortovanadatos (V1), pirovanadatos (V2), tretravanadatos (V4), pentavanadatos (V5) y decavanadatos (V10).⁴¹

El vanadio, en bajas concentraciones, es un elemento esencial para el organismo, tanto que este y compuestos derivados como vanadatos se han estudiado para el tratamiento de diabetes, prevención de agentes carcinógenos en animales o inhibición de enzimas. Concretamente, esta actividad biológica de los compuestos de vanadio se ha encontrado principalmente en compuestos de V^{IV} y V^{V} por su similitud en cuanto a estructura y carga con el ion fosfato (PO_4^{3-}). Además, las formas de vanadio que predominan en los fluidos extracelulares y dentro de la célula son el vanadato (VO_3^- de V^{V}) y el vanadilo (VO^{+2} de V^{IV}).⁴² De hecho, algunas enzimas que se regulan mediante

⁴¹ M. Aureliano, D. C. Crans, *J. Inorg. Biochem.* **2009**, *103*, 536-545.

⁴² J. L. Domingo, *Reprod. Toxicol.* **1996**, *10(3)*, 175-182.

mecanismos de fosforilación y desfosforilación pueden aceptar vanadato como un análogo del fosfato. Por ello, el vanadato es capaz de inhibir la mayoría de las fosfatasas y así aumentar la efectividad de los ésteres de fosfato, incluyendo proteínas que contienen grupos fosfato como las obtenidas de la regulación de las quinasas y, en ese sentido, facilitar algunos procesos fisiológicos.^{39,43}

En particular, el ion decavanadato, $(V_{10}O_{28})^{6-}$, ha recibido una atención especial debido a estudios que demuestran su habilidad para inhibir enzimas y sus propiedades antidiabéticas (Figura 0.9).⁴⁴

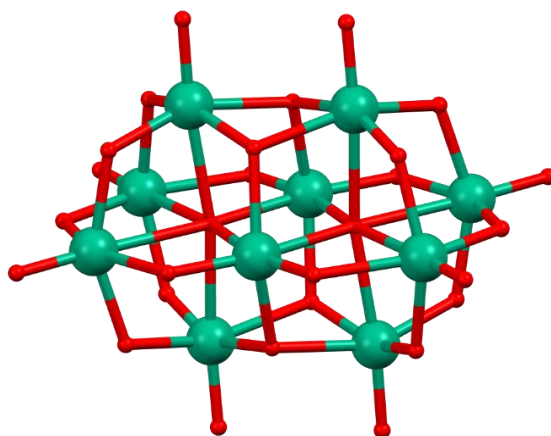


FIGURA 0.9. Estructura del anión decavanadato, $(V_{10}O_{28})^{6-}$. En la estructura existen tres tipos de átomos de vanadio, los cuales pueden diferenciarse por espectroscopía ^{51}V -RMN.

3.2. Polímeros de coordinación

Siguiendo el Esquema 0.1, la segunda gran familia de compuestos de coordinación son los polímeros de coordinación. De forma general, los polímeros de coordinación se

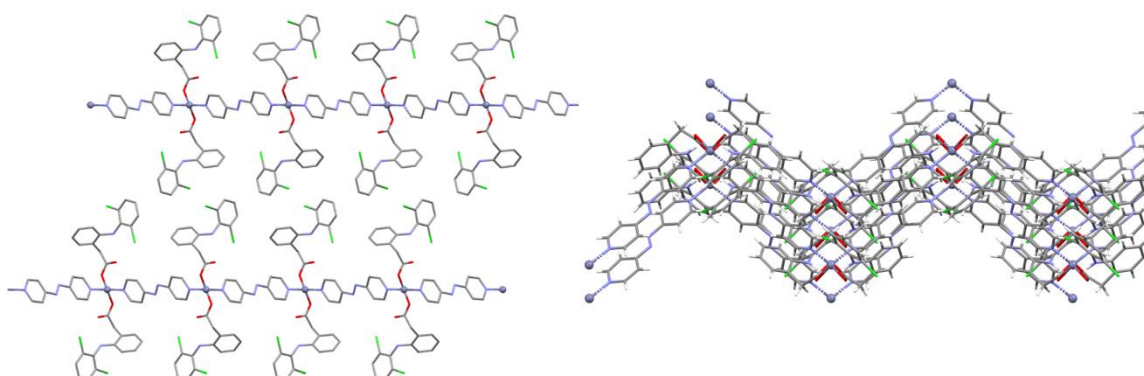
⁴³ D. C. Crans, J. J. Smee, E. Gaidamauskas, L. Yang, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 849-902.

⁴⁴ (a) M. Aureliano, R. M. C. Gândara, *J. Inorg. Biochem.* **2005**, *99*, 979-985. (b) S. Treviño, E. Sánchez-Lara, V. E. Sarmiento-Ortega, I. Sánchez-Lombardo, J. A. Flores-Hernández, A. Pérez-Benítez, E. Brambila-Colombres, E. González-Vergara, *J. Inorg. Biochem.* **2015**, *147*, 85-92.

construyen a partir de la repetición de unidades formadas por iones metálicos y ligandos orgánicos multitópicos mediante enlaces de coordinación y otras interacciones más débiles como puentes de hidrógeno, interacciones de *stacking* π - π o interacciones de Van der Waals. El interés en este tipo de compuestos se debe a varios motivos:⁴⁵

- Estas estructuras permiten conocer y controlar la posición de los átomos metálicos en el material final. Además, sus propiedades no dependen sólo del metal o del ligando, sino de la interacción de ambos elementos.
- Existen una gran variedad de metales y ligandos orgánicos disponibles, por lo que modificando estos dos elementos se puede dirigir la síntesis hacia la obtención de compuestos con las propiedades y topologías que se deseen.
- Hoy en día han mejorado significativamente las técnicas de difracción de Rayos-X y las técnicas de resolución computacional, por lo que cada vez es más fácil la resolución de las estructuras cristalinas.

De forma más concreta, los polímeros de coordinación 1D, 2D o 3D son aquellos compuestos de coordinación, no necesariamente cristalinos, que se extienden de forma infinita en 1, 2 o las 3 dimensiones del espacio (Figura 0.10).



⁴⁵ A. Y. Robin, K. M. Fromm, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 2127-2157.

FIGURA 0.10. Polímero de coordinación 1D con fórmula general $[\{Zn(\mu-L)(dicl)_2\}]_n$, donde L = 4,4'-azopiridina y dicl = diclofenaco. Izquierda: vista de la estructura a través del eje *b* cristalográfico; los átomos de Zn^{II} presentan coordinación tetraédrica, donde el ligando L actúa de puente entre los centros metálicos y cada Zn^{II} se coordina además a dos moléculas de diclofenaco. Derecha: vista de la estructura a través del eje *a*, las cadenas se propagan a través del eje *c* cristalográfico e interaccionan entre sí por interacciones de *stacking* entre los anillos aromáticos del ligando L.

Código de colores: Zn, Cl, C, N, O, H.⁴⁶

Los polímeros de coordinación, a su vez, se pueden dividir en dos subgrupos. El primero de estos subgrupos está formado por las redes de coordinación, que pueden ser 1D si se entrecruzan varias cadenas (Figura 0.11), bucles o enlaces en espiral, o 2D o 3D si es un compuesto de coordinación que se extiende a través de entidades de coordinación repetitivas.

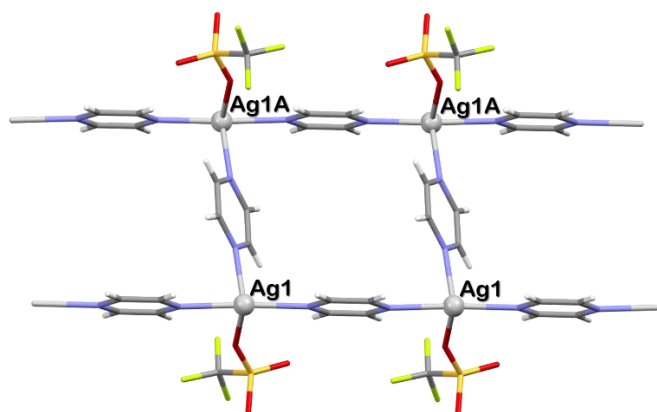


FIGURA 0.11. Red de coordinación basada en el entrecruzamiento de cadenas, con fórmula general $[Ag(1,4\text{-pyrazine})_{1.5}CF_3SO_3]$. Código de colores: Ag, F, S, C, N, O, H.⁴⁷

Las redes de coordinación se suelen formar por la unión de precursores tipo clusters con ligandos multitópicos, para crear así estructuras con arquitecturas supramoleculares.

⁴⁶ S. Bera, A. Chowdhury, K. Sarkar, P. Dastidar, *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 503-510.

⁴⁷ D. Venkataraman, S. Lee, J. S. Moore, P. Zhang, K. A. Hirsch, G. B. Gardner, A. C. Covey, C. L. Prentice, *Chem. Mater.* **1996**, *8*, 2030-2040.

Otro ejemplo es el compuesto de la Figura 0.12, formado a partir del cluster $[N(n\text{-Bu})_4]_2[\text{MoOS}_3\text{Cu}_3(\text{NCS})_3]$ como precursor y 4,4'-bipiridina como ligando ditópico que actúa de unión entre los clusters.

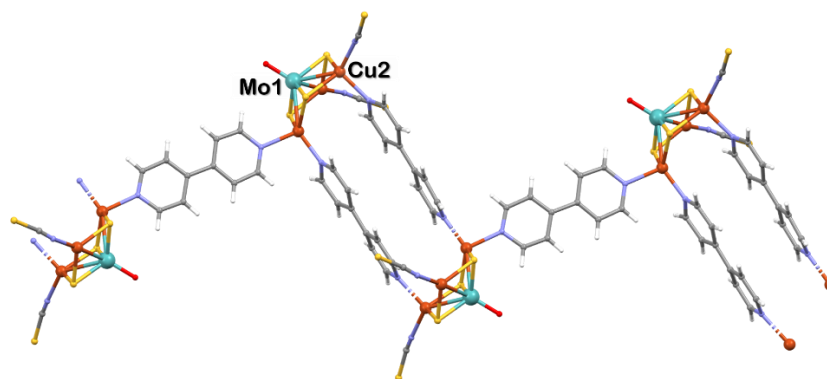


FIGURA 0.12. Red de coordinación formada por bucles, cuya fórmula general es $\{[N(n\text{-Bu})_4]_2[(\text{MoOS}_3\text{Cu}_3(\text{NCS})_2)(4,4'\text{-bipy})_3] \cdot 2(\text{ani})\}_n$, donde las moléculas de tetra-*n*-butilamonio y anilina se han eliminado para mayor claridad. Código de colores: Mo, Cu, S, C, N, O, H.⁴⁸

El último subgrupo importante son las redes metal-orgánicas, más conocidas por su nombre en inglés *Metal-Organic Frameworks* (MOFs). En este punto es donde existe una mayor controversia, ya que muchos autores definen indistintamente polímeros de coordinación y MOFs. Siguiendo las recomendaciones de la IUPAC, consideraremos los MOFs como aquellos polímeros de coordinación que presentan estructuras abiertas y muestran cierta porosidad. Algunos autores, además, diferencian los MOFs de los polímeros por ser las primeras, estructuras más robustas basadas en enlaces de coordinación más fuertes. Aunque siempre existirán pequeñas discrepancias entre los autores respecto a la clasificación de polímeros de coordinación y MOFs, lo que sí

⁴⁸ J.-X. Chen, X.-Y. Tang, Y. Chen, W.-H. Zhang, L.-L. Li, R.-X. Yuan, Y. Zhang, J.-P. Lang, *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*(3), 1461-1469.

recomienda la IUPAC es no usar en ningún caso el término "material híbrido orgánico-inorgánico", ya que es impreciso y no aporta ninguna información nueva.

Los MOFs son compuestos cuyo interés ha ido aumentando significativamente debido a sus posibles aplicaciones en catálisis, separación, almacenamiento de gases, intercambio de iones o reconocimiento molecular. Además, estas estructuras tienen potencial para conseguir un diseño racional más flexible gracias al control de la arquitectura y la funcionalización de los poros, lo que puede permitir, por ejemplo, que se mantenga la porosidad en ausencia de moléculas huésped¹² o que se pueda ajustar el tamaño del poro con la temperatura (Figura 0.13).⁴⁹

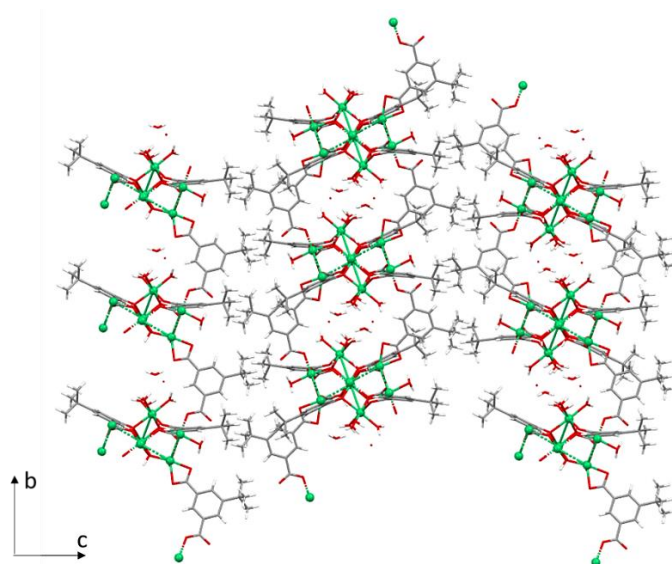


FIGURA 0.13. MOF basado en un tamiz molecular cuya red puede ser ajustada entre 2.9 y 5.0 Å de diámetro en función de la temperatura, lo que permite separar entre dos gases con tamaños diferentes como H₂/CO y N₂/CH₄. Fórmula general: [Ni₈(5-bbdc)₆(μ₃-OH)₄], donde bbdc = 5-*tert*-butyl-1,3-benzenedicarboxylate. El compuesto presenta canales hidrofílicos a lo largo del eje *a* tras la desolvatación. Código de colores: Ni, C, O, H.^{47a}

⁴⁹ (a) S. Ma, D. Sun, X.-S. Wang, H.-C. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2458-2462. (b) S. Kitagawa, R. Kitaura, S.-I. Noro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2334-2375.

Por otro lado, dado al aumento en los últimos años de nuevas estructuras basadas en MOFs y polímeros de coordinación 3D, también ha sido necesaria una clasificación de estos materiales. Así, como se puede ver en el Esquema 0.1, podemos clasificarlos según su topología, siguiendo la base de datos *Reticular Chemistry Structure Resource* (RCSR), donde, por ejemplo, el dia-MOF es un MOF con una estructura tipo diamante;⁵⁰ según sus propiedades, destacando por ejemplo la porosidad al nombrarlo, como polímero de coordinación poroso; o según sus componentes, ya sea carboxilato, imidazolato, etc.²⁵

4. PRINCIPALES APLICACIONES DE LOS COMPUESTOS DE COORDINACIÓN

Como hemos visto, los compuestos de coordinación pueden presentar una gran variedad de propiedades. En este punto se tratarán con mayor profundidad aquellas propiedades tanto físico-químicas como biológicas que presentan los compuestos de coordinación recogidos en esta Tesis Doctoral.

4.1. Propiedades físico-químicas

4.1.1. Propiedades magnéticas

Hoy en día los imanes son materiales muy importantes gracias a su gran variedad de usos, por lo que uno de los objetivos de estudio en esta área es la mejora de las propiedades de estos imanes a la vez que se buscan nuevas aplicaciones.⁵¹ Actualmente

⁵⁰ M. O'Keeffe, M. A. Peskov, S. J. Ramsden, O. M. Yaghi, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*(12), 1782-1789.

⁵¹ (a) R. J. Kuppler, D. J. Timmons, Q.-R. Fang, J.-R. Li, T. A. Makal, M. D. Young, D. Yuan, D. Zhao, W. Zhuang, H.-C. Zhou, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 3042-3066. (b) C. Janiak, *Dalton Trans.* **2003**, *14*, 2781-2804.

existen multitud de materiales de coordinación con propiedades magnéticas interesantes entre las que podemos destacar: imanes monomoleculares (más conocidos en inglés como *Single-Molecule Magnets*, SMMs), imanes de polímeros de coordinación unidimensionales (*Single-Chain Magnets*, SCMs), agentes de contraste en resonancia magnética nuclear (*MRI contrast agents*) o materiales magnéticos multifuncionales, que combinan propiedades magnéticas con otras propiedades físicas como conductividad, luminiscencia, porosidad, etc.⁵²

Para definir qué es el magnetismo, primero se debe introducir el término "cooperatividad". Un fenómeno cooperativo es aquel en el que existe cierta interacción entre los electrones de valencia de átomos vecinos dentro de una molécula o un sólido. La consecuencia de estas interacciones es un amplio rango de fenómenos como conductividad eléctrica, magnetismo o propiedades ópticas.⁵³ Concretamente, para que ocurra el fenómeno del magnetismo, debe existir una interacción o acoplamiento entre los espines de centros paramagnéticos, es decir, centros que contengan espines desapareados.

Los espines interactúan y se ordenan por debajo de una temperatura crítica, T_c , característica de cada material, dando lugar a varios fenómenos diferentes (Figura 0.14):⁴⁹ el ferromagnetismo requiere una estructura que permita un acoplamiento paralelo de los espines; el antiferromagnetismo, por otra parte, se debe al acoplamiento antiparalelo de los espines de átomos vecinos; en el ferrimagnetismo, los sistemas contienen dos tipos de portadores de espín que se alternan regularmente e interactúan antiferromagnéticamente; por último, también se pueden producir perturbaciones en un acoplamiento paralelo o antiparalelo, dando lugar al fenómeno de *spin-canting*.

⁵² I. F. Díaz-Ortega, *Tesis: Influencia de los ligandos en imanes monomoleculares de iones lantánidos: estudio magneto-estructural y teórico*, **2017**, Universidad de Granada.

⁵³ M. Kurmoo, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1353-1379.

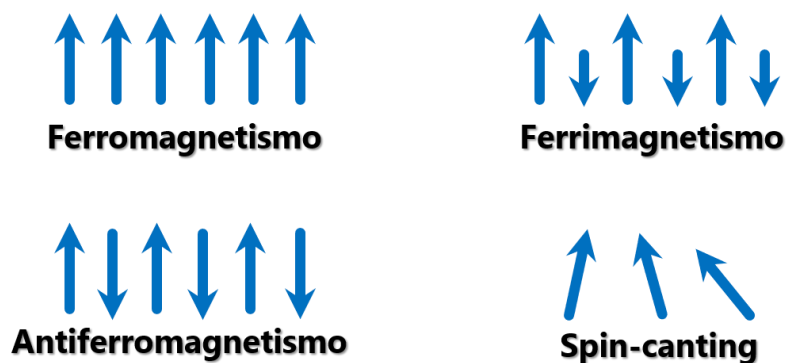


FIGURA 0.14. Principales fenómenos que se pueden producir al existir un acoplamiento entre espines de átomos vecinos.

En resumen, para obtener un compuesto de coordinación con propiedades magnéticas es necesaria la incorporación de metales paramagnéticos y/o ligandos orgánicos de capa abierta, como ligandos con grupos oxo, azida o ciano. Pero estos elementos por sí solos no atribuyen propiedades magnéticas, sino que debe existir algún intercambio o interacción entre sus espines,⁵¹ por lo que el diseño del ligando es crucial para organizar los iones paramagnéticos en una topología donde exista una transmisión eficiente de las interacciones entre espines.

Imanes monomoleculares (*single-molecule magnets, SMMs*). Una de las aplicaciones más interesantes de los imanes es como almacenamiento de información, siendo como objetivo principal la búsqueda de materiales cada vez de menor tamaño que se comporten como nanoimanes para la construcción de ordenadores cuánticos. Unos posibles candidatos para este fin son los SMMs.⁵⁴ A grandes rasgos, los SMMs son compuestos de coordinación formados por moléculas aisladas que presentan una relajación lenta de la magnetización y ciclo de histéresis por debajo de una temperatura

⁵⁴ G. Christou, D. Gatteschi, D. N. Hendrickson, R. Sessoli, *MRS Bull.* **2000**, *25*, 66-71.

característica de bloqueo.⁵⁵ Este fenómeno se identificó por primera vez en 1993, gracias al grupo de investigación de D. Gatteschi, en un compuesto formado por clusters de $\text{Mn}^{\text{III}}_8\text{Mn}^{\text{IV}}_4$ llamado abreviadamente como Mn_{12} .⁵⁶ Esta molécula contiene ocho átomos de Mn^{III} con espín $S = 2$, y cuatro átomos de Mn^{IV} con $S = 3/2$, unidos entre sí por ligandos puente de tipo oxo y acetato (Figura 0.15).

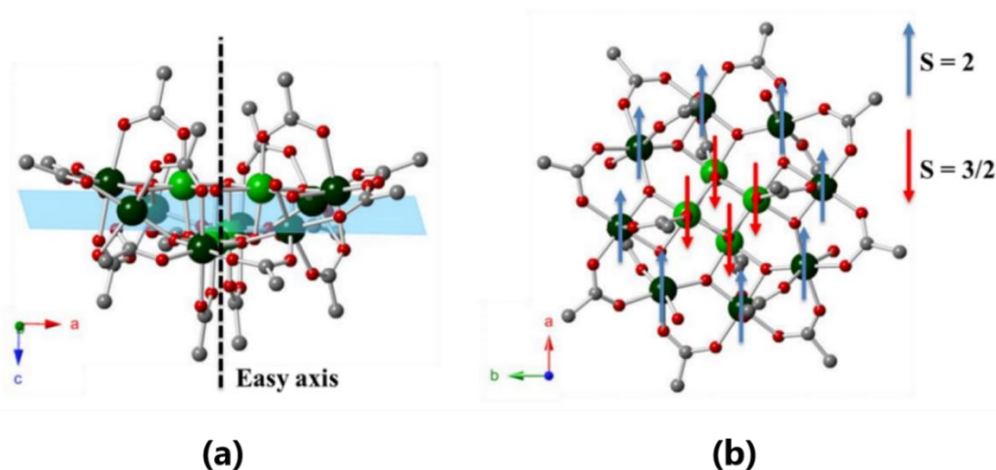


FIGURA 0.15. Estructura del cluster Mn_{12} . **(a)** Vista a lo largo del eje b cristalográfico. El eje fácil (*easy axis*) es el eje más favorable para la magnetización. **(b)** Vista a lo largo del eje c con representación del alineamiento de los spines en el estado fundamental, átomos Mn^{III} con $S = 2$ (flechas azules) y átomos Mn^{IV} con $S = 3/2$ (flechas rojas). Los hidrógenos y las moléculas de disolvente han sido omitidos para mayor claridad. Código de colores: Mn^{III} , Mn^{IV} , C, O.⁵⁷

Los espines de los átomos Mn^{III} y Mn^{IV} se acoplan magnéticamente dando un estado fundamental de $S = 10$. Además, gracias a la distorsión Jahn-Teller propia de los

⁵⁵ C. Villa-Pérez, I. Oyarzabal, G. A. Echeverría, G. C. Valencia-Urbe, J. M. Seco, D. B. Soria, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, 2016(29), 4835-4841.

⁵⁶ (a) R. Sessoli, D. Gatteschi, A. Caneschi, M. A. Novak, *Nature* **1993**, 365, 141-143. (b) R. Sessoli, H.-L. Tsai, A. R. Schake, S. Wang, J. B. Vincent, K. Folting, D. Gatteschi, G. Christou, D. N. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1804-1816.

⁵⁷ D. Mitcov, *Tesis: Rational functionalization of molecular magnetic materials: towards liquid crystalline phases, improved solubility and modulation of physical properties*, **2014**, Université de Bordeaux.

átomos Mn^{III} , aparece un desdoblamiento del estado fundamental en 21 niveles, cada uno con un valor de M_S (Figura 0.16).

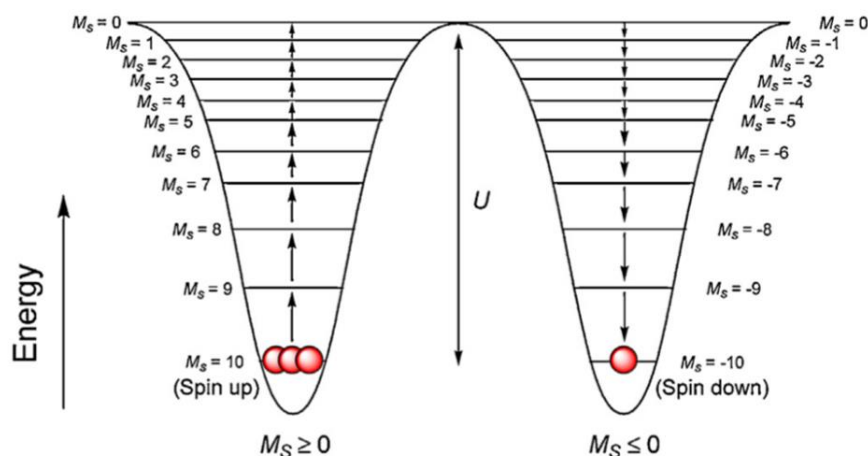


FIGURA 0.16. Representación del desdoblamiento del estado fundamental $S = 10$ en 21 niveles debido al desdoblamiento a campo cero para el compuesto Mn_{12} .⁵⁸

Cuando el compuesto se expone a un campo externo, el subnivel $M_S = -10$ (espines orientados a favor del campo) presentará menor energía que $M_S = 10$, por lo que a menor temperatura y mayor campo aplicado, solo se poblará el subnivel $M_S = -10$. Cuando se elimina el campo, ambos subniveles vuelven a estar a la misma energía, pero por la existencia de la barrera de energía (U), solo el subnivel $M_S = -10$ está poblado y el compuesto sigue presentando magnetización. Para eliminar esta magnetización se aplica un campo magnético negativo (en sentido contrario), reduciendo así la altura de la barrera y apareciendo un ciclo de histéresis. Se obtiene así una molécula biestable, ya que a campo cero su magnetización puede presentar dos orientaciones posibles, dependiendo del sentido del campo magnético aplicado inicialmente.⁵² Esto es de gran interés, ya que este compuesto podría usarse como almacenamiento de información, pudiendo almacenar grandes cantidades de información en un espacio tan pequeño como una molécula,

⁵⁸ H. L. C. Feltham, S. Brooker, *Coord. Chem. Rev.* **2014**, 276, 1-33.

suponiendo que "1" en el código binario se correspondería a la magnetización a lo largo de la dirección z y "0" a la magnetización a lo largo de la dirección $-z$.⁵⁹

Imanes monoiónicos (*single-ion magnets, SIMs*). Uno de los objetivos de estudio en el campo de los imanes moleculares es la búsqueda del aumento de la barrera de energía. Para ello, una estrategia es la síntesis de compuestos con un único ion o centro paramagnético.⁶⁰ Los primeros SIMs estaban basados en iones lantánidos: $\{[\text{Dy}^{\text{III}}(\text{Pc})_2] \cdot (\text{TBA})\}$ y $\{[\text{Tb}^{\text{III}}(\text{Pc})_2] \cdot (\text{TBA})\}$, donde Pc = phthalocyanine y TBA = tetrabutylammonium.⁶¹ En estos compuestos, el campo del ligando divide el estado fundamental multiplete de los iones, dando lugar a la relajación lenta de la magnetización (Figura 0.17). Este comportamiento se puede observar gracias a las medidas de susceptibilidad con corriente alterna (ac), ya que existe cierta dependencia de la frecuencia con la susceptibilidad fuera de fase (χ'') con un máximo por debajo de 8 K. Además, para asegurar que el comportamiento de SIM no resultaba de interacciones magnéticas intermoleculares o de mayor rango, los complejos se doparon con moléculas de $\{[\text{Y}^{\text{III}}(\text{Pc})_2] \cdot (\text{TBA})\}$ diamagnéticas, lo que interrumpiría tales interacciones. Aun así, estos compuestos dopados seguían presentando señales χ'' , confirmando que el comportamiento de SIM se asocia a las moléculas individuales y observando, además, que cuanto mayor era la dilución con Y^{III} , mejores eran las propiedades magnéticas.⁵⁵

⁵⁹ M. Affronte, *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 1731-1737.

⁶⁰ G. A. Craig, M. Murrie, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2135-2147.

⁶¹ N. Ishikawa, M. Sugita, T. Ishikawa, S.-y. Koshihara, Y. Kaizu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8694-8695.

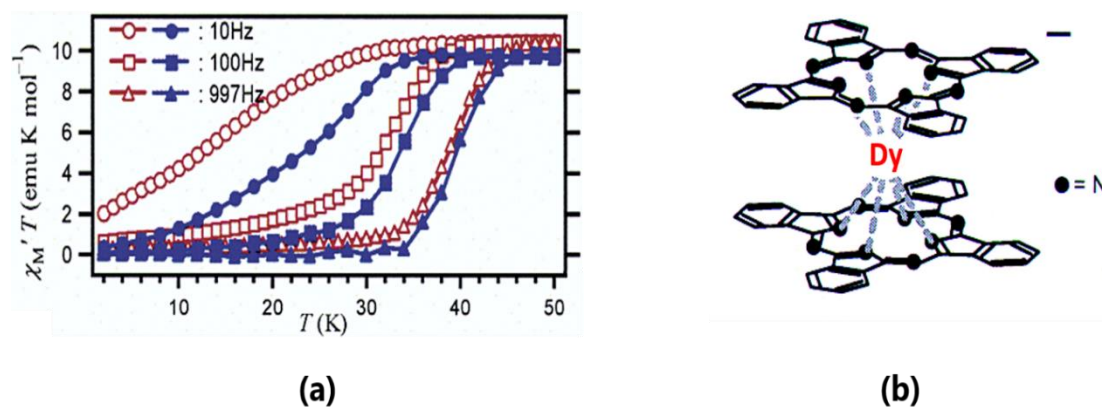


FIGURA 0.17. (a) Representación gráfica de $\chi_M' T$ frente a la temperatura para distintas frecuencias del campo. En color rojo se representa el comportamiento del compuesto $\{[Dy^{III}(Pc)_2] \cdot (TBA)\}$, mientras que en color azul se muestran las señales al dopar con $\{[Y^{III}(Pc)_2] \cdot (TBA)\}$, pudiendo observar que a pesar de la dilución continua el comportamiento de SIM. **(b)** Estructura del anión $[Dy^{III}(Pc)_2]^-$.⁶⁰

Imanes monodimensionales (*single-chain magnets, SCMs*). Son una interesante clase de compuestos poliméricos que presentan relajación lenta de la magnetización y ciclos de histéresis a baja temperatura, similares a los SMMs. El primer compuesto con estas propiedades fue el polímero de coordinación $\{Co(hfac)_2[NIT(C_6H_4p-OMe)]\}$ (Figura 0.18), el cual presenta una histéresis magnética por debajo de 4 K, comportándose las cadenas como nanohilos superparamagnéticos.⁶²

⁶² (a) A. Caneschi, D. Gatteschi, N. Lalioti, C. Sangregorio, R. Sessoli, G. Venturi, A. Vindigni, A. Rettori, M. G. Pini, M. A. Novak, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1760-1763. (b) L. Bogani, A. Vindigni, R. Sessoli, D. Gatteschi, *J. Mater. Chem.* **2008**, *18*, 4750-4758.

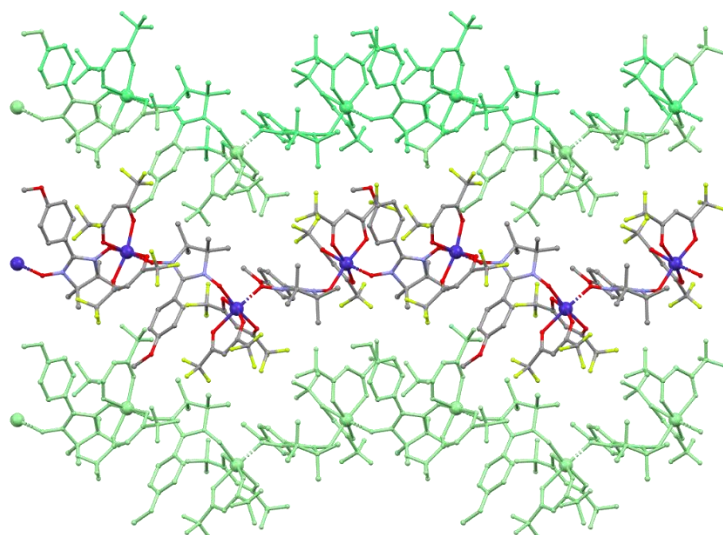


FIGURA 0.18. Estructura del polímero de coordinación $\{\text{Co}(\text{hfac})_2[\text{NIT}(\text{C}_6\text{H}_4\text{p-OMe})]\}$, donde hfac = hexafluoroacetylacetonate y $\text{NIT}(\text{C}_6\text{H}_4\text{p-OMe}) = 4'$ -methoxy-phenyl-4,4,5,5-tetramethylimidazoline-1-oxyl-3-oxide. Código de colores: Co^{II} , F, C, N, O.^{63a}

Para que se de esta propiedad de SCM, un polímero 1D debe cumplir varios requisitos: (1) los portadores de espín deben exhibir un eje fácil capaz de “bloquear” la magnetización en esa dirección; (2) dentro de las cadenas deben existir fuertes interacciones magnéticas, pero entre ellas tienen que estar lo más aisladas posible y sin apenas interacción, para evitar un ordenamiento magnético tridimensional; (3) el comportamiento del material debe seguir el modelo de Ising, es decir, los momentos magnéticos de los espines no deben cancelarse, por lo que el compuesto debe ser ferri- o ferromagnético.⁶³

4.1.2. Propiedades luminiscentes

Los compuestos de coordinación con propiedades luminiscentes son de gran interés debido a ser potenciales candidatos para la creación de aparatos optoelectrónicos,

⁶³ (a) R. J. Glauber, *J. Math. Phys.* **1963**, 4, 294-307. (b) R. Clérac, H. Miyasaka, M. Yamashita, C. Coulon, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124(43), 12837-12844.

emisores de luz (*light emitting devices*, LEDs), sensores o sondas fluorescentes para posibles aplicaciones biomédicas, analíticas y en ciencia de los materiales.⁴³ Comparado con otros tipos de materiales, los compuestos de coordinación luminiscentes presentan varias ventajas como son su gran estabilidad, que puede dar lugar a procesos luminiscentes de mayor duración, o versatilidad, modificando las propiedades luminiscentes únicamente controlando la esfera de coordinación, disolvente o contraiones.⁶⁴

La luminiscencia se define como la emisión espontánea de radiación desde una especie excitada vibracional o electrónicamente debido a que no se encuentra en equilibrio térmico con el ambiente. Aunque las especies se excitan principalmente con fotones, el origen de la energía de excitación puede ser otro, como la radiación ionizante, un campo eléctrico, fuerzas mecánicas o reacciones químicas.⁶⁵

El proceso por el cual un fotón es absorbido para promocionar un electrón desde el estado fundamental hasta otro excitado y la vuelta al estado fundamental con la consecuente emisión de un fotón, da lugar a dos principales fenómenos luminiscentes: en primer lugar, la fluorescencia, que se describe como la emisión directa de luz debida a transiciones de espín permitidas, entre estados con la misma multiplicidad de espín, y que tiene una vida media del orden de un nanosegundo; por otro lado, la fosforescencia, que ocurre con la emisión tardía debida a transiciones de espín prohibidas, entre estados con diferente multiplicidad de espín, mediante procesos de relajación como cruces entre sistemas, y tiene una vida media que puede llegar a varios segundos. Ambos fenómenos junto con los procesos fotofísicos básicos que tienen lugar, se encuentran esquematizados en el Diagrama de Jablonski (Figura 0.19).

⁶⁴ N. Kundu, A. Audhya, S. M. T. Abtab, S. Ghosh, E. R. T. Tiekink, M. Chaudhury, *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10*, 1269-1282.

⁶⁵ (a) M. D. Allendorf, C. A. Bauer, R. K. Bhakta, R. J. T. Houk, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1330-1352. (b) J. Heine, K. Müller-Buschbaum, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 9232-9242.

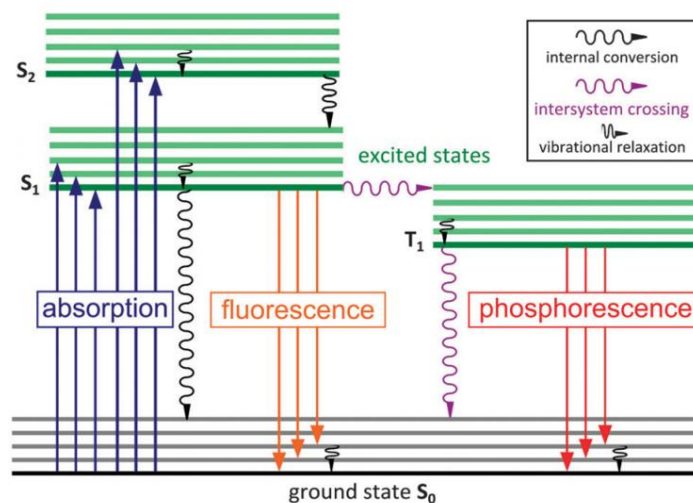


FIGURA 0.19. Diagrama de Jablonski que muestra los principales procesos fotoquímicos. Los estados S son singletes, mientras que los T representan los estados triplete. Los procesos de conversión interna y cruce entre sistemas son no radiativos. Además, el cruce entre sistemas se acompaña de un cambio prohibido en el estado de espín.^{68b}

En los compuestos de coordinación la luminiscencia puede originarse de varias formas, gracias al metal, al ligando, a la formación del compuesto, a moléculas huésped, etc. En esta breve introducción sobre luminiscencia nos centraremos en los principales fenómenos que ocurren al interactuar un metal con ligandos orgánicos, recogidos en la Figura 0.20.

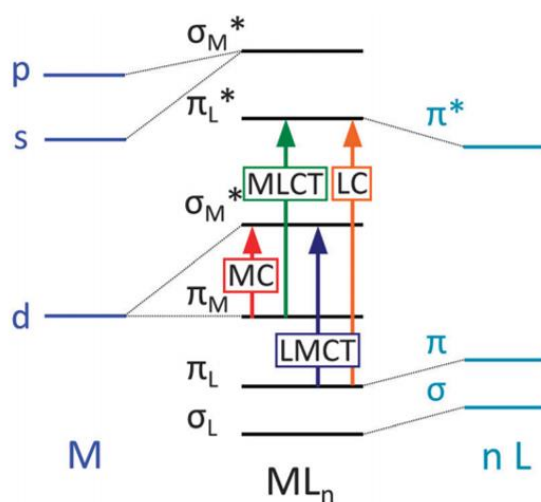


FIGURA 0.20. Esquema de los orbitales moleculares tras la interacción metal-ligando y principales procesos de excitación que dan lugar a fenómenos de luminiscencia en compuestos de coordinación: MC, emisión centrada en el metal; MLCT, emisión centrada en la transferencia de carga metal-ligando; LMCT, emisión centrada en la transferencia de carga ligando-metal; y LC, emisión centrada en el ligando.^{68b}

Además de estos procesos por separado, se pueden producir fenómenos más complicados, combinándose, por ejemplo, procesos basados en el metal, en el ligando y en la transferencia de carga debido a la formación de más de un estado excitado.

Emisión centrada en el ligando (*ligand-centered emission, LC*). En principio, la luminiscencia del compuesto es similar a la luminiscencia del ligando libre, aunque puede aumentar su intensidad debido a la rigidez del ligando dentro del compuesto o a la disminución de simetría. También se puede observar un desplazamiento de longitud de onda en el espectro del compuesto respecto al ligando libre debido a interacciones particulares como π - π *stacking* o a la desprotonación del ligando al coordinarse. Para que se produzca el fenómeno de emisión LC, además de un ligando luminiscente, es necesario un ion metálico con configuración de capa cerrada para que no intervenga en los procesos de luminiscencia, como iones alcalinos, alcalinotérreos, de metales de transición con configuración d^0 o d^{10} o de metales del grupo 13 y 14 como In^{3+} o Sn^{4+} . Un ejemplo son los compuestos de coordinación de Ag^I , $\{[\text{Ag}(\text{L})(\text{NO}_3)]\}_n$ (**1**) y $\{[\text{Ag}(\text{L})(\text{CF}_3\text{SO}_3)]\}_n$ (**2**), donde

L = ethane-1,2-diyl-bis-(pyridyl-3-carboxylate).⁶⁶ La configuración d^{10} de los átomos Ag^I evita la estabilización de los estados excitados por el campo de los ligandos, dominando así transiciones de tipo ligando-metal y ligando-ligando. En los espectros de excitación de ambos compuestos (Figura 0.21) se puede observar el mismo patrón que muestra el ligando, pero con un desplazamiento a longitudes de onda mayores debido a la coordinación del ligando con el metal. En el caso del compuesto **1**, la intensidad de emisión disminuye respecto al ligando, lo cual puede ser atribuido al efecto del átomo pesado (cuanto más pesado sea el átomo, más se favorece al cruce entre sistemas, disminuyendo las transiciones radiativas $S_1 \rightarrow S_2$ y aumentando la probabilidad de transiciones no radiativas $S_1 \rightarrow T_n$).⁶⁷ Por otro lado, se observa un aumento de la intensidad de emisión en el compuesto **2**, esto se debe a que en dicho compuesto existen interacciones $Ag^I \cdots Ag^I$ que aumentan la rigidez de la estructura, reduciendo así la pérdida de energía por movimientos vibracionales y favoreciendo transiciones centradas en el metal.

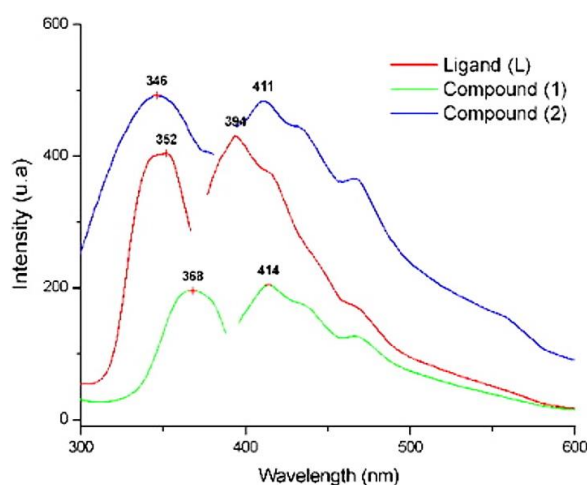


FIGURA 0.21. Espectros de emisión y excitación a temperatura ambiente de los compuestos $\{[Ag(L)(NO_3)]\}_n$ (**1**), $\{[Ag(L)(CF_3SO_3)]\}_n$ (**2**) y el ligando. Ambos compuestos muestran fosforescencia azul con máximos a 414 y 411 nm respectivamente.⁶⁹

⁶⁶ I. Brito, J. Vallejos, A. Cárdenas, M. López-Rodríguez, M. Bolte, J. Llanos, *Inorg. Chem. Commun.* **2011**, *14*, 897-901.

⁶⁷ M. N. Berberan-Santos, *PhysChemComm.* **2000**, *3*, 18-23.

Emisión centrada en el metal (*metal-centered emission, MC*). Este tipo de luminiscencia se da principalmente en compuestos de coordinación basados en iones lantánidos o actínidos. Los iones lantánidos cuentan con transiciones f-f que se traducen en emisiones estrechas que van del UV al NIR características de los iones Ln^{3+} . El problema es conseguir estados excitados ya que las transiciones f-f son transiciones prohibidas que dan como resultado una luminiscencia poco efectiva. Para mejorar la absorción de luz por parte de los iones Ln^{3+} , se usa el efecto antena (Figura 0.22), que consiste en excitar el ligando, relajándose posteriormente desde un estado triplete y transfiriendo esa energía al ion lantánido. Así se aumenta la cantidad de luz absorbida, ya que se evitan las transiciones f-f.

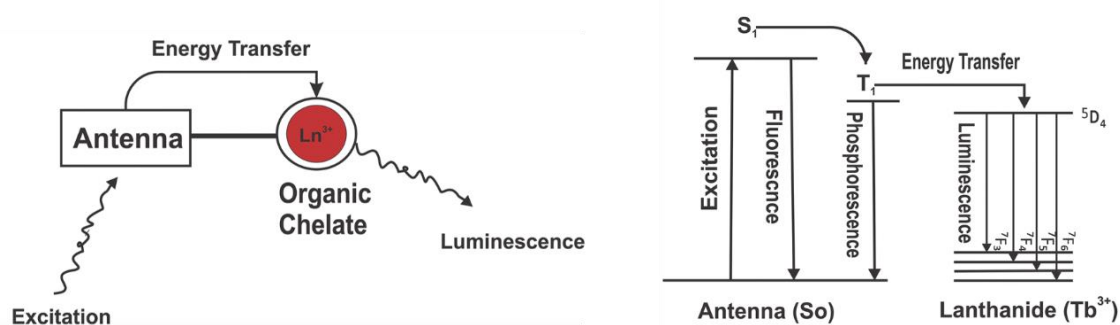


FIGURA 0.22. Esquema del proceso de efecto antena entre un ion Ln^{3+} y un ligando orgánico que actúa de "antena" para recibir la excitación (izquierda), y el diagrama de Jablonski para este proceso en el caso concreto del ion Tb^{3+} (derecha).⁶⁸

En el trabajo de X. Ma y col.⁶⁹ se describen tres polímeros de coordinación 1D, $\{[\text{Ln}_3(\text{bidc})_4(\text{phen})_2(\text{NO}_3)] \cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ ($\text{Ln} = \text{Gd}, \text{Eu}, \text{Tb}$; $\text{H}_2\text{bidc} = \text{benzimidazole-5,6-dicarboxylic acid}$ y $\text{phen} = 1,10\text{-phenanthroline}$). Las medidas de luminiscencia a temperatura ambiente

⁶⁸ M. Z. Hossain, C. M. Maragos, *Mycotoxin Res.* **2019**, *35*, 279-292.

⁶⁹ X. Ma, X. Li, Y.-E. Cha, L.-P. Jin, *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 5227-5232.

y a 350°C de estos compuestos muestran que el compuesto de Gd^{III} presenta emisión azul debido a transiciones $\pi^*-\pi$ de los ligandos, mientras que los compuestos de Eu^{III} y Tb^{III} sí muestran luminiscencia basada en los metales, ya que como se puede observar en los espectros de emisión (Figura 0.23), los picos que aparecen son característicos de transiciones en estos iones y no aparecen las señales atribuidas a los ligandos, por lo que se produce un eficaz efecto antena.

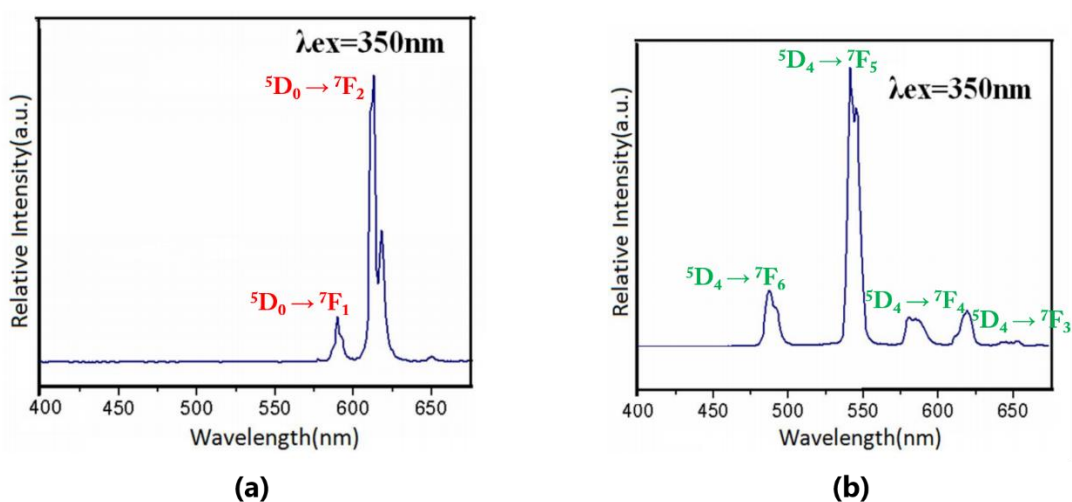


FIGURA 0.23. Espectros de emisión a 350°C y en estado sólido de **(a)** compuesto de Eu^{III} y **(b)** compuesto de Tb^{III} . En cada uno se muestran las transiciones características de cada ion, dando lugar a una emisión roja y verde para los compuestos de Eu^{III} y Tb^{III} , respectivamente.⁷²

La luminiscencia basada en el metal también se puede dar en metales de transición y del bloque p , aunque, por lo general, estos compuestos presentan una emisión débil y solo se observa en estructuras rígidas y a bajas temperaturas.

Emisión basada en la transferencia de carga metal-ligando (*metal-ligand charge transfer, MLCT*). Ocurre cuando hay metales fácilmente oxidables, como iones de metales de transición de la segunda y tercera fila con d^6 , d^8 y d^{10} , y ligandos reducibles (aceptores π). Un ejemplo de ello son los compuestos basados en Cu^I , como $[Cu(dmp)_2]^+$,

siendo dmp = 2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline.⁷⁰ En el estado fundamental, estos compuestos adoptan una geometría tetraédrica con los ligandos en posición ortogonal. Al incidir energía, se promueve un electrón desde el átomo Cu^I a uno de los ligandos dmp, pasando a un estado excitado S₃ que decae rápidamente al estado S₂ con una geometría Franck-Condon, el cual contiene un átomo Cu^{II} coordinado a un ligando dmp neutro y otro reducido. Este átomo Cu^{II}, con configuración electrónica d⁹, es susceptible a la distorsión Jahn-Teller. Además, los estados excitados S₁ y S₂ se encuentran muy próximos en energía, produciéndose casi simultáneamente una conversión interna hasta el estado excitado S₁, con una geometría tetraédrica más aplanada. Finalmente, debido al acoplamiento espín-órbita, el cual provoca el acercamiento de los estados singletes y tripletes, se produce rápidamente un cruce entre sistemas hasta el estado triplete ³MLCT, cuya vida media depende del disolvente (Figura 0.24).

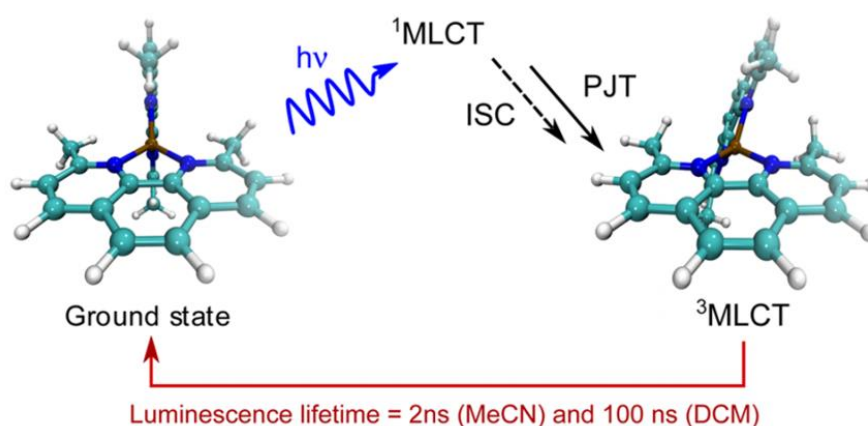


FIGURA 0.24. Esquema general de los procesos de excitación y emisión del compuesto [Cu(dmp)]⁺ que involucra procesos de MLCT.^{73a}

⁷⁰ (a) G. Capano, M. Chergui, U. Rothlisberger, I. Tavernelli, T. J. Penfold, *J. Phys. Chem. A* **2014**, *118*, 9861-9869. (b) L. X. Chen, G. B. Shaw, I. Novozhilova, T. Liu, G. Jennings, K. Attenkofer, G. J. Meyer, P. Coppens, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7022-7034.

Emisión basada en la transferencia de carga ligando-metal (*ligand-metal charge transfer, LMCT*). Esta transferencia de carga ocurre entre ligandos que pueden ser oxidados y metales de transición o de los grupos principales que se encuentran en estados de oxidación altos (iones metálicos de capa cerrada como d^0 o d^{10}), por lo que pueden ser parcialmente reducidos, como el ion Ag^{1+} . En un artículo reciente donde se reporta la síntesis y caracterización de los compuestos de coordinación $[Ag_2(BBM)_2(salicylate)_2] \cdot 2CH_3CN$ (**1**), $\{[Ag(BBM)](picrate) \cdot CH_3CN\}_n$ (**2**) y $[Ag(BBM)(p\text{-toluenesulfonate})]_n$ (**3**),⁷¹ los espectros de emisión fluorescente en estado sólido muestran diferentes procesos (Figura 0.25). Por un lado, el compuesto **2** presenta una banda similar a la del ligando, pero con un desplazamiento hacia el rojo, por lo que su emisión se debe a transiciones $\pi\text{-}\pi^*$ del ligando. En el caso de los compuestos **1** y **3** presentan dos picos de emisión, uno de ellos nuevamente debido a transiciones $\pi\text{-}\pi^*$ del ligando y el otro atribuido a LMCT, que puede deberse a la participación de aniones en coordinación. Para comprobar la existencia de LMCT se estudió la luminiscencia de los compuestos AgX ($X = \text{salicylate, picrate y } p\text{-toluenesulfonate}$), que no mostraron ninguna emisión fotoluminiscente en el rango 320-500 nm. Por otro lado, la disminución de intensidad en los compuestos **2** y **3** probablemente se deba al efecto del átomo pesado de la plata y el efecto de atracción de electrones de los aniones, mientras que el compuesto **1** experimenta un aumento de luminiscencia debido al incremento de rigidez de los ligandos al coordinarse con el metal y a la transferencia de carga ligando-metal.

⁷¹ Y. Qu, K. Zhao, C. Wang, Y. Wu, L. Xia, H. Wu, *J. Mol. Struct.* **2020**, *1203*, 127424.

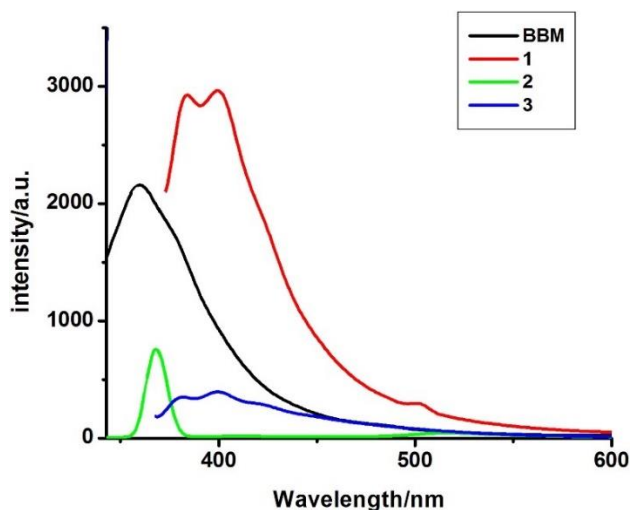


FIGURA 0.25. Espectros de emisión fluorescentes en estado sólido del ligando BBM y los compuestos **1-3**.⁷⁴

4.2. Propiedades biológicas

La Química Inorgánica Medicinal es una disciplina de creciente interés tanto en el campo de diagnóstico como en el campo terapéutico. En esta área, los compuestos de coordinación ofrecen muchas posibilidades para diseñar nuevos fármacos gracias al amplio rango de números de coordinación y geometrías, diferentes estados redox, características cinéticas y termodinámicas interesantes y a las propiedades intrínsecas de los iones metálicos y los ligandos orgánicos, donde todo ello ofrece un amplio espectro de reactividades aún por explorar. Como ya se desarrolló anteriormente, a finales de los años 60, el descubrimiento del compuesto de coordinación antitumoral cisplatino marcó un antes y un después en esta área de la Química Inorgánica. El éxito de este compuesto aumentó el interés en el desarrollo de nuevos compuestos de coordinación para diagnosticar o tratar enfermedades como Diabetes, Alzheimer, Cáncer o Leishmaniasis.⁷²

⁷² (a) L. Ronconi, P. J. Sadler, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 1633-1648. (b) P. C. A. Bruijninx, P. J. Sadler, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 197-206.

4.2.1. Propiedades antiparasitarias: Leishmaniasis

La leishmaniasis constituye una familia de enfermedades tropicales, la cual es considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un problema de salud mundial, categoría que comparte con otras cinco enfermedades como la malaria y la tripanosomiasis. Según los últimos datos de la OMS, de marzo de 2020,⁷³ se estima que cada año se producen entre 700.000 y un millón de nuevos casos y 26.000-65.000 defunciones.

La leishmaniasis se trasmite exclusivamente por la picadura de insectos dípteros hembras de la familia Psychodidae, del género *Phlebotomus* o *Lutzomyia*, denominados comúnmente como moscas de la arena, infectadas con parásitos protozoos del género *Leishmania*.⁷⁴

Durante su ciclo de vida, los parásitos de *Leishmania* se adaptan a los diferentes ambientes dentro del insecto y del hospedador experimentando una serie de cambios a nivel morfológico y bioquímico (Figura 0.26). Dichos cambios se correlacionan con el proceso de diferenciación de promastigotes, las formas del parásito extracelulares, flageladas y, por tanto, móviles, a los amastigotes, las formas inmóviles intracelulares.

⁷³ World Health Organization. Leishmaniasis, <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>, (accessed March 2021).

⁷⁴ G. Matlashewski, *Med. Microbiol Immunol.* **2001**, *190*, 37-42.

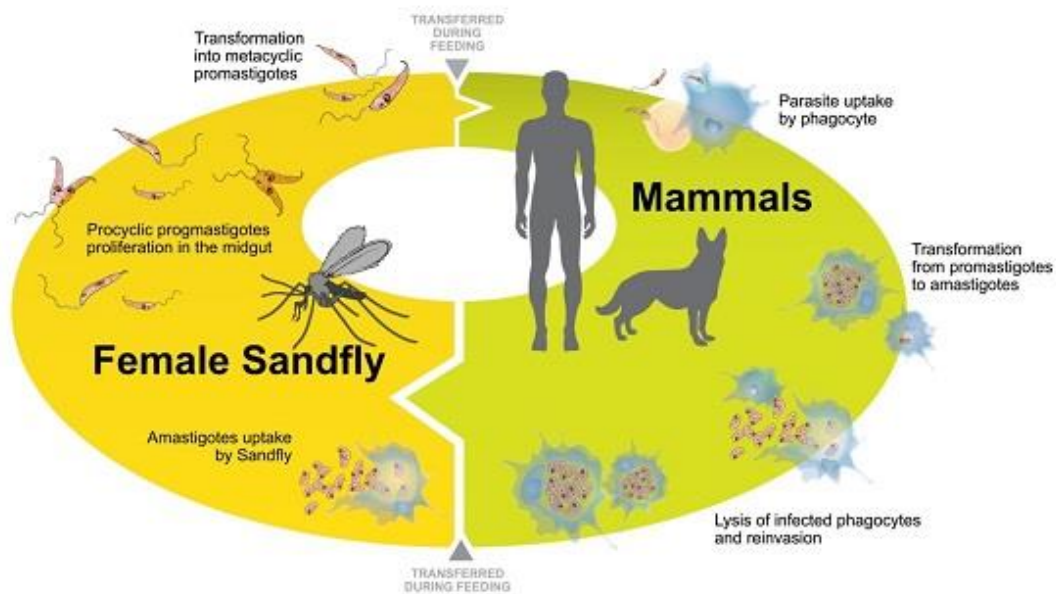


FIGURA 0.26. Ciclo de vida de los parásitos de *Leishmania*.⁷⁸

En primer lugar, los macrófagos infectados con amastigotes pasan al intestino de la mosca de la arena a través de la ingesta de sangre de un organismo infectado, donde se transforman en promastigotes procíclicos. Estas formas de *Leishmania* no son infecciosas y se dividen rápidamente en el intestino del insecto. Posteriormente, los promastigotes procíclicos se transforman en promastigotes meta-cíclicos, que sí son infecciosos, y migran a la faringe del insecto. Tras la mordedura de una mosca de la arena infectada, los promastigotes meta-cíclicos de *Leishmania* son fagocitados por macrófagos del hospedador, donde se transforman en amastigotes que se multiplican dando como resultado la ruptura del macrófago y la subsiguiente liberación de los amastigotes, los cuales pasan al torrente sanguíneo del hospedador y continúan infectando nuevos macrófagos que rodean el sistema reticuloendotelial y la piel.⁷⁵

⁷⁵ P. S. T. Veras, J. P. B. de Menezes, *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17*, 1270.

Dependiendo del lugar del organismo que se encuentre infectado por los parásitos de *Leishmania*, existen tres formas clínicas principales por las cuales se manifiesta esta enfermedad:

- Leishmaniasis visceral: es la forma más severa y mortal, según la OMS. Se transmite principalmente por las cepas *Leishmania donovani* y *Leishmania infantum*.
- Leishmaniasis mucocutánea: causa lesiones permanentes en las mucosas de la boca, nariz y genitales, provocada por *L. braziliensis*.
- Leishmaniasis cutánea: es la forma más común y provoca nódulos y úlceras que persisten durante años, incluso de por vida. Está causada principalmente por *L. tropica*.

La leishmaniasis no cuenta con un tratamiento totalmente efectivo, ya que, al afectar principalmente a las poblaciones con menos recursos del planeta como Brasil, Kenia, Etiopía, Sudán o India, no es un problema importante para los países desarrollados. Además, la gran mayoría de personas infectadas no tienen los recursos necesarios para cubrir un tratamiento completo, por lo que a las industrias farmacéuticas no les interesa invertir grandes cantidades de dinero en el desarrollo de nuevos fármacos que no van a producir ingresos. Por ello, los tratamientos disponibles se descubrieron hace más de 50 años, su eficacia es limitada y suelen producir graves efectos colaterales.

Los tratamientos quimioterapéuticos contra la leishmaniasis se basan principalmente en compuestos de antimonio pentavalente que surgieron en los años 40, destacando el Pentostam® (estibogluconato de sodio) y Glucantime® (antimoniato de meglumina). El modo de acción del Sb^V es tal que inhibe selectivamente enzimas necesarias para la glicolisis y la oxidación de los ácidos grasos del parásito, impidiendo la producción de energía. Sin embargo, estos fármacos pueden causar efectos secundarios graves y su administración resulta complicada, ya que bajas dosis favorecen la resistencia de los parásitos y altas dosis resultan tóxicas para el organismo. Para los casos en los que

estos medicamentos no obtienen respuesta o no se aconseja el uso de antimonio, se usan la Amphotericina B o la Miltefosina, aunque no son útiles contra la leishmaniasis visceral, y el Pentamidine, el cual sólo es efectivo contra la leishmaniasis cutánea y puede producir diabetes a altas dosis.⁷⁶

Además de la limitada efectividad y los graves efectos secundarios que pueden producir estos fármacos, cada vez son más los casos de resistencia de las cepas de *Leishmania* spp., por lo que existe una necesidad urgente en el desarrollo de nuevos fármacos más efectivos, más económicos y menos tóxicos.⁷⁷ Los compuestos de coordinación se han convertido en unos posibles candidatos como agentes quimioterapéuticos contra esta enfermedad. Por ejemplo, se ha encontrado que los compuestos de coordinación basados en el fármaco Pentamidina y los iones metálicos Rh^I e Ir^I , son más activos que el fármaco libre contra *L. donovani*. Otro ejemplo son los compuestos de coordinación basados en triazolopirimidinas (Figura 0.27), moléculas análogas a las purinas que han atraído el interés farmacéutico debido a sus propiedades antipiréticas, herbicidas o analgésicas, además de mostrar una buena respuesta ante parásitos de *Leishmania*.⁷⁸

⁷⁶ (a) S. L. Croft, G. H. Coombs, *Trends Parasitol.* **2003**, *19*(11), 502-508. (b) G. Baneth, S. E. Shaw, *Vet. Parasitol.* **2002**, *106*, 315-324.

⁷⁷ (a) R. A. Sánchez-Delgado, A. Anzellotti, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2005**, *4*(1), 23-30. (b) R. W. Ashford, *Int. J. Parasitol.* **2000**, *30*, 1269-1281.

⁷⁸ A. B. Caballero, J. M. Salas, M. Sánchez-Moreno, *Metal-Based Therapeutics for Leishmaniasis*, *20*, 465-493, In: D. Claborn, *Leishmaniasis: Trends in Epidemiology, Diagnosis and Treatment*, Ed. IntechOpen, London, **2014**.

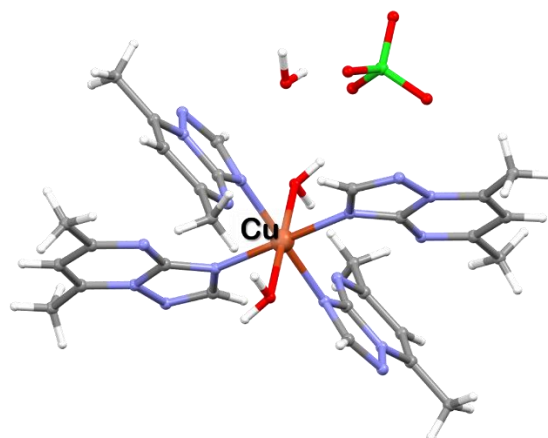


FIGURA 0.27. Compuesto de coordinación mononuclear basado en Cu^{II} y el ligando 5,7-dimethyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine (dmtp) con fórmula general $[\text{Cu}(\text{dmtp})_4(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Este compuesto presenta una toxicidad mayor para los parásitos de *Leishmania* que el fármaco de referencia Glucantime®, además de ser menos tóxico para los macrófagos. Código de colores:

Cu, Cl, C, N, O, H.⁷⁹

4.2.2. Actividad contra el Alzheimer

La enfermedad del Alzheimer es una patología neurodegenerativa progresiva. 35 millones de personas en todo el mundo sufren esta enfermedad, siendo la forma más común de demencia (entre el 60% y el 70% de los casos).⁸⁰ La prevalencia de la demencia es menor del 1% en personas de 60 a 64 años, pero aumenta exponencialmente con la edad, llegando al 24-33% en personas con 85 años. Por ello, se estima que en los próximos años el número de personas con Alzheimer aumentará drásticamente al ampliarse cada vez más la esperanza de vida.

La enfermedad del Alzheimer puede surgir muchos años antes de ser diagnosticada. En la primera fase, el síntoma más común es la pérdida de memoria a corto plazo, y con el avance de la enfermedad van apareciendo otros síntomas como confusión, ira, cambios de

⁷⁹ A. B. Caballero, A. Rodríguez-Diéguez, M. Quirós, J. M. Salas, O. Huertas, I. Ramírez-Macías, F. Olmo, C. Marín, G. Chaves-Lemaur, R. Gutierrez-Sánchez, M. Sánchez-Moreno, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *85*, 526-534.

⁸⁰ World Health Organization. Dementia, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>, (accessed March **2021**).

humor, problemas con el lenguaje y pérdida de memoria a largo plazo. Estas manifestaciones van acompañadas de una disminución en el tamaño de las regiones del cerebro involucradas en la memoria y el aprendizaje, debido a la muerte de neuronas y la degeneración sináptica.

A día de hoy todavía se sabe muy poco sobre las causas del Alzheimer y no existe un tratamiento efectivo contra esta enfermedad, pero tras décadas de investigación, cada vez hay más evidencias de que la acumulación de péptidos β -amiloides ($A\beta$) y el mal plegamiento de proteínas *tau* están relacionadas con el Alzheimer, ya que forman placas amiloides (o placas seniles) y ovillos neurofibrilares intracelulares, respectivamente, que dañan el cerebro.

Los péptidos β -amiloides derivan de la degradación proteolítica de una proteína transmembranal, la proteína precursora amiloidea (APP), por las enzimas β - y γ -secretasa. Los fragmentos de APP que se obtienen están formados por diferentes péptidos $A\beta$, dependiendo del número de amino ácidos que lo forman. Normalmente, los péptidos $A\beta$ contienen entre 39 y 43 residuos, formados por un dominio N-terminal hidrofílico y otra región C-terminal rica en residuos hidrofóbicos, siendo las isoformas que más prevalecen la $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$.

Los péptidos $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$ son solubles y están presentes en cerebros sanos en un estado de equilibrio producción-eliminación que no permite su acumulación.⁸¹ En concreto, son la proteasa neprilisina y la enzima de degradación de la insulina las encargadas de la regulación de los niveles de $A\beta$, ya que son capaces de degradar monómeros y oligómeros de estos péptidos. Pero en pacientes con Alzheimer, la reducción de estas enzimas provoca una elevada producción de $A\beta$ y los péptidos empiezan a acumularse, formando, en primer lugar, oligómeros- $A\beta$, luego protofibrillas y, por último,

⁸¹ (a) S. Al-azzawi, D. Masheta, A. Guilford, G. Phillips, M. Santin, *Nanomaterials* **2020**, *10*(8), 1590. (b) Y.-M. Kuo, M. R. Emmerling, C. Vigo-Pelfrey, T. C. Kasunic, J. B. Kirkpatrick, G. H. Murdoch, M. J. Ball, A. E. Roher, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*(8), 4077-4081.

fibrillas, que son el principal constituyente de las placas amiloides que se depositan alrededor de las neuronas. Dichas placas son las que provocan la disfunción neuronal y con ello la demencia, probablemente mediante la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Aunque ambos péptidos, A β 40 y A β 42, inducen la formación de placas amiloides, se ha encontrado en dichas placas una concentración más alta de A β 42, ya que este péptido contiene dos residuos terminales hidrofóbicos que lo hacen más propenso a la agregación que A β 40. Además, se sabe que A β 42 es más tóxico para las neuronas que A β 40.⁸²



FIGURA 0.28. Formación de placas amiloides y ovillos neurofibrilares en el córtex cerebral de una persona con Alzheimer.⁸⁷

Otro marcador de la enfermedad del Alzheimer es la aparición de ovillos neurofibrilares compuestos en su mayoría por proteínas *tau* hiperfosforiladas que se agregan. En un estado normal, *tau* es una proteína soluble, localizada en los axones de las

⁸² P. Faller, C. Hureau, *Dalton Trans.* **2009**, 7, 1080-1094.

neuronas, que promueve el ensamblaje y la estabilidad de los microtúbulos y el transporte de las vesículas. Cuando *tau* es hiperfosforilada se vuelve insoluble, carece de afinidad por los microtúbulos y se asocia en estructuras de filamentos helicoidales que son citotóxicas.⁸³

Hasta ahora, todos los fármacos usados para el tratamiento del Alzheimer solo pueden mejorar sus síntomas hasta cierto punto, por ejemplo, regulando la excitabilidad de las neuronas y ralentizando el deterioro cognitivo, pero estos fármacos no pueden cambiar la patogénesis de los pacientes y curarlos completamente. Por ejemplo, uno de estos fármacos es el donepezilo, el cual actúa inhibiendo la acetilcolinesterasa. Esta enzima se encarga de degradar la acetilcolina, un neurotransmisor cuya degeneración puede dar lugar, en último lugar, a trastornos de memoria y otros síntomas cognitivos.

Otro fármaco utilizado es la memantina, un antagonista no competitivo del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Bajo condiciones normales, el glutamato y el receptor NMDA tienen un papel importante en procesos de aprendizaje y memoria. En condiciones anómalas, como en la enfermedad del Alzheimer, un aumento en la actividad glutamatérgica puede dar lugar a la sobreestimulación del receptor NMDA, lo cual puede perjudicar la función neuronal. La memantina actúa protegiendo a las neuronas de los altos niveles de glutamato sin prevenir la activación fisiológica del receptor NMDA, necesaria para el funcionamiento cognitivo.⁸⁴

Como, se ha dicho anteriormente, la rotura proteolítica de la proteína APP está mediada por la enzima γ -secretasa. Por ello, otro posible fármaco para el tratamiento del Alzheimer es el flurbiprofen, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo que controla selectivamente la actividad de la γ -secretasa.^{84a}

⁸³ (a) P. Scheltens, K. Blennow, M. M. B. Breteler, B. de Strooper, G. B. Frisoni, S. Salloway, W. M. Van der Flier, *Lancet* **2016**, *388*, 505-517. (b) H. W. Querfurth, F. M. LaFerla, *N. Engl. J. Med.* **2010**, *362*, 329-344.

⁸⁴ K. Blennow, M. J. de Leon, H. Zetterberg, *Lancet* **2006**, *368*, 387-403.

En cuanto al papel que pueden tener los compuestos de coordinación en el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer, primero hay que señalar que existen evidencias que demuestran que metales como Cu^{II} , Zn^{II} y Fe^{II} se encuentran en las placas amiloides a altas concentraciones. Hay estudios *in vitro* que revelan que estos metales favorecen la agregación de $\text{A}\beta$, ya que se unen fácilmente a los anillos imidazol de la histidina. Por otro lado, también se ha observado que el uso de agentes quelantes de estos metales pueden inhibir notablemente la acumulación de $\text{A}\beta$, por lo que podrían ser potenciales fármacos para el tratamiento del Alzheimer.⁸⁵

Actualmente hay publicados varios compuestos de coordinación basados principalmente en metales de transición sobre los cuales se ha estudiado sus actividades para prevenir y tratar el Alzheimer, en concreto por la posible capacidad de estos compuestos de reducir la acumulación de $\text{A}\beta$. En algunos de estos ensayos *in vivo*, después de tratar a los ratones con el compuesto correspondiente durante un mes, se pueden medir los niveles de $\text{A}\beta$ o bien en el tejido del cerebro o extrayendo líquido cefalorraquídeo (líquido que recubre el encéfalo y la médula espinal). Además, después del tratamiento también se miden el volumen y el peso del cerebro. En el caso de algunos de los compuestos de coordinación publicados (Figura 0.29), se obtuvieron buenos resultados, ya que tras el tratamiento disminuyó el contenido en $\text{A}\beta$, aumentó el volumen del cerebro y disminuyó la pérdida de peso del cerebro en todos los casos, corroborando el efecto protector de los compuestos ensayados frente a la enfermedad del Alzheimer.⁸⁶

⁸⁵ (a) C. D. Syme, R. C. Nadal, S. E. J. Rigby, J. H. Viles, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*(18), 18169-18177. (b) L. M. Franklin, S. M. Walker, G. Hill, *J. Mol. Model.* **2020**, *26*, 116.

⁸⁶ (a) J. Zhao, X. Liu, X. Meng, L. Gong, P. Yan, G. Zhang, *Inorg. Nano-Met. Chem.* **2020**, *50*(5), 423-428. (b) R. Hou, P. Han, Q. Liu, G. Xu, S. Xu, T. Chen, *Arabian J. Chem.* **2020**, *13*, 5171-5180. (c) B. Y.-W. Man, H.-M. Chan, C.-H. Leung, D. S.-H. Chan, L.-P. Bai, Z.-H. Jiang, H.-W. Li, D.-L. Ma, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 917-921.

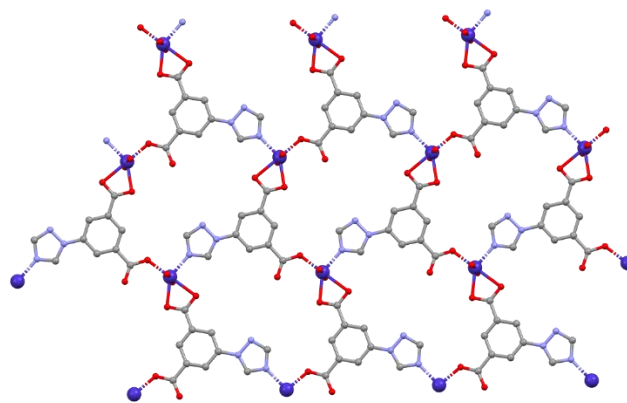


FIGURA 0.29. Polímero de coordinación 2D con fórmula general $[\text{Co}_2(\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_4]_n \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($\text{H}_2\text{L} = 5$ - $(1\text{H-}1,2,4\text{-triazol-}1\text{-yl})\text{-}1,3\text{-benzecedicarboxylic acid}$). Este compuesto es capaz de disminuir los depósitos de $\text{A}\beta$ del cerebro, un importante marcador de la enfermedad del Alzheimer. Código de colores: Co, C, N, O.^{89a}

4.2.3. Propiedades antidiabéticas

La diabetes mellitus, según la Organización Mundial de la Salud, es un grupo de enfermedades metabólicas que se caracterizan por elevados niveles de glucosa en sangre debido a fallos en la secreción de insulina, en la actuación de esta o ambas. Ya que la insulina es una hormona esencial en el metabolismo de lípidos y carbohidratos, si la diabetes no es tratada correctamente puede dar lugar a daños serios a largo plazo, disfunción y fallo en diferentes órganos, especialmente en el corazón, vasos sanguíneos, ojos, nervios y riñones. Es un importante problema de salud mundial, ya que afecta a alrededor de 422 millones de personas, la mayoría pertenecientes a países con ingresos medios y bajos.⁸⁷ Además, se estima que el número de afectados aumente drásticamente en las próximas décadas, hablando de un aumento del 51% a nivel mundial entre 2019 y

⁸⁷ (a) World Health Organization, Diabetes, https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1, (accessed March 2021). (b) S. Zoungas, *Diabetes, Obes. Metab.* **2020**, *22(S2)*, 5-11.

2045, agrupándose el mayor aumento en las zonas de Oriente Medio / Norte de África (96%) y Sudeste de Asia (74%).⁸⁸

Son varios los procesos patogénicos involucrados en el desarrollo de la diabetes. Estos procesos varían desde la destrucción autoinmune de las células β -pancreáticas cuya consecuencia es la deficiencia de insulina, hasta anomalías que resultan en la resistencia a los efectos de esta. El término "diabetes tipo 1" se usa cuando existe un déficit en la producción de insulina, apareciendo normalmente en niños y adolescentes. Por otro lado, el aumento de glucosa asociada a "diabetes tipo 2" se debe al efecto combinado de la resistencia a la insulina y una relativa deficiencia de producción por parte de las células β -pancreáticas, apareciendo más casos en adultos. Este segundo tipo es la forma más común de diabetes, representando aproximadamente el 90% de los casos.⁸⁹

En cuanto a los tratamientos, en los años 1920 se empezó a tratar a los enfermos de diabetes con insulina aislada de páncreas animal. Posteriormente, en los años 50, el desarrollo de las sulfonilureas y la introducción de la fenformina ofrecieron un tratamiento oral efectivo para diabetes tipo 2. Actualmente existen numerosos fármacos orales disponibles que consiguen un control glucémico de forma efectiva para pacientes con diabetes tipo 2. Entre estos fármacos destacan la metformina, la cual reduce la producción de glucosa hepática, los inhibidores de la proteína transportadora sodio-glucosa II (como canagliflozin, dapagliflozin y empagliflozin), inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (como vildagliptin, sitagliptin y saxagliptin, que aumentan la secreción de insulina), tiazolidinedionas (como pioglitazone, que aumenta la acción de la insulina), y sulfonilureas (glimpirida, gliclazida, gliburida y glipizida, que aumentan la liberación de insulina por

⁸⁸ M. Hassanein, S. A. Sifri, S. Shaikh, S. A. Raza, J. Akram, A. Pranoto, A. Rudijanto, I. Shaltout, M. Fariduddin, W. M. I. W. Mohamed, F. A. Awadi, T. Alessa, *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2020**, *163*, 108154.

⁸⁹ (a) American Diabetes Association, *Diabetes Care* **2014**, *37(S1)*, S81-S90. (b) M. E. Patti, A. J. Butte, S. Crunkhorn, K. Cusi, R. Berria, S. Kashyap, Y. Miyazaki, I. Kohane, M. Costello, R. Saccone, E. J. Landaker, A. B. Goldfine, E. Mun, R. DeFronzo, J. Finlayson, C. R. Kahn, L. J. Mandarino, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2003**, *100(14)*, 8466-8471.

parte de los islotes pancreáticos); además de fármacos inyectables como los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), como liraglutida, lixisenatida o exenatida.⁹¹ Según diversas asociaciones, para el tratamiento de la diabetes tipo 2 es recomendable el uso de fármacos orales antihiper glucémicos tales como sulfonilureas para ser usados como monoterapia (en los casos en los que no se tolere la metformina) o como terapia combinada.⁹⁰

Todos estos fármacos tienen una eficacia limitada y a veces están asociados a efectos secundarios graves como hipoglucemia y hepatopatías. Por ejemplo, las biguaninas, como la metformina, pueden producir acidosis láctica, por lo que estos medicamentos deben ser prescritos cuidadosamente. Por estas razones, son necesarias nuevas terapias contra la diabetes. Hasta la actualidad se han logrado sintetizar nuevos compuestos de coordinación con prometedoras actividades antidiabéticas *in vitro* e *in vivo*.⁹¹ Una buena estrategia de síntesis de compuestos terapéuticos es el uso de fármacos comerciales como ligandos orgánicos, con la que se han conseguido sintetizar varias estructuras basadas en el fármaco metformina y diferentes metales de transición (Figura 0.30). Por ahora, estos compuestos presentan una baja citotoxicidad, por lo que son potenciales fármacos seguros (con mínimos efectos secundarios) para el tratamiento de la hiperglucemia.⁹²

⁹⁰ (a) N. K. Polavarapu, R. Kale, B. Sethi, R. K. Sahay, U. Phadke, S. Ramakrishnan, A. Mane, S. Mehta, S. Shah, *Drugs-Real World Outcomes* **2020**, *7(4)*, 271-279. (b) M. Bodmer, C. Meier, S. Krähenbühl, S. S. Jick, C. R. Meier, *Diabetes Care* **2008**, *31(11)*, 2086-2091.

⁹¹ Y. Yoshikawa, H. Yasui, *Curr. Top. Med. Chem.* **2012**, *12*, 210-218.

⁹² S. Villamizar-Delgado, L. M. Porrás-Osorio, O. Piñeros, J. Ellena, N. Balcazar, R. E. Varela-Miranda, R. F. D'Vries, *RSC Adv.* **2020**, *10*, 22856-22863.

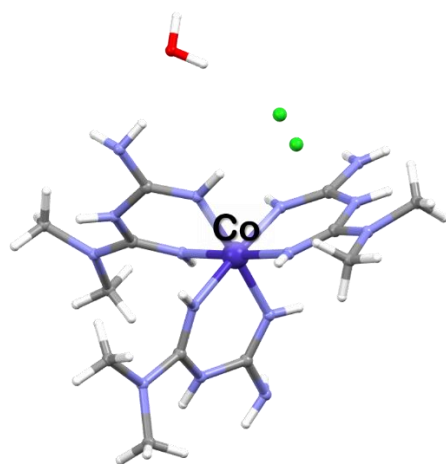


FIGURA 0.30. Compuesto de coordinación basado en el fármaco comercial metformina y Co^{II} .
Código de colores: Co, Cl, C, N, O, H.⁹⁵

También se han publicado varios compuestos de coordinación basados en la sulfonilurea glimepirida y metales de transición, los cuales presentan una buena actividad antidiabética al conseguir la disminución de los niveles de glucosa en sangre tras su tratamiento con ratones diabéticos de forma más efectiva que el fármaco comercial.⁹³

Llegados a este punto, es importante señalar la relación estrecha que existe entre la diabetes mellitus y la enfermedad del Alzheimer. Ya que la diabetes de tipo 2 está asociada a complicaciones vasculares, se puede asumir que la diabetes es un factor de riesgo que puede conducir a una demencia vascular.⁹⁴ Aunque hace unas décadas no estaba clara la relación entre diabetes y Alzheimer, numerosos estudios actuales afirman que pacientes con diabetes tienen un riesgo mayor de desarrollar Alzheimer, comparado con individuos sanos.⁹⁵ Hay muchos rasgos, comprobados científicamente, asociados tanto a diabetes como al Alzheimer, como pueden ser el estrés oxidativo, la formación de

⁹³ (a) S. Malik, S. Saini, B. Jain, *Eur. J. Biomed. Pharm. Sci.* **2018**, *5(7)*, 660-665. (b) S. Jose, L. Mitu, *Biosci., Biotechnol. Res. Asia* **2013**, *10(1)*, 345-354.

⁹⁴ A. Ott, R. P. Stolk, F. van Harskamp, H. A. P. Pols, A. Hofman, M. M. B. Breteler, *Neurology* **1999**, *53*, 1937-1942.

⁹⁵ J. K. Morris, E. D. Vidoni, R. A. Honea, J. M. Burns, *Neurobiol. Aging* **2014**, *35*, 585-589.

productos finales de glicación avanzada (en inglés *advanced glycation end products*, AGEs) y deterioros en la señalización de la insulina del sistema nervioso central.⁹⁶

Por un lado, el análisis postmortem de un cerebro con Alzheimer muestra una disminución significativa de insulina y de la proteína IGF-1 (factor de crecimiento insulínico tipo I), además de estudios que afirman que aproximadamente el 80% de los pacientes con Alzheimer desarrollan también diabetes o intolerancia a la glucosa. Aunque existen estudios iniciales que afirmaban que el cerebro era un órgano insensible a la insulina, resultados bioquímicos posteriores han demostrado la presencia de insulina, receptores de insulina y la proteína GLUT-4 (transportadora de glucosa sensible a la insulina IV) en el cerebro, proporcionando así evidencias importantes de que el cerebro sí es un órgano objetivo para la insulina.⁹⁷ De hecho, relevantes estudios clínicos en pacientes con Alzheimer han demostrado que la resistencia a la insulina cerebral es una característica inicial y común del Alzheimer, siendo esta resistencia a la insulina más severa en áreas del cerebro asociadas al desempeño cognitivo, como el hipocampo, la cual también es un área muy susceptible a la patogénesis del Alzheimer.⁹⁸

Por otro lado, también está demostrada la relación de los amiloides tanto en diabetes como Alzheimer. Existen aproximadamente 50 trastornos asociados con el mal plegamiento de péptidos y proteínas solubles y funcionales, y su posterior conversión en intrincados agregados, siendo el ejemplo arquetipo las fibrillas amiloides. Estas fibrillas son estructuras en forma de hilo, y su formación está asociada con la pérdida de la función de la proteína involucrada y con la generación a menudo de intermedios tóxicos en el proceso de ensamblaje. Algunos ejemplos son el péptido β -amiloide en la enfermedad del Alzheimer o la amilina (conocida también como IAPP) en diabetes de tipo 2. Además, hay

⁹⁶ C. Sims-Robinson, B. Kim, A. Rosko, E. L. Feldman, *Nat. Rev. Neurol.* **2010**, *6*, 551-559.

⁹⁷ S. El Messari, A. Ait-Ikhlef, D.-H. Ambroise, L. Penicaud, M. Arluison, *J. Chem. Neuroanat.* **2002**, *24*, 225-242.

⁹⁸ S. L. Macauley, M. Stanley, E. E. Caesar, S. A. Yamada, M. E. Raichle, R. Perez, T. E. Mahan, C. L. Sutphen, D. M. Holtzman, *J. Clin. Invest.* **2015**, *125(6)*, 2463-2467.

estudios que demuestran tanto *in vitro* como *in vivo* que la hiperglucemia está relacionada con el aumento de los niveles de β -amiloide.⁹⁹

Por todas estas razones, en esta Tesis Doctoral se han realizado de forma paralela estudios de actividad contra Alzheimer y estudios antidiabéticos de algunos de los compuestos de coordinación sintetizados.

5. OBJETIVOS

Teniendo en cuenta todo lo argumentando anteriormente, la búsqueda de nuevos compuestos de coordinación multifuncionales para su uso en aplicaciones biomédicas es uno de los retos actuales más interesantes dentro del campo de la Química de la Coordinación. Esta Tesis Doctoral se encuentra situada dentro de este reto y tiene como objetivo principal la síntesis de nuevos compuestos de coordinación, así como su caracterización estructural y estudio de las posibles propiedades físicas y biológicas que puedan exhibir. La utilización de ligandos orgánicos que ya muestren propiedades terapéuticas, es una alternativa idónea para desarrollar nuevos materiales con aplicaciones más que prometedoras. Por lo tanto, el empleo de este tipo de ligandos que además contengan átomos dadores de nitrógeno o grupos carboxilato, es un buen recurso para llevar a cabo este objetivo principal, debido a la capacidad que poseen para formar compuestos de coordinación.

Los objetivos específicos que se persiguen son:

⁹⁹ (a) T. P. J. Knowles, M. Vendruscolo, C. M. Dobson, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2014**, *15*, 384-396. (b) D. Baglietto-Vargas, J. Shi, D. M. Yaeger, R. Ager, F. M. LaFerla, *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2016**, *64*, 272-287.

1. Obtener distintas familias de compuestos de coordinación, utilizando ligandos terapéuticos para desarrollar materiales con diferente dimensionalidad y que presenten actividad antiparasitaria. Para ello seleccionamos los fármacos antiinflamatorios diclofenaco y bumetanida debido a su similitud estructural y la relación existente entre la actividad antiinflamatoria y antiparasitaria.
2. Sintetizar compuestos de coordinación basados en la gliclazida y la carbenoxolona, que son agentes terapéuticos, con actividad frente al Alzheimer. El interés de sintetizar estos materiales es que hay muy pocos compuestos reportados en bibliografía.
3. Sintetizar materiales basados en el anión decavanadato. Este anión ha sido muy empleado en estudios de diabetes y ofrece la posibilidad de generar compuestos multifuncionales al combinarlo con ligandos orgánicos e iones lantánidos.
4. Sintetizar compuestos de coordinación basados en ligandos nitrogenados que presenten átomos de oxígeno dadores tales como grupos hidroxilo y carboxilato. En este caso se eligieron el ácido 5-nitropicolínico y la 4-hidroxipirimidina-5-carbonitrilo, debido a que prácticamente no había compuestos de coordinación sintetizados con ellos y, sin embargo, las propiedades biológicas que exhiben algunos ligandos similares son más que prometedoras.

1

CAPÍTULO

PROPIEDADES ANTILEISHMANICIDAS DE UNA NUEVA FAMILIA DE POLÍMEROS DE COORDINACIÓN MONODIMENSIONALES BASADOS EN EL FÁRMACO DICLOFENACO

“ *Nada en la vida es para ser temido, es solo para ser
comprendido. Ahora es el momento de entender más, de modo que
podamos temer menos – M. Curie* ”

01 **CAPÍTULO**

1. INTRODUCCIÓN

2. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS

3. CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPUESTOS

3.1. Espectroscopía de infrarrojos

3.2. Difracción de Rayos-X en monocristal

3.3. Difracción de Rayos-X en polvo

4. ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE LOS COMPUESTOS

5. PROPIEDADES MAGNÉTICAS DE LOS COMPUESTOS

6. ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA *IN VITRO* Y CITOTOXICIDAD

1. INTRODUCCIÓN

El diclofenaco (Figura 1.1), introducido en 1973, es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) derivado del ácido fenilacético que presenta propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. En cuanto a sus efectos secundarios, el diclofenaco, similar a otros AINEs, está asociado con problemas gastrointestinales, cardiovasculares y renales, dependiendo de la dosis administrada. Hoy en día son muchos los derivados del diclofenaco que se han sintetizado con el objetivo de mejorar su efectividad y disminuir los efectos secundarios, sobre todo en el tratamiento de pacientes con dolor crónico.¹⁰⁰

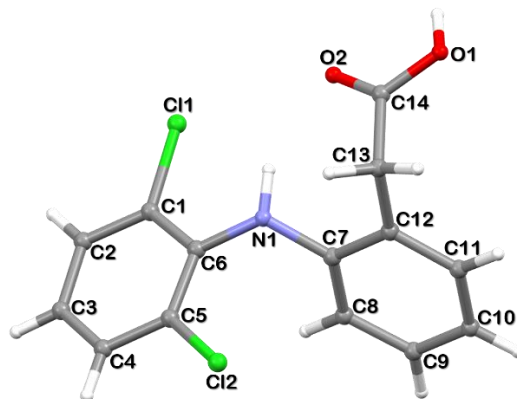


FIGURA 1.1. Estructura del diclofenaco ácido. Código de colores: Cl, C, N, O, H.

Este fármaco es usado comúnmente para reducir el dolor y la inflamación de origen reumática y no reumática. Su modo de acción se centra en la inhibición de la enzima ciclooxigenasa-2, COX-2, presente tras una respuesta inflamatoria. Muchos estudios demuestran que algunos tipos de cáncer llevan asociados procesos de inflamación en la carcinogénesis, es decir, cáncer como el colorrectal, gástrico o bronquial muestran un

¹⁰⁰ R. Altman, B. Bosch, K. Brune, P. Patrignani, C. Young, *Drugs* **2015**, *75*, 859-877.

aumento en los niveles de expresión de la enzima COX-2. Por ello, se han analizado las respuestas de algunos AINEs, como el diclofenaco, ante estos tipos de cáncer, obteniendo resultados positivos.¹⁰¹

Por otro lado, también se han publicado estudios que demuestran una relación entre la actividad antitumoral y antiparasitaria de un compuesto. Un ejemplo de ello es el fármaco comercial miltefosina, sintetizado por primera vez en los años 80. Originariamente, este compuesto orgánico fue obtenido para su uso como fármaco anticancerígeno, ya que su estructura, derivada de un alquilfosfolípido, le permite insertarse selectivamente en la membrana plasmática de la célula cancerígena induciendo varios efectos biológicos que finalmente llevan a la muerte celular.¹⁰² Posteriormente, debido a la necesidad de encontrar un tratamiento oral y efectivo contra la leishmaniasis visceral, se estudió la actividad antiparasitaria de la miltefosina, demostrando una actividad oral superior a la que mostraba el Pentostam® intravenoso, un fármaco muy usado para el tratamiento de la leishmaniasis. Esto hizo que la miltefosina se convirtiera en 2002 en el primer fármaco oral contra la leishmaniasis visceral.¹⁰³ Esta estrategia se basa en el conocimiento de que células altamente proliferativas, tales como parásitos kinetoplástidos y células tumorales, muestran similitudes metabólicas que conducen, en muchos casos, a la correlación entre la actividad antitumoral y antiparasitaria. Por ello, el uso de compuestos de coordinación que muestran propiedades antitumorales o la síntesis de nuevos compuestos con ligandos que muestren estas propiedades son una buena estrategia para desarrollar nuevos agentes contra parásitos como *Leishmania*.⁸¹

¹⁰¹ (a) J.-P. Collet, C. Sharpe, E. Belzile, J.-F. Boivin, J. Hanley, L. Abenhaim, *Br. J. Cancer* **1999**, *81*(1), 62-68. (b) F. Balkwill, A. Mantovani, *Lancet* **2001**, *357*, 539-545. (c) M. Tsujii, S. Kawano, R. N. Dubois, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 3336-3340. (d) J. A. Mitchell, T. D. Warner, *Br. J. Pharmacol.* **1999**, *128*, 1121-1132.

¹⁰² K. Petit, M. Suwalsky, J. R. Colina, L. F. Aguilar, M. Jemiola-Rzeminska, K. Strzalka, *Biochim. Biophys. Acta, Biomembr.* **2019**, *1861*, 17-25.

¹⁰³ T. P. C. Dorlo, M. Balasegaram, J. H. Beijnen, P. J. de Vries, *J. Antimicrob. Chemother.* **2012**, *67*, 2576-2597.

Estudios anteriores muestran para el diclofenaco de sodio una IC_{50} para las formas promastigote de *Leishmania* $> 100 \mu\text{M}$ y para las formas amastigote $> 25 \mu\text{M}$.¹⁰⁴ Hasta la fecha se han reportado varios compuestos de coordinación basados en diclofenaco. Entre ellos, algunos compuestos de Ru^{II} , Cu^{II} y Ni^{II} también se han estudiado frente a varias cepas de *Leishmania*, mostrando todos ellos actividad antiparasitaria.¹⁰⁵

Por todo ello, se decidió sintetizar nuevos compuestos de coordinación basados en el fármaco diclofenaco y metales de transición, dando como resultado tres polímeros de coordinación monodimensionales con fórmula general $[\text{M}(\text{dicl})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{EtOH}$ ($\text{M}^{\text{II}} = \text{Mn}^{\text{II}}$ **(1)**, Co^{II} **(2)**, Ni^{II} **(3)**; $\text{dicl} = \text{diclofenaco}$). Los estudios de magnetismo muestran interacciones ferromagnéticas entre los iones metálicos, mientras que los estudios de actividad antiparasitaria frente a tres cepas de *Leishmania* revelan una alta eficacia, en algunos casos superior al fármaco de referencia Glucantime.¹⁰⁶

2. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 1-3

Los compuestos **1-3** fueron obtenidos mediante síntesis convencional siguiendo el mismo procedimiento para todos ellos. En primer lugar, en un vial de cristal se disolvió 0.031 mmol (10 mg) de la sal diclofenaco de sodio en 0.5 ml de EtOH y después se añadieron 0.5 ml de agua destilada. Esta disolución se añadió sobre 0.016 mmol de la

¹⁰⁴ V. V. Andrade-Neto, E. F. Cunha-Júnior, M. M. Canto-Cavalheiro, G. C. Atella, T. A. Fernandes, P. R. R. Costa, E. C. Torres-Santos, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2016**, *60(11)*, 6844-6852.

¹⁰⁵ (a) V. M. Miranda, M. S. Costa, S. Guilardi, A. E. H. Machado, J. A. Ellena, K. A. G. Tudini, G. V. Poelhsitz, *Biometals* **2018**, *31*, 1003-1017. (b) Fazal-Ur-Rehman, M. F. Khan, I. U. K. Marwat, G. M. Khan, H. Khan, *J. Chem. Soc. Pak.* **2010**, *32(4)*, 462-466.

¹⁰⁶ A. García-García, J. M. Méndez-Arriaga, R. Martín-Escolano, J. Cepeda, S. Gómez-Ruiz, A. Salinas-Castillo, J. M. Seco, M. Sánchez-Moreno, D. Choquesillo-Lazarte, A. B. Ruiz-Muelle, I. Fernández, C. Marín, A. Rodríguez-Diéguez, *Polyhedron* **2020**, *184*, 114570.

correspondiente sal metálica ($\text{Mn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) disuelta previamente en 0.5 ml de EtOH y 0.5 ml de agua destilada. La disolución resultante se dejó a temperatura ambiente durante 24 horas, tiempo después del cual se obtuvieron cristales con calidad suficiente para su análisis en difracción de Rayos-X en monocristal de los compuestos **1** y **2** y un producto microcristalino del compuesto **3** que se caracterizó por difracción de Rayos-X en polvo (Figura 1.2).

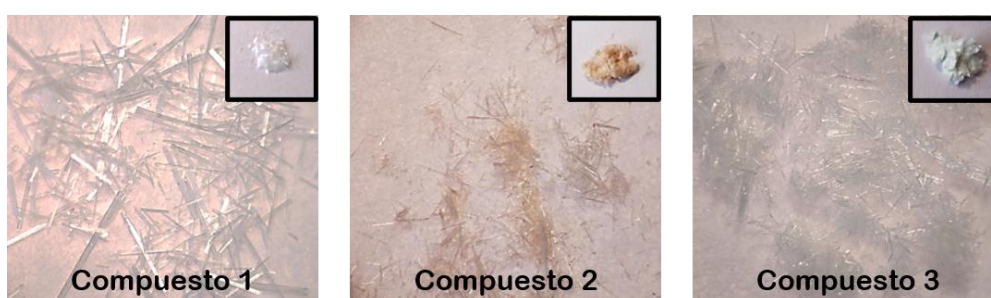


FIGURA 1.2. Cristales en forma de aguja de los compuestos **1-2** y material microcristalino del compuesto **3** vistos con un estereomicroscopio Motic SMZ-168. En el interior de cada imagen se observa una muestra del material a simple vista.

TABLA 1.1. Rendimiento de la reacción y análisis elemental de los compuestos **1-3**.

	Fórmula	Rend(%) ^(a)	% Calculado / Experimental		
			C	H	N
Comp. 1	$\text{MnC}_{32}\text{H}_{40}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_9$	55	48.44/48.42	5.08/4.98	3.53/3.71
Comp. 2	$\text{CoC}_{32}\text{H}_{40}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_9$	37	48.20/48.16	5.06/4.99	3.51/3.64
Comp. 3	$\text{NiC}_{32}\text{H}_{40}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_9$	66	48.21/48.19	5.06/4.97	3.51/3.68

^(a)Rendimiento basado en el metal.

3. CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPUESTOS 1-3

En la literatura se han reportado varios compuestos de coordinación conteniendo la molécula orgánica diclofenaco junto con metales de transición y lantánidos. Gracias al grupo carboxilato que posee esta molécula, el ligando puede coordinarse a un catión metálico presentando una gran variedad de modos de coordinación, y dando lugar a diferentes estructuras.¹⁰⁷ En este trabajo se han obtenido tres compuestos de coordinación en los que el diclofenaco presenta una coordinación monodentada a través de uno de los oxígenos del grupo carboxilato.

3.1. Espectroscopía de infrarrojos

Se realizaron los espectros de infrarrojos para los compuestos **1-3** y la sal diclofenaco de sodio, dando como resultado los espectros mostrados en la Figura 1.3.

¹⁰⁷ (a) S. H. Alisir, N. Dege, R. Tapramaz, *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2019**, *75*, 388-397. (b) D. Kovala-Demertzi, D. Mentzafos, A. Terzis, *Polyhedron* **1993**, *12(11)*, 1361-1370. (c) A. Altay, S. Caglar, B. Caglar, O. Sahin, *Polyhedron* **2018**, *151*, 160-170.

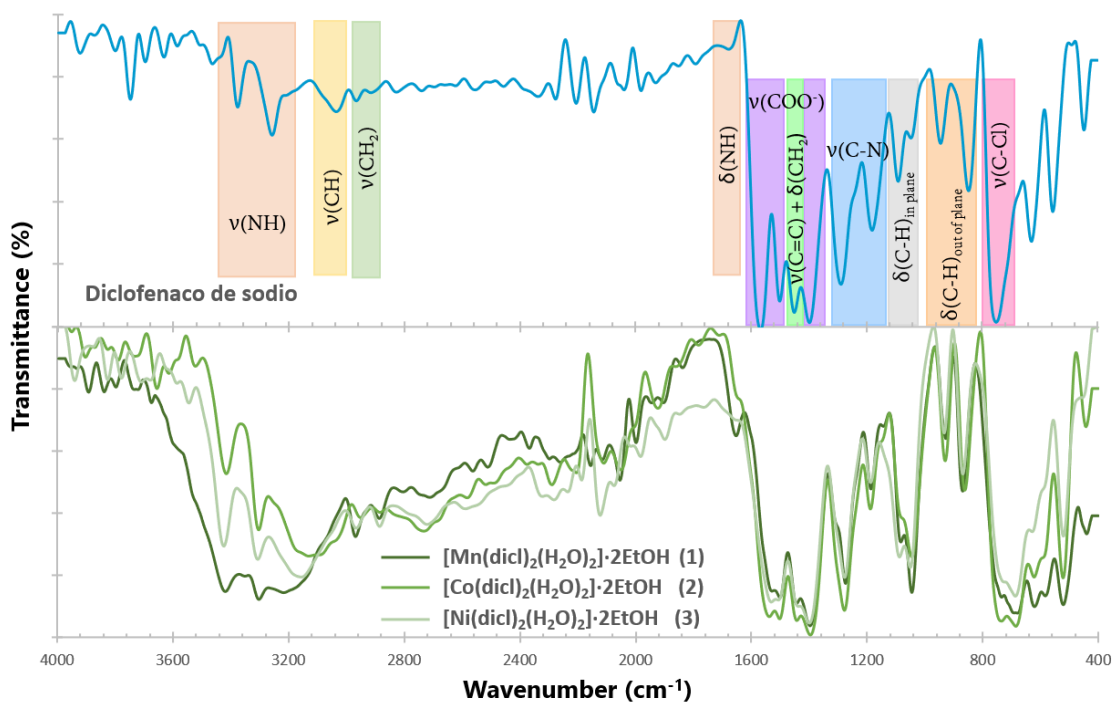


FIGURA 1.3. Espectros de IR para el diclofenaco de sodio y los compuestos **1-3** en el rango 4000-400 cm^{-1} a temperatura ambiente.

En la molécula de ligando, el hidrógeno carboxílico es más ácido que el hidrógeno amino, ocurriendo la desprotonación en el grupo carboxílico. Esto se confirma al observar en los espectros las bandas características para un grupo amino secundario (NH) y para un grupo carboxilato coordinado (COO^-). En primer lugar, en el rango de señales a altas frecuencias aparecen las bandas debidas a la vibración del enlace N-H; la banda a 3375 cm^{-1} que aparece en el espectro del ligando se debe a la vibración de tensión del grupo NH, mientras que el pico a 3257 cm^{-1} corresponde al modo de vibración $\nu(\text{NH}\cdots\text{O})$ debido a la existencia de este enlace de hidrógeno intramolecular.¹⁰⁸ La ausencia de grandes desplazamientos en las bandas $\nu(\text{NH})$ y $\delta(\text{NH})$ entre el espectro del ligando y los espectros de los compuestos sintetizados indica que no existe interacción entre el grupo NH y los iones metálicos, lo que se confirmó posteriormente por difracción de Rayos-X. Además, en la región que se atribuye a las vibraciones de las moléculas de agua, $\nu(\text{OH})_{\text{water}}$, solo

¹⁰⁸ P. Moser, A. Sallmann, I. Wiesenber, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2358-2368.

aparecen bandas anchas en los espectros de los compuestos, confirmando la presencia de agua coordinada en los compuestos **1-3**, no presente en el ligando.

La espectroscopía de IR puede ayudar a asignar el modo de coordinación en compuestos que contienen grupos carboxilato directamente coordinados a metales. Dicha asignación se basa en la posición de las bandas simétricas y antisimétricas del grupo carboxilato y en la separación entre ellas, $\Delta\nu = [\nu_{\text{asym}}(\text{COO}^-) - \nu_{\text{sym}}(\text{COO}^-)]$. De forma general, para compuestos de coordinación con metales divalentes se sigue el siguiente criterio:¹⁰⁹

$$\Delta\nu(\text{COO}^-)_{\text{monodentado}} > \Delta\nu(\text{COO}^-)_{\text{iónico}} > \Delta\nu(\text{COO}^-)_{\text{puente}} > \Delta\nu(\text{COO}^-)_{\text{quelato}}$$

En el caso del espectro del diclofenaco de sodio, $\Delta\nu = 1458 - 1394 = 64 \text{ cm}^{-1}$; para el compuesto **1**, $\Delta\nu = 104 \text{ cm}^{-1}$; para el compuesto **2**, $\Delta\nu = 106 \text{ cm}^{-1}$; y para el compuesto **3**, $\Delta\nu = 108 \text{ cm}^{-1}$. En todos los casos, la diferencia $\Delta\nu$ para los compuestos de coordinación es mayor que la que presenta el espectro del ligando, por lo que se confirma el modo de coordinación monodentado del grupo carboxilato al metal.¹¹⁰

Las bandas asociadas a las vibraciones de tensión de los enlaces C-H del anillo aromático del ligando aparecen en el rango $3065\text{-}3034 \text{ cm}^{-1}$, mientras que los picos a $2964\text{-}2908 \text{ cm}^{-1}$ pertenecen a las vibraciones asimétricas y simétricas del grupo CH_2 alifático.

En el rango de frecuencias más bajas, los modos de deformación del grupo NH y los modos de tensión del anillo son responsables de la señal a 1670 cm^{-1} . Además, los modos de tensión del anillo y los modos de deformación del grupo metileno cuando dicho grupo está adyacente a un grupo carbonilo contribuyen a la señal a 1446 cm^{-1} . Las bandas de intensidad media a $1284\text{-}1180 \text{ cm}^{-1}$ se pueden asignar a las vibraciones de tensión asimétricas y simétricas de los enlaces C-N-C del diclofenaco de sodio. Aquellas bandas

¹⁰⁹ H. A. Ali, B. Jabali, *Polyhedron* **2016**, *107*, 97-106.

¹¹⁰ D. Kovala-Demertzi, D. Mentzafos, A. Terzis, *Polyhedron* **1993**, *12(11)*, 1361-1370.

atribuidas a la vibración por deformación de los enlaces C-H dentro del plano aparecen a 1087-1043 cm^{-1} , mientras que por las deformaciones fuera del plano aparecen picos a 943-846 cm^{-1} . Por último, la banda a 750 cm^{-1} corresponde al enlace C-Cl del ligando. Todos estos valores no varían significativamente en los espectros de los compuestos, ya que no hay ningún cambio estructural en estos grupos funcionales del ligando al coordinarse con el metal. Normalmente, las bandas por debajo de 400 cm^{-1} (fuera de nuestro rango espectral) en los compuestos de coordinación se atribuyen a vibraciones de tensión metal-oxígeno y metal-nitrógeno.¹¹¹ En la Tabla 1.2 se pueden comparar las principales bandas de los espectros de IR de los compuestos **1-3** y del ligando diclofenaco de sodio.

TABLA 1.2. Bandas IR (cm^{-1}) en el rango 4000-400 cm^{-1} del diclofenaco de sodio y los compuestos **1-3**.

	Diclofenaco	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3
v(NH)	3375	3418	3412	3425
v(NH...O)	3257	3300	3302	3302
v(OH)_{water}		3213	3122	3153
v(CH)_{aromatic}	3065	3072	3030	3049
	3034			
v_{asym}(CH₂)_{aliphatic}	2964	2968	2943	2966
v_{sym}(CH₂)_{aliphatic}	2908	2887	2881	2881
δ(NH)_{ring stretch}	1670	1653	1647	1656
v(C=O)	1566	1520	1506	1527
v_{asym}(COO⁻)	1458	1500	1500	1504
v(C=C) + δ(CH₂)	1446	1421	1415	1431
v_{sym}(COO⁻)	1394	1396	1394	1396
v(C-N)	1284	1275	1278	1278
	1180	1188	1188	1190
δ(CH)_{in plane}	1087	1064	1080	1060
	1043	1045	1045	1051
	943	927	929	933

¹¹¹ (a) S. Caglar, I. E. Aydemir, M. Cankaya, M. Kuzucu, E. Temel, O. Buyukgungor, *J. Coord. Chem.* **2014**, 67(6), 969-985. (b) R. Bouchal, I. Miletto, U. D. Thach, B. Prelot, G. Berlier, P. Hesemann, *New J. Chem.* **2016**, 40, 7620-7626.

$\delta(\text{CH})_{\text{out of plane}}$	846	869	862	869
$\nu(\text{C-Cl})$	750	721	698	723
		677	684	682

3.3. Difracción de Rayos-X en monocristal de los compuestos 1-2

Se midieron los cristales obtenidos de los compuestos **1-2** por difracción de Rayos-X en monocristal. Ambos compuestos son isoestructurales, por lo que solo se describirá en detalle la estructura cristalina del compuesto **1**. En la Tabla 1.3 se recogen los datos cristalográficos de los compuestos cristalinos **1** y **2** (los términos GoF, R_1 y wR_2 , que aparecen en las tablas de los datos cristalográficos de todos los compuestos de esta Tesis Doctoral, se definen en el Anexo).

TABLA 1.3. Datos cristalográficos correspondientes a los compuestos **1** y **2**.

	Compuesto 1	Compuesto 2
Fórmula	C ₃₂ H ₄₀ Cl ₄ N ₂ O ₉ Mn	C ₃₂ H ₄₀ Cl ₄ N ₂ O ₉ Co
M_r (g mol⁻¹)	793.40	797.39
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	<i>C2/c</i>	<i>C2/c</i>
a (Å)	22.363(3)	22.182(11)
b (Å)	20.444(3)	20.158(9)
c (Å)	8.3011(12)	8.143(4)
α (°)	90	90
β (°)	99.808(5)	100.484(10)
γ (°)	90	90
V (Å³)	3739.7(9)	3580(3)
Z	4	4
ρ (g cm⁻³)	1.409	1.479
μ (Mo/CuK_α) (mm⁻¹)	0.691	0.832
T (K)	293(2)	293(2)
GoF on F²	1.025	0.945
R₁ [I > 2σ(I)]	0.0392	0.0815
R₁ [all data]	0.0595	0.1989

wR₂ [I > 2σ(I)]	0.0875	0.1568
wR₂ [all data]	0.0952	0.2066
CCDC	1884201	1884200

De aquí en adelante, los números entre paréntesis corresponden a los valores de desviación estándar, donde, por ejemplo, (3) = 0.003.

El compuesto $[\text{Mn}(\text{dicl})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{EtOH}$ (**1**) se define como un polímero de coordinación monodimensional, cuyas cadenas se propagan a lo largo del eje *c* cristalográfico y se unen entre sí por fuertes interacciones de *stacking*. Dicha estructura cristaliza en el grupo espacial monoclinico *C2/c*.

La unidad asimétrica contiene la mitad de un ion Mn^{2+} , una molécula de agua de coordinación, una molécula de ligando diclofenaco coordinada, una molécula de agua que hace de puente entre los iones Mn^{2+} y dos moléculas de etanol de cristalización. En conjunto, cada átomo de Mn^{II} presenta una geometría octaédrica MnO_6 distorsionada formada por dos átomos O2W pertenecientes a moléculas de agua de coordinación, dos átomos O1W de las moléculas de agua puente y dos átomos O1 de los grupos carboxilato de dos moléculas diferentes de diclofenaco (Figura 1.4). Las distancias de enlace Mn-O están en el rango 2.148(3)-2.264(17) Å, donde la mayor distancia corresponde al enlace Mn-O1W, mientras que los ángulos *cis* Mn-O están en el rango 85.29(11)-94.71(11)° (Tabla 1.4), valores normales para un átomo de Mn^{II} con geometría octaédrica MnO_6 .¹¹²

¹¹² (a) S. M. Humphrey, R. A. Mole, J. M. Rawson, P. T. Wood, *Dalton Trans.* **2004**, 11, 1670-1678. (b) Y. Kim, D.-Y. Jung, *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 1470-1475.

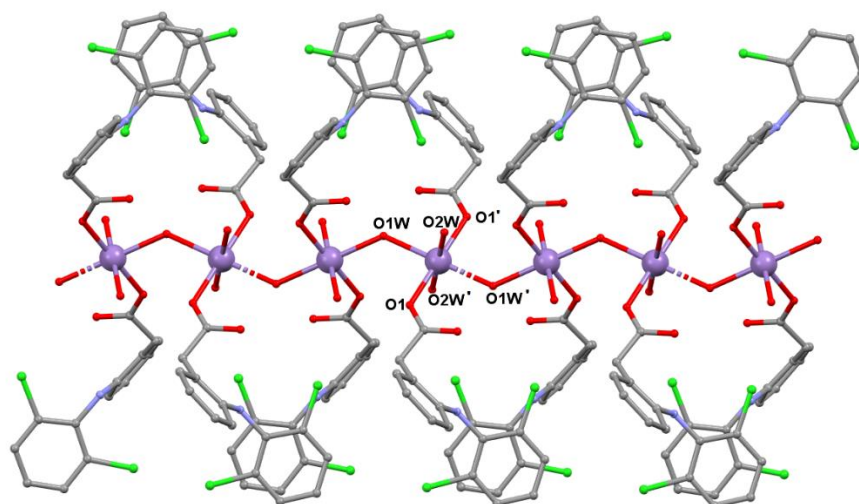


FIGURA 1.4. Detalle de la estructura del compuesto **1**: el ion Mn^{2+} presenta coordinación octaédrica formada por dos moléculas de ligando, dos moléculas de agua de coordinación y dos moléculas de agua que hacen de puente entre los centros metálicos, formando así una cadena que se propaga a lo largo del eje c cristalográfico. Los hidrógenos se han omitido para mayor claridad. Código de colores: Mn, Cl, C, N, O.

TABLA 1.4. Distancias de enlace y ángulos *cis* de la esfera de coordinación de los compuestos **1** y **2**.

	Enlace	Distancia (Å)	Átomos	Ángulo (°)
Compuesto 1	Mn1-O2W	2.148(3)	O2W-Mn1-O1W	85.29(11)
	Mn1-O1	2.171(4)	O2W-Mn1-O1W'	94.71(11)
	Mn1-O1W	2.264(17)	O2W-Mn1-O1	88.88(14)
			O2W-Mn1-O1'	91.13(14)
	O1W-Mn1-O1	88.54(12)	O1W-Mn1-O1'	91.46(12)
Compuesto 2	Co1-O2W	2.041(10)	O2W-Co1-O1W	86.41(4)
	Co1-O1	2.089(11)	O2W-Co1-O1W'	93.59(4)
	Co1-O1W	2.201(5)	O2W-Co1-O1	89.84(4)
			O2W-Co1-O1'	90.16(4)
	O1W-Co1-O1	86.08(4)	O1W-Co1-O1'	93.92(4)

Los aniones de diclofenaco presentan un modo de coordinación monodentado con los cationes Mn^{2+} . Además, los átomos metálicos interactúan entre ellos a través de

moléculas de agua que hacen de puente, imponiendo una distancia intramolecular Mn...Mn de 4.1505 Å y un ángulo Mn-O-Mn de 132.94°. La estabilidad dentro de las cadenas viene dada por una extensa red de puentes de hidrógeno donde se involucran moléculas de agua y los grupos carboxilato y amino de los ligandos (Tabla 1.5). Además, existen interacciones de *stacking* entre los anillos 2,6-diclofenilo, con una distancia entre centroides de 3.732 Å (Figura 1.5).

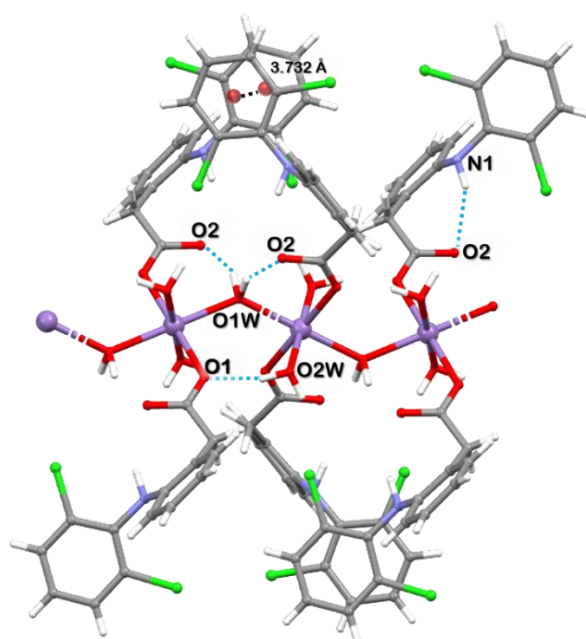


FIGURA 1.5. Parte de la estructura cristalina del compuesto **1** donde se muestran los puentes de hidrógeno intramoleculares (línea discontinua azul) y la distancia entre los anillos aromáticos 2,6-diclorofenilo del diclofenaco (línea discontinua negra). Código de colores: Mn, Cl, C, N, O, H.

TABLA 1.5. Distancias de enlaces de hidrógeno (Å) para los compuestos **1** y **2**.

	D-H...A ^(a)	Distancia (D-H)	Distancia (H...A)	Distancia (D-H...A)	Ángulo (°)
Compuesto 1	O1W-H1W1...O2	0.98	1.68	2.582(4)	150.8
	O2W-H1W2...O1	0.88	1.88	2.733(4)	161.4
	N1-H1N1...O2	0.86	2.16	2.954(6)	153.1

O1W-H1W1...O2	0.98	1.64	2.583(14)	158.7
O2W-H1W2...O1	0.91	1.81	2.719(14)	176.9
N1-H1N1...O2	0.88	2.33	2.930(17)	125.3

^(a)D, átomo donar; H, átomo de hidrógeno; A, átomo aceptor.

En la estructura cristalina también existen moléculas de cristalización de etanol que ayudan a la estabilización de la estructura a través de puentes de hidrógeno, pero debido al desorden estructural estas moléculas tuvieron que ser omitidas de la representación estructural mediante el procedimiento *Squeeze* implementado en PLATON¹¹³ (ver Anexo), aunque sí son tomadas en cuenta por la fórmula de Rayos-X. Además, las interacciones de *stacking* entre los ligandos diclofenaco de cadenas vecinas hacen que éstas se empaqueten entre sí, con una distancia entre los anillos aromáticos de 3.738 Å (Figura 1.6).

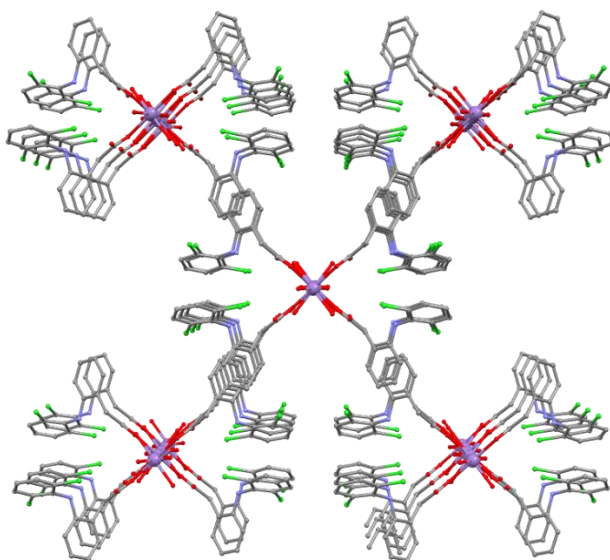


FIGURA 1.6. Perspectiva a lo largo del eje *c*. Las cadenas se empaquetan gracias a interacciones de *stacking* entre los anillos aromáticos de las moléculas de diclofenaco de cadenas vecinas. Los hidrógenos se han omitido para mayor claridad. Código de colores: Mn, Cl, C, N, O.

¹¹³ A. L. Spek, *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, *36*, 7-13.

3.2. Difracción de Rayos-X en polvo del compuesto **3**

El estudio de difracción de Rayos-X en polvo del compuesto **3** (Figura 1.7) junto con los espectros de infrarrojo, demuestran que los compuestos **1-3** son isoestructurales.

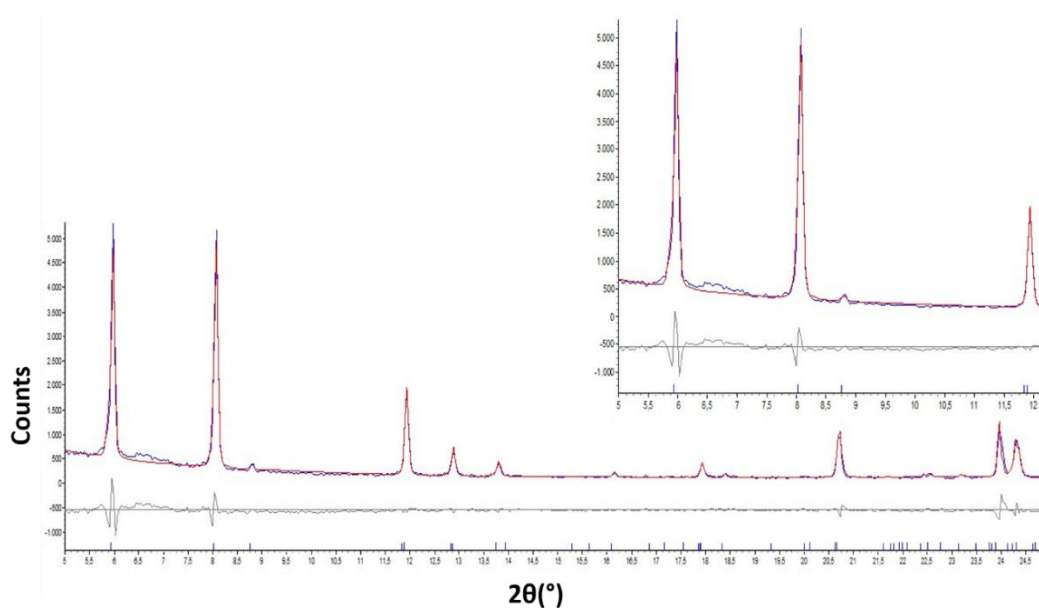


FIGURA 1.7. Refinamiento Le Bail para el compuesto **3**. La línea roja representa los datos calculados, mientras que la línea azul es el espectro experimental. Debajo, representado en una línea gris, se encuentra el patrón de difracción de diferencia entre ambos. Las barras verticales azules muestran la posición esperada de los picos. Para mayor claridad, se ha ampliado (3x) la zona de 5 a 12°.

Tras obtener el patrón de difracción del compuesto **3** mediante la técnica de difracción de Rayos-X en polvo, se llevó a cabo el refinamiento Le Bail implementado en el programa TOPAS.¹¹⁴ En la Figura 1.7 se muestra la superposición del patrón de difracción experimental del compuesto **3** (línea azul) con el patrón simulado a partir de los datos cristalográficos del compuesto **1** (línea roja). Ambos espectros coinciden con exactitud y

¹¹⁴ Diffrac plus TOPAS v. 3.0 (Manual), BRUKER AXS GmbH, Karlsruhe, 2006.

además la posición de los picos es la esperada. Por ello se puede concluir que el compuesto microcristalino **3** es isoestructural con los materiales **1** y **2**, y por lo tanto, su fórmula molecular es $[\text{Ni}(\text{dicl})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{EtOH}$.

4. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LOS COMPUESTOS 1-3

Antes de proceder con los ensayos antiparasitarios *in vitro*, se analizó la estabilidad de los compuestos **1-3** mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protones (^1H -RMN) después de mantenerlos en disolución con dimetilsulfóxido hexadeuterado ($\text{DMSO}-d_6$) durante varios días.

La característica de este estudio es que los sistemas ensayados son paramagnéticos, es decir, contienen iones metálicos con electrones desapareados. Desde el punto de vista de la espectroscopía de RMN la propiedad importante de estos sistemas es la existencia de una interacción hiperfina entre los electrones desapareados y el núcleo observado, lo cual origina varios efectos como el desplazamiento paramagnético, el desplazamiento por anisotropía o el ensanchamiento de las bandas. Estas interacciones pueden proporcionar importante información sobre el sistema, incluyendo los enlaces entre átomos e iones y su disposición espacial, la deslocalización de los electrones desapareados en los átomos y ligandos coordinados, la dinámica del sistema, etc.¹¹⁵

Se registraron los espectros de ^1H -RMN de los compuestos **1-3** a 23°C y 300 MHz, recogidos en la Figura 1.8.

¹¹⁵ A. J. Pell, G. Pintacuda, C. P. Grey, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2019**, *111*, 1-271.

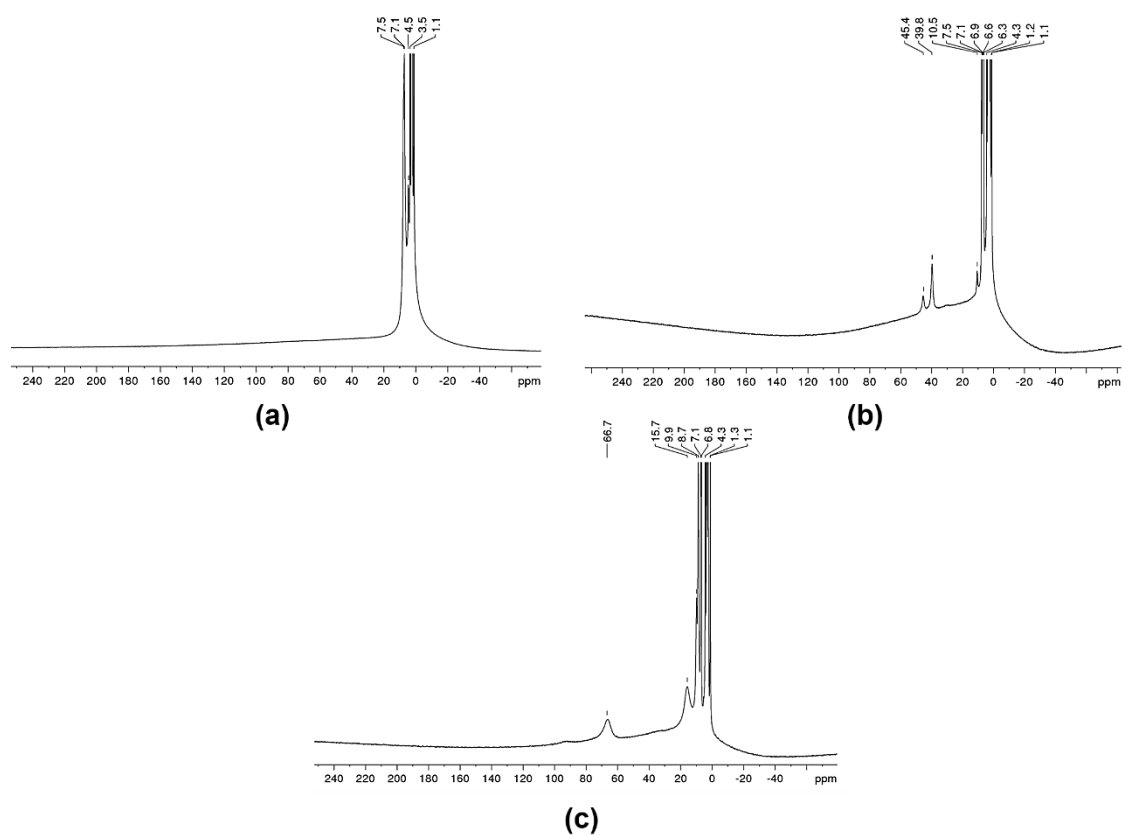


FIGURA 1.8. Espectros de ^1H -RMN monodimensionales en $\text{DMSO-}d_6$ a 23°C y 300 MHz para **(a)** compuesto $[\text{Mn}(\text{dicl})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot 2\text{EtOH}$ **(1)**, **(b)** compuesto $[\text{Co}(\text{dicl})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot 2\text{EtOH}$ **(2)** y **(c)** compuesto $[\text{Ni}(\text{dicl})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot 2\text{EtOH}$ **(3)**.

Los picos comprendidos en el rango 1-10 ppm son similares a los que muestra el espectro ^1H -RMN del diclofenaco de sodio. Los picos alrededor de 1 ppm se deben a la resonancia del etanol que se encuentra como disolvente cristalizado en la celdilla de los compuestos, por lo que es una señal que no aparece en el diclofenaco libre. Las siguientes señales, sobre 4.5 ppm, son asignadas a la resonancia del grupo metileno. En el espectro del compuesto **1** aparece, además, una señal a 3.5 ppm, que puede deberse a las moléculas de agua coordinadas. El rango de señales entre 6 y 7.5 ppm se asocian a la resonancia

producida por los diferentes protones de los anillos aromáticos. Por último, el pico sobre 10 ppm se debe a la resonancia del protón de la amina secundaria.¹¹⁶

Pero lo que destaca de este estudio es el gran desplazamiento de las señales de los protones *in-plane* comparado con los valores de referencia diamagnéticos. Por ejemplo, en el espectro del compuesto **2** de Co^{II} se observan dos señales a 45.4 ppm ($W_{1/2} = 372$ Hz; donde $W_{1/2}$ es la anchura del pico a la mitad de su altura) y 39.8 ppm ($W_{1/2} = 356$ Hz), mientras que para el compuesto **3** de Ni^{III} se detectan a 66.7 ppm ($W_{1/2} = 1512$ Hz) y 15.7 ppm ($W_{1/2} = 764$ Hz). Estas señales son una prueba inequívoca del que los compuestos de coordinación permanecen en disolución pasados unos días. En el caso del espectro del compuesto **1** se observan muy pocas señales ya que son inhibidas por el alto paramagnetismo que presenta el ion Mn²⁺.

5. PROPIEDADES MAGNÉTICAS DE LOS COMPUESTOS 1-3

Para medir las propiedades magnéticas de los compuestos **1-3** se hicieron medidas de la susceptibilidad magnética (χ_M), la cual indica el grado de magnetización de un material como respuesta a un campo magnético, por la temperatura, frente a un rango de temperatura de 2-300 K.

El valor experimental de χ_{MT} a temperatura ambiente para el compuesto **1** de Mn^{II} es $4.29 \text{ cm}^3 \text{ K mol}^{-1}$, muy próximo al valor de la constante de Curie que muestra un ion Mn²⁺ de alto espín aislado, $4.38 \text{ cm}^3 \text{ K mol}^{-1}$, con un factor $g=2.0$ (Figura 1.9).

¹¹⁶ (a) S. M. El-Megharbel, R. Z. Hamza, M. S. Refat, *Spectrochim. Acta, Part A* **2015**, *135*, 915-928. (b) Chemical Book, https://www.chemicalbook.com/SpectrumEN_15307-79-6_1hnmr.htm, accessed March 2021.

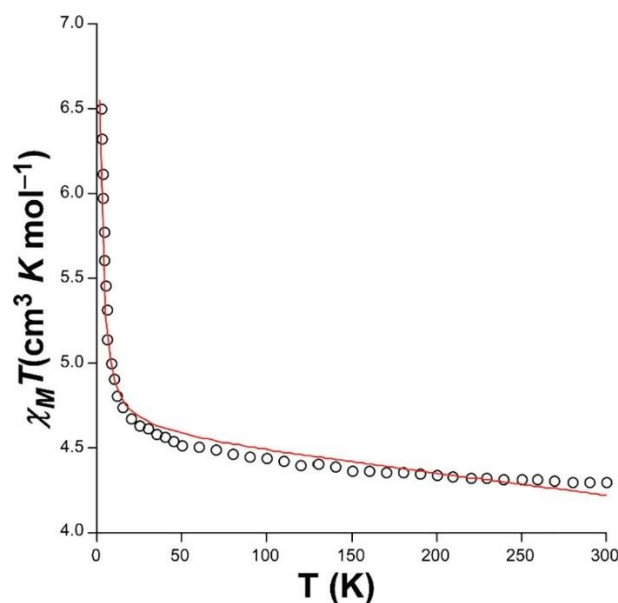


FIGURA 1.9. Gráfica $\chi_M T$ vs T para el compuesto **1**. La línea roja representa el ajuste a la Ecuación 1.

Como se puede ver en la Figura 1.9, el valor de $\chi_M T$ se mantiene prácticamente constante al descender hasta los 150 K y por debajo de esta temperatura se empieza a observar una suave subida. Por debajo de los 50 K, la curva aumenta drásticamente hasta alcanzar un máximo a 2 K de $6.49 \text{ cm}^3 \text{ K mol}^{-1}$. Este comportamiento corresponde a una interacción de acoplamiento ferromagnético débil entre los centros metálicos de Mn^{II} a bajas temperaturas, lo que concuerda con la distancia intramolecular $\text{Mn}\cdots\text{Mn}$ de 4.1 \AA .

El hamiltoniano utilizado para describir este sistema 1D magnético con espines uniformes ($S_i=5/2$) e interacciones de intercambio entre los espines (donde $J > 0$ corresponde a una interacción ferromagnética, $J < 0$ a una interacción antiferromagnética y $J = 0$ significa que no existe interacción) es $\hat{H} = -J \sum S_i S_{i+1}$.¹¹⁷ Basado en esto, el

¹¹⁷ M. Suzuki, B. Tsujiyama, S. Katsura, *J. Math. Phys.* **1967**, *8*, 124-130.

comportamiento magnético del compuesto **1**, siguiendo el modelo de Ising, puede describirse utilizando la siguiente expresión:¹¹⁸

$$\chi_M = [Ng^2\beta^2S(S+1)/3kT] \cdot [(1+u)/(1-u)] \quad \text{ECUACIÓN 1.1}$$

Donde u corresponde a la función de Langevin expresada como $u = \coth[JS(S+1)/kT] - kT/[JS(S+1)]$, N es el número total de espines, g es el factor- g de espín y $\beta = 1/kT$ (siendo k la constante de Boltzmann). El mejor ajuste (línea roja en la Figura 1.9) que reproduce fielmente la curva experimental excepto para las temperaturas por debajo de 6 K, da un valor de $J = 0.099 \text{ cm}^{-1}$ con un valor de g fijado a 2.00, corroborando así la existencia de acoplamiento ferromagnético débil. Estos resultados son similares a otros compuestos reportados basados en Mn^{II} con estructuras parecidas.¹¹⁹

Los compuestos **2** y **3** presentan un comportamiento magnético similar entre sí, diferente al que presenta el compuesto **1**. En primer lugar, la gráfica de $\chi_M T$ vs T del compuesto **2** de Co^{II} (Figura 1.11), muestra un valor de $\chi_M T$ a temperatura ambiente de $3.40 \text{ cm}^3 \text{ K mol}^{-1}$ por átomo de Co^{II} , muy superior al que presenta un ion aislado, $1.875 \text{ cm}^3 \text{ K mol}^{-1}$ para $S = 3/2$ y $g = 2.00$. Este hecho demuestra una importante contribución orbital debido a la degeneración orbital octaédrica del término fundamental $^4T_{1g}$ (Figura 1.10), como se observa comúnmente en compuestos de Co^{II} de alto espín.¹²⁰

¹¹⁸ (a) M. E. Fisher, *Am. J. Phys.* **1964**, *32*, 343-346. (b) J. H. Taylor, *arXiv* **2020**, 1-8, arXiv:2001.01693v2.

¹¹⁹ (a) K. Wang, Y.-Q. Wang, X.-M. Zhang, E.-Q. Gao, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 4533-4538. (b) Y.-Z. Tang, X.-S. Wang, T. Zhou, R.-G. Xiong, *Cryst. Growth Des.* **2006**, *6(1)*, 11-13.

¹²⁰ (a) J.-Y. Zhang, K. Wang, X.-B. Li, E.-Q. Gao, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 9306-9314. (b) A. Rodríguez-Diéguez, S. Pérez-Yáñez, L. Ruiz-Rubio, J. M. Seco, J. Cepeda, *CrystEngComm* **2017**, *19*, 2229-2242. (c) M. Rams, M. Böhme, V. Kataev, Y. Krupskaya, B. Büchner, W. Plass, T. Neumann, Z. Tomkowicz, C. Näther, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19*, 24534-24544.

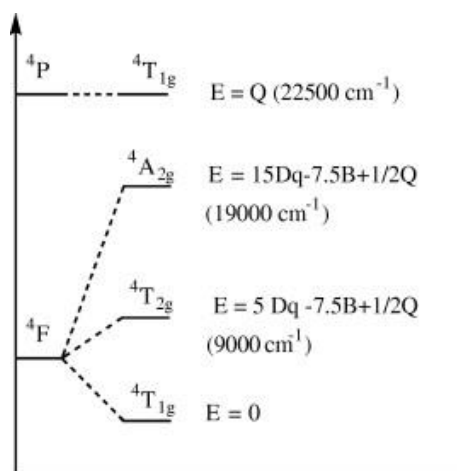


FIGURA 1.10. Degeneración octaédrica del campo de los ligandos de los términos $4F$ y $4P$ de un ion Co^{2+} con una configuración electrónica $3d^7$.¹⁰³

El ion aislado Co^{2+} tiene una configuración electrónica $3d^7$ y su estado de mínima energía es el término $4F$. El primer estado excitado es el $4P$, con una energía de separación de 15000 cm^{-1} , por lo que este estado se encuentra desdoblado a temperatura ambiente. Cuando el ion Co^{2+} se coordina y exhibe una geometría octaédrica de alto espín, el campo del ligando hace que se degeneren el término fundamental $4F$ en dos tripletes ($4T_{1g}$ y $4T_{2g}$) y un singlete ($4A_{2g}$), siendo el triplete $4T_{1g}$ el de menor energía, el cual se degenera por el acoplamiento espín-órbita. Esta degeneración a campo cero da lugar a una fuerte anisotropía magnética, lo que se traduce en una alta susceptibilidad magnética a temperatura ambiente y una brusca disminución a bajas temperaturas.¹²¹

¹²¹ F. Lloret, M. Julve, J. Cano, R. Ruiz-García, E. Pardo, *Inorg. Chim. Acta* **2008**, *361*, 3432-3445.

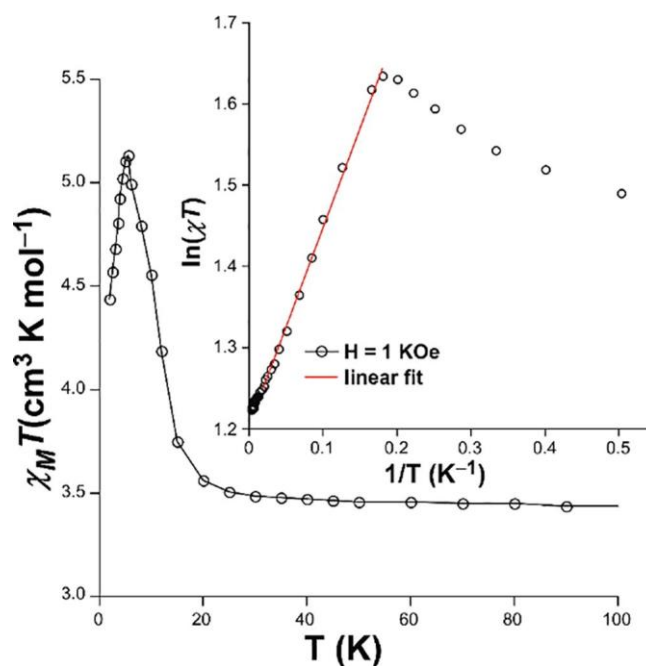


FIGURA 1.11. Gráfica $\chi_M T$ vs T para el compuesto **2**. Se han omitido las temperaturas superiores a 100 K para mostrar con mayor claridad el comportamiento a bajas temperaturas. En el interior se representa $\ln(\chi T)$ vs $1/T$ junto con el ajuste lineal (línea roja).

Como se puede observar en la gráfica, el valor de $\chi_M T$ permanece prácticamente constante al disminuir la temperatura hasta los 25 K, donde la curva aumenta drásticamente hasta alcanzar un máximo a $5.14 \text{ cm}^3 \text{ K mol}^{-1}$ a 5 K. Después, a temperaturas más bajas, la curva vuelve a disminuir. Este comportamiento proporciona evidencias de una interacción ferromagnética dentro de las cadenas, similar al comportamiento del compuesto **1**, ya que son isoestructurales. Sin embargo, el momento orbital no quencheado y, por consiguiente, el efecto del acoplamiento espín-órbita, resulta en una anisotropía magnética no nula, la cual presenta datos de susceptibilidad que se ajustan al modelo isotrópico clásico de espín usado para el compuesto **1**.

La caída de la curva observada a bajas temperaturas puede deberse a varios motivos: a) el efecto del campo magnético aplicado; b) la aparición de interacciones antiferromagnéticas débiles entre cadenas vecinas; y/o c) los efectos de tamaño finito que provocan que la longitud de correlación no pueda divergir por la existencia de defectos en

la estructura.¹²² Dado que las cadenas están aisladas unas de otras, ya que la mínima distancia entre iones Co^{2+} de diferentes cadenas es 15 Å, las dos últimas hipótesis pierden importancia frente al efecto del campo aplicado.

La longitud de correlación (ξ) nos ayuda a saber hasta "dónde" hay interacción entre espines, es decir, si un espín cambia de *spin-down* a *spin-up*, este cambio afecta las probabilidades de encontrar otros *spin-down* o *spin-up* a una distancia ξ . La longitud de correlación nos dice cuán lejos tienen efecto las fluctuaciones térmicas, es decir, no va a existir relación entre fluctuaciones de espines que se encuentren más alejados que la longitud de correlación. Por tanto, a temperaturas muy altas, ξ es pequeña ya que las fluctuaciones son tan fuertes que eliminan cualquier correlación; a muy bajas temperaturas, las fluctuaciones son tan pequeñas que igualmente se traduce en una ξ baja; pero, en una situación intermedia, cuando la temperatura está en la misma escala que las escalas de energía que vienen de los acoplamientos (temperatura crítica), ξ aumenta y se dice que diverge, porque no importa lo lejos que se encuentren los espines, que la energía térmica es suficiente para que haya correlación entre ellos.^{61b,123}

Como ξ en sistemas 1D diverge exponencialmente con la temperatura, se puede decir que ξ es proporcional a χT . Por lo tanto, si tenemos la ecuación $\chi T \approx C \exp(\Delta\xi/kT)$, donde C es la constante de Curie, $\Delta\xi$ es el coste de energía para crear una pared de dominio a lo largo de la cadena y k es la constante de Boltzmann, al representar gráficamente $\ln(\chi T)$ vs $1/T$, se espera una variación lineal cuya pendiente está directamente relacionada con $\Delta\xi$.^{61b,124} Al representar estos datos para el compuesto **2** (Figura 1.11 interior), se muestra

¹²² (a) L. Bogani, R. Sessoli, M. G. Pini, A. Rettori, M. A. Novak, P. Rosa, M. Massi, M. E. Fedi, L. Giuntini, A. Caneschi, D. Gatteschi, *Phys. Rev. B* **2005**, *72*(6), 064406-064416. (b) L. Bogani, A. Caneschi, M. Fedi, D. Gatteschi, M. Massi, M. A. Novak, M. G. Pini, A. Rettori, R. Sessoli, A. Vindigni, *Phys. Rev. Lett.* **2004**, *92*(20), 207204-207208.

¹²³ D. Hone, P. A. Montano, T. Tonegawa, *Phys. Rev. B* **1975**, *12*(11), 5141-5149.

¹²⁴ C. Coulon, H. Miyasaka, R. Clérac, *Single-Chain Magnets: Theoretical Approach and Experimental Systems*. In: R. Winpenny, *Single-Molecule Magnets and Related Phenomena. Structure and Bonding*, 122, Ed. Springer, Berlin, Heidelberg, **2006**.

una región lineal en el rango de 5-50 K, que al hacer el ajuste lineal da unos valores de $\Delta\xi = 2.4 \text{ K}$ y $C = 3.36 \text{ cm}^3 \text{ K mol}^{-1}$. Si asumimos que este sistema se comporta a bajas temperaturas como una cadena Ising con espín efectivo $S_{\text{eff}} = 1/2$, $\Delta\xi$ podría relacionarse con la constante de acoplamiento de intercambio mediante la ecuación $\Delta\xi = 2JS_{\text{eff}}^2$, mientras que el valor de g se puede calcular con la expresión $C = N g^2 \beta^2 S_{\text{eff}}^2 / 3k$.¹²⁵ A partir de estas ecuaciones se obtuvieron los valores $J/k = 4.8 \text{ K}$ ($J = 3.3 \text{ cm}^{-1}$) y $g = 10.37$, corroborando así el comportamiento ferromagnético débil del compuesto **2**.

De forma similar, la gráfica $\chi_M T$ vs T para el compuesto **3** de Ni^{II} se recoge en la Figura 1.12.

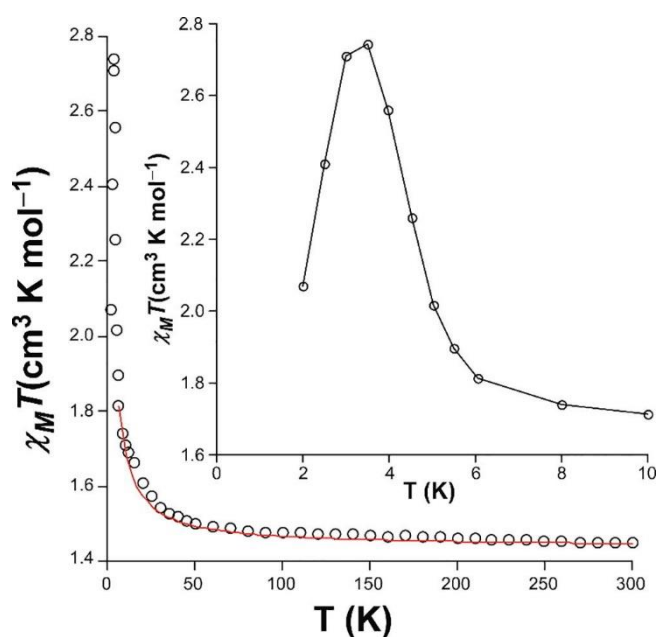


FIGURA 1.12. Dependencia de $\chi_M T$ con la temperatura para el compuesto **3** en el rango de 2-300 K. La línea roja representa el mejor ajuste a dicho comportamiento en el rango 10-300 K. La gráfica interior muestra en detalle el comportamiento magnético a baja temperatura.

¹²⁵ E. Ising, *Z. Phys.* **1925**, *31*, 253-258.

A temperatura ambiente $\chi_M T$ tiene un valor de $1.44 \text{ cm}^3 \text{ K mol}^{-1}$, un poco superior al que tiene un ion aislado de Ni^{2+} , $1.00 \text{ cm}^3 \text{ K mol}^{-1}$ para $S = 1$ y $g = 2.00$. Dicha diferencia no solo se atribuye al alto valor de g para iones Ni^{2+} octaédricos, sino que también se debe a las interacciones ferromagnéticas débiles entre los centros metálicos, al igual que ocurría con el compuesto de Co^{II} . Siguiendo la gráfica, al disminuir la temperatura, la curva aumenta uniformemente hasta alcanzar un máximo de $2.75 \text{ cm}^3 \text{ K mol}^{-1}$ a 3.6 K , y después disminuye hasta $2.0 \text{ cm}^3 \text{ K mol}^{-1}$ a 2 K . Esta bajada se debe al efecto del desdoblamiento a campo cero que se observa normalmente en compuestos basados en Ni^{II} .¹²⁶ Para analizar el comportamiento magnético del compuesto **3**, los datos de susceptibilidad se analizaron usando la siguiente expresión polinómica descrita por Gao y col., la cual tiene en cuenta el acoplamiento ferromagnético en cadenas basadas en Ni^{II} ($\hat{H} = -J \sum S_i S_{i+1}$).¹²⁷

$$\chi_M = (2N g^2 \beta^2 / 3kT) \cdot (AX^3 + BX^2 + CX + 1) / (DX^2 + EX + 1) \quad \text{ECUACIÓN 1.2}$$

Donde $X = J/kT$ y los coeficientes son $A = 0.14709$, $B = -0.788967$, $C = 0.866426$, $D = 0.096573$ y $E = -0.624929$. Esta ecuación reproduce perfectamente la curva experimental hasta los 10 K de temperatura, obteniendo unos valores de $J = 0.85 \text{ cm}^{-1}$ ($J/k = 1.21 \text{ K}$) y $g = 2.34$. A bajas temperaturas, para tener en cuenta el efecto del desdoblamiento a campo cero (ZFS), el ajuste se realizó siguiendo el modelo anisotrópico de cadena de Heisenberg propuesto por Neef,¹²⁸ en el cual se introduce el parámetro D como factor del ZFS monoiónico para Ni^{II} . Este ajuste da unos valores de $J = 0.60 \text{ cm}^{-1}$, $g = 2.30$ y $D = 0.37 \text{ cm}^{-1}$, donde el valor de D disminuye dentro del rango esperado teniendo en cuenta la disposición octaédrica NiO_6 .¹²⁹

¹²⁶ (a) G. A. Craig, M. Murrie, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2135-2147. (b) J. M. Frost, K. L. M. Harriman, M. Murugesu, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 2470-2491.

¹²⁷ Y. Ma, J.-Y. Zhang, A.-L. Cheng, Q. Sun, E.-Q. Gao, C.-M. Liu, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 6142-6151.

¹²⁸ H.-Z. Kou, S. Hishiya, O. Sato, *Inorg. Chim. Acta* **2008**, *361*, 2396-2406.

¹²⁹ R. Boča, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 757-815.

Por último, se analizaron las dinámicas de espín para los compuestos **1-3**. En primer lugar, se realizaron medidas de susceptibilidad magnética *ac* bajo un campo alterno de 3.5 Oe, sin obtener buenos resultados. Por ello, se llevaron a cabo medidas de susceptibilidad magnética *dc* aplicando un campo de 1000 Oe, observando nuevamente que no existen señales dependientes de la frecuencia por encima de 2 K (Figura 1.13). Este comportamiento puede ser atribuido a la aparición de un túnel cuántico de magnetización (QTM) debido a interacciones intramoleculares y/o hiperfinas fuertes, haciendo, de forma simplificada, que la partícula atraviese la barrera de energía entre diferentes estados por un "túnel cuántico" en lugar de superar dicha energía.¹³⁰

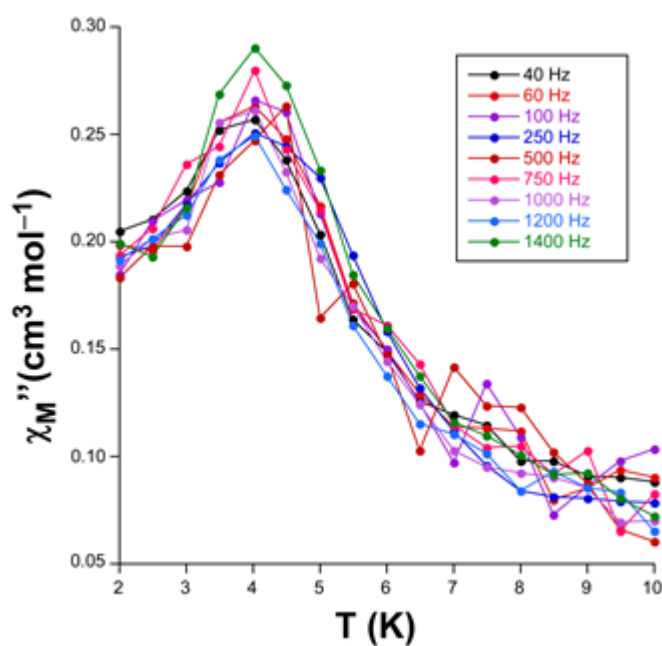


FIGURA 1.13. Señales de χ_M'' dependientes de la temperatura a diferentes frecuencias para el compuesto **3** bajo un campo aplicado de 1000 Oe.

¹³⁰ D. Gatteschi, R. Sessoli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42(3), 268-297.

6. ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA *IN VITRO* Y CITOTOXICIDAD

Se realizaron estudios de la actividad antiproliferativa de los compuestos **1-3** frente a las formas promastigote de distintas cepas de *Leishmania* spp.: *L. infantum*, *L. braziliensis* y *L. donovani*. Normalmente, los primeros estudios de la actividad biológica *in vitro* de nuevos compuestos contra *Leishmania* spp. se llevan a cabo con las formas promastigote, ya que se trabaja más fácilmente con estas formas extracelulares. Si los resultados fueran favorables, el siguiente paso es realizar los ensayos *in vitro* con las formas que se desarrollan en el hospedador, los amastigotes. Así se puede determinar los efectos en el hospedador y dar una mejor idea del potencial de los compuestos como fármacos antiparasitarios.⁸¹

Por otro lado, también se estudió la citotoxicidad de los compuestos **1-3** frente a macrófagos, las células hospedadoras en la leishmaniasis. Además, dichos resultados se compararon con el fármaco comercial Glucantime y el ligando diclofenaco libre.

El efecto leishmanicida de cada compuesto y el ligando libre frente a las formas promastigote de parásitos de *Leishmania* y la citotoxicidad frente a macrófagos J774.2 se expresa en valores de IC₅₀ (Tabla 1.6), esto es, la concentración requerida para producir una inhibición del 50% en el crecimiento de los parásitos. Además, se incluyen los valores del fármaco de referencia Glucantime.

TABLA 1.6. Actividad *in vitro* en valores de IC₅₀ (μM) de los compuestos **1-3**, el ligando diclofenaco libre y las sales metálicas frente a las formas promastigote de *Leishmania* y macrófagos J774.2 tras 72 h de incubación.

	IC ₅₀ (μM) ± SD			Toxicidad
	<i>L. infantum</i>	<i>L. braziliensis</i>	<i>L. donovani</i>	IC ₅₀ (μM) ± SD
				<i>Macrófagos J774.2</i>
Glucantime	18.0 ± 3.1	25.6 ± 1.7	26.6 ± 5.4	15.2 ± 1.0
Diclofenaco	-	80.4 ± 6.4	-	> 1000
Mn(NO₃)₂·4H₂O	-	-	-	-

CoCl ₂ ·6H ₂ O	-	-	-	-
Ni(NO ₃) ₂ ·3H ₂ O	-	-	-	-
Compuesto 1	17.0 ± 1.4	42.5 ± 3.2	35.5 ± 2.8	> 1000
Compuesto 2	56.5 ± 4.5	28.3 ± 2.3	42.5 ± 3.4	> 1000
Compuesto 3	49.5 ± 3.9	74.9 ± 5.9	9.0 ± 0.7	> 1000

Los valores de IC₅₀ del diclofenaco para *L. infantum* y *L. donovani* y de las sales metálicas se omiten por ser > 200 µM.

Los resultados de los ensayos antiproliferativos de las formas promastigote muestran que solo el compuesto **1** frente a *L. infantum* y el compuesto **3** para *L. donovani* presentan un mejor comportamiento que el fármaco de referencia Glucantime, considerándose estos compuestos muy efectivos. Por otro lado, de los resultados se puede observar también que todos los compuestos sintetizados mejoran la efectividad del diclofenaco libre y de las sales metálicas, las cuales no presentan actividad antiparasitaria por sí mismas. Los criterios para considerar la efectividad de un fármaco a partir de los valores de IC₅₀ son:

IC ₅₀ > 200 µM	No efectivo
IC ₅₀ = 200-100 µM	Ligeramente efectivo
IC ₅₀ = 100-20 µM	Efectivo
IC ₅₀ < 20 µM	Muy efectivo

Con estos valores de IC₅₀ para los parásitos y los macrófagos se puede calcular el índice de selectividad (SI), el cual nos da una idea de la eficacia real de los compuestos ensayados. Este parámetro se define como el cociente entre el valor de IC₅₀ de cada compuesto frente a los macrófagos y la IC₅₀ del mismo frente a los parásitos.⁸¹ Estos valores de SI, recogidos en la Tabla 1.7 y representados en la Figura 1.14, confirman el efecto sinérgico de la coordinación del metal en la eficacia antiparasitaria de los compuestos de coordinación de diclofenaco.

TABLA 1.7. Valores de índices de selectividad (SI) para los compuestos **1-3**, las sales metálicas, el ligando diclofenaco y el fármaco Glucantime. Los números entre paréntesis representan el número de veces que se supera el valor de SI del Glucantime.

	SI		
	<i>L. infantum</i>	<i>L. braziliensis</i>	<i>L. donovani</i>
Glucantime	0.8	0.6	0.6
Diclofenaco	-	12.4(20)	-
Mn(NO₃)₂·4H₂O	-	-	-
CoCl₂·6H₂O	-	-	-
Ni(NO₃)₂·3H₂O	-	-	-
Compuesto 1	58.8(74)	23.5(39)	28.2(47)
Compuesto 2	17.7(29)	35.3(59)	23.5(39)
Compuesto 3	20.2(25)	13.3(22)	111.1(185)

Como se puede observar, el Glucantime presenta una baja eficacia, ya que al presentar valores de SI < 1 se considera más selectivo contra las células que contra los parásitos. Por el contrario, un valor de SI > 1 se considera más selectivo frente a los parásitos.¹³¹ Además, se puede decir que unos valores de SI superiores a 20 se traducen en una buena actividad del compuesto contra protozoos de *Leishmania*.¹³²

¹³¹ T. S. Tiunan, T. Ueda-Nakamura, D. A. G. Cortez, B. P. D. Filho, J. A. Morgado-Díaz, W. de Souza, C. V. Nakamura, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49(1)*, 176-182.

¹³² S. Nwaka, A. Hudson, *Nat. Rev.* **2006**, *5*, 941-955.

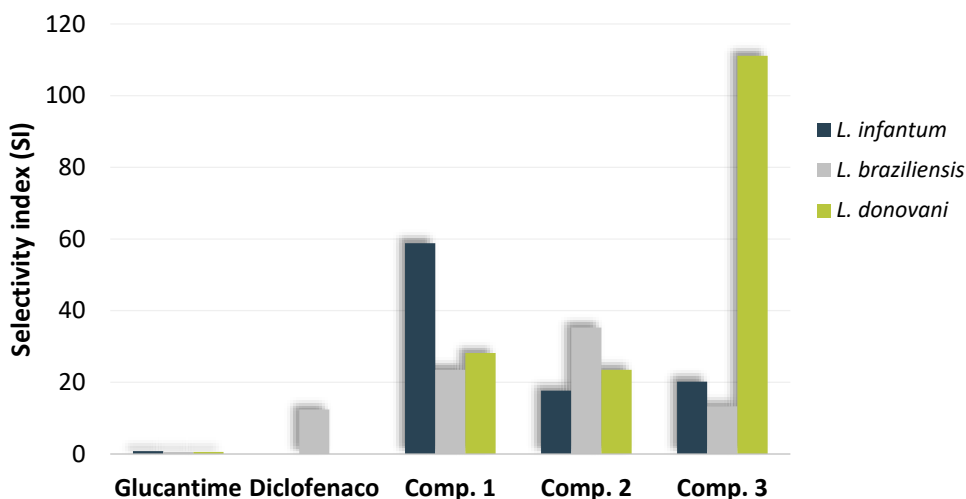


FIGURA 1.14. Comparativa de los valores de SI entre el Glucantime, el ligando diclofenaco libre y los compuestos **1-3**.

Para *L. infantum* y *L. donovani*, la ausencia de actividad leishmanicida que presenta el ligando diclofenaco se compensa con los buenos valores que muestran los tres compuestos de coordinación, mostrando una eficacia entre 30 y 50 veces mayor que el Glucantime. En especial, destaca el compuesto **1** contra *L. infantum*, 74 veces más efectivo que el Glucantime y el compuesto **3**, con un valor de SI 185 veces mayor para *L. donovani*. Además, la eficacia de los compuestos de coordinación es en todos casos mayor o igual que la que presenta el ligando libre, y siempre superior que el fármaco de referencia.

2

CAPÍTULO

ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA *IN VITRO* DE UN NUEVO COMPUESTO DE COORDINACIÓN DE Zn^{II} BASADO EN EL FÁRMACO BUMETANIDA

“ Recuerda mirar hacia las estrellas y no abajo hacia tus pies.
Trata de dar sentido a lo que ves y pregúntate qué es lo que hace que
el Universo exista. Ten curiosidad – Stephen W. Hawking ”

02 **CAPÍTULO**

1. INTRODUCCIÓN

2. SÍNTESIS DEL COMPUESTO

3. CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DEL COMPUESTO

3.1. Espectroscopía de infrarrojos

3.2. Difracción de Rayos-X en monocristal

4. PROPIEDADES LUMINISCENTES DEL COMPUESTO

5. ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA *IN VITRO* Y CITOTOXICIDAD

1. INTRODUCCIÓN

El segundo fármaco utilizado en esta Tesis Doctoral con el objetivo de sintetizar nuevos compuestos de coordinación con propiedades terapéuticas es la bumetanida.

La bumetanida, o 3-*n*-butylamino-4-phenoxy-5-sulfamoyl-benzoic acid (Figura 2.1), es un potente fármaco diurético, es decir, aumenta la orina excretada por los riñones para disminuir la presión arterial. Este fármaco se prescribe para el tratamiento de la retención de fluidos (edemas) asociados con una insuficiencia cardiaca congestiva y enfermedades hepáticas y renales, así como para tratar la hipertensión de leve a moderada. El sitio de acción de la bumetanida se localiza principalmente en la rama ascendente del asa de Henle, en los riñones. Este tipo de fármacos, derivados de sulfonamidas heterocíclicas, actúan inhibiendo las enzimas anhidrasa carbónicas (CA), encargadas de catalizar la conversión de CO₂ y agua a HCO₃⁻ y H⁺. La inhibición de este proceso conlleva la acumulación en sangre de H₂CO₃, reduciendo su pH e impidiendo con ello la reabsorción de iones bicarbonato, sodio y cloruro por parte del riñón. Esto en conjunto conduce al aumento de excreción de estos iones por la orina. Este efecto inhibitorio se atribuye a la presencia de un grupo sulfonamida no sustituido en la estructura del fármaco, el cual puede coordinarse al ion Zn²⁺ durante la actividad de inhibición de las enzimas CA, ya que los iones Zn²⁺ son esenciales para catalizar las reacciones en las que participan dichas enzimas.¹³³

¹³³ (a) A. Husain, D. Madhesia, M. Rashid, A. Ahmad, S. A. Khan, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, *31*(6), 1682-1689. (b) G. Bruni, M. Maietta, V. Berbenni, P. Mustarelli, C. Ferrara, M. Freccero, V. Grande, L. Maggi, C. Milanese, A. Girella, A. Marini, *J. Phys. Chem. B* **2014**, *118*, 9180-9190.

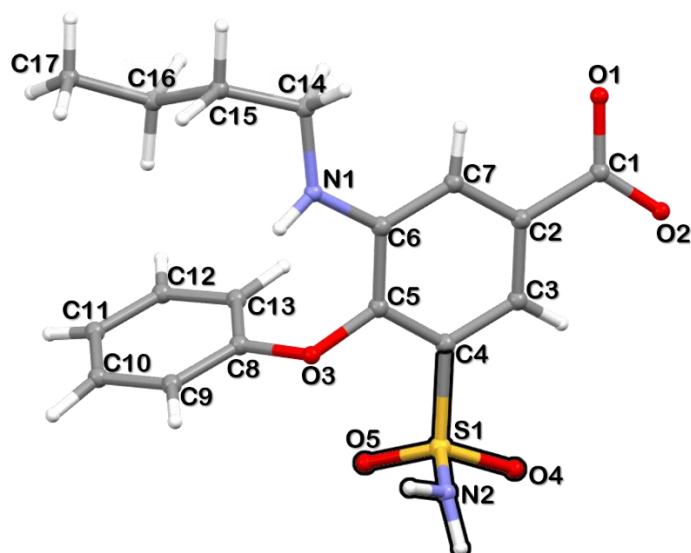


FIGURA 2.1. Estructura del fármaco bumetanida. El grupo sulfonamida está resaltado en negro.
Código de colores: S, C, N, O, H.

En la literatura existen muy pocos compuestos de coordinación basados en el fármaco bumetanida, por lo que se decidió sintetizar el compuesto de Zn^{II} por dos motivos principales:

- En primer lugar, se han identificado dianas en parásitos, en su mayoría enzimas, cuyos sitios activos tienen afinidad por ácidos de Lewis blandos, como los átomos metálicos Ag^I , Au^{III} o Zn^{II} , por lo que estas dianas son susceptibles de ser inhibidas por este tipo de metales. Un ejemplo de ello es la enzima tripanotión reductasa, esencial en el metabolismo de los parásitos de *Leishmania*.⁸¹
- Además, el ion Zn^{2+} presenta una configuración electrónica d^{10} de capa cerrada que, junto con la estructura aromática del ligando, puede dar lugar a compuestos con potenciales propiedades fotoluminiscentes.¹³⁴

¹³⁴ (a) A. Barbieri, G. Accorsi, N. Armaroli, *Chem. Commun.* **2008**, 19, 2185-2193. (b) J. D. Furman, R. P. Burwood, M. Tang, A. A. Mikhailovsky, A. K. Cheetham, *J. Mater. Chem.* **2011**, 21, 6595-6601.

Por ello, se sintetizó el compuesto de coordinación $[\text{Zn}(\text{bum})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**4**) (bum = bumetanida), el cual presenta una estructura monomérica estabilizada por puentes de hidrógeno. Se estudiaron sus propiedades fotoluminiscentes, mostrando que dicho compuesto presenta emisión centrada en el ligando, y su eficacia antiparasitaria frente a cepas de *Leishmania* spp., obteniendo una buena actividad.¹³⁵

2. SÍNTESIS DEL COMPUESTO 4

El compuesto **4** se obtuvo mediante síntesis hidrotermal, alcanzando altas temperaturas en un recipiente cerrado usando agua como disolvente. Para su síntesis se homogeneizaron en un vaso de teflón 0.028 mmol (0.010 gr) de bumetanida y 0.014 mmol (0.003 gr) de la sal metálica $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$. Posteriormente se añadieron 8 ml de H_2O destilada y el vaso de teflón cerrado se introdujo en un autoclave de digestión, el cual se mantuvo durante 12 horas a una temperatura de 130°C. Después de este tiempo se obtuvieron cristales del compuesto **4** (Figura 2.2) con calidad para su análisis por difracción de Rayos-X en monocristal.



¹³⁵ A. García-García, E. Echenique-Errandonea, J. Cepeda, D. Choquesillo-Lazarte, J. M. Seco, A. Salinas-Castillo, M. Sánchez-Moreno, J. M. Méndez-Arriaga, A. Rodríguez-Diéguez, *Inorg. Chim. Acta* **2020**, *509*, 119708.

FIGURA 2.2. Cristales incoloros en forma de agujas del compuesto **4** vistos con un estereomicroscopio Motic SMZ-168.

TABLA 2.1. Rendimiento de la reacción y análisis elemental del compuesto **4**.

	Fórmula	Rend(%) ^(a)	% Calculado / Experimental		
			C	H	N
Comp. 4	ZnC ₃₄ H ₄₆ N ₄ O ₁₄ S ₂	77	47.25/47.15	5.36/5.29	6.48/6.59

^(a)Rendimiento basado en el metal.

3. CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DEL COMPUESTO 4

A parte de las sales de Na⁺ y K⁺ de bumetanida,¹³⁶ solo se ha sintetizado un compuesto de coordinación basado en bumetanida y Co^{II}, publicado recientemente por nuestro grupo de investigación.¹³⁷ El compuesto de Co^{II} es isoestructural al compuesto **4**, donde la coordinación al metal se produce gracias al grupo carboxilato del ligando mediante el modo de coordinación bidentado $\kappa^2\text{O},\text{O}'$.

3.1. Espectroscopía de infrarrojos

Se realizaron los espectros de infrarrojos del compuesto **4** y el ligando bumetanida en estado sólido a temperatura ambiente (Figura 2.3).

¹³⁶ (a) M. Saviano, R. Fattorusso, A. Lombardi, L. Zaccaro, C. Pedone, *Acta Cryst.* **1995**, *C51*, 395-398. (b) W. Ong, E. Y. Cheung, K. A. Schultz, C. Smith, J. Bourassa, M. B. Hickey, *CrystEngComm* **2012**, *14*, 2428-2434.

¹³⁷ A. Navas, F. Jannus, B. Fernández, J. Cepeda, M. M. O'Donnell, L. Díaz-Ruiz, C. Sánchez-González, J. Llopis, J. M. Seco, E. Rufino-Palomares, J. A. Lupiáñez, S. Gómez-Ruiz, J. L. Quiles, M. Battino, D. Choquesillo-Lazarte, A. B. Ruiz-Muelle, I. Fernández, F. Reyes-Zurita, A. Rodríguez-Diéguez, *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21(9)*, 3146.

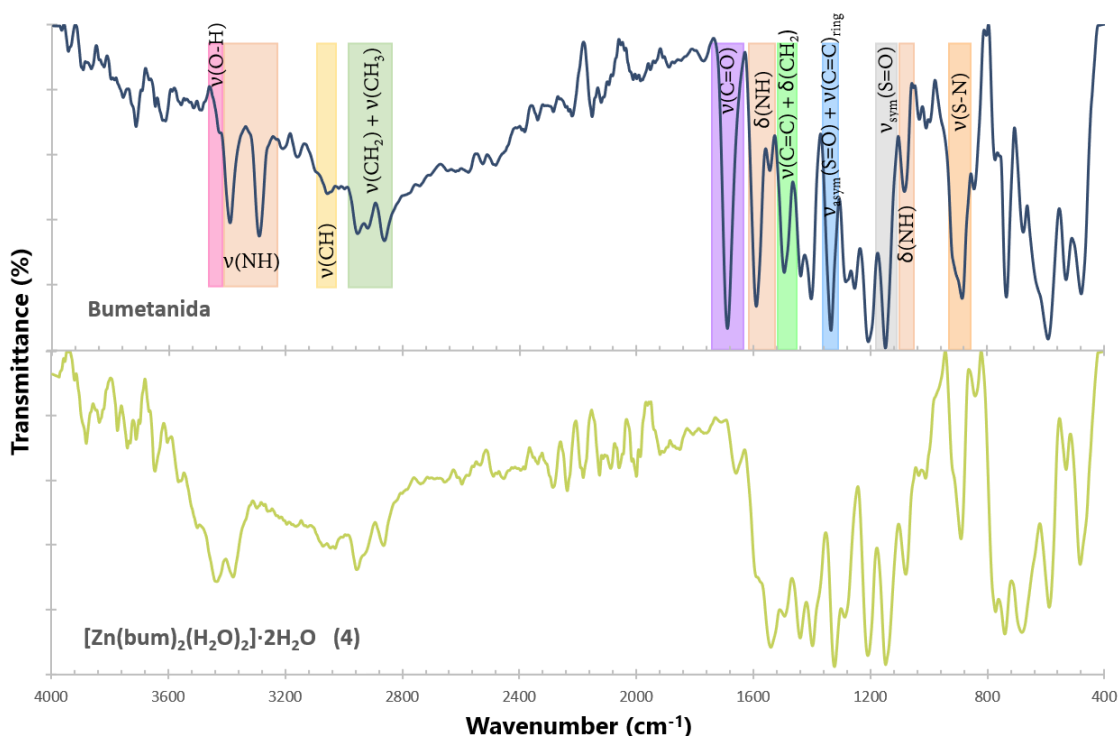


FIGURA 2.3. Espectros de IR para la bumetanida y el compuesto **4** en estado sólido en el rango 4000-400 cm^{-1} a temperatura ambiente.

El ligando bumetanida contiene un grupo carboxílico, cuya banda de vibración del enlace O-H aparece a 3431 cm^{-1} . Esta señal no debería aparecer en el espectro del compuesto **4**, ya que el ligando se desprotona al coordinarse con el metal. Sin embargo, debido a la presencia de moléculas de agua en la estructura, aparece una banda a 3497 cm^{-1} . Siguiendo con el grupo funcional ácido, la vibración de tensión del enlace C=O da lugar a un intenso pico en el espectro del ligando a 1691 cm^{-1} , mientras que en el espectro del compuesto aparece a 1662 cm^{-1} . Este gran desplazamiento es indicativo de que el metal se coordina por el grupo carboxílico del ligando. Además, existe una diferencia de intensidad en ambas señales, que se pueden explicar por el enlace de coordinación y los puentes de hidrógeno que hay en el compuesto y que aumentan la rigidez del enlace C=O.

En cuanto al grupo NH₂ de la parte sulfonamida del ligando, las vibraciones de tensión antisimétricas y simétricas aparecen a 3395 y 3294 cm⁻¹ respectivamente, solapando con la señal de vibración de la amina secundaria. En el espectro del compuesto se puede observar un gran desplazamiento de estas bandas (a 3429 y 3375 cm⁻¹) debido a los enlaces de hidrógenos que involucran este grupo funcional.

Siguiendo el espectro se encuentran las señales debidas a las vibraciones de los grupos CH, CH₂ y CH₃, en el rango 3051-2858 cm⁻¹. Estas señales no varían en el compuesto ya que estos grupos no se ven afectados por la coordinación del metal.

A bajos números de onda aparecen las señales correspondientes al grupo SO₂. Mientras que la banda asociada a la vibración asimétrica del enlace S=O aparece a 1336 cm⁻¹, el modo de vibración simétrico se puede observar a 1151 cm⁻¹. En el espectro del compuesto, estas señales se desplazan a 1325 y 1145 cm⁻¹ debido a enlaces de hidrógeno. Además, se puede observar como un pico intenso la señal correspondiente a la vibración de tensión del enlace S-N, la cual aparece a 889 cm⁻¹ en el ligando y a 887 cm⁻¹ en el compuesto **4**.¹³⁸

En la Tabla 2.2 se pueden comparar las principales bandas de los espectros de IR del ligando bumetanida y del compuesto **4**.

TABLA 2.2. Bandas IR (cm⁻¹) en el rango 4000-400 cm⁻¹ del ligando bumetanida y el compuesto **4**.

	Bumetanida	Compuesto 4
v(OH)_{acid}	3431	
v(OH)_{water}		3497
v_{asym}(NH₂)	3395	3429
v_{sym}(NH₂)	3294	3375
v(CH)_{aromatic}	3051	3067

¹³⁸ (a) O. Bolukbasi, *Spectrochim. Acta, Part A* **2015**, *134*, 553-565. (b) S. Allu, G. Bolla, S. Tothadi, A. K. Nangia, *Cryst. Growth Des.* **2020**, *20(2)*, 793-803.

$\nu(\text{CH}_2) + \nu(\text{CH}_3)$	2949	2949
	2916	2926
	2858	2860
$\nu(\text{C}=\text{O})$	1691	1662
$\delta(\text{NH})$	1589	1535
	1543	
	1080	1082
$\nu_{\text{asym}}(\text{S}=\text{O}) + \nu(\text{C}=\text{C})_{\text{ring}}$	1336	1325
$\nu_{\text{sym}}(\text{S}=\text{O})$	1151	1145
$\nu(\text{S}-\text{N})$	889	887

3.2. Difracción de Rayos-X en monocristal

El compuesto **4** cristaliza en el grupo espacial monoclinico $P2/c$ y consiste en unidades mononucleares donde el ion Zn^{2+} se encuentra coordinado de forma bidentada a los oxígenos de los grupos carboxilato pertenecientes a dos moléculas de bumetanida diferentes. Los datos cristalográficos se incluyen en la Tabla 2.3.

TABLA 2.3. Datos cristalográficos correspondientes al compuesto **4**.

	Compuesto 4
Fórmula	$\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2\text{Zn}$
M_r (g mol⁻¹)	864.24
Sistema cristalino	Monoclinico
Grupo espacial	$P2/c$
a (Å)	20.4487(10)
b (Å)	5.2605(3)
c (Å)	18.3325(9)
α (°)	90
β (°)	96.546(2)
γ (°)	90
V (Å³)	1959.18(18)
Z	2
ρ (g cm⁻³)	1.465
μ (Mo/CuKα) (mm⁻¹)	2.477

T (K)	100(2)
GoF on F²	1.094
R₁ [I > 2σ(I)]	0.0667
R₁ [all data]	0.0730
wR₂ [I > 2σ(I)]	0.1744
wR₂ [all data]	0.1811
CCDC	1991116

La unidad asimétrica está compuesta por una molécula de ligando bumetanida y una molécula de agua que se coordinan al ion Zn^{2+} . El ion central presenta una ocupación del 50%, ya que por un eje de rotación de orden 2 se forma el compuesto mononuclear completo, obteniendo así la fórmula de Rayos-X $[Zn(bum)_2(H_2O)_2] \cdot 2H_2O$.

En conjunto, se obtiene un entorno de coordinación ZnO_6 (Figura 2.4). Las distancias de enlace y los ángulos de la esfera de coordinación se encuentran recogidos en la Tabla 2.4. Además, el compuesto presenta dos moléculas de agua de cristalización en la celdilla unidad, que por puentes de hidrógeno ayudan a la estabilización de la estructura.

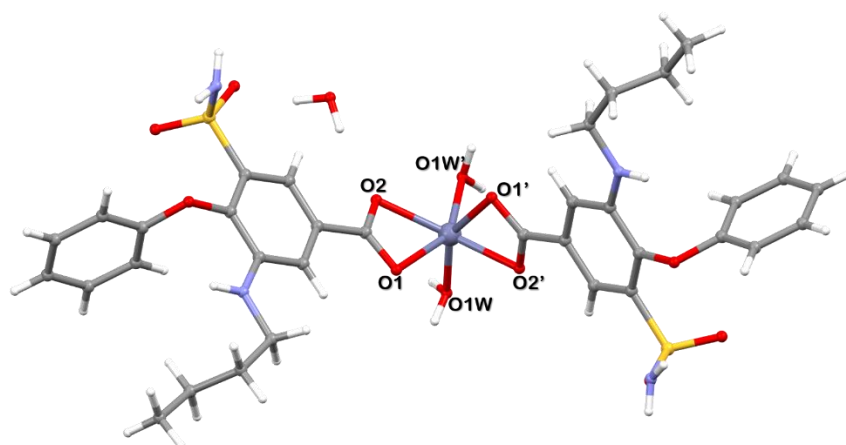


FIGURA 2.4. La unidad asimétrica está formada por una molécula de ligando, una molécula de agua y la mitad del ion Zn^{2+} . Gracias al eje binario situado en el átomo central, se forma la unidad mononuclear que forma el compuesto de coordinación **4**. Código de colores: Zn, S, C, N, O, H.

TABLA 2.4. Distancias de enlace y ángulos de la esfera de coordinación del compuesto **4**.

Enlace	Distancia (Å)	Átomos	Ángulo (°)
Zn-O1	2.223(3)	O1W-Zn-O1W'	97.66(17)
Zn-O2	2.126(3)	O1W-Zn-O1	95.82(11)
Zn-O1W	2.012(3)	O1W-Zn-O2	112.77(12)
		O1W-Zn-O1'	147.33(11)
		O1W-Zn-O2'	86.90(11)
		O1-Zn-O1'	88.49(15)
		O1-Zn-O2'	97.53(11)
		O2-Zn-O2'	150.71(16)
		O1-Zn-O2	60.44(11)

Aunque el átomo central presenta una geometría cercana a un prisma trigonal, de acuerdo con el software SHAPE,¹³⁹ basado en el método de medidas continuas de forma (continuous-shape-measures, CSHMs), la esfera de coordinación del ion Zn²⁺ se describe mejor como un octaedro (Tabla 2.5).

TABLA 2.5. Medidas de SHAPE para el entorno de coordinación ZnO₆ del compuesto **4**.

	HP-6	PPY-6	OC-6	TPR-6	JPPY-6
Comp. 4	33.241	19.900	6.403	9.493	24.317

HP-6	1 D6h	Hexagon
PPY-6	2 C5v	Pentagonal pyramid
OC-6	3 Oh	Octahedron
TPR-6	4 D3h	Trigonal prism
JPPY-6	5 C5v	Johnson pentagonal pyramid J2

¹³⁹ M. Lunell, D. Casanova, J. Cirera, J. M. Bofill, P. Alemany, S. Alvarez, M. Pinsky, D. Avnir, *SHAPE*, v1.1b, Barcelona, Spain, **2005**.

En el empaquetamiento cristalino, las entidades monoméricas se unen por puentes de hidrógeno de tipo O-H...O que involucran a las moléculas de agua de coordinación O1W y los átomos de oxígeno O1 de los grupos carboxilato del ligando, imponiendo una distancia de 5.261 Å entre los centros metálicos. Gracias a estas interacciones se forman cadenas que se propagan a lo largo del eje *b* cristalográfico (Figura 2.5).

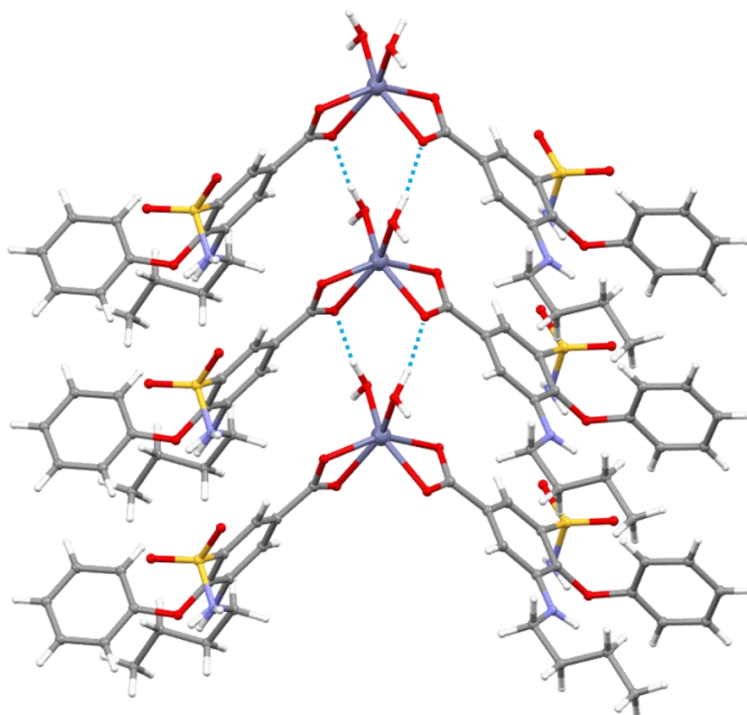


FIGURA 2.5. Cadena a lo largo del eje *b* cristalográfico generada por puentes de hidrógeno (línea discontinua azul) entre las moléculas de agua coordinadas O1W y los átomos de oxígeno O1 de los grupos carboxilato. Las moléculas de agua de cristalización se han omitido para mayor claridad. Código de colores: Zn, S, C, N, O, H.

Por otro lado, gracias a la existencia de las moléculas de agua de cristalización se crea una red de puentes de hidrógeno que involucra a los oxígenos de los grupos carboxilato O1 y O2, los átomos O4 y N2 pertenecientes al grupo R-SO₂NH₂ y todas las moléculas de agua (O1W y O2W), empaquetando las cadenas para formar láminas a lo

largo del plano *bc* (Figura 2.6). Las distancias y ángulos de los puentes de hidrógeno, que se encuentran en el rango 2.623-3.003 Å, se recogen en la Tabla 2.6.

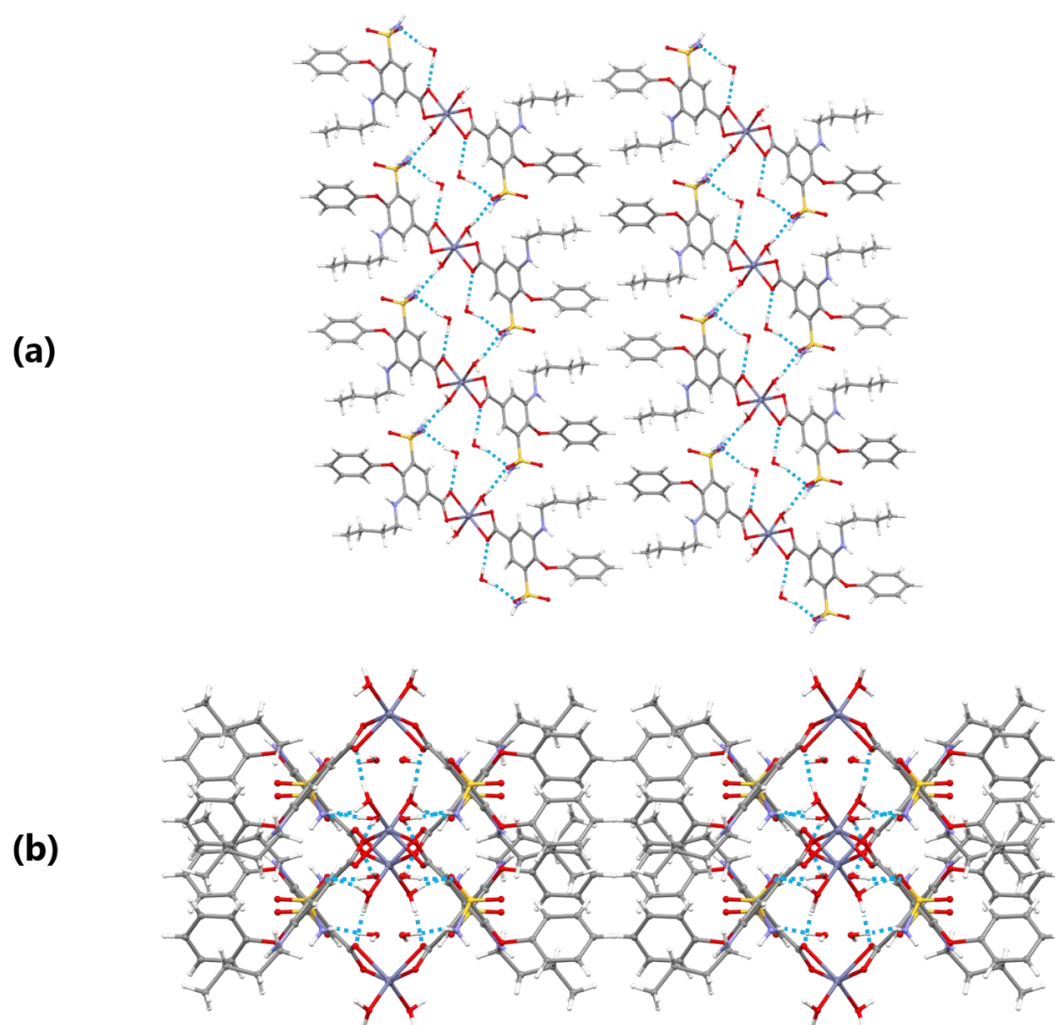


FIGURA 2.6. La estructura se empaqueta bidimensionalmente gracias a una extensa red de puentes de hidrógeno (línea azul discontinua). **(a)** Vista a lo del eje *b* cristalográfico; **(b)** vista a lo largo del eje *c*. Código de colores: Zn, S, C, N, O, H.

TABLA 2.6. Distancias (Å) y ángulos (°) de los enlaces de hidrógeno para el compuesto **4**.

D-H...A ^(a)	Distancia (D-H)	Distancia (H...A)	Distancia (D-H...A)	Ángulo (°)
O1W-H1WA...O4	0.88	1.99	2.841(4)	161.1
O1W-H1WB...O1	0.88	1.76	2.623(4)	166.2
N2-H1NA...O4	0.79	2.35	2.846(5)	121.9

O2W-H2WA...N2	0.87	2.15	3.003(5)	165.1
O2W-H2WB...O2	0.87	2.06	2.918(4)	168.2

^(a)D, átomo donador; H, átomo de hidrógeno; A, átomo aceptor.

4. PROPIEDADES LUMINISCENTES DEL COMPUESTO 4

Los agentes terapéuticos con estructuras derivadas de la sulfamida, como es el caso del ligando bumetanida, son buenos candidatos para presentar interesantes propiedades fotoluminiscentes gracias al sistema π conjugado que contienen, derivado de la anilina.¹⁴⁰ Por ello, la aromaticidad propia del ligando orgánico combinada con metales de configuración d^{10} puede dar lugar a compuestos de coordinación que presenten emisiones fluorescentes, dada la ausencia de procesos quenching derivados de transiciones $d-d$ gracias a la configuración de capa cerrada.¹⁴¹ Por todo ello, se midieron los espectros de excitación y emisión en estado sólido de una muestra policristalina del compuesto **4** a temperatura ambiente.

Los espectros de excitación y emisión del compuesto **4** (Figura 2.8) son prácticamente idénticos a los espectros registrados del ligando bumetanida (Figura 2.7), exceptuando un ligero aumento de la intensidad por parte del compuesto de coordinación.

¹⁴⁰ J. W. Briges, L. A. Gifford, W. P. Hayes, J. N. Miller, D. T. Burns, *Anal. Chem.* **1974**, *46*, 1010-1017.

¹⁴¹ (a) J. Cepeda, A. Rodríguez-Diéguez, *CrystEngComm* **2016**, *18*, 8556-8573.

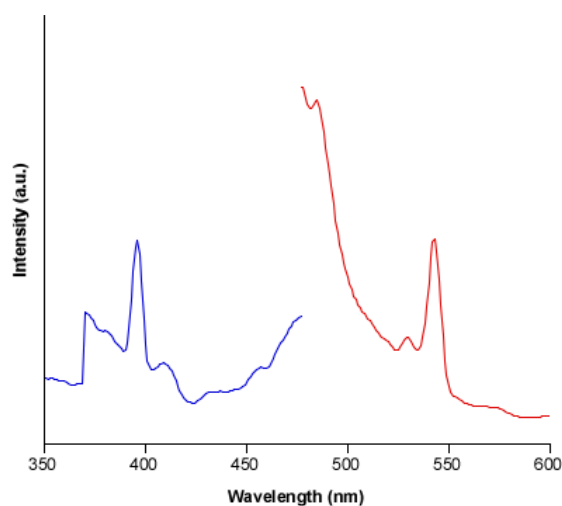


FIGURA 2.7. Espectro de excitación (línea azul; $\lambda_{em} = 542$ nm) y emisión (línea roja; $\lambda_{ex} = 398$ nm) del ligando bumetanida.

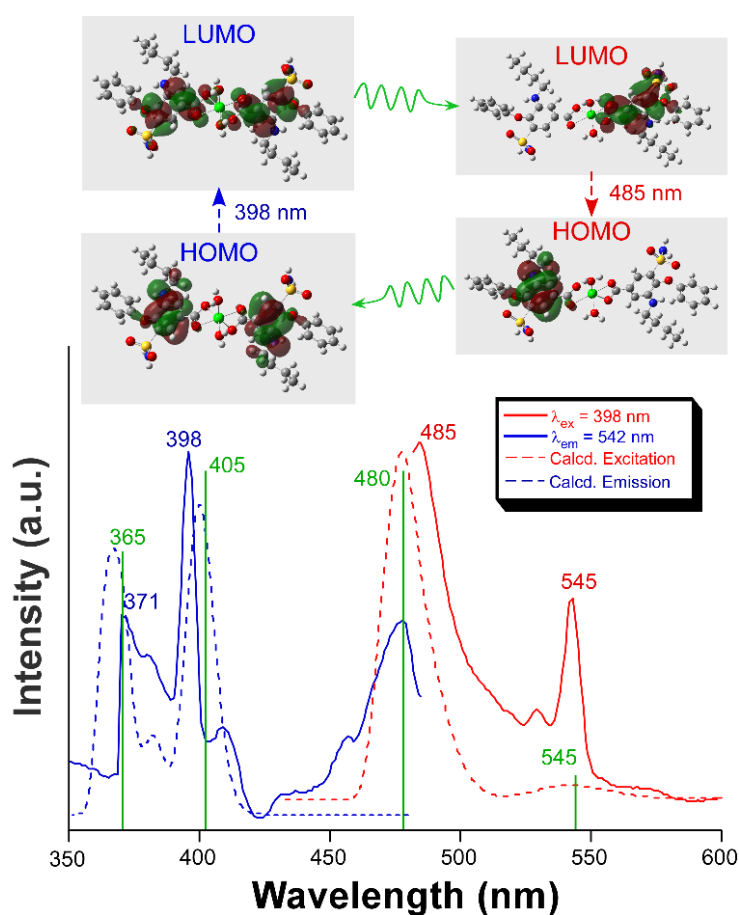


FIGURA 2.8. Espectro de excitación (línea azul; $\lambda_{em} = 542$ nm) y emisión (línea roja; $\lambda_{ex} = 398$ nm) del compuesto **4**. En color verde se muestran las principales transiciones electrónicas que tienen lugar en el proceso fotoluminiscente y en línea discontinua aparecen los espectros de excitación y emisión calculados.

El espectro de excitación del compuesto de coordinación (Figura 2.8, azul) se caracteriza por dos picos principales a 371 y 398 nm, asignados a transiciones electrónicas π - π^* centradas en el ligando (HOMO-8 \rightarrow LUMO y HOMO \rightarrow LUMO, respectivamente), de acuerdo con los cálculos TD-DFT realizados sobre un modelo del compuesto. El espectro de emisión (Figura 2.8, rojo) registrado al máximo ($\lambda_{\text{ex}} = 398$ nm), muestra también dos bandas principales centradas a 485 y 542 nm, caracterizadas por una transición electrónica HOMO \leftarrow LUMO cada una. Teniendo en cuenta que todos los orbitales moleculares mencionados se extienden sobre los anillos aromáticos de la molécula de bumetanida, y el perfil de emisión del compuesto es muy similar al del ligando libre, se puede concluir que el proceso de emisión del compuesto **4** se explica a través de un mecanismo centrado en el ligando.

5. ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA *IN VITRO* Y CITOTOXICIDAD

Teniendo en cuenta los prometedores resultados contra leishmaniasis de compuestos de coordinación basados en zinc previamente publicados,¹⁴² se decidió estudiar la actividad antileishmanicida del compuesto **4** y el ligando bumetanida frente a tres cepas comunes de *Leishmania* spp.: *L. infantum*, *L. braziliensis* y *L. donovani*. Además, se analizó la citotoxicidad de los compuestos frente a macrófagos, las células hospedadoras de la enfermedad. Por último, los resultados experimentales obtenidos

¹⁴² (a) K. K. Manar, C. L. Yadav, N. Tiwari, R. K. Singh, A. Kumar, M. G. B. Drew, N. Singh, *CrystEngComm* **2017**, *19*, 2660-2672. (b) N. Uddin, M. Sirajuddin, N. Uddin, M. Tariq, H. Ullah, S. Ali, S. A. Tirmizi, A. R. Khan, *Spectrochim. Acta, Part A* **2015**, *140*, 563-574. (c) M. I. Khan, A. Khan, I. Hussain, M. A. Khan, S. Gul, M. Iqbal, Inayat-Ur-Rahman, F. Khuda, *Inorg. Chem. Commun.* **2013**, *35*, 104-109.

fueron comparados con el fármaco usado hoy en día como tratamiento de la leishmaniasis, el Glucantime.

El efecto leishmanicida del compuesto **4** y el ligando bumetanida libre frente a las formas promastigote de parásitos de *Leishmania* y la citotoxicidad frente a macrófagos J774.2 se expresa en la Tabla 2.7 en valores de IC₅₀. Además, se incluyen los valores del fármaco de referencia Glucantime.

TABLA 2.7. Valores de IC₅₀ de la actividad *in vitro* del fármaco de referencia Glucantime, el ligando libre bumetanida y el compuesto **4** frente a las formas promastigote de *Leishmania* spp. y macrófagos J774.2 tras 72 h de incubación.

	IC ₅₀ (μM) ± SD			Toxicidad
	<i>L. infantum</i>	<i>L. braziliensis</i>	<i>L. donovani</i>	IC ₅₀ (μM) ± SD
Glucantime	18.0 ± 3.1	25.6 ± 1.7	26.6 ± 5.4	15.2 ± 1.0
Bumetanida	52.1 ± 4.7	196.5 ± 18.3	45.5 ± 3.4	> 1000
Compuesto 4	54.8 ± 4.2	103.9 ± 16.3	45.1 ± 2.1	> 1000

Los resultados para el screening de promastigotes muestran tanto para el compuesto **4** como para el ligando bumetanida unos valores significativamente más altos que el fármaco de referencia, especialmente en el caso de *L. braziliensis*. Sin embargo, la citotoxicidad frente a los macrófagos está por encima de 1000 μM para los dos compuestos ensayados, mejorando así los datos del índice de selectividad (SI) del Glucantime (Tabla 2.8 y Figura 2.9).

TABLA 2.8. Índices de selectividad (SI) del fármaco de referencia Glucantime, el ligando libre bumetanida y el compuesto **4** para las tres cepas de *Leishmania* spp. ensayadas. Los números entre paréntesis muestran las veces que se supera el SI del Glucantime.

SI

	<i>L. infantum</i>	<i>L. braziliensis</i>	<i>L. donovani</i>
Glucantime	0.8	0.6	0.6
Bumetanida	19.3 (24)	5.0 (9)	21.9 (37)
Compuesto 4	18.2 (23)	9.6 (16)	22.2 (37)

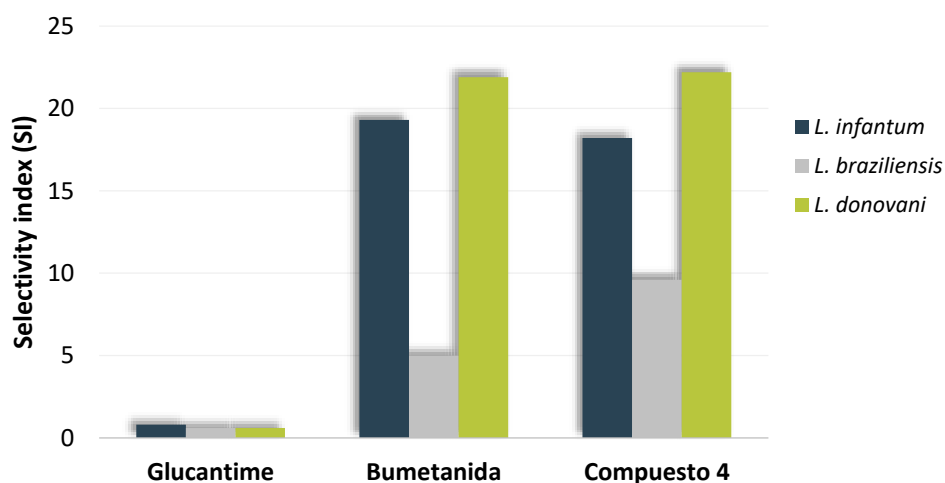


FIGURA 2.9. Comparativa de los índices de selectividad entre Glucantime, bumetanida y el compuesto **4**.

Tanto la bumetanida como el compuesto **4**, gracias a su baja citotoxicidad frente a los macrófagos, mejoran notablemente los índices de selectividad del fármaco de referencia para las tres cepas de *Leishmania* ensayadas. En particular, destacan los buenos resultados para *L. infantum* y *L. donovani*, ya que tanto el ligando libre como el compuesto **4** presentan unas 20 veces más de eficacia que el Glucantime.

3

CAPÍTULO

NUEVO COMPUESTO DE COORDINACIÓN
MONONUCLEAR DE Pd^{II} BASADO EN GLICLAZIDA.
ACTIVIDAD ANTI-DIABÉTICA Y CONTRA EL ALZHEIMER

“ Defiende tu derecho a pensar, porque incluso pensar de
manera errónea es mejor que no pensar – Hipatia de Alejandría ”

03 **CAPÍTULO**

1. INTRODUCCIÓN

2. SÍNTESIS DEL COMPUESTO 5

3. CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DEL COMPUESTO 5

3.1. Espectroscopía de infrarrojos

3.2. Estructura cristalina del compuesto

4. PROPIEDADES ANTIDIABÉTICAS DEL COMPUESTO 5

5. ACTIVIDAD *IN VIVO* CONTRA ALZHEIMER DEL COMPUESTO 5

6. ESTUDIOS ENZIMÁTICOS CONTRA ALZHEIMER DEL COMPUESTO 5

1. INTRODUCCIÓN

La gliclazida o 1-(3-azabicyclo[3.3.0]oct-3-yl)-3-*p*-tolylsulphonylurea, el tercer fármaco usado en esta Tesis Doctoral como ligando orgánico, es un medicamento hipoglucémico derivado de la sulfonilurea usado en el tratamiento de diabetes tipo 2.¹⁴³ De forma general, las sulfonilureas actúan desencadenando la liberación de insulina por parte de las células β -pancreáticas. En la membrana de dichas células existen canales de potasio sensibles a ATP (K_{ATP}) que actúan como sensores de glucosa y que, además, contienen sitios específicos a los cuales son capaces de unirse las sulfonilureas.

En un individuo sano, la glucosa entra en la célula β -pancreática gracias a un transportador de glucosa situado en la membrana celular. Una vez dentro, la glucosa es metabolizada dando como producto final moléculas de ATP. El aumento de los niveles de ATP en el interior de la célula cierra los canales K_{ATP} , bloqueando la descarga de K^+ . Esto despolariza la célula y provoca que se abran los canales de calcio sensibles al voltaje, aumentando el influjo de Ca^{2+} y desencadenando la exocitosis de gránulos que contienen insulina. Cuando los niveles de glucosa en sangre disminuyen, caen los niveles de ATP intracelular, provocando la apertura de los canales K_{ATP} y bloqueando la liberación de insulina (Figura 3.1). Mutaciones en los genes que codifican las subunidades que forman los canales K_{ATP} a menudo conducen a una ruptura en la homeostasis de la glucosa dando lugar a una ganancia de función, en la que los canales K_{ATP} están constantemente abiertos impidiendo la secreción de insulina, o una pérdida de función, donde los canales no funcionales son incapaces de hiperpolarizar la célula y causan la liberación continua de insulina.

¹⁴³ M. G. A. El-Wahed, S. M. El-Megharbel, M. Y. El-Sayed, Y. M. Zahran, M. S. Refat, M. A. Al-Omar, A. M. Naglah, *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, *86*(2), 391-399.

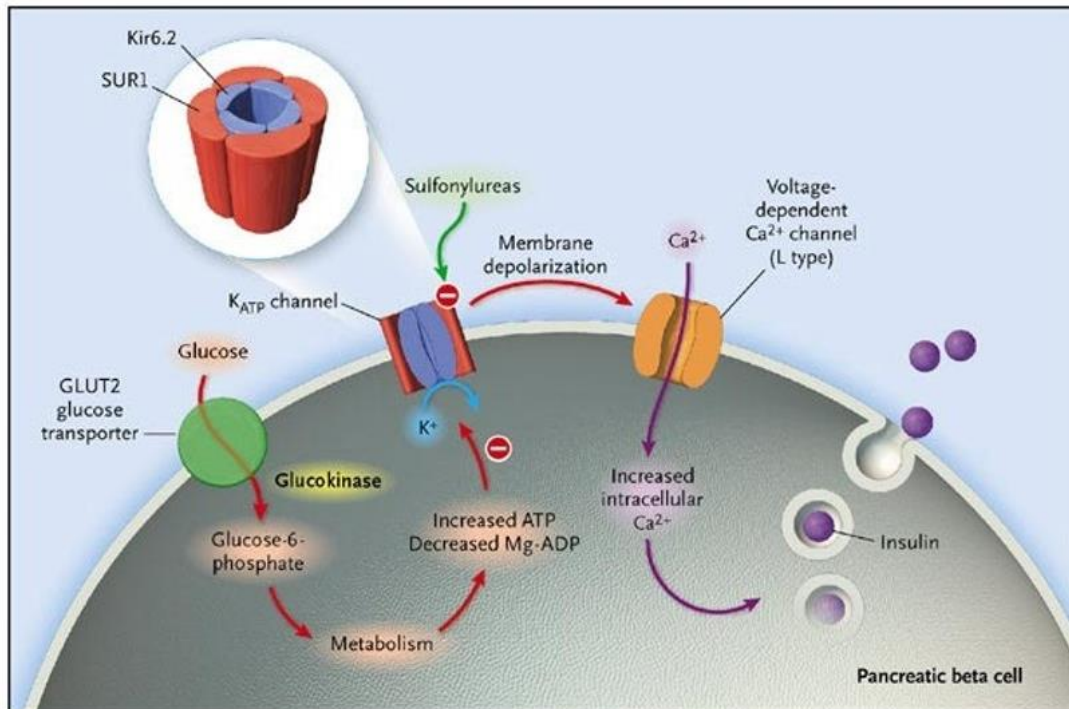


FIGURA 3.1. La glucosa entra en la célula donde es metabolizada, aumentando así los niveles de ATP que inhiben los canales K_{ATP}, causando el cierre del canal. Esto provoca la despolarización de la membrana, lo que posteriormente activa los canales de calcio sensibles al voltaje. Así aumenta el Ca²⁺ intracelular que desencadena la exocitosis de la insulina. Las sulfonilureas inician la secreción de insulina directamente uniéndose a la subunidad SUR1 del canal K_{ATP} y llevando al cierre del canal.¹⁴⁴

Las sulfonilureas, como la gliclazida, actúan uniéndose a la subunidad receptora de sulfonilureas (SUR1) de los canales K_{ATP} induciendo el cierre de éstos y desencadenando la secreción de insulina.¹⁴⁵

Para mejorar la eficacia del fármaco gliclazida y disminuir sus efectos secundarios tales como hipoglucemia o problemas cardiacos como la isquemia, se han seguido buscando nuevas alternativas, como la síntesis de compuestos de coordinación que

¹⁴⁴ A. L. Gloyn, E. R. Pearson, J. F. Antcliff, P. Proks, G. J. Bruining, A. S. Slingerland, N. Howard, S. Srinivasan, J. M. C. L. Silva, J. Molnes, E. L. Edghill, T. M. Frayling, I. K. Temple, D. Mackay, J. P. H. Shield, Z. Sumnik, A. van Rhijn, J. K. H. Wales, P. Clark, S. Gorman, J. Aisenberg, S. Ellard, P. R. Njølstad, F. M. Ashcroft, A. T. Hattersley, *N. Engl. J. Med.* **2004**, *350*, 1838-1849.

¹⁴⁵ (a) G. M. Martin, P.-C. Chen, P. Devaraneni, S.-L. Shyng, *Front. Physiol.* **2013**, *4*, 1-16. (b) M. Rendell, *Drugs* **2004**, *64*(12), 1339-1358.

permitan, al coordinar un metal con la gliclazida, potenciar su efectividad^{142b} y aumentar su solubilidad.¹⁴⁶ En la literatura existen diversos compuestos de coordinación basados en gliclazida tanto con metales de transición como con iones lantánidos.¹⁴⁷ En este Capítulo 3 se recoge la síntesis y caracterización de un nuevo compuesto de coordinación basado en el fármaco gliclazida (Figura 3.2) y Pd^{II}, que tiene como fórmula general [Pd(Glz)₂] (**5**) (Glz = gliclazida). Tras hacer un estudio estructural basado en análisis de difracción de Rayos-X de todos los compuestos, se ha estudiado la actividad antidiabética y contra la enfermedad del Alzheimer del compuesto **5**.

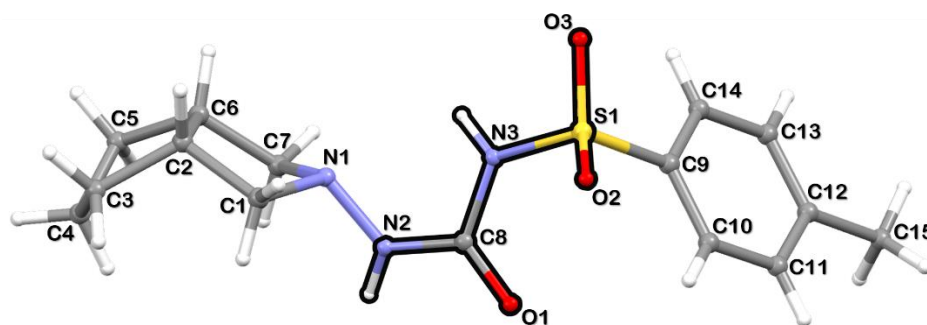


FIGURA 3.2. Estructura de la gliclazida. En negro está resaltada la fracción sulfonilurea. Código de colores: S, C, N, O, H.

2. SÍNTESIS DEL COMPUESTO [Pd(Glz)₂] (**5**)

Para la síntesis del compuesto **5** se disolvieron 0.03 mmol (0.01 gr) de ligando gliclazida en un vial con 1 ml de etanol calentando ligeramente. En otro vial de cristal se disolvieron 0.03 mmol (0.008 gr) de la sal metálica Pd(NO₃)₂·H₂O en 1 ml de etanol.

¹⁴⁶ D. El-Sabawi, I. I. Hamdan, *Dissolution Technol.* **2014**, 49-55.

¹⁴⁷ (a) M. Tawkir, K. Khairou, I. Zaafarany, *Orient. J. Chem.* **2012**, 28(4), 1697-1710. (b) G. G. Mohamed, S. M. Abdallah, M. M. I. Nassar, M. A. Zayed, *Arabian J. Chem.* **2009**, 2, 109-117. (c) M. Tawkir, S. A. Iqbal, *Asian J. Pharm. Clin. Res.* **2012**, 5(Suppl. 4), 129-137.

Posteriormente, se añade la disolución de metal sobre la de ligando y el vial se mantiene a 5°C. La sal de Pd^{II} es sensible a la luz y el aire, por lo que hay que realizar la síntesis en oscuridad. Además, las sales de Pd^{II} se reducen al disolverlas en etanol, por lo que la disolución de Pd^{II} debe mezclarse rápidamente con la disolución de ligando.

A las pocas horas ya aparece un precipitado y tras una semana se obtienen cristales de color amarillo con calidad suficiente para ser analizados por difracción de Rayos-X en monocristal (Figura 3.3).



FIGURA 3.3. Cristales amarillos del compuesto **5** vistos con un estereomicroscopio Motic SMZ-168.

TABLA 3.1. Rendimiento de la reacción y análisis elemental del compuesto **5**.

	Fórmula	Rend(%) ^(a)	% Calculado / Experimental			
			C	H	N	S
Comp. 5	PdC ₃₀ H ₄₀ N ₆ O ₆ S ₂	17	47.96/47.67	5.37/5.86	11.19/11.11	8.54/8.80

^(a)Rendimiento basado en el metal.

3. CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DEL COMPUESTO 5

Gracias a los diferentes grupos funcionales y a la variedad de tautómeros que puede formar la molécula de gliclazida,^{144b} este ligando puede presentar varios modos de

coordinación con metales. Existen ya publicados algunos compuestos de coordinación de gliclazida basados tanto en metales de transición como iones lantánidos. En los artículos recogidos en la base de datos de SciFinder®, para la mayoría de los compuestos de coordinación basados en gliclazida se propone como modo de coordinación la formación de un anillo quelato de seis miembros con el metal mediante uno de los oxígenos del grupo $-SO_2$ (O_2 u O_3) y el oxígeno de la cetona (O_1).¹⁴⁸ En otro artículo publicado también se propone la formación de un anillo de cuatro miembros coordinando el N_3 y el O_1 a metales como Zn^{II} , Cd^{II} y Hg^{II} ,¹⁴⁹ y en otro se presenta una coordinación planocuadrada de cinco miembros por el N_1 y O_1 para un compuesto de Pd^{II} (Figura 3.4).¹⁵⁰

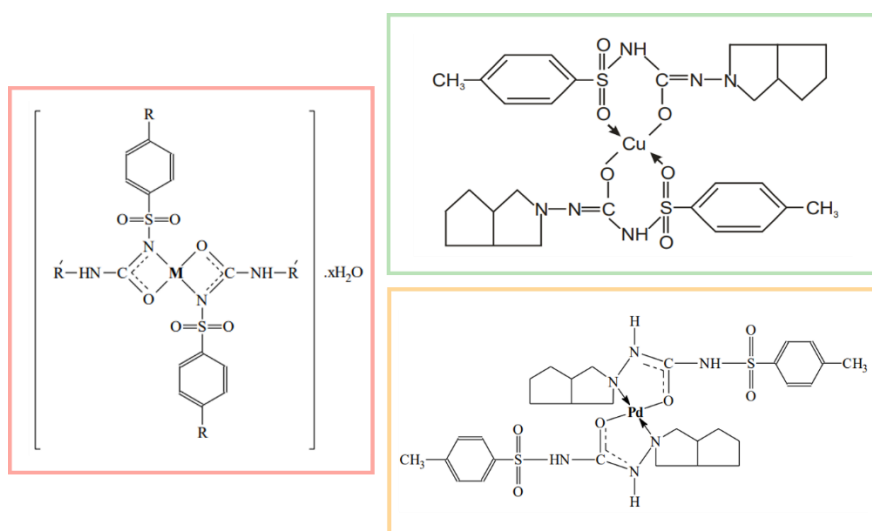


FIGURA 3.4. Diferentes modos de coordinación que presenta el ligando gliclazida en artículos previamente publicados.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶

En cuanto al compuesto de coordinación sintetizado durante esta Tesis Doctoral, por difracción de Rayos-X en monocristal se confirma que la estructura **5** muestra un nuevo

¹⁴⁸ (a) A. Siddiqui, S. A. Iqbal, *Mater. Sci. Res. India* **2005**, *3*(1), 81-84. (b) B. Krishan, I. Zaafarany, *Orient. J. Chem.* **2013**, *29*(4), 1571-1577. (c) B. Krishan, S. A. Iqbal, *Chem. Sci. Trans.* **2014**, *3*(3), 909-918.

¹⁴⁹ K. Rasheed, C. Munir, N. Sultana, M. I. Tariq, *Sci. Int. (Lahore)* **2017**, *29*(3), 753-759.

¹⁵⁰ K. Rasheed, C. Munir, N. Sultana, M. I. Tariq, *Sci. Int. (Lahore)* **2017**, *29*(3), 769-771.

modo de coordinación, formando un anillo quelato de cinco miembros gracias a la coordinación por los nitrógenos N1 y N3, diferente al sintetizado por K. Rasheed y col.¹⁵¹

3.1. Espectroscopía de infrarrojos

En la Figura 3.5 se muestra el espectro de IR del compuesto **5** de Pd^{II} y del ligando gliclazida, registrados en estado sólido en un rango de 4000-400 cm⁻¹ a temperatura ambiente.

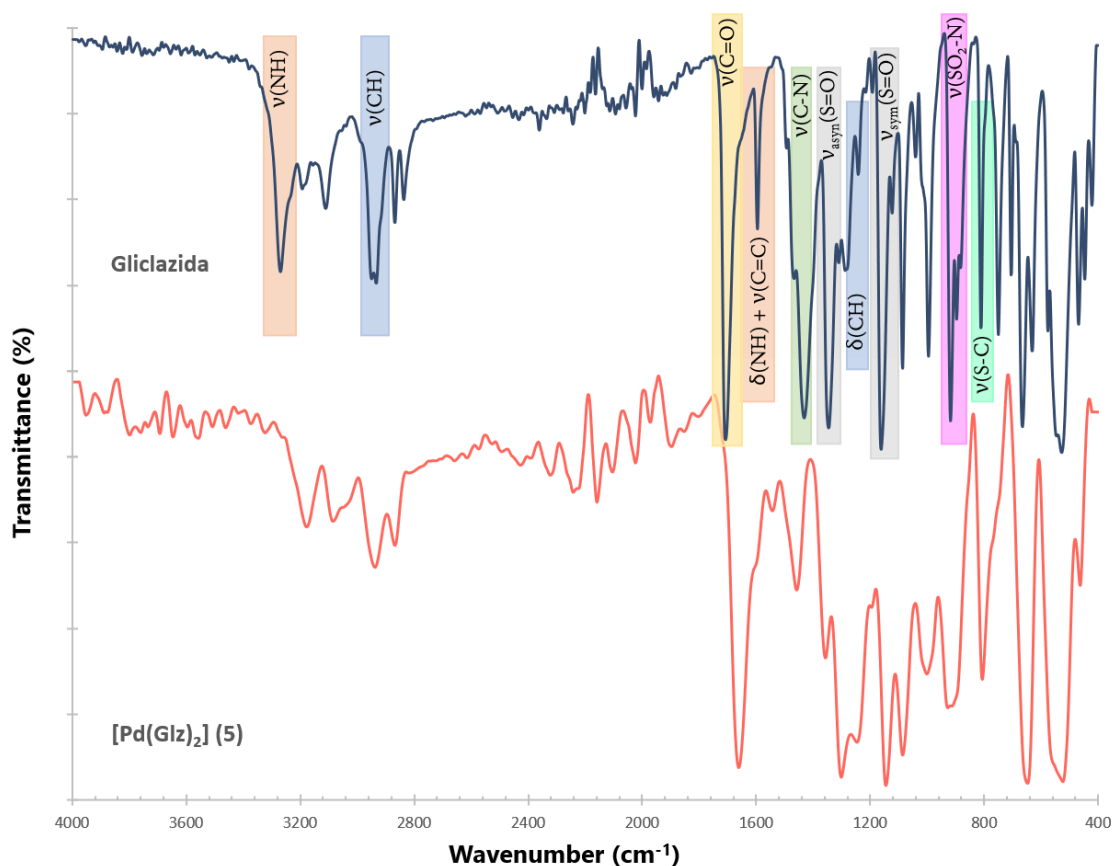


FIGURA 3.5. Comparación de los espectros de infrarrojo del compuesto de coordinación **5** y el ligando gliclazida en el rango 4000-400 cm⁻¹.

En el espectro del ligando, la amina secundaria (NH) presenta una banda de tensión a 3269 cm^{-1} y una banda de flexión (que se solapa con la banda de tensión del anillo aromático) a 1595 cm^{-1} . En el compuesto **5**, el importante desplazamiento de la banda $\nu(\text{NH})$ a 3176 cm^{-1} indica que esta parte de la molécula sufre modificaciones al coordinarse al metal y, como se confirma por difracción de Rayos-X, este desplazamiento se debe a la formación de puentes de hidrógeno $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$ en el compuesto de coordinación.

La vibración de tensión de los enlaces C-H de los anillos aromáticos aparece en el espectro del ligando a $2935\text{-}2933\text{ cm}^{-1}$, no existiendo apenas desplazamiento en el espectro del compuesto. En las frecuencias más bajas se encuentra la intensa banda de tensión de la cetona acíclica (C=O) a 1707 cm^{-1} en el ligando y a 1660 cm^{-1} en el compuesto, desplazamiento causado por los puentes de hidrógeno antes mencionados. En cuanto al grupo sulfonamida, aparecen dos bandas asociadas a los enlaces $\text{O}=\text{S}=\text{O}$ debido a tensiones asimétricas y simétricas a 1346 y 1161 cm^{-1} , respectivamente; las vibraciones de tensión del enlace $\text{SO}_2\text{-N}$ provocan una banda a 918 cm^{-1} ; y por último nos encontramos una banda a 812 cm^{-1} debida al enlace S-C.¹⁵¹ En la Tabla 3.2 se recogen las principales bandas de los espectros IR del compuesto **5** y el ligando gliclazida.

TABLA 3.2. Bandas IR (cm^{-1}) en el rango $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ de la gliclazida y el compuesto **5**.

	Gliclazida	Compuesto 5
$\nu(\text{NH})$	3269	3176
$\nu(\text{CH})_{\text{aromatic}}$	2935 2933	2937
$\delta(\text{CH})$	1242	1192
$\nu(\text{C}=\text{O})$	1707	1660
$\delta(\text{NH}) + \nu(\text{C}=\text{C})$	1595	1543
$\nu(\text{C}-\text{N})$	1431	1458

¹⁵¹ (a) N. J. Ayon, I. Hasan, S. Islam, S. Reza, *Dhaka Univ. J. Pharm. Sci.* **2014**, *13*(2), 149-166. (b) S. Soltani, P. Magri, M. Rogalski, M. Kadri, *Spectrochim. Acta, Part A* **2018**, *205*, 170-178. (c) M. Ganesh, A. S. Aziz, U. Ubaidulla, P. Hemalatha, A. Saravanakumar, R. Ravikumar, M. M. Peng, E. Y. Choi, H. T. Jang, *J. Ind. Eng. Chem.* **2016**, *39*, 127-135.

$\nu_{\text{asym}}(\text{S}=\text{O})$	1346	1302
$\nu_{\text{sym}}(\text{S}=\text{O})$	1161	1145
$\nu(\text{SO}_2\text{-N})$	918	925
$\nu(\text{S-C})$	812	806

3.2. Estructura cristalina del compuesto [Pd(Glz)₂] (5)

El compuesto **5** cristaliza en el grupo espacial monoclinico $P2_1/c$. Su estructura se compone de unidades mononucleares formadas por un ion Pd^{2+} coordinado a dos moléculas de ligando gliclazida, por lo que su fórmula de Rayos-X es $[\text{Pd}(\text{Glz})_2]$. En la Tabla 3.3 se recogen los datos cristalográficos de este material.

TABLA 3.3. Datos cristalográficos correspondientes al compuesto **5**.

	Compuesto 5
Fórmula	$\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2\text{Pd}$
M_r (g mol⁻¹)	751.17
Sistema cristalino	Monoclinico
Grupo espacial	$P2_1/c$
a (Å)	16.168(2)
b (Å)	11.7525(16)
c (Å)	17.904(3)
α (°)	90
β (°)	109.327(6)
γ (°)	90
V (Å³)	3210.3(8)
Z	4
ρ (g cm⁻³)	1.548
μ (Mo/CuK$_{\alpha}$) (mm⁻¹)	0.761
T (K)	293(2)
GoF on F^2 (a)	0.493
R_1 [$1 > 2\sigma(I)$]^(b)	0.0664
wR_2 [$1 > 2\sigma(I)$]^(c)	0.1063

La gliclazida es un ácido orgánico débil debido a que la amina secundaria se sitúa entre los grupos electroatrayentes del grupo funcional sulfonilurea (-SO₂-NH-CO-N-, pK_a 5), haciendo que el protón del NH sea ácido.¹⁵² Durante la formación del compuesto, dicho NH ácido pierde su protón, de modo que al coordinarse con el Pd^{II} se obtiene un compuesto de coordinación neutro.

Por un lado, el catión Pd²⁺ tiende a formar compuestos tetracoordinados, según demuestran el 99% de las estructuras basadas en Pd^{II} de la base de datos CSD (*Cambridge Structural Database*).¹⁵³ Por otro lado, este catión es un ácido de Lewis débil, por lo que tiene preferencia por formar enlaces con átomos de nitrógeno o azufre (bases débiles) antes que con oxígeno (base fuerte).¹⁵⁴ Debido a ambos hechos, el Pd^{II} se coordina a los nitrógenos N1 y N3 de dos moléculas diferentes de gliclazida obteniendo una esfera de coordinación plano-cuadrada distorsionada (Figura 3.6). Las distancias de enlace Pd-N y los ángulos de la esfera de coordinación se recogen en la Tabla 3.4.

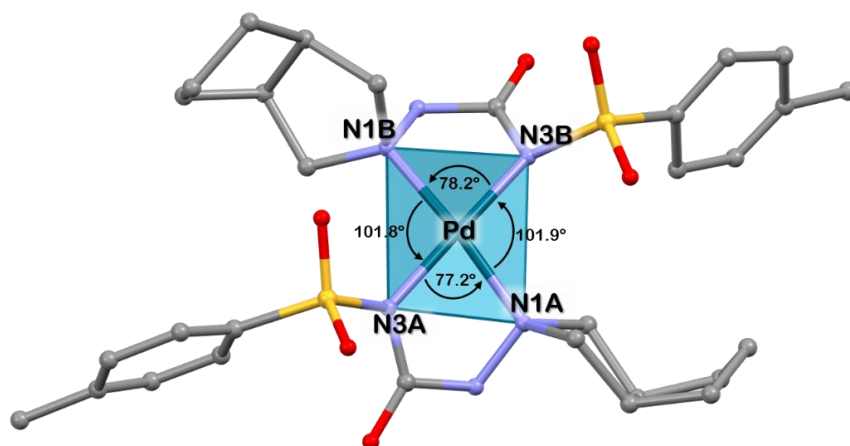


FIGURA 3.6. Estructura del compuesto **5** formada por monómeros de Pd^{II} coordinado a dos moléculas de ligando gliclazida. Código de colores: Pd, S, N, C, O.

¹⁵² K. Suresh, U. B. R. Khandavilli, A. Gunnam, A. Nangia, *CrystEngComm* **2017**, *19*, 918-929.

¹⁵³ M. Dudev, J. Wang, T. Dudev, C. Lim, *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 1889-1895.

¹⁵⁴ A. Garoufis, S. K. Hadjikakou, N. Hadjiliadis, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 1384-1397.

TABLA 3.4. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace de la esfera de coordinación del compuesto **5**.

Enlace Pd-N	Distancia (Å)	Átomos	Ángulo (°)
Pd-N1A	2.006(2)	N1A-Pd-N3B	102.0(6)
Pd-N3A	1.991(1)	N1A-Pd-N3A	77.2(5)
Pd-N1B	2.001(2)	N1B-Pd-N3A	101.9(5)
Pd-N3B	2.014(1)	N1B-Pd-N3B	78.2(6)
		N1B-Pd-N1A	168.4(5)
		N3A-Pd-N3B	176.4(5)

En la estructura no existen moléculas de disolvente de cristalización, pero los monómeros interaccionan entre sí por puentes de hidrógeno N-H...O entre los grupos NH del sulfonil y C=O de la amida de las moléculas de ligando vecinas, con unos valores de 2.08 Å (N2B-H2BA...O1A) y 2.27 Å (N2A-H2AA-O1B). Se forman así cadenas monodimensionales que se propagan a lo largo del eje *c* cristalográfico (Figura 3.7). Las distancias y ángulos de los puentes de hidrógeno se recogen en la Tabla 3.5.

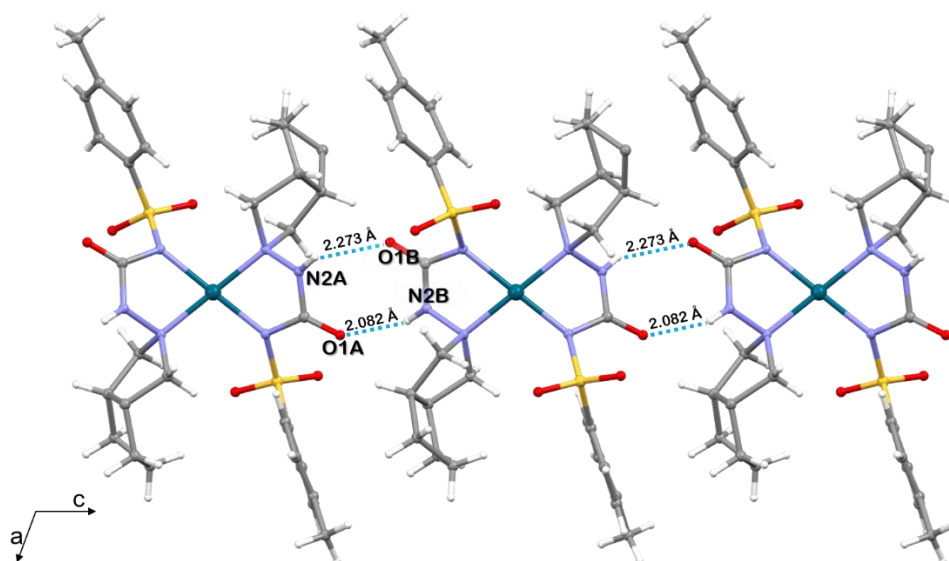
**FIGURA 3.7.** Los monómeros [Pd(Glz)₂] interaccionan entre sí por enlaces de hidrógeno, formando cadenas que se extienden a lo largo del eje *c*. Código de colores: Pd, S, C, N, O, H.

TABLA 3.5. Distancias (Å) y ángulos (°) de los enlaces de hidrógeno para el compuesto **5**.

D-H...A ^(a)	Distancia (D-H)	Distancia (H...A)	Distancia (D-H...A)	Ángulo (°)
N2A-H2AA...O1B	0.86	2.27	2.873(17)	126.8
N2B-H2BA...O1A	0.86	2.08	2.681(18)	126.1

^(a)D, átomo donador; H, átomo de hidrógeno; A, átomo aceptor.

4. PROPIEDADES ANTIDIABÉTICAS DEL COMPUESTO [Pd(Glz)₂]

La diabetes mellitus es una de las enfermedades metabólicas más importantes y con mayor prevalencia. La insulina, secretada por las células β-pancreáticas, es la hormona encargada de controlar la glucosa en sangre estimulando su ingesta por parte de las células musculares (miocitos) y grasas (adipocitos). Cuando se produce una disminución en la producción de insulina (diabetes tipo 1) o existe cierta resistencia a esta (diabetes tipo 2), los niveles de glucosa en sangre aumentan. Esto puede desencadenar daños graves en el organismo, debido a que la glucosa es la principal fuente de energía para las células. La molécula de glucosa controla la homeostasis energética y de la glucosa regulando la transcripción genética, la actividad enzimática, la secreción hormonal y la actividad neuronal glucorreguladora. Un ejemplo es el cerebro, el cual depende casi exclusivamente de glucosa para obtener energía metabólica. Los niveles de glucosa en sangre en este órgano deben mantenerse a 5 mM. En el cerebro los sensores de glucosa ayudan en la regulación del comportamiento alimentario, el almacenamiento de energía y el gasto energético. Un gran número de enfermedades están asociadas con un comportamiento

anormal en el transporte y metabolismo de la glucosa, como isquemia miocárdica, diabetes tipo 2 y cáncer.¹⁵⁵

Uno de los enfoques en la investigación actual sobre medicina antidiabética es el desarrollo de compuestos con potenciales efectos insulinomiméticos para estimular la tasa de captación de glucosa en las células.¹⁵⁶ Por ello, debido a que la gliclazida es un medicamento usado para reducir los niveles de azúcar en sangre, se decidió estudiar la capacidad reguladora de glucosa del compuesto **5** y del ligando libre, comparando los resultados obtenidos con la insulina.

En concreto, el estudio se realizó frente a células C2C12 de ratón, una línea celular de mioblastos muy usada en estudios de envejecimiento, diabetes mellitus, obesidad, hiperlipidemia, crecimiento muscular, esteatosis hepática y problemas de crecimiento. Las células C2C12 se diferencian fácilmente en miotubos (Figura 3.8), células precursoras de las fibras musculares. Estas células contienen proteínas musculares características, como la proteína transportadora de glucosa GLUT-4, usada en la investigación de las respuestas inducidas por ejercicio, fármacos y compuestos naturales en la vía de señalización de la insulina y en los mecanismos de captación de glucosa.¹⁵⁷

¹⁵⁵ (a) J. Friedman, *Nature* **2002**, *415*, 268-269. (b) N. Yamamoto, M. Ueda-Wakagi, T. Sato, K. Kawasaki, K. Sawada, K. Kawabata, M. Akagawa, H. Ashida, *Curr. Protoc. Pharmacol.* **2015**, *71(1)*, 12.14.1-12.14-26.

¹⁵⁶ C. Zou, Y. Wang, Z. Shen, *J. Biochem. Biophys. Methods* **2005**, *64(3)*, 207-215.

¹⁵⁷ C. Y. Wong, H. Al-Salami, C. R. Dass, *J. Pharm. Pharmacol.* **2020**, *72*, 1667-1693.

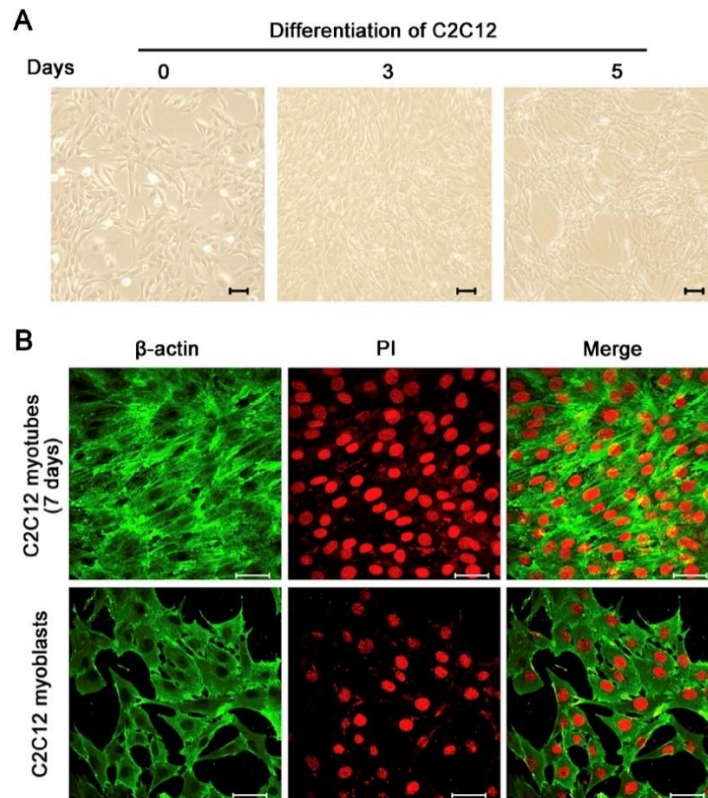


FIGURA 3.8. Morfología de las células C2C12 diferenciadas y no diferenciadas. **(A)** Células C2C12 observadas por microscopio invertido a los 0, 3 y 6 días de diferenciación. **(B)** Imágenes de inmunofluorescencia de las células C2C12 como mioblastos y diferenciadas en miotubos. El citoesqueleto de actina (verde) está teñido con anticuerpos anti- β -actina y los núcleos (rojo) con yoduro de propidio.¹⁵⁸

Después de cultivar el compuesto **5** y el ligando gliclazida con las células C2C12 a una concentración cada uno de 60 μ M, el método para saber la ingesta de glucosa por parte de las células es la utilización de la molécula 2-NBDG (2-[*N*-(7-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol-4-yl)amino]-2-deoxy-D-glucose), un análogo fluorescente de la glucosa (Figura 3.9). Gracias a la proteína GLUT-4, la molécula 2-NBDG es transportada al interior de las células, y al presentar una intensa fluorescencia, indica la cantidad de glucosa en el interior de la célula.

¹⁵⁸ H. Ding, B. Heng, W. He, L. Shi, C. Lai, L. Xiao, H. Ren, S. Mo, Z. Su, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2016**, *478(2)*, 798-803.

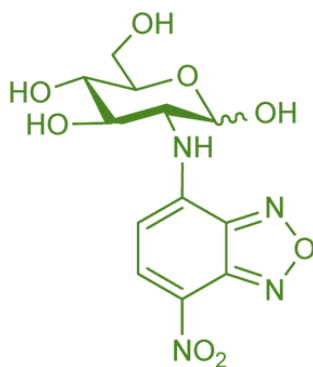


FIGURA 3.9. Estructura del 2-NBDG, el cual presenta una intensa emisión en el verde.¹⁵⁹

Los ensayos se realizaron por cuatuplicado. Los resultados se expresan en porcentaje de ingesta de 2-NBDG tomando como referencia el control (células tratadas solo con DMSO). Los datos, comparados con la insulina, del compuesto **5** y el ligando libre se expresan en la Figura 3.10.

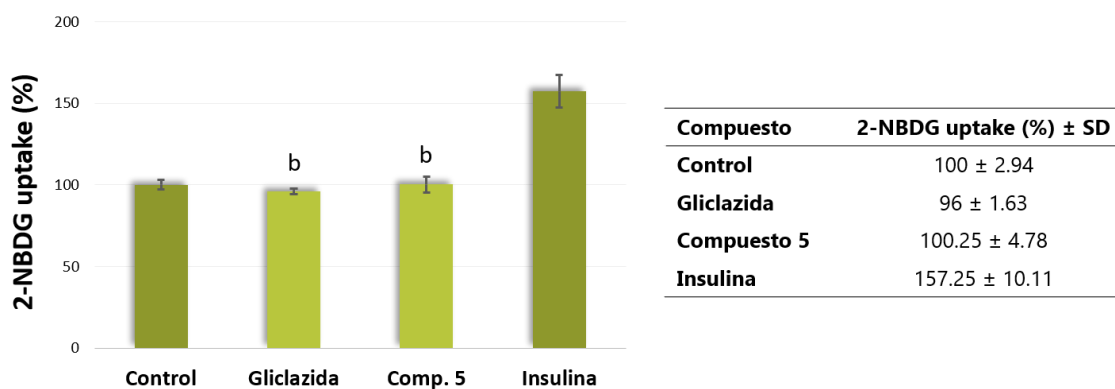


FIGURA 3.10. Resultados en % de la ingesta de 2-NBDG de las células C2C12 al ser tratadas con el compuesto **5**, el ligando gliclazida libre e insulina (b = vs insulina).

Los resultados muestran que ni el compuesto **5** ni el ligando libre mejoran la ingesta de glucosa por parte de la célula gracias a la actividad de la insulina. Por otro lado, aunque

¹⁵⁹ L. Wang, H. Kong, M. Jin, X. Li, R. Stoika, H. Lin, K. Liu, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 3563-3574.

los datos son similares, el compuesto **5** mejora mínimamente los resultados del control y los del ligando libre, el cual presenta una ingesta de 2-NBDG inferior que el control.

5. ACTIVIDAD *IN VIVO* CONTRA ALZHEIMER DEL COMPUESTO

[Pd(Glz)₂] (**5**)

Las sulfonilureas, como la gliclazida, actúan inhibiendo los canales K_{ATP} de las células β-pancreáticas para estimular la secreción de insulina, disminuyendo así los niveles de glucosa en sangre. Además, como ya se mencionó anteriormente, existe una estrecha relación entre la diabetes y el Alzheimer, ya que el cerebro está entre los órganos objetivo de la insulina y ambas enfermedades comparten rasgos comunes como el estrés oxidativo. Así, se ha comprobado que la gliclazida disminuye el índice de oxidación total y aumenta la defensa antioxidante en el cerebro de ratas con diabetes inducida.¹⁶⁰ Por ello, además de los estudios antidiabéticos sobre el compuesto **5**, también se decidió estudiar su actividad contra la enfermedad del Alzheimer.

Los estudios se realizaron sobre *Caenorhabditis elegans* (Figura 3.11) unos gusanos de tierra de 1-2 mm de longitud que son muy usados hoy en día como modelo para estudiar una gran variedad de procesos biológicos como apoptosis, señalización celular, ciclo celular, toxicidad, metabolismo, envejecimiento o regulación genética. Esto se debe a la similitud entre gusanos y mamíferos, ya que el estudio del genoma humano ha confirmado que la mayoría de los genes y mecanismos de las enfermedades humanas

¹⁶⁰ D. A. Butterfield, F. D. Domenico, E. Barone, *Biochim. Biophys. Acta* **2014**, *1842*, 1693-1706.

están presentes en *C. elegans*.¹⁶¹ En concreto, se utilizó la cepa N2, la cepa salvaje a partir de la cual se han obtenido multitud de mutantes.

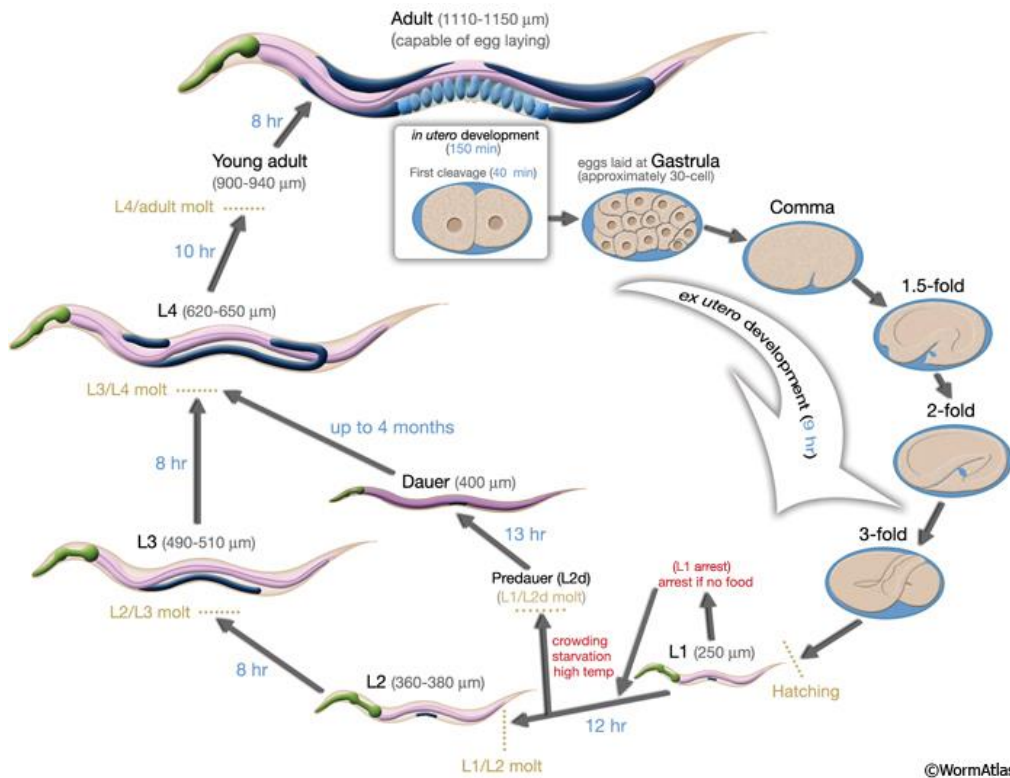


FIGURA 3.11. Ciclo de vida de *C. elegans* a 22°C desde el desarrollo embrionario, pasando por la etapa larval (L1-L4) hasta la etapa adulta. Un ciclo completo suele durar 3 días en condiciones óptimas.¹⁶²

En primer lugar, se realizaron estudios para investigar la toxicidad del compuesto **5** y el ligando gliclazida desde diferentes puntos de vista. Primero se evaluó la letalidad exponiendo los gusanos a diferentes concentraciones de los compuestos. Posteriormente, se midió el tamaño de los nematodos tras ser tratados con los compuestos. Por último, se estudió el metabolismo mediante el bombeo faríngeo. Tras verificar la ausencia de toxicidad del compuesto **5** y el ligando, el siguiente paso fue analizar sus capacidades

¹⁶¹ T. Kaletta, M. O. Hengartner, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2006**, *5*, 387-399.

¹⁶² Z. F. Altun, D. H. Hall, Introduction. In *WormAtlas*, **2009**, doi:10.3908/wormatlas.1.1.

neuroprotectoras. Gracias a que la cepa CL4176 produce bajos niveles de péptidos β -amiloides 1-42 de humanos, se analizó el efecto de los compuestos en las células musculares de estos gusanos mediante estudios de parálisis.

El ensayo de toxicidad a corto plazo se llevó a cabo exponiendo *C. elegans* de la cepa N2 a concentraciones crecientes del compuesto **5** y el ligando gliclazida (0, 0.1, 1, 10 y 100 $\mu\text{g/ml}$) durante 24 horas, realizando cuatro ensayos independientes para cada concentración. Posteriormente, se contaron los gusanos con un microscopio, clasificándolos en vivos o muertos. Los resultados, dados en porcentaje de gusanos supervivientes, se muestran en la Figura 3.12.

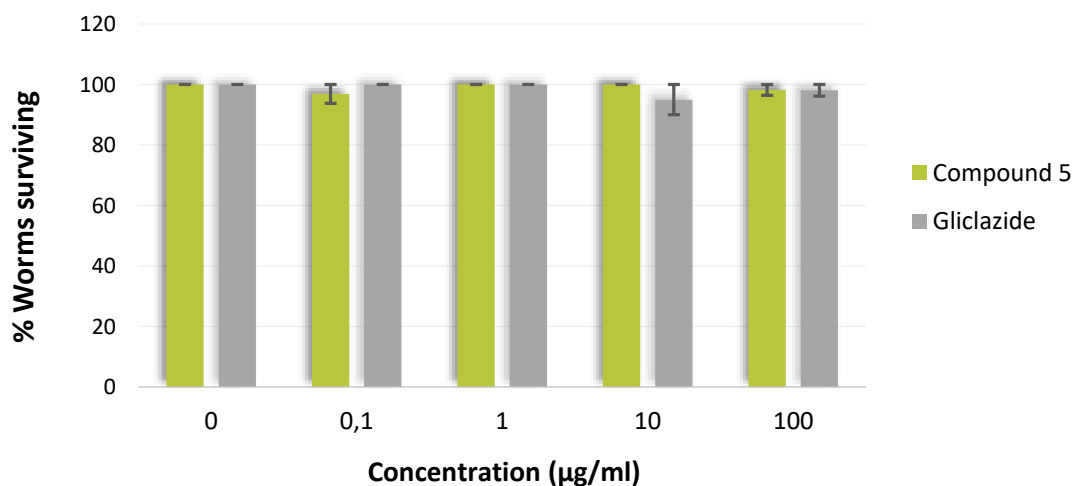


FIGURA 3.12. Gráfica de toxicidad expresada en porcentaje de gusanos supervivientes tras exponer los nematodos a diferentes concentraciones de compuesto **5** (verde) y ligando gliclazida (gris).

Como se puede observar en la gráfica, los gusanos prácticamente se mantienen viables en un 100% tanto para el compuesto **5** como para el ligando gliclazida incluso para la concentración más alta ensayada de 100 $\mu\text{g/ml}$.

Para seguir con los estudios de toxicidad, se evaluó el crecimiento de los gusanos tras ser tratados con los compuestos de coordinación mediante citometría de flujo, dando como resultado el tiempo de vuelo (TOF). Los resultados se muestran en la Figura 3.13.

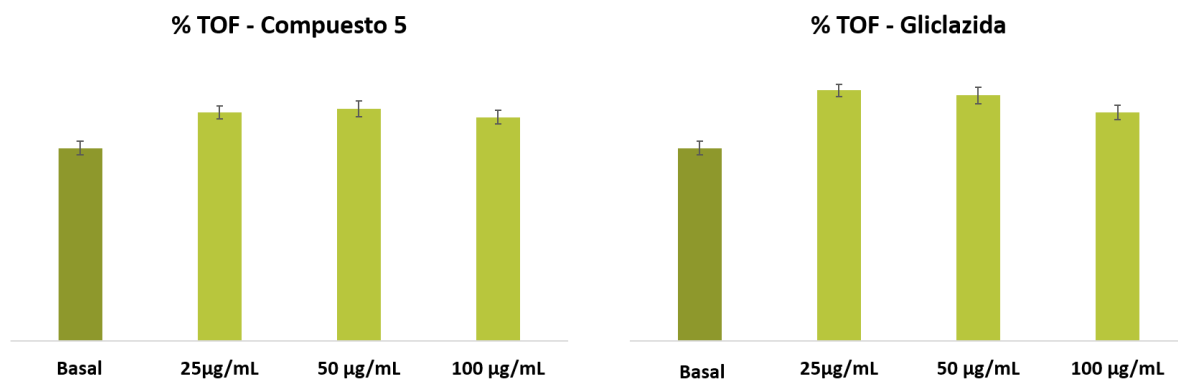


FIGURA 3.13. Gráficas del porcentaje de TOF a diferentes concentraciones del compuesto **5** y el ligando gliclazida.

Como se puede ver en ambas gráficas, los resultados de la citometría de flujo revelan que no se produce ningún tipo de anomalía en el tamaño de los parásitos al ser tratados tanto con el compuesto **5** como con el ligando libre.

C. elegans se alimentan usando contracciones peristálticas de los músculos de la faringe para aspirar el alimento hasta el intestino, por lo que el análisis del ritmo de bombeo faríngeo nos da información sobre el transporte de nutrientes y, por ende, del metabolismo de los gusanos.¹⁶³

El bombeo faríngeo de los nematodos se evaluó midiendo el movimiento de la faringe en la cepa N2 incubada con diferentes concentraciones del compuesto **5** y el ligando gliclazida (0, 25, 50 y 100 µg/ml) durante 24 horas. Posteriormente se colocaron

¹⁶³ G. A. Lemieux, M. J. Keiser, M. F. Sassano, C. Laggner, F. Mayer, R. J. Baiton, Z. Werb, B. L. Roth, B. K. Shoichet, K. Ashrafi, *PLoS Biol.* **2013**, *11(11)*, e1001712.

los gusanos en placas con *E. coli* y se contaron el número de contracciones de la faringe por minuto usando un microscopio. Los resultados se muestran en la Figura 3.14.

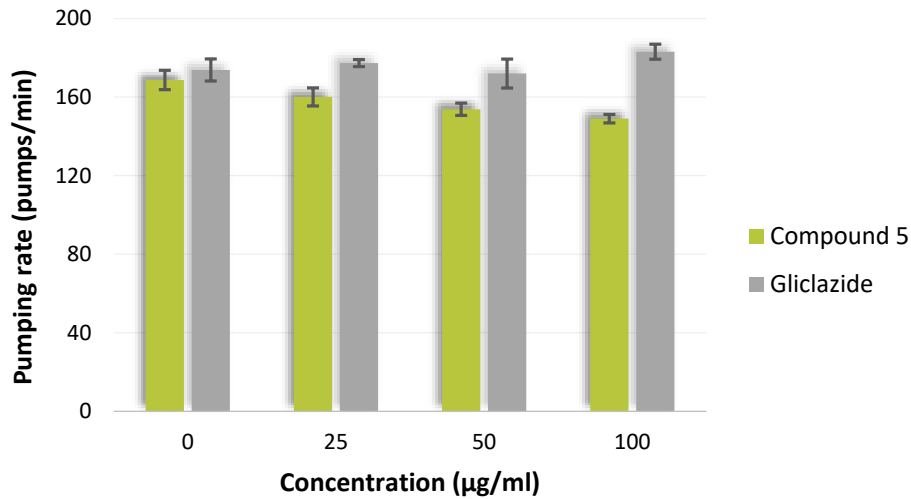


FIGURA 3.14. Estudio del bombeo faríngeo en una muestra de 10 gusanos de *C. elegans* para cada concentración del compuesto **5** y el ligando gliclazida.

Los estudios del bombeo faríngeo muestran un ligero ascenso del número de contracciones de la faringe por minuto por parte del ligando gliclazida y un leve descenso para el compuesto **5** al aumentar la concentración. A pesar de esto, los datos no varían significativamente con el control, ya que la diferencia entre 0 y 100 µg/ml es de 20 bombeos por minuto. Una reducción significativa del bombeo faríngeo podría reflejar efectos nocivos en la salud del gusano.

Por lo tanto, se puede decir que el compuesto **5** no altera el metabolismo de *C. elegans*, y en conjunto este compuesto no presenta toxicidad en los estudios realizados *in vivo*.

Después de verificar la ausencia de toxicidad del compuesto **5**, se llevaron a cabo los estudios de parálisis relacionados con la enfermedad del Alzheimer, ya que en *C. elegans*, la parálisis es una señal de la deposición fibrilar de A β en las células musculares.

El ensayo se realizó sobre la cepa CL4176, la cual expresa A β (1-42) de humanos de forma inducida al elevar la temperatura de incubación a 23°C.¹⁶⁴ Gusanos de esta cepa se sembraron con diferentes concentraciones del compuesto **5** y el ligando gliclazida (0, 25, 50 y 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) durante 68 horas, modificando la temperatura a las 48 horas de 16°C a 23°C. Posteriormente, se contaron los gusanos paralizados cada 2 horas hasta un total de 14 horas. Los resultados se recogen en la Figura 3.15.

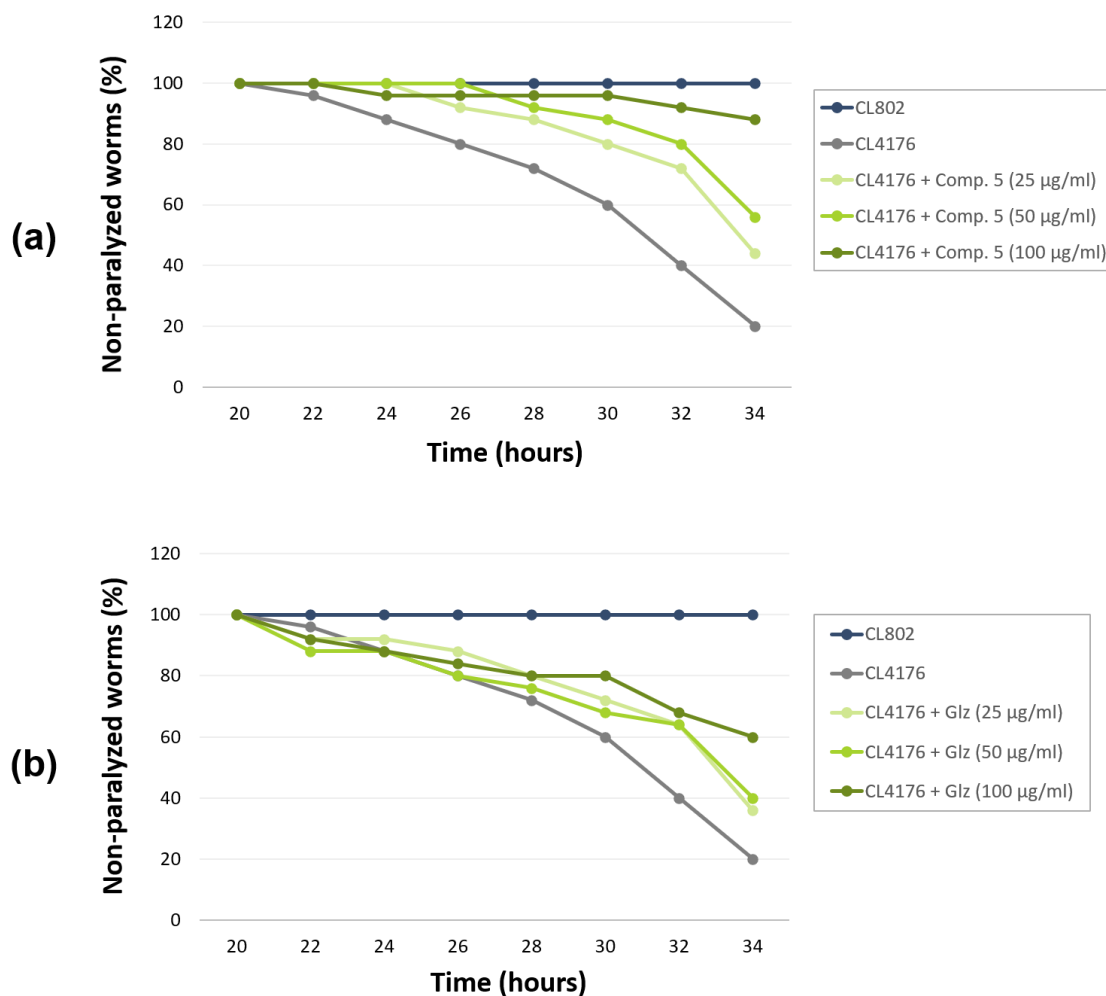


FIGURA 3.15. Estudios de parálisis *in vivo* en la cepa CL4176 de *C. elegans* sembrada con diferentes concentraciones de **(a)** compuesto **5** y **(b)** ligando gliclazida. Las gráficas muestran el porcentaje de gusanos no paralizados medidos cada dos horas.

¹⁶⁴ J. Drake, C. D. Link, D. A. Butterfield, *Neurobiol. Aging* **2003**, 24(3), 415-420.

A todas las dosis ensayadas, tanto para el compuesto **5** como para el ligando libre, se puede observar un efecto significativo en la retención de la parálisis en los nemátodos. Además, el efecto es dependiente de la dosis administrada, ya que, para ambos compuestos analizados, los resultados mejoran al aumentar la concentración, obteniendo las mejores actividades anti-parálisis con la máxima concentración ensayada de 100 µg/ml. Esto demuestra que el compuesto **5** tiene actividad protectora frente a la parálisis de las células musculares producida por la agregación de Aβ en *C. elegans*.

Estos resultados junto con la ausencia de toxicidad hacen al compuesto **5** apto para continuar los estudios contra Alzheimer, realizando experimentos basados en la cuantificación de Aβ en presencia y ausencia del compuesto, evaluando su efecto en células neuronales y/o midiendo la producción de ROS, ya que el estrés oxidativo está relacionado con el envejecimiento y enfermedades como el Alzheimer o el Parkinson.¹⁶⁵

6. ESTUDIOS ENZIMÁTICOS CONTRA ALZHEIMER DEL COMPUESTO [Pd(Glz)₂] (5)

La acetilcolina es un neurotransmisor fundamental para el correcto funcionamiento del sistema nervioso central, ya que es responsable de la conducción de impulsos eléctricos de una célula nerviosa a otra. La enzima acetilcolinesterasa (AChE) es la encargada de catalizar la hidrólisis e inactivar la acetilcolina, regulando así su concentración en las

¹⁶⁵ (a) M. Toledano, M. Toledano-Osorio, M. D. Navarro-Hortal, A. Varela-López, R. Osorio, J. L. Quiles, *Antioxidants* **2019**, *8*, 550. (b) P. Martorell, S. Llopis, N. Gonzalez, D. Ramón, G. Serrano, A. Torrens, J. M. Serrano, M. Navarro, S. Genovés, *Food Sci. Nutr.* **2017**, *5(2)*, 255-265.

conexiones sinápticas. La disminución de esta molécula se relaciona con la rápida hidrólisis de la AChE dando lugar a la atrofia multisistémica y el deterioro cognitivo y neuromuscular. De hecho, la enfermedad del Alzheimer se caracteriza por la pérdida de neuronas colinérgicas y una disminución progresiva de la acetilcolina.¹⁶⁶ Además, según los estudios, la AChE fomenta la deposición de A β en el cerebro.

La acetilcolina también puede ser hidrolizada mediante la catálisis de una enzima relacionada pero menos específica, la butirilcolinesterasa (BuChE), que actúa como co-regulador de la neurotransmisión colinérgica. De la misma forma que con la AChE, los estudios demuestran un aumento en la actividad de la BuChE durante el desarrollo de la enfermedad del Alzheimer, lo cual también afecta a la agregación de A β .¹⁶⁷

Por lo tanto, la inhibición de estas dos enzimas es uno de los objetivos principales para el efectivo control de la enfermedad del Alzheimer, mediante un aumento en la disponibilidad de la acetilcolina en las regiones del cerebro más afectadas y una disminución en la deposición de A β . La tacrina, el donepezil, la rivastigmino o la galantamina son inhibidores de la AChE que se usan hoy en día para el control del Alzheimer. Sin embargo, estos fármacos tienen una eficacia limitada,¹⁶⁸ por lo que existe una continua investigación para la síntesis de inhibidores de colinesterasas más potentes y eficaces.

Por ello, dado los buenos resultados en los ensayos de *C. elegans* contra la enfermedad del Alzheimer, se decidieron realizar estudios enzimáticos para conocer la capacidad inhibidora de las enzimas AChE y BuChE del compuesto **5**. Los resultados

¹⁶⁶ N. H. Greig, T. Utsuki, D. K. Ingram, Y. Wang, G. Pepeu, C. Scali, Q.-S. Yu, J. Mamczarz, H. W. Holloway, T. Giordano, D. Chen, K. Furukawa, K. Sambamurti, A. Brossi, D. K. Lahiri, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, *102*(47), 17213-17218.

¹⁶⁷ H. Soreq, S. Seidman, *Nat. Rev. Neurosci.* **2001**, *2*, 294-302.

¹⁶⁸ P. Anand, B. Singh, *Arch. Pharmacol Res.* **2013**, *36*, 375-399.

obtenidos, comparados con el fármaco de referencia Galantamina, se expresan en valores de IC₅₀ en la Tabla 3.6.

TABLA 3.6. Actividad inhibidora de las enzimas BuChE y AChE del compuesto **5** y el ligando gliclazida expresada en valores de IC₅₀.

	IC ₅₀ (μM) ± SD	
	Butirilcolinesterasa	Acetilcolinesterasa
Gliclazida	> 100	> 100
Compuesto 5	25 ± 2	58% inhibición a 100 μM
Galantamina	3.9 ± 0.3	2.7 ± 0.2

Los estudios preliminares de la actividad inhibidora frente a las enzimas BuChE y AChE por parte del compuesto **5** y del ligando libre muestran que el compuesto de coordinación sí presenta cierta actividad inhibidora de estas enzimas con buenos resultados. Además, con estos resultados se puede concluir que la capacidad inhibidora proviene de la formación del compuesto de coordinación con Pd^{II}, ya que el ligando libre no presenta por sí mismo ninguna actividad.

4

CAPÍTULO

PRIMEROS COMPUESTOS DE COORDINACIÓN BASADOS EN EL FÁRMACO CARBENOXOLONE

“ *La ciencia es una forma de pensar, mucho más
que un cuerpo de conocimientos – Carl Sagan* ”

04 **CAPÍTULO**

1. INTRODUCCIÓN

2. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 6-9

3. CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPUESTOS 6-9

3.1. Espectroscopía de infrarrojos

3.2. Difracción de Rayos-X en monocristal

3.3. Difracción de Rayos-X en polvo

1. INTRODUCCIÓN

El ácido glicirretínico (GE) es la aglicona del ácido glicirrónico, el cual se obtiene de la raíz de la planta del regaliz. El GE muestra un amplio rango de actividades farmacológicas incluyendo antiinflamatoria, antitumoral, antiviral y antifúngica. Dado la variedad de propiedades que presenta se ha utilizado como plantilla para la síntesis de compuestos análogos biológicamente activos con propiedades medicinales mejoradas, como una mayor biocompatibilidad y menores efectos secundarios. Entre estos materiales se encuentra la carbenoxolona (Figura 4.1).

La carbenoxolona es un compuesto triterpénico desarrollado a principios de los años 1960 para el tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales. Es un compuesto que se absorbe rápidamente por el estómago y es capaz de unirse fuertemente a proteínas plasmáticas en un 99%, particularmente a la albúmina. Actúa estimulando la síntesis de mucosa gástrica fomentando la producción de prostaglandinas que a su vez aumentan la producción de mucina. Esto hace que aumente la barrera mucosa en el estómago y se proteja contra el ácido gástrico y las pepsinas. Se sigue comercializando en forma de pomada con el nombre comercial Sanodin®, aunque actualmente su uso contra las úlceras ha disminuido debido a sus efectos secundarios y al descubrimiento de nuevos tratamientos más efectivos. Por otro lado, estudios posteriores *in vitro* e *in vivo* han demostrado su eficacia en el tratamiento de enfermedades metabólicas, alergias, infecciones víricas y su posible aplicación en la neurociencia.¹⁶⁹

¹⁶⁹ (a) R. M. Pinder, R. N. Brogden, P. R. Sawyer, T. M. Speight, R. Spencer, G. S. Avery, *Drugs* **1976**, *11*, 245-307. (b) R. Jewell, *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* **2007**, 1-5. (c) E. Tykarska, M. Gdaniec, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.* **2015**, *B71*, 25-33.

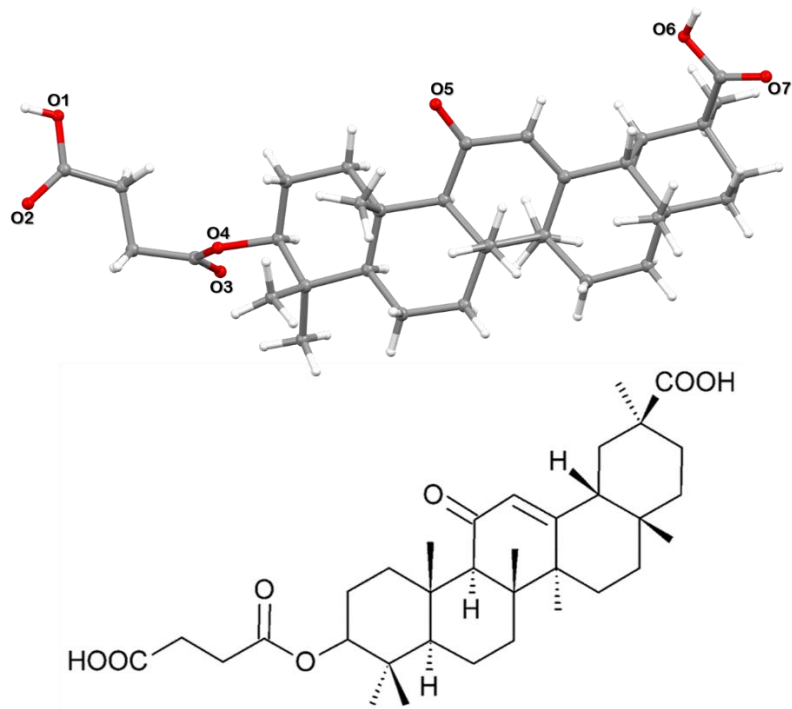


FIGURA 4.1. Estructura del compuesto sintético orgánico carbenoxolona. Código de colores: C, O, H. ^{151c}

Un ejemplo muy extendido es el uso de la carbenoxolona como bloqueante de las uniones gap. Las uniones gap son canales a través de los cuales existe una comunicación entre células vecinas. Las uniones gap están formadas por dos hemicanales ensamblados, cada uno localizado en la membrana de una célula adyacente (Figura 4.2). Por estos canales las células se comunican mediante la trasmisión de moléculas (desde iones inorgánicos como Ca^{2+} o Na^+ hasta moléculas de mayor tamaño como cAMP, glutamato o ROS) que van directamente al citoplasma de las células, siendo este un importante mecanismo para la regulación y el correcto funcionamiento de los órganos. Cada hemicanal está formado por seis subunidades de una familia de proteínas integrales de membrana llamadas conexinas (Cxs), clasificadas por su peso molecular en un total de veintiuna Cxs en humanos. En el cerebro, donde se expresan un total de once Cxs, el papel de estos clusters es muy importante. Por ejemplo, los astrocitos (las células más abundantes del cerebro) en un cerebro adulto se caracterizan por altos niveles de Cx30 y Cx43, las cuales se ha visto que son necesarias en diferentes procesos celulares como neurogénesis y la plasticidad

sináptica a largo plazo; por otro lado, la Cx36 se encuentra muy expresada en neuronas durante las primeras semanas de vida de un bebé; y las neuronas del asta dorsal de la médula espinal expresan Cx45 a altos niveles. En definitiva, las uniones gap y las conexinas se expresan ampliamente en el sistema nervioso y participan en varios procesos cerebrales.¹⁷⁰

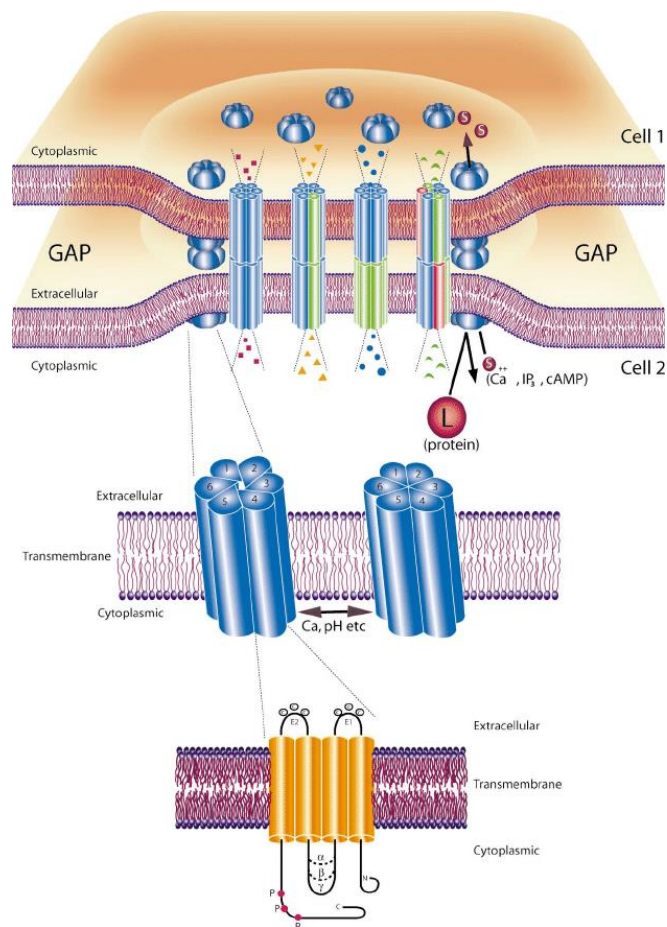


FIGURA 4.2. Diagrama de las uniones gap, las cuales unen el citoplasma de dos células adyacentes. Los conexones están formados por seis subunidades de unas proteínas denominadas conexinas, que permiten pasar pequeñas moléculas.¹⁷¹

¹⁷⁰ (a) N. M. Kumar, N. B. Gilula, *Cell* **1996**, *84*, 381-388. (b) J. Manjarrez-Marmolejo, J. Franco-Pérez, *Curr. Neuropharmacol.* **2016**, *14*, 759-771.

¹⁷¹ M. E. El-Sabban, L. F. Abi-Mosleh, R. S. Talhouk, *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* **2003**, *8(4)*, 463-473.

Hay estudios que señalan la implicación de las Cxs en algunas enfermedades. Así, enfermedades neuronales tan importantes como el Alzheimer, la epilepsia o el autismo, llevan asociadas una alteración en los niveles de expresión de las Cxs. Por ejemplo, en el tejido cerebral de pacientes con Alzheimer, existe un aumento de expresión de la Cx43 en los astrocitos que rodean las placas amiloides, donde además se ha visto *in vivo* un aumento de la comunicación por uniones gap entre astrocitos y una mayor propagación de Ca²⁺ intercelular. De igual forma, en ataques epilépticos también se muestra un aumento de la expresión de Cx43 y de la comunicación entre uniones gap.¹⁷²

La carbenoxolona es capaz de inhibir estas uniones gap, pero sin una clara selectividad por un tipo de Cx. Después de este descubrimiento, se han realizado numerosos estudios centrados en evaluar el papel de la carbenoxolona en las uniones gap del cerebro. Así se ha comprobado que esta molécula puede reducir la frecuencia y amplitud de un ataque epiléptico *in vitro* e *in vivo*.^{152b} También se ha estudiado la reacción de la carbenoxolona tras una isquemia cerebral, donde se produce una disminución del flujo sanguíneo y, por lo tanto, deficiencia de oxígeno y nutrientes. La isquemia induce la sobreexpresión de Cx43, acompañado de la acumulación de ROS. Además, tras un ataque de isquemia las uniones gap se mantienen abiertas, acelerando el proceso de muerte celular. La carbenoxolona, tras una isquemia, es capaz de inhibir la expresión de la Cx43 y disminuir la acumulación de ROS.¹⁷³

En relación a la enfermedad del Alzheimer, se han realizado varios estudios para ver el efecto de la carbenoxolona. Se ha publicado que los oligómeros A β desencadenan la apertura de las uniones gap e inducen la sobreexpresión de la Cx43. La expresión anormal de conexinas está asociada con ansiedad, estrés, derrames, lesión medular, esclerosis múltiple, Alzheimer y Parkinson, y los bloqueadores de uniones gap han mostrado resultados positivos frente a algunas de estas enfermedades. En concreto, la

¹⁷² C. Giaume, A. Koulakoff, L. Roux, D. Holcman, N. Rouach, *Nat. Rev. Neurosci.* **2010**, *11*, 87-99.

¹⁷³ L. Zhang, Y.-M. Li, Y.-H. Jing, S.-Y. Wang, Y.-F. Song, J. Yin, *Neurosci. Bull.* **2013**, *29(3)*, 311-320.

suplementación con carbenoxolona previene el daño neuronal y muestra actividad ansiolítica atenuando los niveles de Cx43 y la activación de astrocitos.¹⁷⁴ Por otro lado, también se ha estudiado la actividad antifibrilar de la carbenoxolona contra la agregación de A β , observando que esta molécula, la cual es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica, forma fuertes interacciones con los residuos presentes en los monómeros A β 42 y en las fibrillas, alterando las interacciones proteína-proteína entre monómeros e impidiendo así la agregación de A β .¹⁷⁵

Debido a la capacidad neuroprotectora de la carbenoxolona y su buena respuesta frente a ensayos de Alzheimer, y dado que no existen en la base de datos de la *Cambridge Crystallographic Data Centre* compuestos de coordinación basados en este fármaco, se decidió sintetizar nuevos materiales usando la carbenoxolona como ligando. Así, se ha obtenido una nueva familia de compuestos isoestructurales basados en el fármaco carbenoxolona y metales de transición con fórmula general $\{[M_2(\text{cbx})_2(\text{H}_2\text{O})_3]\cdot\text{EtOH}\cdot 3\text{H}_2\text{O}\}_n$ ($M^{\text{II}} = \text{Co}^{\text{II}}$ (**6**), Mn^{II} (**7**), Ni^{II} (**8**), Zn^{II} (**9**); cbx = carbenoxolona).

2. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 6-9

Todos los compuestos se sintetizaron de la misma forma mediante síntesis solvotermal. En primer lugar, 0.016 mmol (0.01 gr) de la sal disódica de carbenoxolona se disolvieron en 0.5 ml de H₂O, añadiendo posteriormente 0.5 ml de etanol. Por otro lado, se disolvieron 0.016 mmol de la sal metálica correspondiente (Co(AcO)₂·4H₂O, MnCl₂·4H₂O, Ni(NO₃)₂·6H₂O y Zn(AcO)₂·2H₂O) en 0.5 ml de H₂O y se añadieron 0.5 ml de etanol. Por último, se añadió la disolución de la sal metálica sobre la disolución del ligando

¹⁷⁴ S. Sharma, N. Sharma, A. Saini, B. Nehru, *Neurotoxic. Res.* **2019**, *35*, 654-667.

¹⁷⁵ S. Sharma, B. Nehru, A. Saini, *Neurochem. Int.* **2017**, *108*, 481-493.

precipitando polvo casi inmediatamente. Los viales se calentaron en un horno a 95°C durante 24 horas. Después de ese tiempo, se obtuvieron cristales de color morado con calidad para ser medidos por difracción de Rayos-X en monocristal del compuesto **6** y un material microcristalino para los compuestos **7-9** (Figura 4.3).

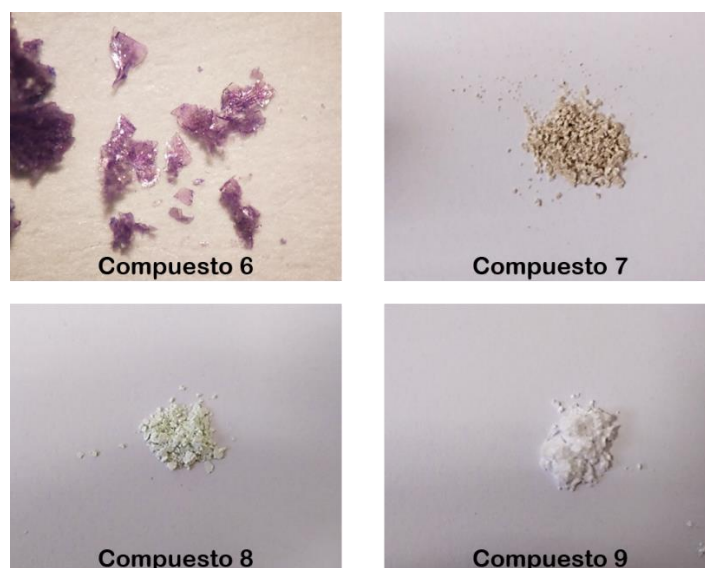


FIGURA 4.3. Cristales morados del compuesto **6** vistos con un estereomicroscopio Motic SMZ-168 y materiales cristalinos de los compuestos **7-9** a simple vista.

TABLA 4.1. Rendimiento de la reacción y análisis elemental de los compuestos **6-9**.

	Fórmula	Rend(%) ^(a)	% Calculado / Experimental		
			C	H	N
Comp. 6	Co ₂ C ₇₀ H ₁₁₄ O ₂₁	50	59.65/60.93	8.15/8.74	0/0.38
Comp. 7	Mn ₂ C ₇₀ H ₁₁₄ O ₂₁	71	59.99/66.19	8.20/9.49	0/0.37
Comp. 8	Ni ₂ C ₇₀ H ₁₁₄ O ₂₁	43	59.67/61.75	8.15/9.36	0/0.44
Comp. 9	Zn ₂ C ₇₀ H ₁₁₄ O ₂₁	89	59.10/57.70	8.08/8.31	0/0.26

^(a)Rendimiento basado en el metal.

3. CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPUESTOS 6-9

3.1. Espectroscopía de infrarrojos

Se registraron los espectros de infrarrojos de los compuestos de coordinación obtenidos **6-9** y el ligando carboxolona de sodio en estado sólido a temperatura ambiente, dando como resultado los espectros mostrados en la Figura 4.4.

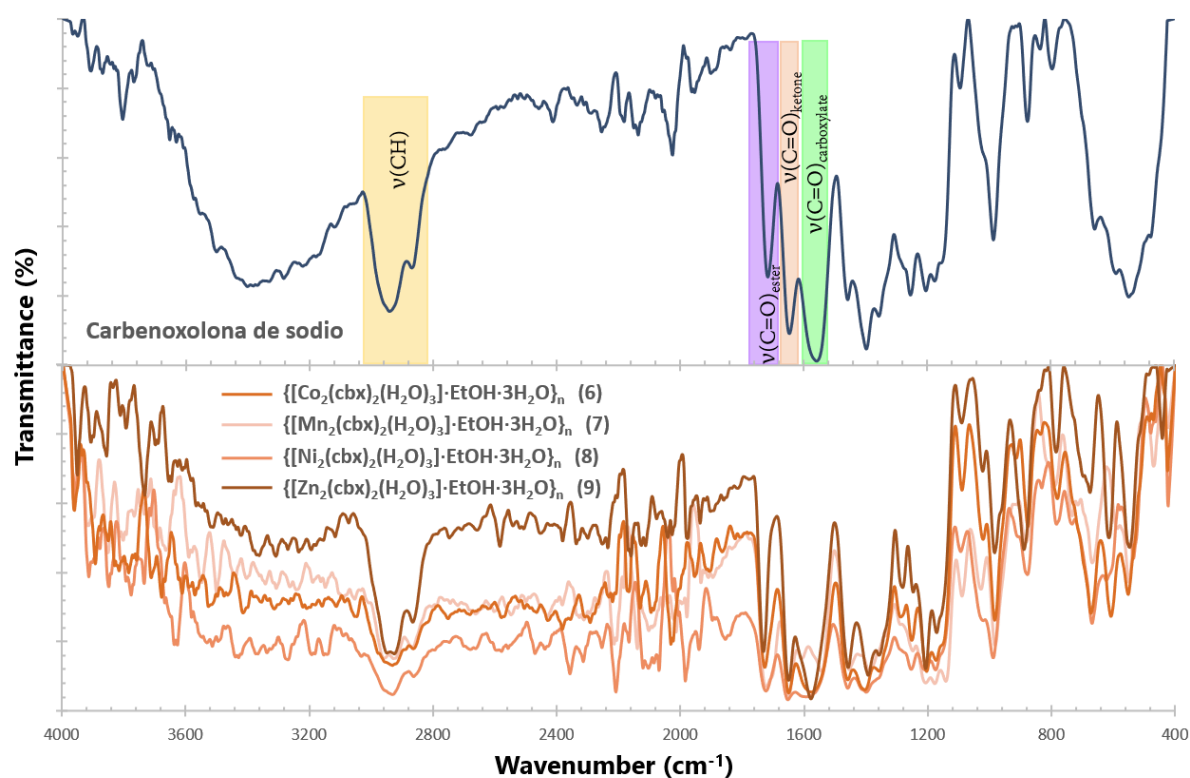


FIGURA 4.4. Comparación de los espectros de infrarrojo del ligando carboxolona de sodio y los compuestos de coordinación **6-9** en el rango 4000-400 cm^{-1} .

En la zona alta del espectro destacan las señales por la vibración de los enlaces C-H, ya que el ligando posee grupos CH, CH₂ y CH₃ en su estructura. Dichas señales aparecen

en el rango 2930-2862 cm^{-1} en el espectro del ligando y a similares números de onda en los compuestos de coordinación.

Además, la molécula de carbenoxolona se caracteriza por tener varios enlaces tipo C=O provenientes de diferentes grupos funcionales, los cuales se pueden diferenciar fácilmente mediante espectroscopía de infrarrojos. En primer lugar, aparece la señal de vibración del enlace C=O del grupo éster a 1712 cm^{-1} . Este grupo funcional no sufre ninguna modificación al coordinarse el ligando con los diferentes metales, por lo que no varía su localización en los espectros de los compuestos. A menor número de onda se puede observar la banda de vibración de tensión del enlace C=O de la cetona conjugada. De la misma forma que con la señal anterior, en el espectro del ligando aparece a 1649 cm^{-1} y a unos valores similares en los espectros de los compuestos. Por último, la banda que aparece a 1552 cm^{-1} en el espectro del ligando se atribuye a la vibración de tensión del enlace C=O del grupo carboxilato. A diferencia de las otras señales, esta banda sí sufre un gran desplazamiento en los espectros de los compuestos, por lo que se puede afirmar que los diferentes metales utilizados se coordinan al ligando gracias a los grupos carboxilato que posee en su estructura.¹⁷⁶ En la Tabla 4.2 se recogen las bandas características de los espectros IR del ligando y los compuestos de coordinación **6-9**.

TABLA 4.2. Bandas IR (cm^{-1}) en el rango 4000-400 cm^{-1} de la sal sódica de la carbenoxolona (cbx) y los compuestos **6-9**.

	Cbx	Comp. 6	Comp. 7	Comp. 8	Comp. 9
v(CH)	2930	2924	2949	2924	2937
	2862	2858	2935	2856	2920
			2860		
v(C=O)_{ester}	1712	1724	1716	1718	1734
v(C=O)_{ketone}	1649	1653	1653	1657	1653
v(C=O)_{carboxylate}	1552	1568	1539	1575	1574

¹⁷⁶ (a) S. Pindado, O. I. Corrigan, C. M. O'Driscoll, *Anal. Profiles Drug Subst. Excipients* **1996**, *24*, 1-43. (b) S. Bharathala, L. K. Kotarkonda, V. P. Singh, R. Singh, P. Sharma, *Colloids Surf., B* **2021**, *202*, 111670.

3.2. Estructura cristalina del compuesto $\{[\text{Co}_2(\text{cbx})_2(\text{H}_2\text{O})_3]\cdot\text{EtOH}\cdot 3\text{H}_2\text{O}\}_n$ (**6**)

De los cuatro compuestos de coordinación sintetizados a partir del ligando carbenoxolona, sólo se obtuvieron cristales del compuesto **6**, los cuales fueron medidos por difracción de Rayos-X en monocristal. En la Tabla 4.3 se recogen sus datos cristalográficos.

TABLA 4.3. Datos cristalográficos correspondientes al compuesto **6**.

	Compuesto 6
Fórmula	$\text{C}_{70}\text{H}_{114}\text{O}_{21}\text{Co}_2$
M_r (g mol⁻¹)	1409.47
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1$
<i>a</i> (Å)	7.406(5)
<i>b</i> (Å)	11.491(5)
<i>c</i> (Å)	40.911(5)
α (°)	90
β (°)	91.333(5)
γ (°)	90
<i>V</i> (Å³)	3481(3)
<i>Z</i>	2
ρ (g cm⁻³)	1.345
μ (Mo/CuKα) (mm⁻¹)	0.550
<i>T</i> (K)	293(2)
GoF on F^2 (a)	1.064
R_1 [$1 > 2\sigma(I)$]	0.0602
R_1 [all data]	0.0679
wR_2 [$1 > 2\sigma(I)$]	0.1430
wR_2 [all data]	0.1473

El compuesto **6** cristaliza en el grupo espacial $P2_1$ del sistema monoclínico, consistiendo en un compuesto de coordinación bidimensional en el plano *bc*. La unidad

asimétrica está compuesta de dos átomos de Co^{II} , dos moléculas de ligando carbenoxolona, tres moléculas de agua de coordinación, tres moléculas de agua de cristalización y una molécula de etanol de cristalización, siendo la fórmula de Rayos-X $\{[\text{Co}_2(\text{cbx})_2(\text{H}_2\text{O})_3]\cdot\text{EtOH}\cdot 3\text{H}_2\text{O}\}_n$ (Figura 4.5).

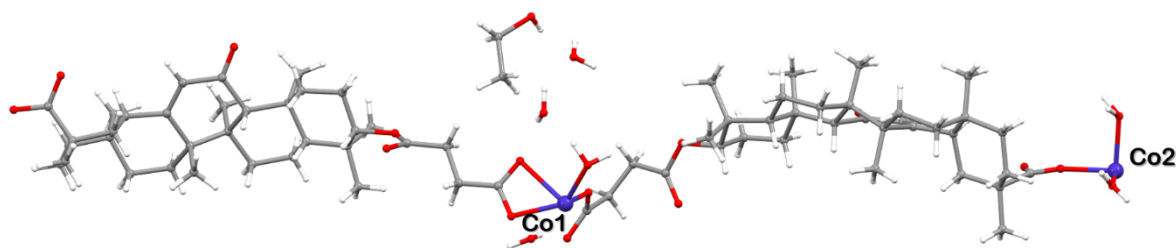


FIGURA 4.5. Unidad asimétrica del compuesto **6** formada por dos iones Co^{2+} , dos moléculas de ligando, tres moléculas de agua coordinadas, tres moléculas de agua de cristalización y una molécula de etanol de cristalización. Código de colores: Co, C, O, H.

Dentro de la estructura existen dos iones Co^{+2} cristalográficamente independientes (Figura 4.6). Co1 presenta un índice de coordinación 5 con una geometría piramidal cuadrada distorsionada de tipo CoO_5 . Cada ion se coordina a una molécula de agua y a tres moléculas de ligando, uno de forma bidentada y otros dos mediante uno de los oxígenos del grupo carboxilato. Las distancias de enlace de la esfera de coordinación están en el rango 1.948–2.352 Å. Por otro lado, el ion Co2 muestra un ambiente de coordinación CoO_6 octaédrico distorsionado, donde el átomo metálico se coordina a dos moléculas de agua y a tres moléculas de ligando, una de ellas mediante la formación de un quelato y las otras dos por un oxígeno del grupo carboxilato. Las distancias de enlace de esta esfera de coordinación están en el rango 2.018–2.147 Å. Todas las distancias de enlace y los ángulos *cis* de la esfera de coordinación están recogidos en la Tabla 4.4.

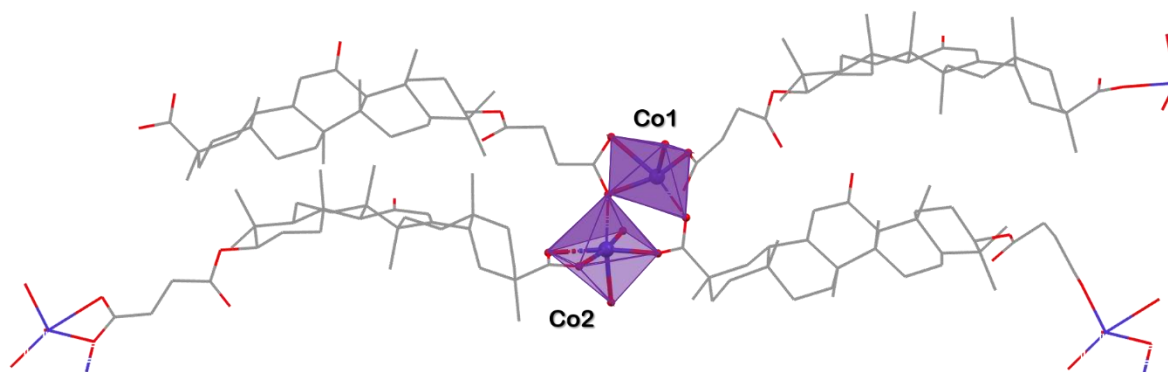


FIGURA 4.6. Geometrías de coordinación de los dos átomos de Co^{II} que componen la unidad asimétrica. El átomo Co1 presenta una esfera de coordinación piramidal cuadrada, mientras que el átomo Co2 muestra un ambiente octaédrico distorsionado. Las moléculas de disolvente y los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad. Código de colores: Co, C, O.

TABLA 4.4. Distancias de enlace y ángulos *cis* de la esfera de coordinación del compuesto **6**.

Enlace	Distancia (Å)	Átomos	Ángulo (°)
Co1-O1W	1.948(12)	O1W-Co1-O2B	88.0(5)
Co1-O1A	1.967(10)	O1W-Co1-O1B	126.0(5)
Co1-O6A	1.981(10)	O1W-Co1-O1A	98.9(7)
Co1-O1B	2.031(9)	O1W-Co1-O6A	96.7(6)
Co1-O2B	2.352(9)	O1B-Co1-O2B	57.3(4)
		O1A-Co1-O6A	104.8(4)
		O1A-Co1-O1B	116.4 (4)
		O1A-Co1-O2B	86.3(4)
		O6A-Co1-O1B	110.7(4)
		O6A-Co1-O2B	167.0(4)
Co2-O7A	2.018(9)	O1B-Co2-O7A	86.5(4)
Co2-O2W	2.070(10)	O1B-Co2-O6B	92.7(4)
Co2-O6B	2.080(9)	O1B-Co2-O7B	95.8(3)
Co2-O3W	2.082(10)	O1B-Co2-O2W	87.2(4)
Co2-O1B	2.144(10)	O3W-Co2-O7A	87.3(4)
Co2-O7B	2.147(8)	O3W-Co2-O6B	91.7(4)
		O3W-Co2-O7B	91.1(4)
		O3W-Co2-O2W	89.5(5)
		O6B-Co2-O7B	62.0(3)
		O7A-Co2-O2W	91.5(5)

El ligando carbenoxolona contiene en su estructura dos grupos carboxilatos susceptibles de coordinarse con un ion metálico. Por ello, esta molécula puede presentar diferentes modos de coordinación, mostrando en el compuesto **6** dos modos diferentes. La molécula de ligando 1 presenta los modos de coordinación $\mu^2\text{-}\eta^2\text{:}\eta^1$ y η^2 , mientras que la molécula 2 muestra los modos η^1 y $\mu^2\text{-}\eta^1\text{:}\eta^1$ (Figura 4.7.a). Gracias a esto y a la disposición en zigzag de los ligandos en la estructura se forma un polímero de coordinación bidimensional que se extiende en el plano *bc*. Además, como se puede observar en la Figura 4.7.b, las moléculas de ligando en color verde presentan el modo de coordinación del ligando 2, mientras que los ligando en color naranja muestran la coordinación del ligando 1. Esta disposición, en la que cada ligando se coordina a dos átomos metálicos diferentes hace que exista una distancia intramolecular $\text{Co1}\cdots\text{Co2}$ de 3.538 Å.

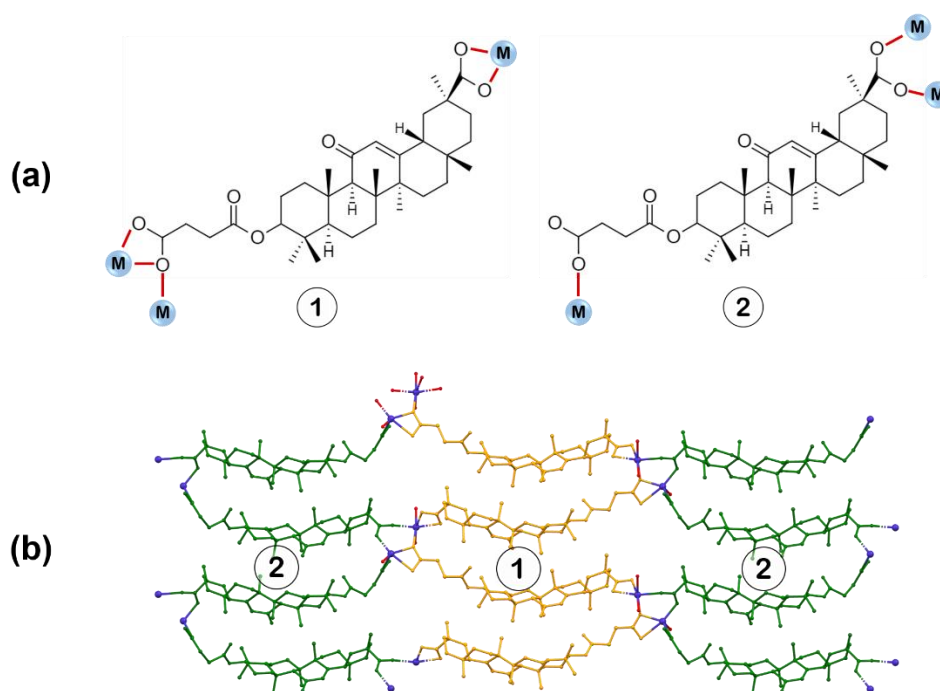


FIGURA 4.7. Modos de coordinación del ligando carbenoxolona en el compuesto **6**. **(a)** El ligando presenta dos coordinaciones diferentes gracias a los dos grupos carboxilato. **(b)** En color naranja se representan los ligandos que presentan el modo de coordinación 1 y en verde los que muestran la coordinación 2.

Las moléculas de disolvente que ocupan los huecos en la estructura y las moléculas de agua coordinadas a los centros metálicos forman una extensa red de puentes de hidrógeno (Tabla 4.5) que unen las láminas creando un compuesto supramolecular tridimensional muy compacto, imponiendo una distancia intermolecular Co...Co de 11.491 Å.

TABLA 4.5. Distancias (Å) y ángulos (°) de los enlaces de hidrógeno para el compuesto **6**.

D-H...A ^(a)	Distancia (D-H)	Distancia (H...A)	Distancia (D-H...A)	Ángulo (°)
O2W-H2WA...O2A	1.00	1.76	2.693(15)	154.0
O2W-H2WB...O4W	1.00	2.31	3.208	148.7
O3W-H3WB...O4W	0.85	1.96	2.754(15)	153.9
O4W-H4WA...O1B	0.85	2.88	3.542	135.9
O4W-H4WB...O6B	0.85	1.93	2.691(14)	147.9
O5W-H5WA...O6W	0.85	2.08	2.69(4)	128.0
O5W-H5WB...O1E	0.85	1.93	2.77(2)	173.2
O6W-H6WB...O4W	0.85	3.38	3.376	155.4
O1E-H1E...O6W	0.81	2.26	3.050	169.7

^(a)D, átomo donador; H, átomo de hidrógeno; A, átomo aceptor.

En la estructura supramolecular se pueden distinguir los enlaces de hidrógeno de tipo O-H...O que se forman dentro de cada lámina del compuesto, y los enlaces de hidrógeno que unen las distintas láminas entre sí y crean una estructura supramolecular (Figura 4.8).

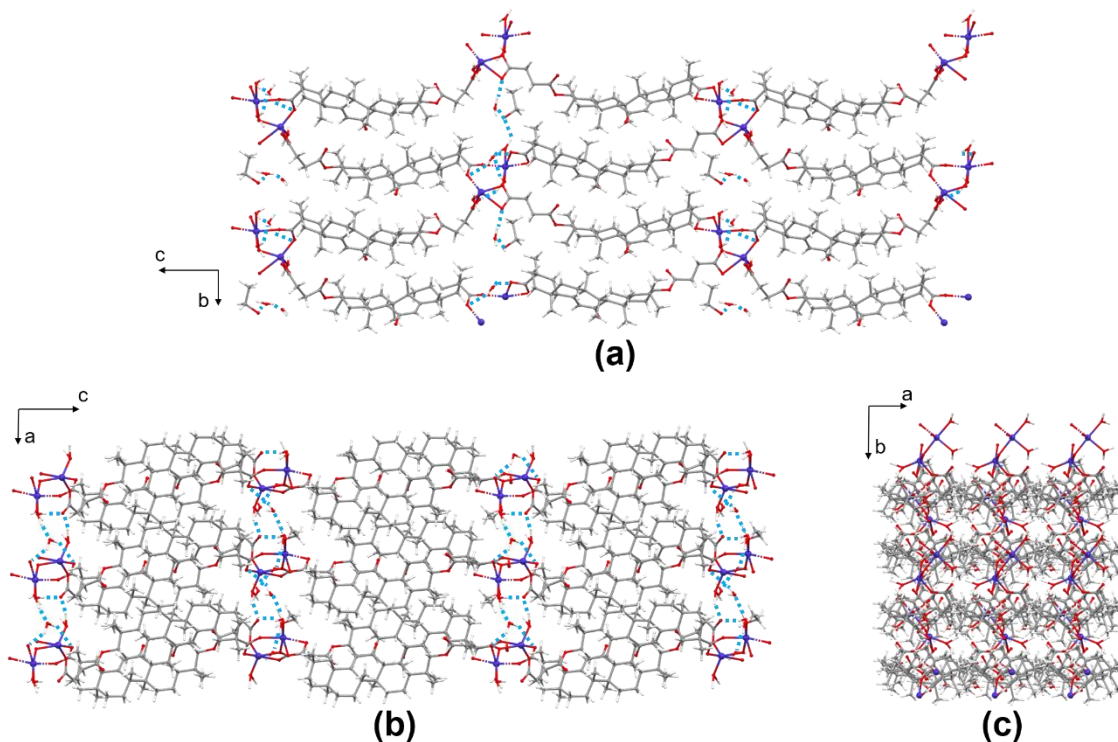


FIGURA 4.8. Vistas del compuesto **6** supramolecular. **(a)** A lo largo del eje *a* cristalográfico se pueden distinguir los enlaces de hidrógeno que se forman dentro de cada lámina; **(b)** a lo largo del eje *b* se ven con mayor claridad los puentes de hidrógeno existentes entre las diferentes láminas; **(c)** a lo largo del eje *c* se puede observar la estructura compacta del compuesto **6**.

Código de colores: Co, C, O, H.

3.3. Difracción de Rayos-X en polvo de los compuestos 7-9

Para conocer si los compuestos 7-9 son isosestructurales al compuesto cristalino 6, se llevaron a cabo medidas de difracción de Rayos-X en polvo (Figura 4.9).

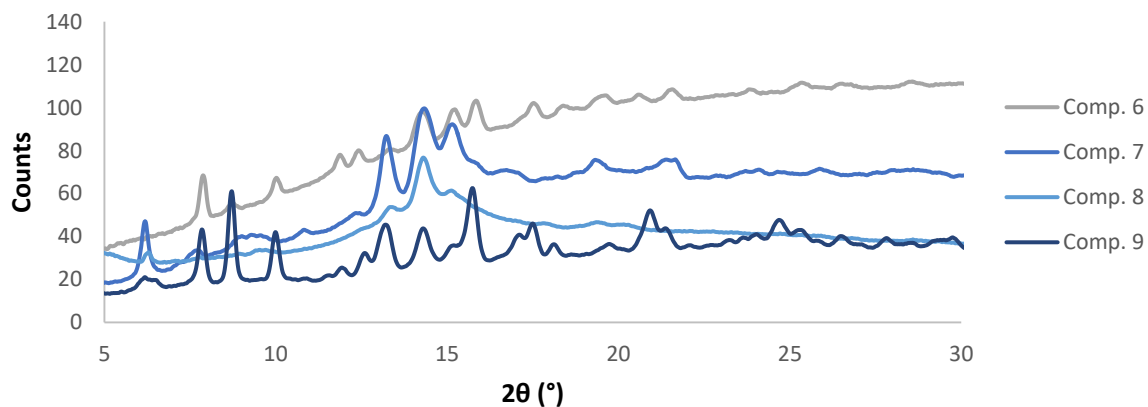


FIGURA 4.9. Espectros de difracción de Rayos-X en polvo de los compuestos **6-9**.

Los espectros muestran una similitud en la mayoría de los picos que muestra el compuesto **6** puro, por lo que se puede decir que todos los compuestos son isoestructurales. Por otro lado, aparecen otros picos diferentes que no aparecen en el compuesto **6**, provenientes seguramente de impurezas en la muestra, lo que se comprobó por análisis elemental.

5

CAPÍTULO

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS
COMPUESTOS DE COORDINACIÓN BASADOS EN EL
ANIÓN DECAVANADATO

05

CAPÍTULO

1. INTRODUCCIÓN

2. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 10-16

3. CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPUESTOS 10-16

3.1. Espectroscopía de infrarrojos

3.2. Difracción de Rayos-X en monocristal

1. INTRODUCCIÓN

La solución acuosa incolora de vanadato(V) se vuelve naranja conforme se va acidificando. Este fenómeno se asocia con reacciones de condensación que experimenta el ion vanadato dependiendo del pH de la disolución. Así, a $\text{pH} \approx 6.5$, la disolución de color naranja indica que se ha formado el compuesto decavanadato, $[\text{H}_n\text{V}_{10}\text{O}_{28}]^{-(6-n)}$. Este compuesto ha atraído mucho interés recientemente debido a sus potenciales aplicaciones médicas y bioquímicas, ya que tiene un papel importante en sistemas biológicos al tener la capacidad de interactuar con proteínas y membranas celulares.¹⁷⁷

Hace más de cuarenta años se encontró por primera vez vanadato como impureza en ATP comercial obtenido de músculo esquelético de caballo, e inicialmente se identificó como un factor de inhibición del músculo, conocido por inhibir la actividad de la enzima $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ (bomba sodio-potasio). Posteriormente, se reportó la primera enzima que el decavanadato era capaz de inhibir, la adenilato quinasa de músculo esquelético de conejo. A partir de ahí, se han encontrado muchas enzimas que pueden ser inhibidas por esta especie decamérica, como la hexoquinasa, la fosfofructoquinasa, enzimas del metabolismo del inositol fosfato, o la ribonucleasa A.

Durante décadas se ha estudiado la aplicación de compuestos que contienen vanadio para el tratamiento de diabetes mellitus, existiendo hoy en día varias sales y compuestos en fase de ensayos clínicos.^{39Aureliano y Crans}

La insulina es una hormona secretada por el páncreas en respuesta del aumento de los niveles de glucosa en sangre, lo cual ocurre de forma natural tras la ingesta de comida. Posteriormente, este aumento de insulina favorece la absorción de glucosa en el hígado y en el intestino, así como en el tejido adiposo y los músculos, lo que resulta en la producción y almacenamiento de energía. En cuanto a este proceso, se han encontrado compuestos

¹⁷⁷ Y. Hayashi, *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 255, 2270-2280.

de vanadio que son capaces de aumentar aún más la absorción de glucosa, por lo que se les denomina "miméticos de la insulina".¹⁷⁸

En cuanto a la especie decamérica del vanadato, se han publicado en los últimos años diferentes compuestos basados en decavanadato que son capaces de disminuir la glucemia y normalizar los perfiles de lípidos plasmáticos. Gracias a la alta carga negativa del decavanadato, esta especie es capaz de interactuar con multitud de moléculas como proteínas, contraiones o estructuras lipídicas, afectando en muchos procesos biológicos como la contracción/relajación de los músculos, la homeostasis del calcio, necrosis o absorción de glucosa, entre otros.¹⁷⁹

Sabiendo la relación que existe entre la diabetes mellitus y la enfermedad del Alzheimer, actualmente hay muy pocos estudios sobre la actividad contra el Alzheimer del decavanadato o sus compuestos,¹⁸⁰ aunque sí existen más evidencias de otros polioxometalatos de wolframio capaces de inhibir la formación de amiloides a partir de péptidos β -amiloides inhibiendo de forma específica las enzimas acetil- y butirilcolinesterasa o uniéndose a regiones concretas del péptido β -amiloide para no permitir su agregación.¹⁸¹

Por todas estas razones se han sintetizado diferentes compuestos de coordinación basados en decavanadato y se ha estudiado sus actividades frente a la enfermedad del Alzheimer. En primer lugar, se han sintetizado cinco compuestos diferentes basados en decavanadato e iones lantánidos, ya que hasta ahora no se habían publicado sus estructuras cristalinas y son los menos estudiados en cuanto a sus propiedades

¹⁷⁸ K. H. Thompson, J. H. McNeill, C. Orvig, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2561-2571.

¹⁷⁹ M. Aureliano, *Dalton Trans.* **2009**, *42*, 9093-9100.

¹⁸⁰ A. Diaz, G. Muñoz-Arenas, B. Venegas, R. Vázquez-Roque, G. Flores, J. Guevara, E. Gonzalez-Vergara, S. Treviño, *Neurochem. Res.* **2021**, DOI: 10.1007/s11064-021-03250-z.

¹⁸¹ (a) J. Iqbal, M. Barsukova-Stuckart, M. Ibrahim, S. U. Ali, A. A. Khan, U. Kortz, *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 1224-1228. (b) J. Geng, M. Li, J. Ren, E. Wang, X. Qu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4184-4188.

biológicas.¹⁸² Además, al integrar iones lantánidos también se busca obtener compuestos multifuncionales con posibles propiedades magnéticas o luminiscentes. Por otro lado, se han sintetizado dos nuevos compuestos donde el anión decavanadato interacciona con los ligandos 2-aminopirimidina y 4-aminopiridina respectivamente, ya que se han publicado recientemente estructuras formadas por decavanadato y ligandos con grupos nitrogenados que poseen prometedoras propiedades antidiabéticas. Además, dentro de la familia de los compuestos N-heterocíclicos, las pirimidinas, piridinas y sus derivados son una importante clase de compuestos en la química medicinal.^{183,184}

Se ha obtenido una familia de compuestos basados en iones lantánidos cuyas fórmulas son $[\text{Nd}(\text{H}_2\text{O})_9]_2[\text{V}_{10}\text{O}_{28}] \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (**10**), $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_8]_2[\text{V}_{10}\text{O}_{28}] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (donde $\text{Ln}^{\text{III}} = \text{Gd}^{\text{III}}$ (**11**) y Tb^{III} (**12**)) y $[\text{Dy}(\text{H}_2\text{O})_8]_2[\text{V}_{10}\text{O}_{28}] \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (**13**). Aunque la estructura cristalina del compuesto **12** ha sido reportada muy recientemente, no se han realizado estudios de Alzheimer sobre este compuesto.¹⁸⁵ Cambiando solamente las condiciones de reacción se obtuvo otro compuesto basado en neodimio pero con una estructura diferente, $\{[\text{Nd}(\text{H}_2\text{O})_4(\mu\text{-H}_2\text{O})_2]_2(\mu\text{-V}_{10}\text{O}_{28}) \cdot 4\text{H}_2\text{O}\}_n$ (**14**). Y por último se sintetizaron dos compuestos donde el anión decavanadato interacciona con ligandos orgánicos de tipo pirimidina y piridina, siendo sus fórmulas generales $[2\text{-ampymH}]_6[\text{V}_{10}\text{O}_{28}] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (**15**) y $(4\text{-apyH})_{30}[\text{H}_4\text{V}_{10}\text{O}_{28}][\text{H}_2\text{V}_{10}\text{O}_{28}]_7(4\text{-apy})_{14} \cdot 20\text{H}_2\text{O}$ (**16**). Además de su caracterización estructural por espectroscopía de infrarrojos y difracción de Rayos-X en polvo, se realizaron estudios para conocer su actividad frente a la enfermedad del Alzheimer.

¹⁸² G. Rigotti, G. Punte, B. E. Rivero, M. E. Escobar, E. J. Baran, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1981**, *43(11)*, 2811-2814.

¹⁸³ (a) E. Sánchez-Lara, B. Martínez-Valencia, N. D. Corona-Motolinia, B. L. Sánchez-Gaytán, M. E. Castro, S. Bernès, M. A. Méndez-Rojas, F. J. Meléndez-Bustamante, E. González-Vergara, *New. J. Chem.* **2019**, *43*, 17746-17755. (b) E. Sánchez-Lara, S. Treviño, B. L. Sánchez-Gaytán, E. Sánchez-Mora, M. E. Castro, F. J. Meléndez-Bustamante, M. A. Méndez-Rojas, E. González-Vergara, *Front. Chem.* **2018**, *6(402)*. (c) S. Treviño, A. Díaz, E. Sánchez-Lara, V. E. Sarmiento-Ortega, J. A. Flores-Hernández, E. Brambila, F. J. Meléndez, E. González-Vergara, *Bioinorg. Chem. Appl.* **2018**, *2151079*, 1-13.

¹⁸⁴ M. Bordbar, M. Tabatabaee, M. Alizadeh-Nouqi, Z. Mehri-Lighvan, H. R. Khavasi, A. Y. Faal, F. Fallahian, M. Dolati, *J. Iran. Chem. Soc.* **2016**, *13*, 1125-1132.

¹⁸⁵ R. Kang, J. Cao, Y. Han, Y. Hong, M. Yang, Y. Xu, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2020**, *646*, 1315-1323.

2. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 10-16

Todos los compuestos se sintetizaron por métodos convencionales usando agua como disolvente y a temperatura ambiente.

Compuesto 10: en un vaso de precipitado se disuelven 0.4 mmol (0.143 gr) de $\text{NdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ en 10 ml de agua destilada. Por otro lado, se disuelve 1 mmol (0.117 gr) de NH_4VO_3 en 15 ml de agua con agitación y a 80°C . Una vez que se ha disuelto, se deja enfriar y se añaden dos gotas de disolución HCl al 37% hasta que la disolución se vuelva naranja, para formar el decavanadato. Posteriormente, se añade la disolución de metal sobre la disolución de decavanadato y la mezcla resultante se deja a temperatura ambiente. Tras 24 horas aparecen cristales de color naranja.

Compuestos 11-13: en un vaso de precipitado se disuelven 0.3 mmol de la sal lantánida correspondiente ($\text{GdCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{DyCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y $\text{TbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) en 10 ml de agua destilada. En otro vaso se disuelven 0.5 mmol (0.058 gr) de NH_4VO_3 en 10 ml de agua, a 80°C y con agitación. Una vez disuelto, se deja enfriar y se añade una gota de disolución HCl al 37%, hasta que la disolución se vuelve naranja. Después se añade la disolución de la sal sobre la disolución de decavanadato y se deja el vaso a temperatura ambiente. Después de una semana aparecen cristales naranjas.

Compuesto 14: se disuelven 4.27 mmol (0.5 gr) de NH_4VO_3 en 50 ml de agua destilada, ayudando con agitación y a 80°C . Una vez disuelto se deja enfriar y se añaden tres gotas de disolución HCl al 37% (hasta pH cercano a 6). Posteriormente se añade una disolución de 1 mmol (0.359 gr) de la sal $\text{NdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ en 3 ml de agua. Inmediatamente aparece un precipitado amarillo, el cual se va redisolviendo al bajar el pH hasta 2.5-3. Por último, se filtra y el vaso se deja a temperatura ambiente. Después de una semana aparecen cristales de color naranja.

Compuesto 15: se disuelven 0.4 mmol (0.047 gr) de NH_4VO_3 en 10 ml de agua destilada a 80°C y con agitación. Después se deja enfriar y se baja el pH con disolución HCl

al 37% hasta pH 3. Por otro lado, se disuelven 0.2 mmol (0.019 gr) del ligando 2-aminopirimidina en 4 ml de agua destilada. Esta disolución se añade poco a poco sobre la disolución naranja de decavanadato, dando como resultado un pH cercano a 4.3. El vaso se deja a temperatura ambiente y después de una semana aparecen cristales naranjas.

Compuesto 16: se disuelven 0.4 mmol (0.047 gr) de NH_4VO_3 en 5 ml de agua destilada, ayudando con agitación y calentando a 80°C. Una vez disuelto se deja enfriar y se añade una gota de disolución HCl al 37%. Sobre esta disolución se añade otra de 0.2 mmol (0.019 gr) de 4-aminopiridina en 4 ml de agua, dando un pH final de 5.8. El precipitado que aparece se filtra y el vaso se deja a temperatura ambiente. Después de una semana aparecen cristales de color naranja.

3. CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPUESTOS 10-16

El decavanadato es un cluster muy usado en la Química de la Coordinación como unidad de construcción para la obtención de polímeros, ya que gracias a su superficie rica en átomos de oxígeno y su alta carga negativa es fácil que se produzcan interacciones entre este anión y metales o ligandos orgánicos como enlaces de coordinación o puentes de hidrógeno.¹⁸⁶

¹⁸⁶ K. P. Jin, H. J. Jiang, Y. Wang, D. P. Zhang, J. Mei, S. H. Cui, *J. Cluster Sci.* **2018**, *29*, 785-792.

3.1. Espectroscopía de infrarrojos

Gracias a los espectros de infrarrojos de los compuestos sintetizados, se puede observar que los compuestos **10-13** en principio tienen una estructura muy parecida, mientras que los compuestos **14, 15** y **16** presentan estructuras diferentes.

Compuestos 10-13. En la región alta del espectro del decavanadato de amonio (Figura 5.1), aparece una banda ancha entre 3600 cm^{-1} y 2800 cm^{-1} . Los picos sobre 3200 cm^{-1} y el intenso pico a 1622 cm^{-1} son indicativos de la presencia de moléculas de agua en la sal de decavanadato. Por otro lado, las bandas de tensión en la zona de 2900 cm^{-1} y la banda de flexión a 1394 cm^{-1} , son características del enlace N-H, que aparecen en el espectro de la sal de decavanadato por contener iones NH_4^+ y no se muestran en los espectros de los compuestos sintetizados. En la región por debajo de 950 cm^{-1} , las bandas que aparecen se pueden asignar a los diferentes modos de tensión del enlace V-O dentro del anión decavanadato. En la zona de 800 cm^{-1} y 500 cm^{-1} se encuentran los modos de tensión asimétricos y simétricos respectivamente de los grupos puente V-O-V, mientras que la banda sobre 450 cm^{-1} está asociada probablemente a sus modos de deformación. Además, la intensa banda a 927 cm^{-1} en el espectro del decavanadato de amonio, asignada al modo de tensión de los grupos terminales V=O, nos puede dar una idea del número de enlaces de hidrógeno en los que están involucrados los oxígenos terminales, ya que si esta banda se divide en varios picos es señal de que hay grupos terminales V=O protonados. Como en este caso solo se observa una única banda muy intensa, se puede afirmar que el anión decavanadato no se encuentra protonado en el decavanadato de amonio ni en ninguno de los compuestos sintetizados. Si comparamos las bandas del espectro del decavanadato de amonio con las de los compuestos de coordinación se puede observar muy poco desplazamiento entre ellas, por lo que la posición de las bandas es prácticamente independiente de los cationes. Además, las complejas bandas características de los enlaces O-H y N-H por encima de 2800 cm^{-1} sugiere la presencia de enlaces de hidrógeno de diferentes fuerzas. De todos estos hechos se puede deducir que

la interacción entre los cationes y el anión decavanadato es únicamente debida a puentes de hidrógeno.¹⁸⁷

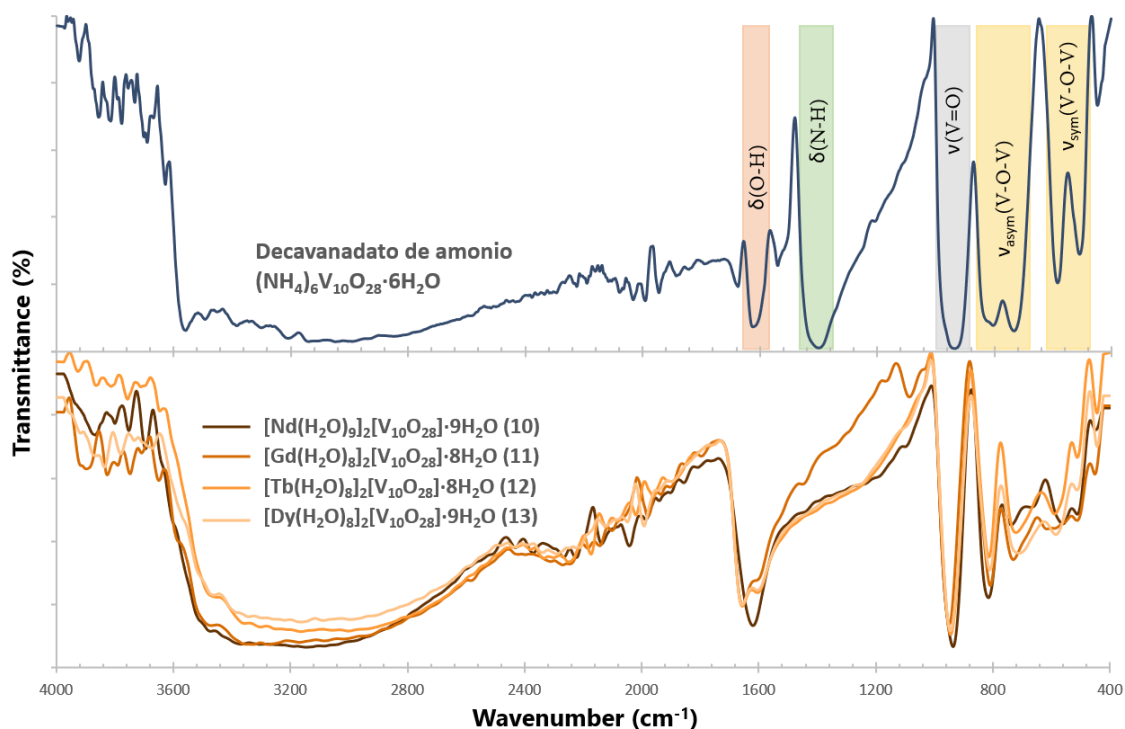


FIGURA 5.1. Espectros de IR del decavanadato de amonio y los compuestos **10-13** en el rango 4000-400 cm^{-1} a temperatura ambiente.

TABLA 5.1. Bandas IR (cm^{-1}) en el rango 4000-400 cm^{-1} del decavanadato de amonio y los compuestos **10-13**.

	$(\text{NH}_4)_6\text{V}_{10}\text{O}_{28}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Comp. 10	Comp. 11	Comp. 12	Comp. 13
$\delta(\text{O-H})$	1622	1612	1651 1599	1651 1599	1651 1597
$\delta(\text{N-H})$	1394				
$\nu(\text{V=O})$	927	933	949	943	943
$\nu_{\text{asym}}(\text{V-O-V})$	825 802	814 731	806 725	810 715	806 702

¹⁸⁷ (a) E. Biçer, N. Dege, E. Coskun, *J. Chil. Chem. Soc.* **2017**, 62(3), 3610-3614. (b) S. Nakamura, T. Ozeki, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 4, 472-480. (c) M. R. Todorović, U. B. Mioč, I. Holclajtner-Antunović, D. Šegan, *Mater. Sci. Forum* **2005**, 494, 351-356.

	731				
$\nu_{\text{sym}}(\text{V-O-V})$	580	555	606	584	582
	505	507	582	507	507
			507		

Compuesto 14. Aunque el espectro IR de este compuesto (Figura 5.2) es similar a los espectros de los compuestos **10-13**, la banda a 1402 cm^{-1} perteneciente al modo de vibración de flexión *in-plane* del enlace O-H,¹⁸⁸ indica que la estructura es ligeramente diferente. Esto se confirmó posteriormente mediante difracción de Rayos-X en monocristal, ya que se demuestra que en esta estructura existen además moléculas de agua que hacen de puente entre los iones Nd^{+3} .

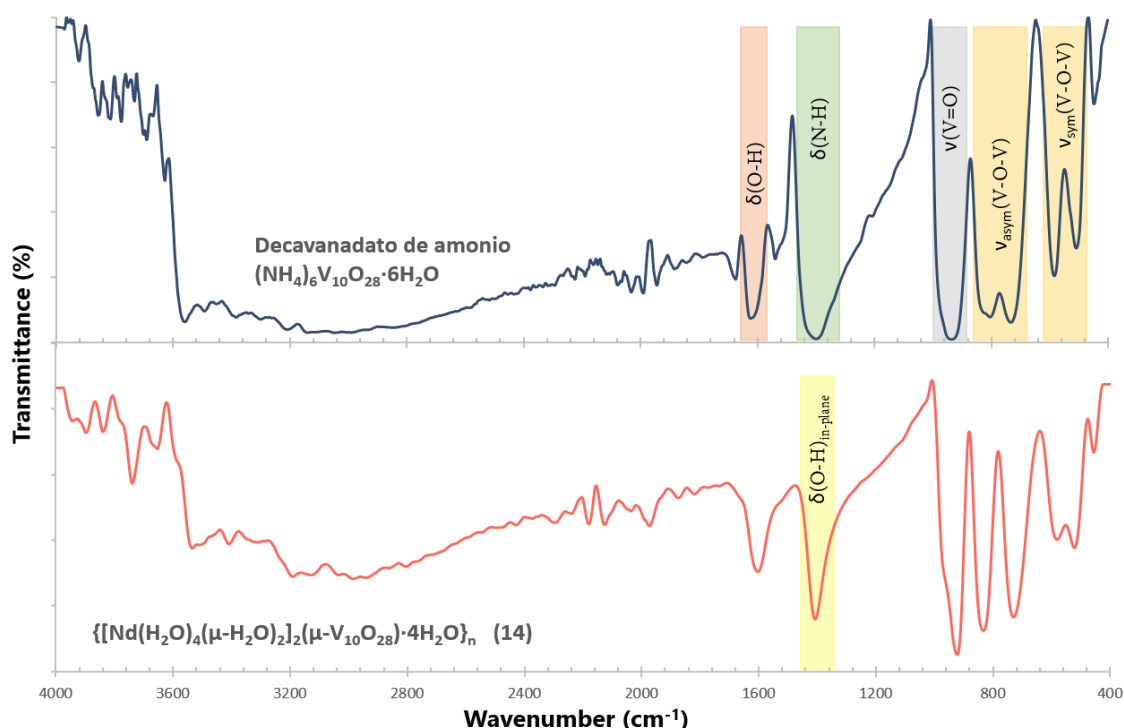


FIGURA 5.2. Espectros de IR del decavanadato de amonio y el compuesto **17** en el rango $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ a temperatura ambiente.

¹⁸⁸ J. R. Ferraro, W. R. Walker, *Inorg. Chem.* **1965**, *4(10)*, 1382-1386.

TABLA 5.2. Bandas IR (cm^{-1}) en el rango $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ del decavanadato de amonio y el compuesto **14**.

	$(\text{NH}_4)_6\text{V}_{10}\text{O}_{28}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Compuesto 14
$\delta(\text{O-H})$	1622	1597
$\delta(\text{N-H})$	1394	
$\delta(\text{O-H})_{\text{in-plane}}$		1402
$\nu(\text{V=O})$	927	918
$\nu_{\text{asym}}(\text{V-O-V})$	825	831
	802	727
	731	
$\nu_{\text{sym}}(\text{V-O-V})$	580	576
	505	518

Compuesto 15. En la parte alta del espectro del ligando 2-ampym (Figura 5.3) se encuentran las bandas características a 3331 cm^{-1} y 3165 cm^{-1} que pertenecen a los modos de vibración de tensión de los enlaces N-H y C-H, respectivamente. También aparecen sus modos de vibración de flexión a 1645 cm^{-1} y 1128 cm^{-1} , respectivamente. A números de onda menores aparecen las bandas características del anillo aromático de pirimidina con los picos a 1556 cm^{-1} , 1469 cm^{-1} , 1356 cm^{-1} , 794 cm^{-1} y 555 cm^{-1} , pertenecientes a los enlaces C-N, C=C, C-C y CCC, respectivamente.¹⁸⁹ En cuanto al espectro del compuesto **15**, se pueden observar tanto las bandas características del ligando 2-aminopirimidina como las bandas pertenecientes a los diferentes modos de vibración del enlace V-O del anión decavanadato. Aunque la banda perteneciente a la vibración del enlace O-H no se distinga con precisión, aparece una banda ancha entre 3400 cm^{-1} y 2900 cm^{-1} con la que se puede intuir que existen moléculas de agua en la estructura. Además, existe un ligero

¹⁸⁹ (a) J. Chen, L. Dai, J. Li, M. Mohammadnia, *Appl. Organomet. Chem.* **2020**, *34*, e5708. (b) P. K. Gupta, K. Arora, *Orient. J. Chem.* **2019**, *35(6)*, 1655-1668. (c) S. Thangarasu, S. Athimoolam, S. A. Bahadur, A. Manikandan, *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2018**, *18(4)*, 2450-2462.

desplazamiento de las bandas pertenecientes a los grupos V=O y N-H, por lo que la interacción entre ambas moléculas es débil, del tipo puente de hidrógeno.

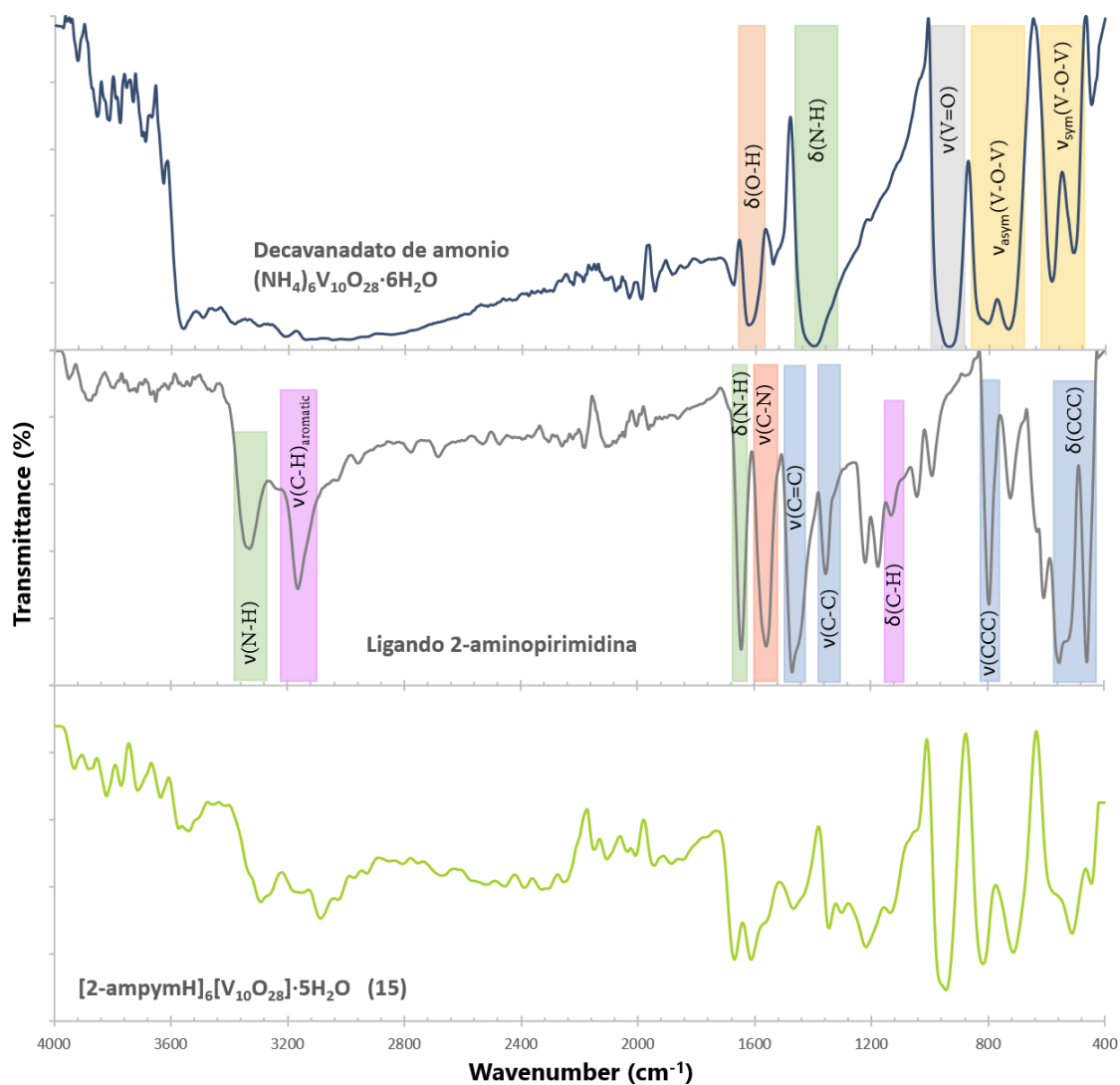


FIGURA 5.3. Espectros de IR del decavanadato de amonio, el ligando 2-aminopirimidina y el compuesto **15** en el rango 4000-400 cm^{-1} a temperatura ambiente.

TABLA 5.3. Bandas IR (cm^{-1}) en el rango 4000-400 cm^{-1} del decavanadato de amonio, el ligando 2-aminopirimidina (2-ampym) y el compuesto **15**.

	$(\text{NH}_4)_6\text{V}_{10}\text{O}_{28}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$	2-ampym	Compuesto 15
$\nu(\text{N-H})$		3331	3290
$\nu(\text{C-H})_{\text{aromatic}}$		3165	3082

$\delta(\text{O-H})$	1622		
$\delta(\text{N-H})$	1394	1645	1670
$\nu(\text{C-N})$		1556	1610
$\nu(\text{C=C})$		1469	1462
$\nu(\text{C-C})$		1356	1346
$\delta(\text{C-H})$		1128	1132
$\nu(\text{V=O})$	927		941
$\nu_{\text{asym}}(\text{V-O-V})$	825		814
	802		711
	731		
$\nu(\text{CCC})$		794	
$\nu_{\text{sym}}(\text{V-O-V})$	580		580
	505		511
$\delta(\text{C-C-C})$		555	
		459	

Compuesto 16. El ligando 4-aminopiridina (4-apy) muestra unas bandas similares a las del compuesto orgánico 2-aminopirimidina, las cuales se recogen en la Tabla 5.4. De la misma forma que en el compuesto anterior, el espectro del compuesto **16** (Figura 5.4) contiene las bandas características tanto del ligando 4-aminopiridina como del anión decavanadato. Mientras que en el espectro del ligando 4-apy se observan dos bandas muy intensas a 3429 cm^{-1} y 3300 cm^{-1} , pertenecientes a los modos de vibración antisimétricos y simétricos del grupo NH_2 , en el espectro del compuesto **16** solo se distingue claramente una señal a 3306 cm^{-1} . En esa zona del espectro, entre 3400 cm^{-1} y 2900 cm^{-1} , se observa una banda ancha con muchas señales, donde se encuentran los enlaces que involucran al hidrógeno, como N-H, C-H y O-H. Ya que existe poco desplazamiento entre las bandas, se puede decir que la interacción entre el ligando 4-aminopiridina y el anión decavanadato es a través de puentes de hidrógeno.¹⁹⁰

¹⁹⁰ (a) B. B. Ivanova, H. Mayer-Figge, *J. Coord. Chem.* **2005**, *58(8)*, 653-659. (b) Y. Buyukmurat, S. Akyuz, *J. Mol. Struct.* **2003**, *651-653*, 533-539.

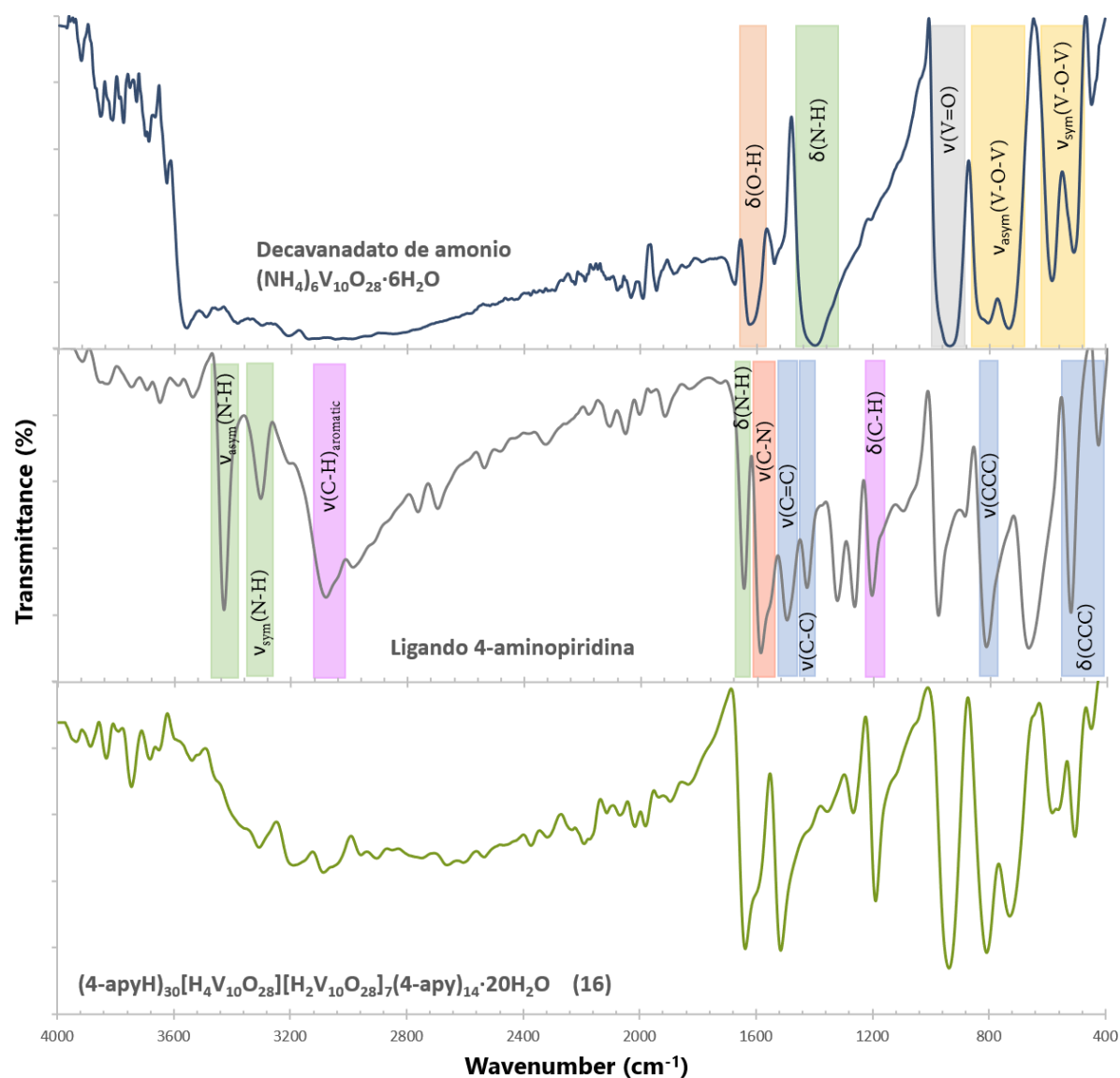


FIGURA 5.4. Espectros de IR del decavanadato de amonio, el ligando 4-aminopiridina y el compuesto **16** en el rango 4000-400 cm^{-1} a temperatura ambiente.

TABLA 5.4. Bandas IR (cm^{-1}) en el rango 4000-400 cm^{-1} del decavanadato de amonio, el ligando 4-aminopiridina (4-apy) y el compuesto **16**.

	$(\text{NH}_4)_6\text{V}_{10}\text{O}_{28}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$	4-apy	Compuesto 16
$\nu(\text{N-H})$		3429	3306
		3300	
$\nu(\text{C-H})_{\text{aromatic}}$		3076	3080
$\delta(\text{O-H})$	1622		

$\delta(\text{N-H})$	1394	1649	1635
$\nu(\text{C-N})$		1587	1601
$\nu(\text{C=C})$		1498	1514
$\nu(\text{C-C})$		1429	1415
$\delta(\text{C-H})$		1207	1190
$\nu(\text{V=O})$	927		939
$\nu_{\text{asym}}(\text{V-O-V})$	825		806
	802		727
	731		
$\nu(\text{C-C-C})$		815	
$\nu_{\text{sym}}(\text{V-O-V})$	580		578
	505		559
			509
$\delta(\text{C-C-C})$		526	453
		432	

3.2. Difracción de Rayos-X en monocristal

De forma general, el polianión decavanadato está formado por octaedros VO_6 , teniendo un total de diez átomos de vanadio y veintiocho átomos de oxígeno (Figura 5.5). En total hay diez octaedros VO_6 , los cuales se pueden dividir en tres tipos en función del entorno de coordinación de los átomos de vanadio. Dos octaedros se sitúan en el centro del cluster compartiendo siete bordes con los octaedros adyacentes, además cada átomo de V^{V} está unido a dos átomos $\mu_6\text{-O}$, dos $\mu_2\text{-O}$ y dos $\mu_3\text{-O}$. Otros cuatro octaedros VO_6 forman las esquinas del cluster, compartiendo cuatro bordes con octaedros vecinos. En estos octaedros cada átomo de V^{V} se conecta a un oxígeno terminal, cuatro átomos $\mu_2\text{-O}$ y uno $\mu_6\text{-O}$. Por último, cuatro octaedros están colocados arriba y abajo del cluster compartiendo cada uno cinco bordes con los octaedros adyacentes, y además cada átomo de V^{V} se une a un oxígeno terminal, dos átomos $\mu_3\text{-O}$, dos $\mu_2\text{-O}$ y uno $\mu_6\text{-O}$.

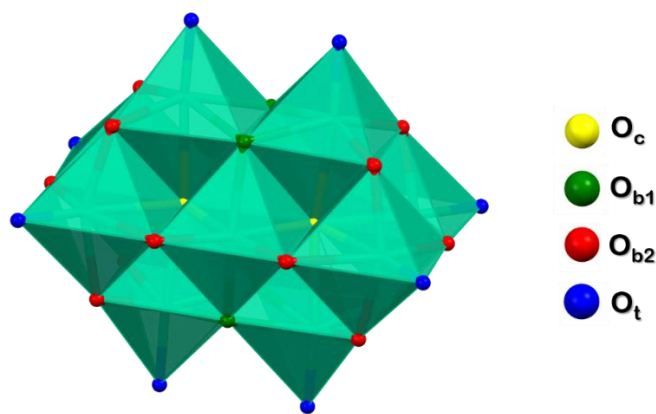


FIGURA 5.5. El polianión decavanadato está formado por tres tipos de octaedros VO₆ diferentes formando el cluster [V₁₀O₂₈]⁶⁻ en el cual existen cuatro tipos de átomos de oxígeno.

En total, el cluster de decavanadato presenta 60 enlaces V-O, que se pueden diferenciar por su distancia de enlace. En primer lugar, dos átomos de oxígeno se encuentran en el interior del cluster (O_c) unidos a seis átomos de vanadio cada uno, siendo la distancia V-O_c la mayor de todas con un valor medio de 2.219 Å; cuatro átomos de oxígeno dispuestos en la superficie (O_{b1}) se coordinan a tres átomos de vanadio cada uno, con una distancia V-O_{b1} media aproximada de 1.974 Å; catorce átomos de oxígeno en las esquinas (O_{b2}) se coordinan a dos átomos de vanadio cada uno con una distancia media V-O_{b2} de 1.841 Å aproximadamente; y por último, ocho átomos de oxígeno terminales (O_t) se coordinan solo a un vanadio cada uno, cuya distancia V-O_t es la más pequeña con un valor medio de 1.612 Å.^{167,191}

A partir de este anión se han sintetizado siete compuestos de coordinación que se han caracterizado por difracción de Rayos-X en monocristal. En las Tablas 5.5 y 5.6 se recogen los datos cristalográficos de los compuestos cristalinos **10-16**.

TABLA 5.5. Datos cristalográficos correspondientes a los compuestos **10-13**.

¹⁹¹ A. K. Iyer, S. Roy, R. Haridasan, S. Sarkar, S. C. Peter, *Dalton Trans.* **2014**, 43, 2153-2160.

	Comp. 10	Comp. 11	Comp. 12	Comp. 13
Fórmula	H ₅₄ O ₅₅ V ₁₀ Nd ₂	H ₄₈ O ₅₂ V ₁₀ Gd ₂	H ₄₈ O ₅₂ V ₁₀ Tb ₂	H ₅₀ O ₅₃ V ₁₀ Dy ₂
M_r (g mol⁻¹)	1732.31	1704.28	1707.62	1732.80
Sistema cristalino	Monoclínico	Triclínico	Triclínico	Triclínico
Grupo espacial	<i>P2₁/c</i>	<i>P-1</i>	<i>P-1</i>	<i>P-1</i>
a (Å)	9.802(6)	9.417(3)	9.282(7)	9.174(5)
b (Å)	11.926(8)	9.792(3)	9.894(7)	10.004(6)
c (Å)	19.431(13)	23.489(6)	23.476(18)	12.665(7)
α (°)	90	81.859(9)	81.123(2)	68.619(2)
β (°)	98.340(3)	82.926(8)	81.537(2)	77.536(2)
γ (°)	90	89.657(9)	89.387(2)	89.307(2)
V (Å³)	2247.5(3)	2127.8(10)	2106.7(3)	1053.95(10)
Z	2	2	2	1
ρ (g cm⁻³)	2.560	2.660	2.692	2.730
μ (Mo/CuK_α) (mm⁻¹)	4.380	5.294	5.556	5.745
T (K)	293(2)	293(2)	293(2)	100(2)
GoF on F²	1.164	1.135	1.139	1.096
R₁ [1 > 2σ(I)]	0.0225	0.0491	0.0278	0.0214
R₁ [all data]	0.0275	0.0777	0.0298	0.0233
wR₂ [1 > 2σ(I)]	0.0579	0.1071	0.0726	0.0522
wR₂ [all data]	0.0590	0.1157	0.0738	0.0529

TABLA 5.6. Datos cristalográficos correspondientes a los compuestos 14-16.

	Comp. 14	Comp. 15	Comp. 16
Fórmula	H ₃₂ O ₄₄ V ₁₀ Nd ₂	C ₁₂ H ₂₃ N ₆ O _{16.5} V ₅	C ₂₂₀ H ₃₅₂ N ₈₈ O ₂₄₄ V ₈₀
M_r (g mol⁻¹)	1534.13	812.09	12209.08
Sistema cristalino	Monoclínico	Triclínico	Triclínico
Grupo espacial	<i>P2₁/c</i>	<i>P-1</i>	<i>P-1</i>
a (Å)	8.318(5)	9.783(5)	14.971(13)
b (Å)	18.163(5)	11.309(5)	16.932(15)
c (Å)	12.721(5)	12.853(5)	39.926(4)
α (°)	90	110.166(5)	84.799(2)
β (°)	108.193(5)	95.645(5)	85.177(2)
γ (°)	90	97.551(5)	79.437(2)
V (Å³)	1825.8(14)	1307.4(10)	9884.3(15)
Z	2	2	1
ρ (g cm⁻³)	2.791	2.063	2.051

μ (Mo/CuK α) (mm ⁻¹)	5.351	1.815	1.906
T (K)	293(2)	293(2)	300(2)
GoF on F ² (a)	1.055	1.065	1.125
R ₁ [1 > 2 σ (I)]	0.0421	0.0386	0.1007
R ₁ [all data]	0.0506	0.0621	0.1395
wR ₂ [1 > 2 σ (I)]	0.0959	0.0819	0.2033
wR ₂ [all data]	0.0999	0.0957	0.2188

3.2.1. Descripción estructural de los compuestos 10-13

Gracias a la espectroscopía de infrarrojos, se pudo observar que los compuestos **10-13** tienen una estructura muy parecida, aunque por la técnica de difracción de Rayos-X en monocristal se demostró que estos materiales no son isoestructurales, a excepción de los compuestos **11** y **12**. Aun así, todos los compuestos presentan una estructura supramolecular similar formada por el anión decavanadato [V₁₀O₂₈]⁶⁻, dos unidades del átomo lantánido coordinado a varias moléculas de agua, y moléculas de agua de cristalización. Por ello, solo se describirá en detalle el compuesto **10**, destacando las diferencias con las demás estructuras.

El compuesto [Nd(H₂O)₉]₂[V₁₀O₂₈] \cdot 9H₂O (**10**) cristaliza en el grupo espacial monoclinico *P*2₁/*c*, mientras que los compuestos [Ln(H₂O)₈]₂[V₁₀O₂₈] \cdot 8H₂O (Ln^{III} = Gd^{III} (**11**), Tb^{III} (**12**)) y [Dy(H₂O)₈]₂[V₁₀O₂₈] \cdot 9H₂O (**13**) cristalizan en el *P*-1 del sistema triclínico. En el compuesto **10**, cada átomo de Nd^{III} está coordinado a nueve moléculas de agua, mientras que los átomos de Gd^{III}, Tb^{III} y Dy^{III} presentan un índice de coordinación de ocho. Esto es esperable para los iones lantánidos ya que poseen grandes radios iónicos y pueden acomodar altos números de coordinación, siendo ocho y nueve los más comunes.¹⁹² Las distancias de enlace Nd-O están en el rango 2.447(2)-2.576(2) Å, y los ángulos de enlace

¹⁹² J.-C. G. Bünzli, *J. Coord. Chem.* **2014**, *67*, 3706-3733.

alrededor de cada ion Nd^{3+} varían entre $65.58(7)$ y $141.95(7)^\circ$, formando un poliedro irregular (Figura 5.6).¹⁹³ Las distancias de enlace y los ángulos de enlace seleccionados de la esfera de coordinación del metal se encuentran recogidos en la Tabla 5.7.

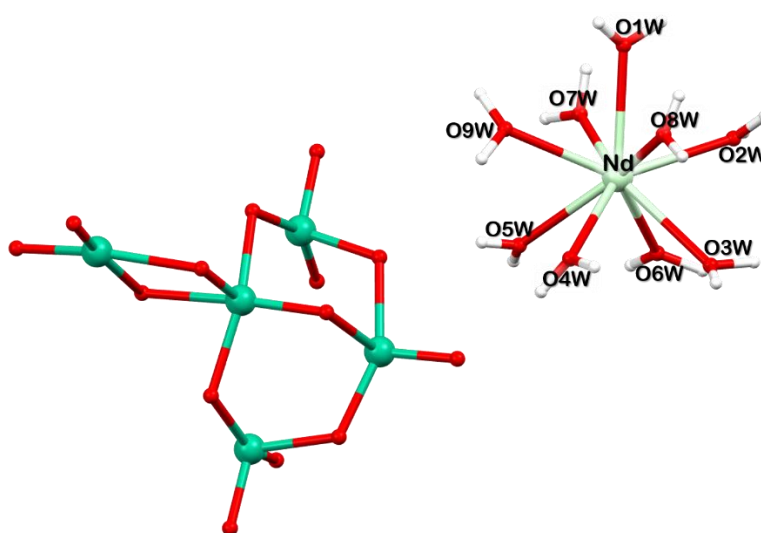


FIGURA 5.6. Unidad asimétrica del compuesto **10**. El anión decavanadato posee un centro de inversión en el centro del cluster, por lo que la unidad asimétrica solo contiene la mitad de esta molécula. Las moléculas de agua de cristalización se han omitido para mayor claridad. Código de colores: Nd, V, O, H.

TABLA 5.7. Distancias de enlace y ángulos seleccionados de la esfera de coordinación del compuesto **10**.

Enlace	Distancia (Å)	Átomos	Ángulo (°)
Nd-O1W	2.515(2)	O1W-Nd-O3W	126.70(7)
Nd-O2W	2.466(2)	O2W-Nd-O5W	133.98(7)
Nd-O3W	2.576(2)	O2W-Nd-O6W	69.66(7)
Nd-O4W	2.459(19)	O4W-Nd-O9W	72.16(7)
Nd-O5W	2.506(2)	O5W-Nd-O1W	126.23(7)
Nd-O6W	2.497(2)	O6W-Nd-O5W	67.54(7)
Nd-O7W	2.447(2)	O7W-Nd-O3W	140.53(7)
Nd-O8W	2.482(2)	O8W-Nd-O6W	137.81(7)

¹⁹³ H. Hou, G. Li, L. Li, Y. Zhu, X. Meng, Y. Fan, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*(2), 428-435.

De esta forma, la unidad $[\text{Nd}(\text{H}_2\text{O})_9]^{3+}$ se dispone cerca del cluster $[\text{V}_{10}\text{O}_{28}]^{6-}$ de modo que interaccionan por puentes de hidrógeno (Figura 5.7).

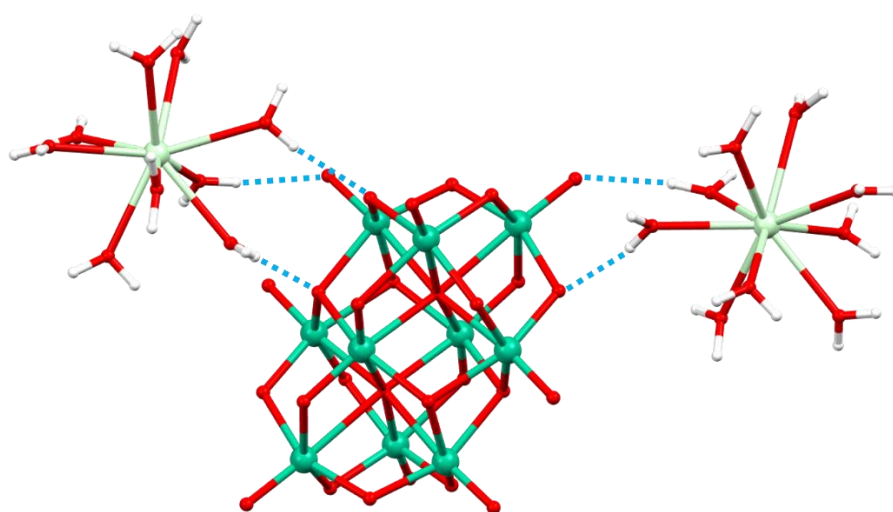


FIGURA 5.7. El ion Nd^{3+} se coordina a nueve moléculas de agua formando un poliedro irregular. Esta unidad, $[\text{Nd}(\text{H}_2\text{O})_9]^{3+}$, se dispone muy cerca del anión decavanadato $[\text{V}_{10}\text{O}_{28}]^{6-}$, de modo que interaccionan por puentes de hidrógeno (línea discontinua azul). Código de colores: Nd, V, O, H.

Además, existen en la estructura moléculas de agua de cristalización que rodean las unidades $[\text{Nd}(\text{H}_2\text{O})_9]^{3+}$ y $[\text{V}_{10}\text{O}_{28}]^{6-}$ y que, junto con las moléculas de agua coordinadas, ayudan a crear una extensa y complicada red de puentes de hidrógeno y formar una red supramolecular tridimensional. En estas moléculas de agua de cristalización se pueden observar varias particularidades: (i) la molécula H10A-O10W-H10B posee una ocupación del 50%, (ii) una de las moléculas de agua se encuentra dividida en H11A-O11W-H11B y H12A-O12W-H12B, con una ocupación del 35 y 65%, respectivamente. Esto hace que en la fórmula de Rayos-X haya un total de nueve moléculas de agua de cristalización rodeando dos unidades $[\text{Nd}(\text{H}_2\text{O})_9]^{3+}$ y una única unidad de $[\text{V}_{10}\text{O}_{28}]^{6-}$, siendo $[\text{Nd}(\text{H}_2\text{O})_9]_2[\text{V}_{10}\text{O}_{28}] \cdot 9\text{H}_2\text{O}$.

Todas las moléculas de agua existentes en la estructura forman puentes de hidrógeno de tipo O-H...O', interaccionando con otras moléculas de agua o con los oxígenos del decavanadato (Figura 5.8). De este modo, cada unidad $[\text{Nd}(\text{H}_2\text{O})_9]^{3+}$ es capaz de formar puentes de hidrógeno con cuatro cluster decavanadato diferentes. El rango de las distancias de los enlaces de hidrógeno está entre 1.82 Å (H6WA...O14) y 2.58 Å (H10B...O7W), mientras que los ángulos se encuentran en el rango 121.0-176.3°. Todas las distancias de enlaces de hidrógeno se encuentran en la Tabla 5.8.

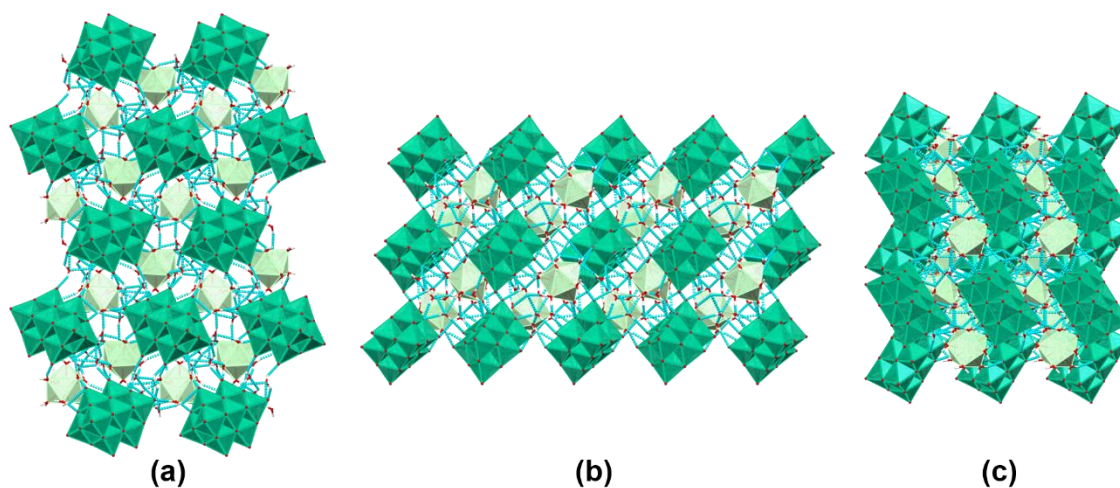


FIGURA 5.8. Gracias a todas las moléculas de agua presentes en la estructura **10** se crea una compleja red de puentes de hidrógeno (línea discontinua azul). Vista de la estructura **(a)** a lo largo del eje *a* cristalográfico, **(b)** eje *b*, **(c)** y eje *c*.

TABLA 5.8. Distancias (Å) y ángulos (°) de los enlaces de hidrógeno del compuesto **10**. En color gris se identifican los enlaces de hidrógeno que involucran los átomos divididos O11W y O12W.

D-H...A ^(a)	Distancia (D-H)	Distancia (H...A)	Distancia (D-H...A)	Ángulo (°)
O1W-H1WA...O10	0.85	1.91	2.755(3)	168.3
O1W-H1WB...O10W	0.79	1.94	2.678(6)	155.3
O2W-H2WA...O2	0.83	2.00	2.797(3)	161.3
O2W-H2WB...O14W	0.75	2.03	2.782(3)	176.3
O3W-H3WA...O8	0.89	1.83	2.705(3)	168.3
O3W-H3WB...O13	0.92	1.91	2.815(3)	166.9
O4W-H4WA...O5	0.85	2.09	2.935	169.9

O4W-H4WB...O1	0.86	1.87	2.701(3)	160.4
O5W-H5WA...O13W	0.84	1.97	2.739(4)	152.3
O5W-H5WB...O7	0.74	2.10	2.827(3)	167.0
O6W-H6WA...O14	0.94	1.82	2.756(3)	169.2
O6W-H6WB...O13W	0.81	2.01	2.795(3)	163.3
O7W-H7WA...O12W	0.87	1.87	2.703(4)	159.5
O7W-H7WA...O11W	0.87	1.96	2.685(7)	140.3
O7W-H7WB...O15W	0.85	1.97	2.787(3)	159.1
O8W-H8WA...O9	0.83	1.92	2.741(3)	172.6
O8W-H8WB...O3	0.79	2.04	2.828(3)	173.8
O9W-H9WA...O15W	0.94	1.84	2.759(3)	165.4
O9W-H9WB...O14W	0.90	2.02	2.876(3)	159.7
O10W-H10A...O5	0.84	2.12	2.935	162.0
O10W-H10B...O7W	0.86	2.58	3.155	125.4
O11W-H11A...O13	0.85	2.07	2.721(7)	132.7
O11W-H11B...O2	0.85	2.52	3.286	150.4
O12W-H12A...O13	0.85	2.23	2.898(4)	135.0
O12W-H12B...O2	0.85	2.00	2.807(4)	158.4
O13W-H13A...O10W	0.85	2.06	2.604(6)	121.0
O13W-H13B...O3W	0.85	2.06	2.893(3)	166.7
O14W-H14A...O4	0.85	2.13	2.974	171.2
O14W-H14B...O9	0.85	2.13	2.855(3)	143.5
O15W-H15A...O6	0.88	2.12	3.002	175.0
O15W-H15B...O4	0.82	1.98	2.776(3)	165.3

^(a)D, átomo donar; H, átomo de hidrógeno; A, átomo aceptor.

En la estructura supramolecular se puede observar cómo los polianiones decavanadatos se disponen en cadenas cambiando su orientación (Figura 5.9.a). Además, a lo largo del eje *c* cristalográfico los decavanadatos forman una estructura en zigzag tipo sándwich en la que las unidades $[\text{Nd}(\text{H}_2\text{O})_9]^{3+}$ quedan en el centro (Figura 5.9.b).

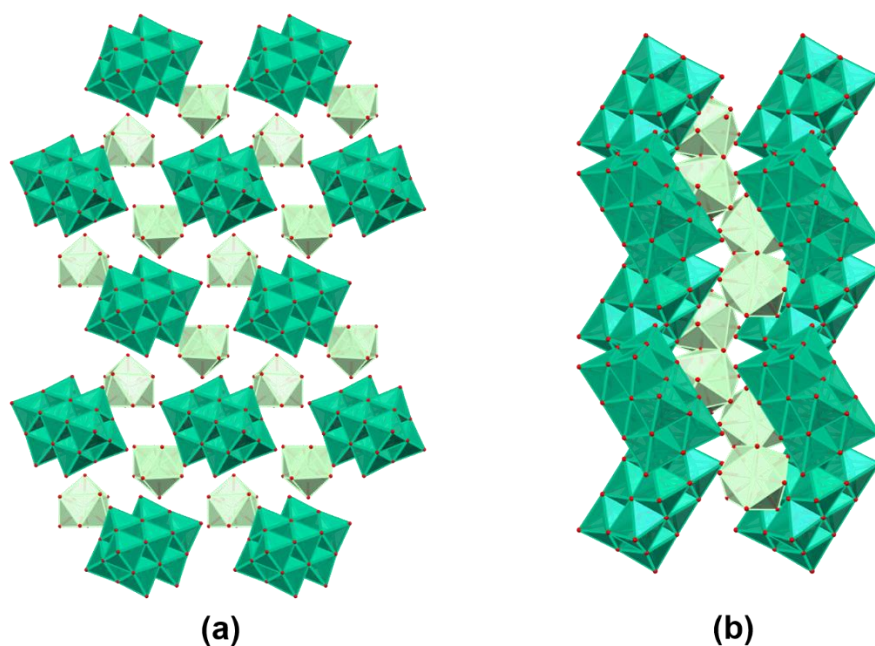


FIGURA 5.9. Vista de la estructura **10** tridimensional, **(a)** a lo largo del eje *a* cristalográfico, **(b)** y siguiendo el eje *c*. Se han omitido los hidrógenos y las moléculas de agua de cristalización para mayor claridad.

3.2.2. Descripción estructural del compuesto 14

El compuesto **14**, aunque se compone igualmente de iones Nd^{3+} , moléculas de agua y el anión $[\text{V}_{10}\text{O}_{28}]^{6-}$, es significativamente diferente a los anteriores materiales ya que representa una estructura polimérica. El compuesto **14** cristaliza en el grupo espacial $P2_1/c$ del sistema monoclinico y su unidad asimétrica está formada por un ion Nd^{3+} , cuatro moléculas de agua coordinadas, dos moléculas de agua coordinadas que hacen de puente entre los centros metálicos, la mitad de un cluster decavanadato y dos moléculas de agua de cristalización.

En conjunto, cada ion Nd^{3+} presenta un entorno de coordinación de tipo NdO_9 cuyas distancias de enlace están en el rango 2.731(4)-2.943(3) Å y los ángulos de enlace de la esfera de coordinación están entre 63.23(12)° y 151.45(13)° (Tabla 5.9). Del entorno de coordinación NdO_9 , cuatro oxígenos pertenecen a cuatro moléculas de agua (O2W, O3W, O4W y O6W), otros cuatro oxígenos son de cuatro moléculas de agua que hacen de

punto entre átomos metálicos (O1W, O1W', O5W y O5W'; donde los átomos O1W' y O5W' aparecen gracias a un centro de inversión), y el último oxígeno pertenece al anión decavanadato (O3), siendo este último el que presenta mayor distancia de enlace Nd-O3 (Figura 5.10).

TABLA 5.9. Distancias de enlace y ángulos seleccionados de la esfera de coordinación del compuesto **14**.

Enlace	Distancia (Å)	Átomos	Ángulo (°)
Nd-O1W	2.845(4)	O1W-Nd-O1W'	63.23(12)
Nd-O1W'	2.837(4)	O2W-Nd-O3W	81.54(11)
Nd-O2W	2.842(4)	O3W-Nd-O3	142.27(11)
Nd-O3W	2.853(4)	O4W-Nd-O2W	135.89(11)
Nd-O4W	2.773(4)	O4W-Nd-O5W'	71.46(10)
Nd-O5W	2.834(3)	O5W'-Nd-O1W'	72.01(10)
Nd-O5W'	2.835(3)	O5W-Nd-O5W'	65.82(11)
Nd-O6W	2.731(4)	O6W-Nd-O1W'	151.45(13)
Nd-O3	2.943(3)	O6W-Nd-O3	134.89(13)

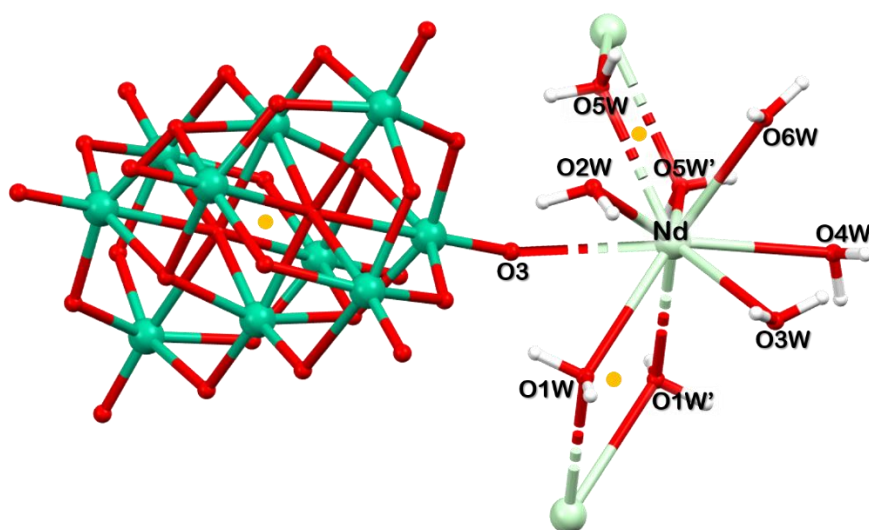


FIGURA 5.10. Vista de la esfera de coordinación del compuesto **14**. Los puntos amarillos señalan los centros de inversión en el centro del cluster de decavanadato y en el centro de los rombos que forman los átomos O1W/O1W' y O5W/O5W' con los centros metálicos. Las moléculas de agua de cristalización se han omitido para mayor claridad. Código de colores: Nd, V, O, H.

La estructura presenta además moléculas de agua de cristalización, por lo que su fórmula de Rayos-X completa es $\{[\text{Nd}(\text{H}_2\text{O})_4(\mu\text{-H}_2\text{O})_2]_2(\mu\text{-V}_{10}\text{O}_{28})\cdot 4\text{H}_2\text{O}\}_n$.

Gracias a los pares de moléculas de agua que hacen de puente entre los iones Nd^{3+} se forma una cadena en zigzag que se extiende paralela al eje *a* cristalográfico, imponiendo dos distancias diferentes Nd...Nd de 4.838 Å y 4.759 Å, debido a que la distancia de enlace Nd-O1W es mayor que la de Nd-O5W, respectivamente. Además, las unidades $[\text{V}_{10}\text{O}_{28}]^{6-}$ se disponen alternativamente hacia arriba y hacia abajo de la cadena, formando la estructura que aparece en la Figura 5.11.

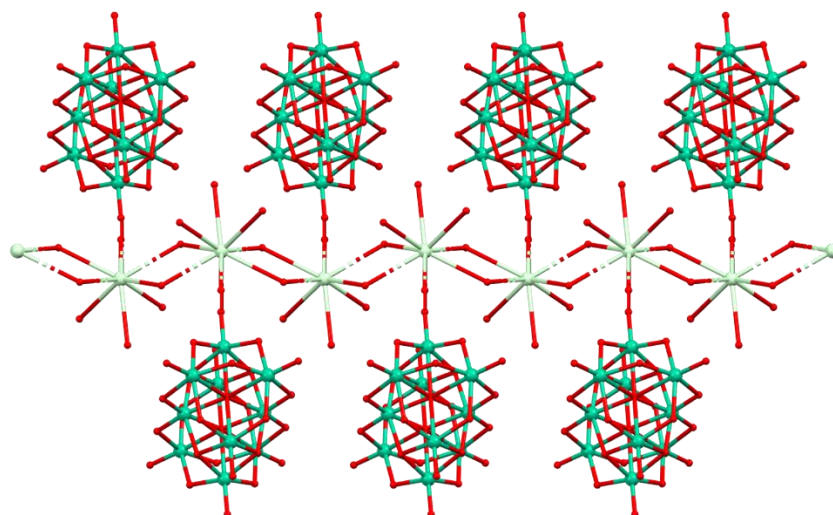


FIGURA 5.11. Polímero que se extiende a lo largo del eje *a* gracias a las moléculas de agua que hacen de puente entre los átomos metálicos. Los átomos de hidrógeno y las moléculas de agua de cristalización se han omitido para mayor claridad. Código de colores: Nd, V, O.

Además, cada polianión decavanadato se coordina a dos átomos de Nd^{III} gracias a su centro de inversión, por lo que se forma un polímero de coordinación 2D en el plano *ac*. Entre cada lámina bidimensional existen planos de deslizamiento, por lo que en la

estructura supramolecular las láminas se disponen intercalándose en diferentes orientaciones (Figura 5.12).

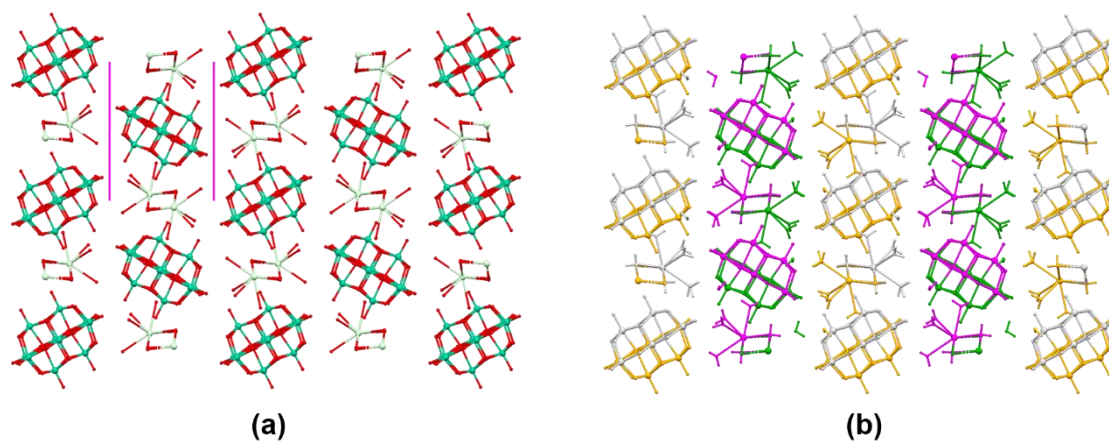


FIGURA 5.12. Vista de la estructura supramolecular del compuesto **14**. **(a)** Los planos de deslizamiento (líneas fucsias) hacen que las láminas cambien su orientación a lo largo del eje *b*. Los átomos de hidrógeno y las moléculas de agua de cristalización se han omitido para mayor claridad. **(b)** Los átomos se han coloreado según las diferentes operaciones de simetría, por lo que se puede observar más claramente que existen dos tipos de láminas relacionadas por un plano de deslizamiento. Código de colores: Nd, V, O.

Gracias a las moléculas de agua coordinadas a los centros metálicos y a las moléculas de agua de cristalización, se crea una extensa red de puentes de hidrógeno de tipo O-H...O'. Por un lado, la estructura presenta puentes de hidrógeno que ayudan a estabilizar cada una de las láminas, pero también existen puentes de hidrógeno intramoleculares, los cuales unen las distintas láminas formando una estructura supramolecular tridimensional (Figura 5.13). Las distancias de los enlaces de hidrógeno se encuentran en la Tabla 5.10.

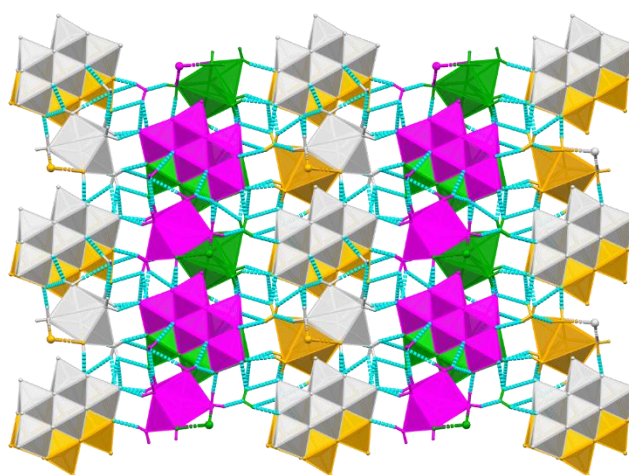


FIGURA 5.13. Se puede observar que la estructura supramolecular está estabilizada tanto por puentes de hidrógeno (líneas discontinuas azules) dentro de cada lámina como por puentes de hidrógeno entre las diferentes láminas, creando una red tridimensional.

TABLA 5.10. Distancias (Å) y ángulos (°) de los enlaces de hidrógeno del compuesto **14**. En color negro se representan los puentes de hidrógeno que existen dentro de una misma lámina, mientras que en color morado se muestran aquellos enlaces de hidrógeno que unen distintas láminas.

D-H...A ^(a)	Distancia (D-H)	Distancia (H...A)	Distancia (D-H...A)	Ángulo (°)
O1W-H1WA...O2	0.91	1.72	2.621(5)	173.7
O1W-H1WB...O7W	0.97	1.83	2.778(6)	163.8
O2W-H2WA...O12	0.85	1.91	2.692(5)	152.5
O2W-H2WB...O9	0.85	2.23	3.017	153.9
O3W-H3WA...O9	0.85	2.22	2.965	146.4
O3W-H3WB...O8W	0.85	2.18	3.027	172.9
O4W-H4WA...O5	0.85	2.23	2.948	141.9
O4W-H4WB...O8W	0.85	2.27	3.110	170.9
O5W-H5WA...O7W	0.87	2.03	2.807	148.4
O5W-H5WB...O10	0.85	1.86	2.693(5)	164.5
O6W-H6WA...O13	0.85	2.08	2.788(6)	140.4
O6W-H6WB...O7	0.85	1.96	2.807	175.8
O7W-H7WA...O8	0.85	2.04	2.719(5)	136.4
O7W-H7WB...O1	0.85	2.20	2.989	153.7
O8W-H8WA...O11	0.85	2.09	2.931	173.2
O8W-H8WB...O8	0.85	2.02	2.860	167.8

^(a)D, átomo donador; H, átomo de hidrógeno; A, átomo aceptor.

3.2.3. Descripción estructural del compuesto 15

El compuesto **15** cristaliza en el grupo espacial *P*-1 del sistema cristalino triclinico y consiste en una estructura supramolecular tridimensional por puentes de hidrógeno donde interaccionan unidades de $[V_{10}O_{28}]^{6-}$, el ligando catiónico 2-aminopirimidinio, $[2\text{-ampymH}]^+$, y moléculas de agua de cristalización. La unidad asimétrica contiene la mitad de un anión decavanadato dispuesto en un centro de inversión, tres moléculas independientes del ligando protonado $[2\text{-ampymH}]^+$ en la posición N3 y dos moléculas y media de agua de cristalización (dos con ocupación 100% y otra con ocupación fijada al 50%). Por lo tanto, la carga (6-) del cluster decavanadato se encuentra estabilizada por seis cationes $[2\text{-AmpymH}]^+$ que se disponen a ambos lados del cluster interaccionando por puentes de hidrógeno. Por ello, la fórmula establecida por difracción de Rayos-X en monocristal es $[2\text{-ampymH}]_6[V_{10}O_{28}] \cdot 5H_2O$ (Figura 5.14).

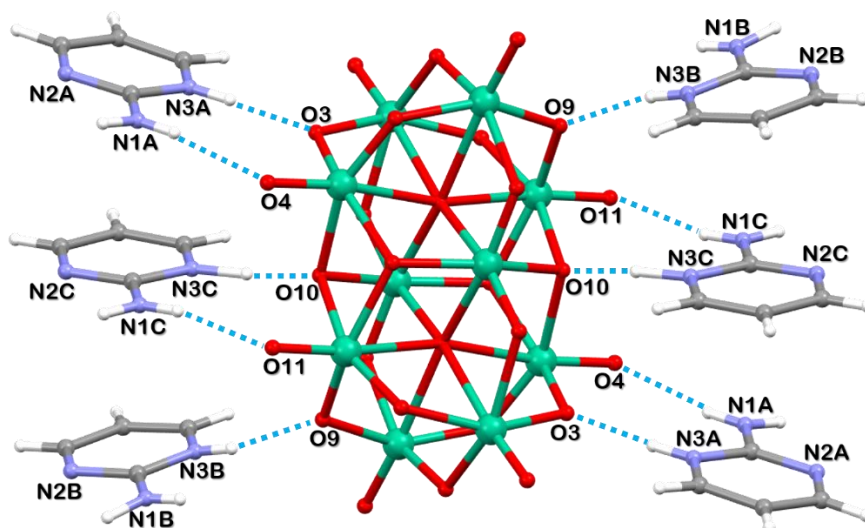


FIGURA 5.14. Estructura del compuesto $[2\text{-ampymH}]_6[V_{10}O_{28}] \cdot 5H_2O$ (**15**). Se representan los puentes de hidrógeno entre los cationes $[2\text{-ampymH}]^+$ y el anión decavanadato (líneas discontinuas azules). Las moléculas de agua se han omitido para mayor claridad. Código de colores: C, N, V, O, H.

El efecto de la protonación del ligando 2-ampym se traduce principalmente en una variación en los ángulos internos N2-C1-N3 y, en menor medida, en los ángulos C1-N2-C2 y C1-N3-C4. En la Tabla 5.11 se recogen dichos ángulos, comparados con los valores dados por J. Scheinbeim y col para una molécula de 2-ampym sin protonar.¹⁹⁴ La protonación también afecta a las distancias entre átomos dentro del catión. En concreto, se produce un acortamiento del enlace N1-C1, de 1.342 Å para el ligando a 1.317 Å de media para el catión. Además, en el ligando 2-ampym, el enlace N2-C2 y N3-C4 es simétrico, con un valor de 1.331 Å, mientras que para la forma protonada el enlace N3-C4 es mayor que el N2-C2 (1.351 Å frente a 1.323 Å de media, respectivamente).

TABLA 5.11. Diferencia (Δ°) entre los ángulos de la molécula 2-ampym neutra y los cationes A, B y C del ligando protonado en el compuesto **15**.

Ángulo	[2-ampymH] ⁺ (°)	2-ampym (°)	Δ°
N2A-C1A-N3A	121.3	125.2	3.9
N2B-C1B-N3B	120.9		4.3
N2C-C1C-N3C	123.2		2
C1A-N2A-C2A	117.3	115.7	1.6
C1B-N2B-C2B	117.3		1.6
C1C-N2C-C2C	116.6		0.9
C1A-N3A-C4A	120.7	116.2	4.5
C1B-N3B-C4B	120.9		4.7
C1C-N3C-C4C	118.4		2.2

La estructura supramolecular está dominada por puentes de hidrógeno de tipo N-H...N, N-H...O y O-H...O, además de interacciones π de stacking entre los anillos de pirimidina. Por un lado, como se muestra en la Figura 5.15, el anión decavanadato interactúa por puentes de hidrógeno de tipo N-H...O con seis moléculas de ligando [2-ampymH]⁺: con las moléculas A y C se forman puentes de hidrógeno dobles gracias a los

¹⁹⁴ J. Scheinbeim, E. Schempp, *Acta Cryst.* **1976**, B32, 607-609.

átomos N1 y N3 dando lugar a un anillo $R_2^2(8)$ según la nomenclatura de M. C. Etter y col.,¹⁹⁵ mientras que la molécula B solo forma un enlace de hidrógeno por el átomo N3. Además, los cationes [2-ampymH]⁺ interactúan entre sí por puentes de hidrógeno donde los átomos N2 del anillo actúan como aceptores y los átomos N1 del grupo amino son los donadores, formando un anillo $R_2^2(8)$. Las distancias y ángulos de los enlaces de hidrógeno se muestran en la Tabla 5.12.

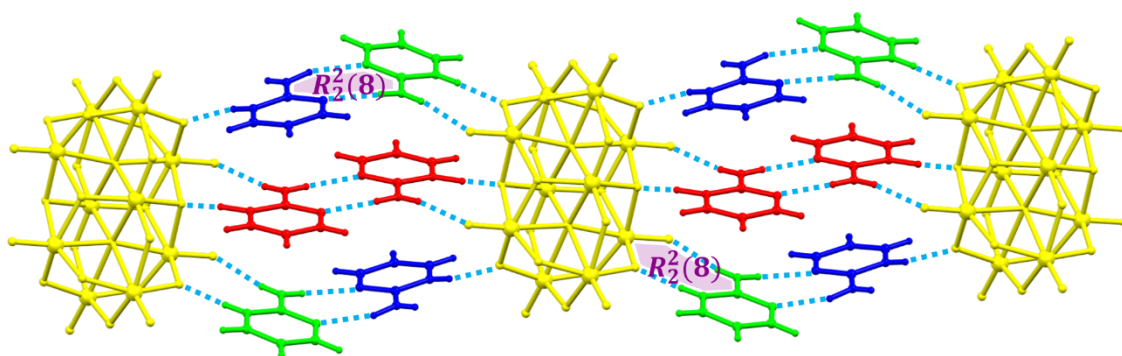


FIGURA 5.15. Estructura supramolecular parcial del compuesto **15** basada en los puentes de hidrógeno (líneas discontinuas azules) entre los cationes y el anión decavanadato. La estructura está coloreada por equivalencia simétrica, por lo que se puede ver como los cationes C (color rojo) forman puentes de hidrógeno entre sí, mientras que los cationes A (color verde) interactúan con los cationes B (color azul).

Por otro lado, gracias a esta disposición de los cationes [2-ampymH]⁺, se forman interacciones de stacking π - π entre los centroides de los anillos de pirimidina formando una cadena mínima de seis anillos que se repiten infinitamente en el espacio (Figura 5.16), con una distancia media entre centroides de 3.617 Å, lo cual entra dentro del rango de una interacción π - π . Algunos de los anillos se apilan de forma alineada, mientras que otros forman un apilamiento π - π desplazado paralelamente unos 22° aproximadamente, produciendo además una distancia más corta entre centroides debido a que en esta

¹⁹⁵ M. C. Etter, J. C. MacDonald, *Acta Cryst.* **1990**, *B46*, 256-262.

disposición predomina las fuerzas de atracción π - σ .¹⁹⁶ Una estructura similar ha sido publicada por S. Sedghiniya y col.,¹⁹⁷ en la cual el anión decavanadato interacciona por puentes de hidrógeno con cationes de adenina, una de las cinco bases nitrogenadas que forman el ADN y ARN. De igual forma, en esta estructura los cationes interactúan entre sí por puentes de hidrógeno y por interacciones π - π de stacking con una distancia entre centroides de 3.5 Å y un ángulo de desplazamiento de 24° aprox.

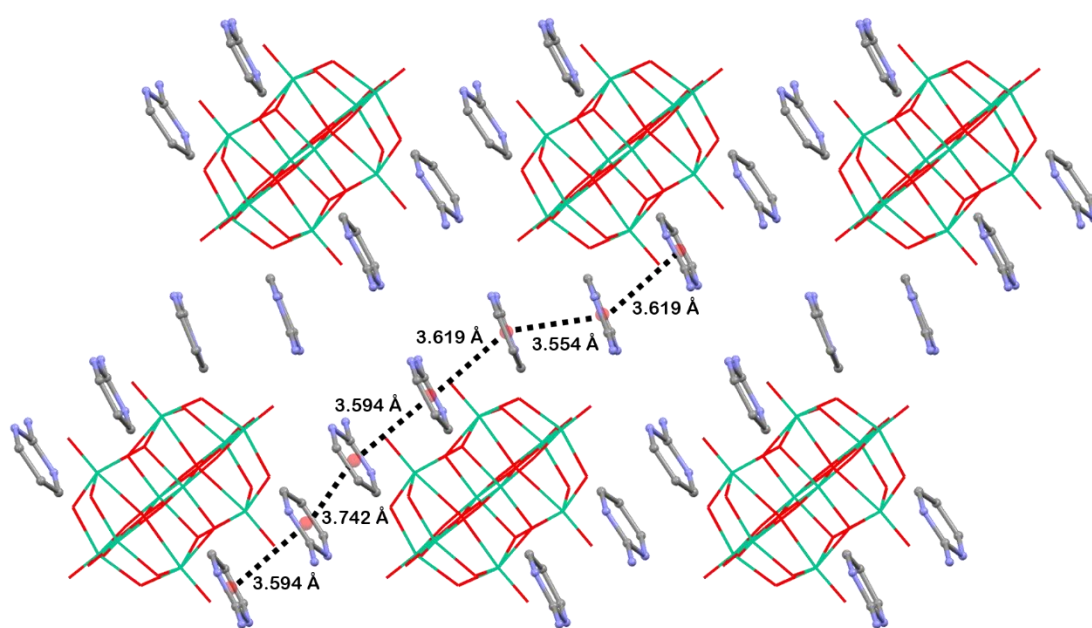


FIGURA 5.16. Estructura supramolecular parcial del compuesto **15** donde se muestran las interacciones de stacking π - π entre los anillos aromáticos de pirimidina y la distancia entre centroides (línea discontinua negra). Código de colores: C, N, V, O.

Este compuesto recuerda claramente a la estructura del ADN. El ADN es un polímero formado por pares de bases que interactúan entre sí por puentes de hidrógeno y se apilan por interacciones de *stacking* π - π con una distancia entre centroides de 3.4 Å. De forma similar, en el compuesto **15**, las moléculas de [2-ampymH]⁺ interactúan entre

¹⁹⁶ C. Janiak, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 21, 3885-3896.

¹⁹⁷ S. Sedghiniya, J. Soleimannejad, Z. Jahani, J. Davoodi, J. Janczak, *Acta Cryst.* **2020**, B76, 85-92.

sí por puentes de hidrógeno y se apilan por interacciones de *stacking* con una distancia entre centroides de aproximadamente 3.6 Å (Figura 5.17).

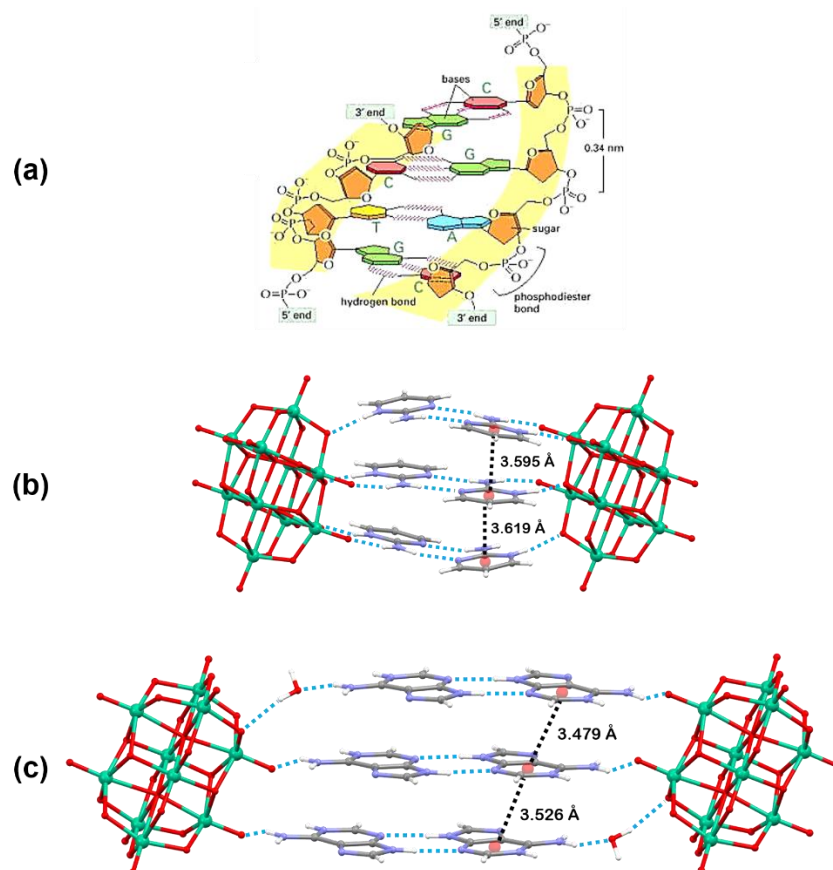


FIGURA 5.17. Similitud entre (a) la estructura del ADN, (b) el compuesto **15** y (c) el compuesto sintetizado por S. Sedghiniya y col. Código de colores: C, N, V, O, H.^{190Sedghiniya,198}

Por último, esta estructura contiene moléculas de agua de cristalización (Figura 5.18). Dos de las moléculas de agua de la celdilla unidad (O1W y O3W) se disponen entre el decavanadato y los cationes en posiciones normales, mientras que la tercera (O2W) está situada en el vértice, haciendo que su contribución a la celdilla unidad sea del 50%. Estas moléculas de agua forman puentes de hidrógeno dentro de la estructura, ayudando a la

¹⁹⁸ B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, in *Molecular Biology of the Cell*, ed. D. J. Dries, Garland Science, New York, 4th edition, **2002**, The Structure and Function of DNA.

estabilización de la misma. Todas las distancias de los puentes de hidrógeno junto con sus ángulos se encuentran en la Tabla 5.12.

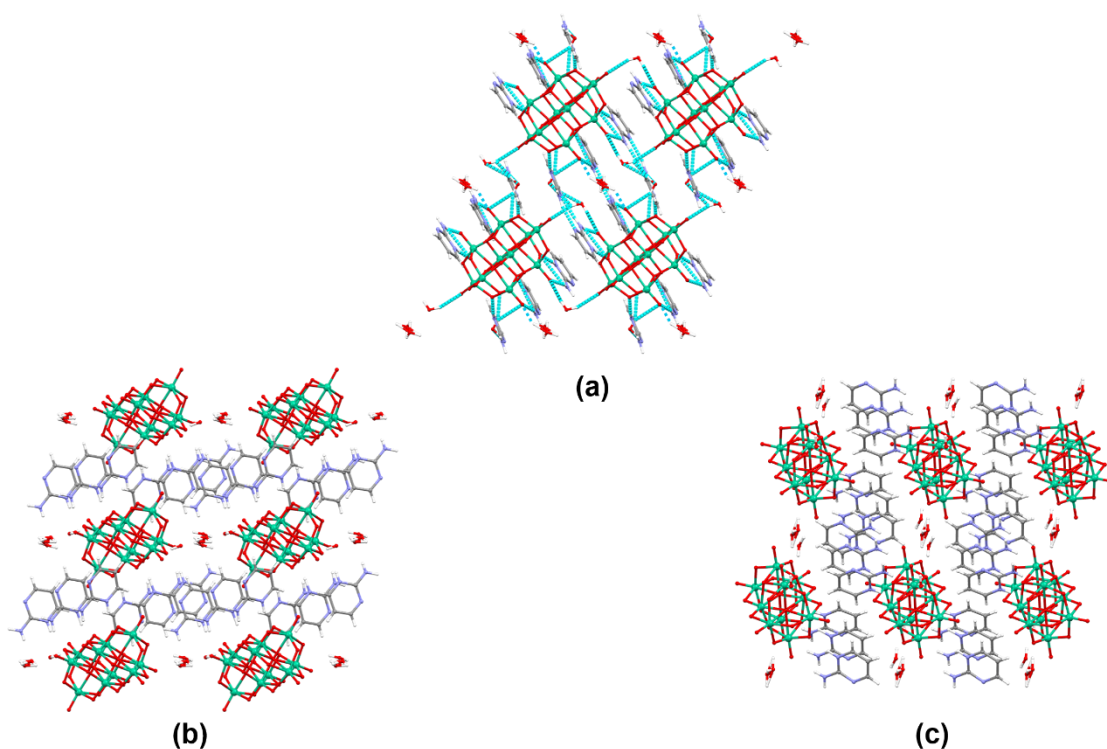


FIGURA 5.18. (a) Vista de la estructura supramolecular a lo largo del eje *a* cristalográfico, donde se pueden observar todos los puentes de hidrógeno (líneas discontinuas azules) que se forman en el compuesto **15**; (b) Vista a través del eje *b*, (c) Vista a lo largo del eje *c*. Código de colores: C, N, V, O, H.

TABLA 5.12. Distancias (Å) y ángulos (°) de los enlaces de hidrógeno del compuesto **15**.

D-H...A ^(a)	Distancia (D-H)	Distancia (H...A)	Distancia (D-H...A)	Ángulo (°)
N1A-H1AA...N2B	0.83	2.17	2.997(4)	171.8
N1A-H1AB...O4	0.79	2.15	2.933(4)	171.2
N3A-H3AA...O3	0.85	1.80	2.650(3)	174.1
N1B-H1BA...N2A	0.93	2.14	3.043(4)	165.6
N1B-H1BB...O1W	0.70	2.34	3.024(6)	168.1
N3B-H3BA...O9	0.78	1.87	2.625(3)	163.2
N1C-H1CA...N2C	0.81	2.14	2.954(4)	179.6
N1C-H1CB...O11	0.81	2.10	2.896(3)	168.8

N3C-H3CA...O10	1.09	1.49	2.585(3)	174.9
O1W-H1WA...O3W	0.85	2.36	3.162(13)	157.2
O1W-H1WB...O1	0.85	2.29	3.083(4)	154.4
O2W-H2WA...O11	0.85	2.79	3.352(7)	125.5
O2W-H2WB...O11	0.85	2.09	2.729(8)	131.2
O3W-H3WA...O6	0.85	2.30	3.050(9)	147.7
O3W-H3WA...O1W	0.85	2.64	3.162(13)	121.3
O3W-H3WB...O4	0.85	2.30	3.143(11)	174.7

^(a)D, átomo donador; H, átomo de hidrógeno; A, átomo aceptor.

3.2.4. Descripción estructural del compuesto 16

El compuesto **16** cristaliza en el grupo espacial triclínico *P*-1 y su compleja estructura centrosimétrica consiste en clusters decavanadato di y tetraprotonados cuyas cargas están equilibradas por cationes 4-aminopiridinio mediante puentes de hidrógeno. La estructura supramolecular se completa con moléculas neutras de 4-aminopiridina y moléculas de agua de cristalización, siendo su fórmula molecular $(4\text{-apyH})_{30}[\text{H}_4\text{V}_{10}\text{O}_{28}][\text{H}_2\text{V}_{10}\text{O}_{28}]_7(4\text{-apy})_{14}\cdot 20\text{H}_2\text{O}$.

La unidad asimétrica contiene tres moléculas y media de $[\text{H}_2\text{V}_{10}\text{O}_{28}]^{4-}$, media molécula de $[\text{H}_4\text{V}_{10}\text{O}_{28}]^{2-}$, quince cationes $[4\text{-apyH}]^+$, seis moléculas neutras de 4-apy y diez moléculas de agua de disolvente. En conjunto, la celdilla unidad está formada por seis tipos de cluster decavanadato (Figura 5.19), nombrados cada uno con una letra diferente: el cluster T se encuentra en el centro de la celdilla y es el único anión que está tetraprotonado; la molécula U se sitúa en las aristas de la dirección del eje *c* cristalográfico; el cluster X se sitúa en los ocho vértices; y los demás aniones se encuentran en el centro de las caras de la celdilla unidad, la molécula V en las caras *ab*, la molécula Y en las caras *bc* y la molécula Z en las caras *ac* de la celdilla. Las cargas de los aniones se compensan con treinta cationes $[4\text{-apyH}]^+$. Además, la celdilla unidad contiene catorce moléculas de ligando 4-apy neutro y veinte moléculas de agua de cristalización.

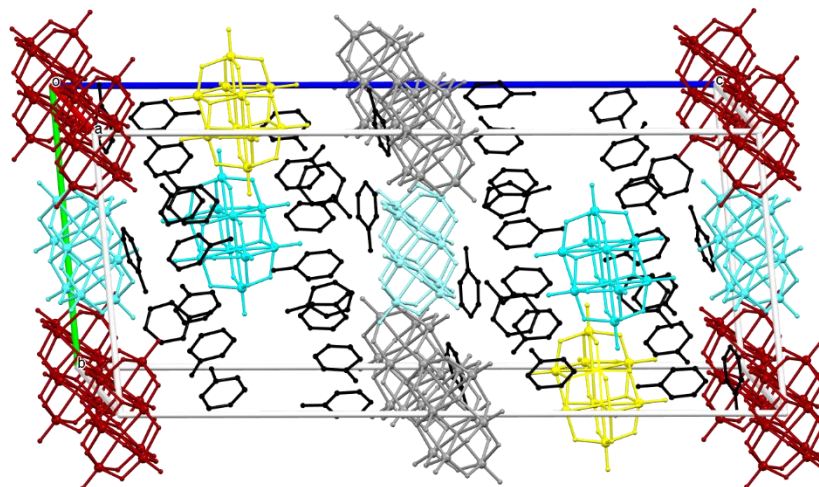


FIGURA 5.19. Celdilla unidad del compuesto **16**. El anión **T** se sitúa en el centro, los aniones **U** contribuyen con un cuarto al situarse en las aristas, los **clusters X** contribuyen un octavo por estar en los vértices y las moléculas **V**, **Y** y **Z** se sitúan en las diferentes caras de la celdilla, contribuyendo con un medio cada una. Las moléculas de ligando se representan en color negro y las moléculas de agua se han omitido para mayor claridad.

De forma parecida al compuesto **15**, la estructura supramolecular del compuesto **16** está formada por interacciones π - π de stacking entre las moléculas de ligando y una compleja red de puentes de hidrógeno.

Dentro de la celdilla unidad siete moléculas de ligando 4-apy se apilan por interacciones π - π de stacking entre los anillos de piridina formando cuatro columnas por celdilla que se extienden infinitamente en el espacio al empaquetar la estructura (Figura 5.20). Las distancias entre centroides están en el rango 3.349-3.734 Å, encontrando que este tipo de moléculas tienden a apilarse con una separación interplanar de 3.3-3.6 Å.¹⁹⁹

¹⁹⁹ B. K. Mishra, N. Sathyamurthy, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*(1), 6-8.

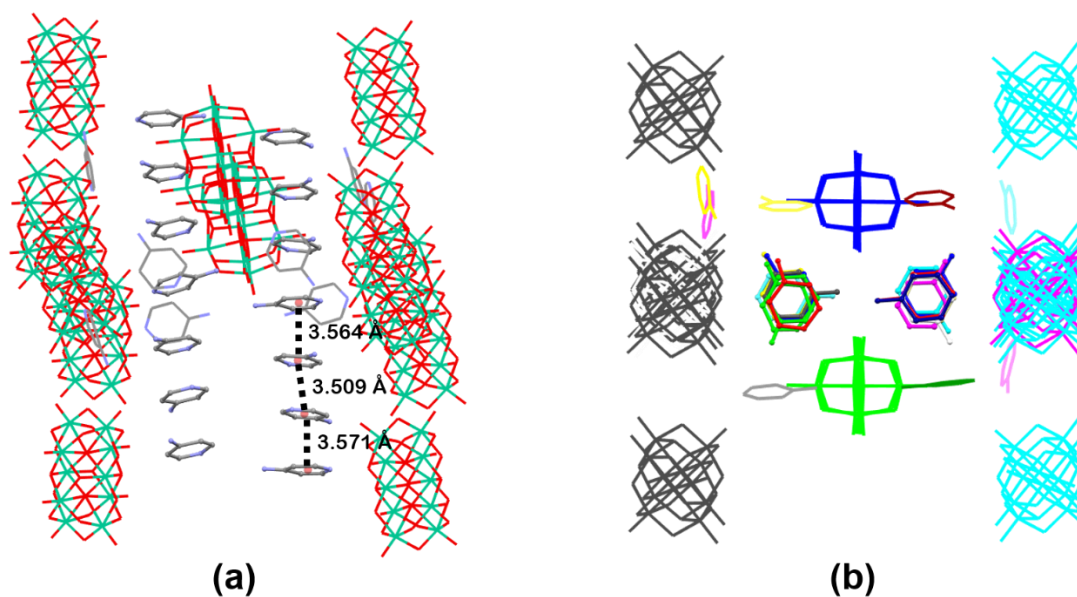


FIGURA 5.20. (a) Las moléculas de ligando 4-apy se apilan por interacciones π - π de stacking entre los anillos de piridina. (b) La cadena de ligandos se expande a lo largo de la bisectriz de los ejes *a* y *b*. Los hidrógenos y las moléculas de agua se han omitido para mayor claridad. Código de colores: C, N, V, O.

Por otro lado, los aniones $[\text{H}_2\text{V}_{10}\text{O}_{28}]^{4-}$ y $[\text{H}_4\text{V}_{10}\text{O}_{28}]^{2-}$ junto con las moléculas de 4-apy, los cationes $[\text{4-apyH}]^+$ y las moléculas de agua forman una extensa red de puentes de hidrógeno de tipo N-H \cdots O, O-H \cdots O y O-H \cdots N que ayudan a crear una estructura tridimensional (Figura 5.21). Las distancias y ángulos de los enlaces de hidrógeno se recogen en la Tabla 5.13.

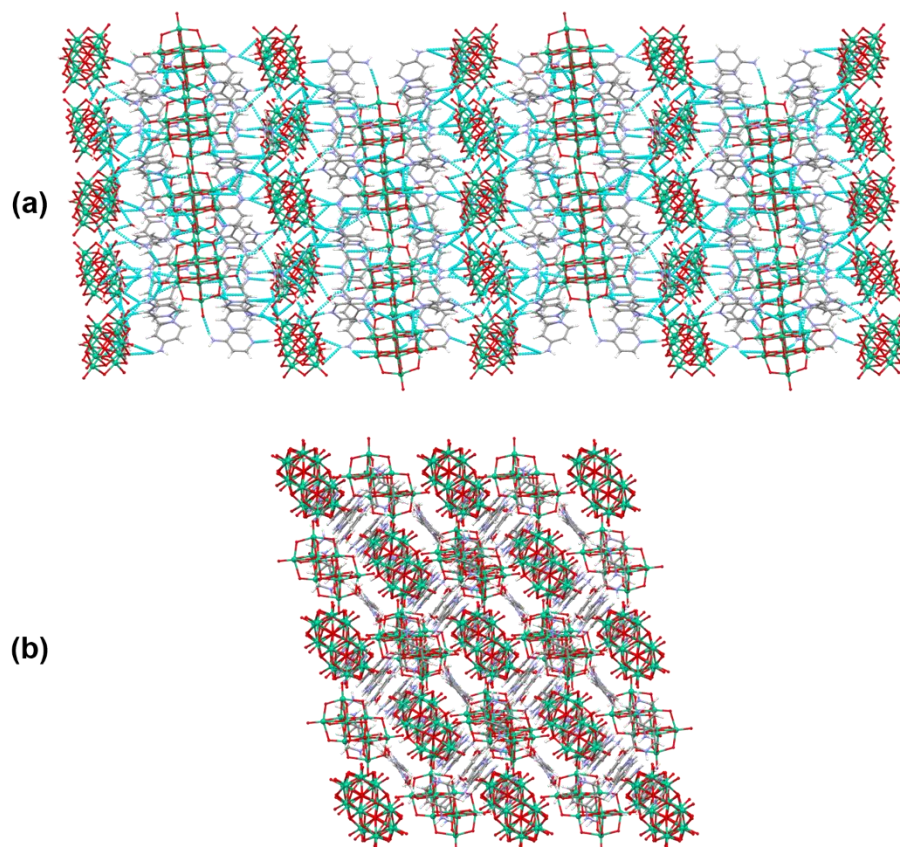


FIGURA 5.21. Vista de la estructura tridimensional del compuesto **16**. **(a)** Vista a lo largo del eje *b* cristalográfico donde se observa la red de puentes de hidrógeno (líneas discontinuas azules). **(b)** Vista a lo largo del eje *c*. Código de colores: C, N, V, O, H.

TABLA 5.13. Distancias (Å) y ángulos (°) de los enlaces de hidrógeno del compuesto **16**.

D-H...A ^(a)	Distancia (D-H)	Distancia (H...A)	Distancia (D-H...A)	Ángulo (°)
N2B-H2BD...O27Y	0.86	2.03	2.862(13)	162.6
N2B-H2BE...O16Z	0.86	2.13	2.890(13)	147.3
N1C-H1C...O24Z	0.86	2.04	2.832(12)	153.1
N1D-H1D...O18Y	0.86	1.84	2.694(14)	174.7
N1E-H1E...O7W	0.86	1.93	2.779(11)	167.6
N2F-H2FB...O13Z	0.86	2.04	2.857(13)	158.9
N1G-H1G...O26Z	0.86	1.93	2.776(12)	167.0
N1I-H1I...O5U	0.86	2.00	2.845(10)	169.5
N1K-H1K...O10W	0.86	1.90	2.755(13)	172.5
N1M-H1M...O13V	0.86	1.95	2.803(12)	170.1
N2N-H2NA...O12Z	0.86	1.98	2.836(14)	173.1
N2N-H2NB...O7Y	0.86	2.08	2.840(13)	146.5

N1O-H1O...O9V	0.86	2.03	2.845(13)	157.5
N2O-H2OB...O6Y	0.86	2.00	2.858(13)	173.1
N1P-H1P...O6Z	0.86	1.96	2.75(2)	152.1
N1Q-H1Q...O19Y	0.86	1.94	2.788(12)	166.8
N1V-H1V...O24Y	0.86	1.97	2.80(2)	162.4
O6T-H6T...O7W	0.98	1.91	2.879(8)	170.7
O8T-H8T...N1B	0.98	1.89	2.767(11)	147.4
O7V-H7V...O1W	0.98	1.81	2.751(13)	160.1
O14X-H14X...N1N	0.97	1.88	2.760(13)	150
O17Y-H17Y...N1H	0.98	1.68	2.649(12)	169.1
O28Y-H28Y...N1A	0.98	1.88	2.805(10)	157.3
O8Z-H8Z...N1R	0.94	1.96	2.743(12)	139.5
O1W-H1WA...O9W	0.85	2.07	2.74(2)	135.4
O1W-H1WB...O2X	0.85	2.21	2.670(13)	114.2
O3W-H3WA...O1T	0.85	2.17	2.863(10)	138.6
O6W-H6WA...O7T	0.85	1.82	2.661(9)	172.2
O6W-H6WB...O8U	0.85	2.17	2.717(9)	122.3
O7W-H7WA...O6U	0.85	2.10	2.802(8)	139.9
O7W-H7WB...O6T	0.85	2.08	2.879(8)	156.1
O10W-H10A...O8X	0.85	2.00	2.820(9)	160.8
O10W-H10B...O2V	0.85	2.00	2.827(10)	165.6

^(a)D, átomo donar; H, átomo de hidrógeno; A, átomo aceptor.

6

CAPÍTULO

ENSAYOS ANTIDIABÉTICOS Y CONTRA ALZHEIMER DE
NUEVOS COMPUESTOS DE COORDINACIÓN BASADOS
EN EL ÁCIDO 5-NITROPICOLÍNICO Y METALES DE
TRANSICIÓN

06

CAPÍTULO

1. INTRODUCCIÓN

2. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 17-22

3. CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPUESTOS 17-22

3.1. Espectroscopía de infrarrojos

3.2. Difracción de Rayos-X en monocristal

4. PROPIEDADES LUMINISCENTES DE LOS COMPUESTOS 18 Y 21

5. PROPIEDADES ANTIDIABÉTICAS DE LOS COMPUESTOS 17-22

6. ESTUDIOS ENZIMÁTICOS CONTRA ALZHEIMER DE LOS COMPUESTOS 17-22

1. INTRODUCCIÓN

El ácido picolínico es un metabolito endógeno de la ruta de la quinurenina por la cual se degrada el triptófano. Esta molécula posee una amplia variedad de efectos neuroprotectores, inmunológicos y antiproliferativos dentro del cuerpo y se ha detectado en varios medios biológicos como en el sobrenadante de un cultivo de células, en el suero sanguíneo, fluido cerebroespinal, leche materna o en el jugo pancreático. El ácido picolínico, de forma similar a otros metabolitos de la ruta de la quinurenina, puede jugar un papel importante en la patogénesis de trastornos inflamatorios en el sistema nervioso central y posiblemente en otros órganos.

Una de las características físicas más investigadas del ácido picolínico es su alta efectividad como agente quelante. El primer ejemplo de la actividad quelante de esta molécula fue reportada por Weidel en 1879, donde se demostraba que el ácido picolínico podía unirse eficientemente al cobre y al hierro. Más tarde, Suzuki y col., en 1957, reportaron más estructuras quelantes con una variedad de metales, incluyendo Ni, Zn, Cd, Pb y Cu. Gracias a esta capacidad quelante, los compuestos metálicos del ácido picolínico son ampliamente usados para introducir metales bioactivos dentro de los sistemas biológicos. Un ejemplo es el cromo. Este metal es importante en el metabolismo de carbohidratos y lípidos, pero no se asimila bien desde la dieta, por lo que se ha promovido la suplementación dietética con picolinato de cromo para pacientes con diabetes tipo 2, ya que este compuesto tiene efectos sobre el metabolismo de la glucosa en sangre. Por ello, el ácido picolínico es considerado como un ingrediente no activo que ayuda a solubilizar metales a través de la formación de complejos quelato.²⁰⁰

También, gracias a esta capacidad quelante, se ha encontrado que el ácido picolínico y algunos derivados sustituidos en posición 5 y 4 son capaces de inhibir la

²⁰⁰ R. S. Grant, S. E. Coggan, G. A. Smythe, *Int. J. Tryptophan Res.* **2009**, 2, 71-79.

enzima dopamina β -monooxigenasa (conocida también como dopamina β -hidroxilasa), la cual cataliza la oxidación de dopamina en noradrenalina. Esto es interesante, ya que cambios en los niveles de dopamina y noradrenalina están asociadas a enfermedades como el Alzheimer o el Parkinson.²⁰¹ Esta enzima contiene en su estructura dos átomos de cobre activos, los cuales se unen al ácido picolínico por el grupo carboxilato afectando a su actividad. Los compuestos inhibidores de la enzima dopamina β -monooxigenasa pueden actuar como fármacos antihipertensivos, ya que las catecolaminas (como dopamina, noradrenalina y adrenalina) juegan un papel esencial en muchos procesos fisiológicos, incluyendo la regulación del tono vascular y la circulación.²⁰²

Previamente, nuestro grupo de investigación sintetizó un compuesto de coordinación basado en el derivado ácido 5-aminopicolínico, el cual presenta cierta actividad citotóxica que se modula al aplicar un campo magnético.²⁰³ Siguiendo con esta línea de investigación, y gracias a todas las propiedades que muestra el esqueleto picolínico, en este trabajo se decidió usar el ligando ácido 5-nitropicolínico (Figura 6.1) para la síntesis de nuevos compuestos de coordinación multifuncionales, ya que sólo los compuestos de Dy^{III} e Y^{III} han sido publicados.²⁰⁴

²⁰¹ (a) M. B. Leko, M. N. Perkovic, N. Klepac, D. Š. Štrac, F. Borovecki, N. Pivac, P. R. Hof, G. Šimic, *J. Alzheimer's Dis.* **2020**, *73*, 135-145. (b) H. Hidaka, *Nature* **1971**, *231*, 54-55.

²⁰² (a) S. Dove, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2004**, *337*, 645-653. (b) M. P. van den Berg, R. Almomani, I. Biaggioni, M. van Faassen, P. van der Harst, H. H. W. Silljé, I. M. Leach, M. H. Hemmeler, G. Navis, G. J. Luijckx, A. P. M. de Brouwer, H. Venselaar, M. M. Verbeek, P. A. van der Zwaag, J. D. H. Jongbloed, J. P. van Tintelen, R. A. Wevers, I. P. Kema, *Circ. Res.* **2018**, *122(6)*, 846-854.

²⁰³ B. Fernández, I. Oyarzabal, E. Fischer-Fodor, S. Macavei, I. Sánchez, J. M. Seco, S. Gómez-Ruiz, A. Rodríguez-Diéguez, *CrystEngComm* **2016**, *18*, 8718-8721.

²⁰⁴ A. Raya-Barón, I. Oyarzabal, F. M. Arrabal-Campos, J. M. Seco, A. Rodríguez-Diéguez, I. Fernández, *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 8768-8775.

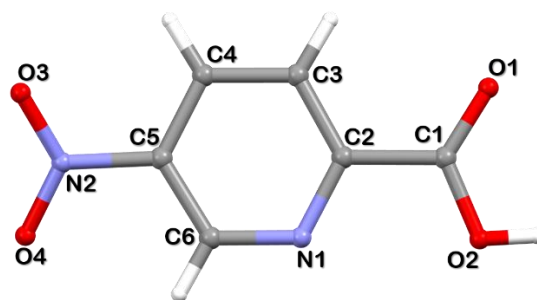


FIGURA 6.1. Estructura del ligando ácido 5-nitropicolínico. Código de colores: C, N, O, H.²⁰⁵

Así, se han sintetizado un total de seis compuestos de coordinación basados en el ligando orgánico ácido 5-nitropicolínico (5-npic) y metales de transición cuyas fórmulas generales son $[M(5\text{-npic})_2]_n$ ($M^{\text{II}} = \text{Mn}^{\text{II}}$ (**17**) y Cd^{II} (**18**)), $[M(5\text{-npic})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ ($M^{\text{II}} = \text{Co}^{\text{II}}$ (**19**), Ni^{II} (**20**) y Zn^{II} (**21**)) y $[\text{Cu}(5\text{-npic})_2]_n$ (**22**).

2. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 17-22

Los compuestos **17-22** se obtuvieron mediante el método solvotermal siguiendo el mismo procedimiento: 0.03 mmol de la correspondiente sal metálica se disolvieron en un vial en 0.5 ml de DMF y 0.5 ml de H_2O , con la excepción del compuesto **17** que fue disuelto en 1 ml de H_2O . En otro vial, 0.06 mmol de ligando ácido 5-nitropicolínico se disolvieron en una mezcla de 0.5 ml de DMF y 0.5 ml de H_2O en caliente para evitar la precipitación del ligando. Posteriormente, la disolución de sal metálica se añade sobre la disolución del ligando en un vial de vidrio cerrado que se introduce en el horno a 95°C . Una hora después comienza a precipitar un polvo cristalino, y tras 24 horas se forman cristales de diferentes

²⁰⁵ H.-L. Jia, X. Wang, L.-Y. Dai, L.-K. Wang, X.-Y. Ren, *Z. Kristallogr. NCS* **2020**, *235(3)*, 733-734.

colores (Figura 6.2). El producto obtenido se filtró lavando con agua y se secó en atmósfera abierta para después analizar los cristales por difracción de Rayos-X en monocristal.

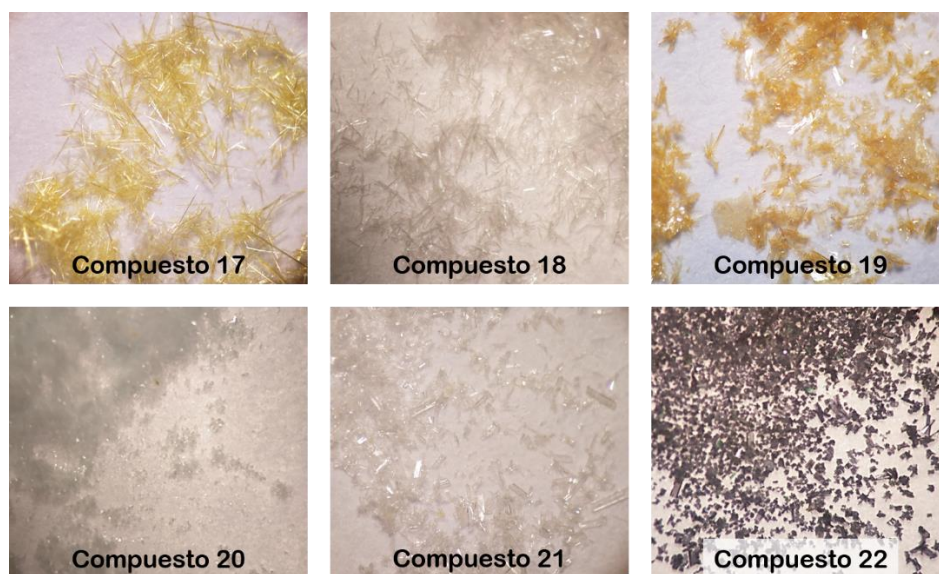


FIGURA 6.2. Cristales obtenidos por síntesis solvotermal de los compuestos **17-22** vistos con un estereomicroscopio Motic SMZ-168.

3. CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPUESTOS 17-22

Se escogió el ligando ácido 5-nitropicolínico para la síntesis de nuevos compuestos porque gracias a su estructura es capaz de exhibir diferentes modos de coordinación. Hasta ahora, los compuestos de coordinación obtenidos con este ligando se formaban por la coordinación del metal a través del grupo carboxilato,¹⁶⁶ pero por primera vez se ha sintetizado un compuesto donde interviene uno de los oxígenos del grupo nitro, aumentando así el abanico de posibilidades estructurales que posee este ligando orgánico (Figura 6.3).

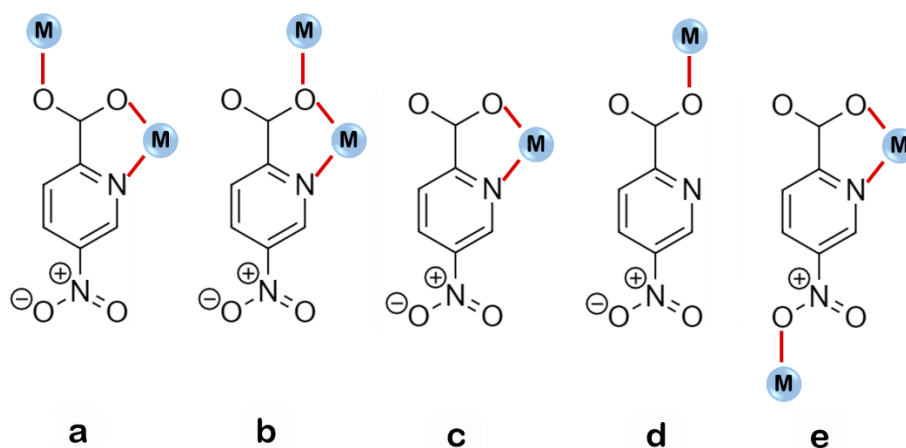


FIGURA 6.3. Posibles modos de coordinación del ligando ácido 5-nitropicolínico en esta Tesis Doctoral.

3.1. Espectroscopía de infrarrojos

Mediante espectroscopía de infrarrojos se ha podido dividir la gran familia de compuestos sintetizados basados en el ligando 5-npic en tres grupos según las diferentes estructuras que presentan. Así, los compuestos **17** y **18** presentan la misma estructura, diferente de los compuestos isoestructurales **19-21**, y el compuesto **22** muestra una estructura distinta, ligeramente diferente de los compuestos **17-18**.

Compuestos 17-18. En el espectro del ligando se puede observar la banda a 3090-3078 cm^{-1} , característica del enlace C-H aromático. Esta banda permanece casi constante en el espectro de los compuestos (Figura 6.4), como cabe esperar. En el rango de 1728-1520 cm^{-1} es difícil asignar las bandas que aparecen con los diferentes modos de coordinación del grupo carboxilato ya que en esta región aparecen bandas de diferente naturaleza (tensión del enlace C=O, tensión simétrica y asimétrica del grupo carboxilato COO^- , tensión asimétrica N-O del grupo nitro y las tensiones C=C del anillo aromático), por lo que se ha hecho una aproximación. En el espectro del ligando, las primeras bandas en esta región se deben a las vibraciones de tensión del enlace C=O del ácido carboxílico, a 1728-1699 cm^{-1} , y se puede ver que en los compuestos estas bandas se desplazan a menores números de onda (por debajo de los 1635-1629 cm^{-1}), por lo que el metal se

coordina al ligando por este grupo funcional. Además, se puede observar que la banda atribuida a la vibración asimétrica del enlace N-O no varía en el espectro de los compuestos respecto al ligando, por lo que el grupo nitro no está involucrado en ningún tipo de interacción. En el espectro de los compuestos, la banda más intensa a 1342-1346 cm^{-1} se debe a la vibración de tensión del enlace C-N del anillo de piridina. Esta banda se ve desplazada respecto al ligando, ya que el átomo de nitrógeno del anillo también se coordina al metal.²⁰⁶ Por último, las intensas bandas en el espectro del ligando a 1236-1018 cm^{-1} y 792 cm^{-1} corresponden a la deformación *in-plane* de los enlaces C-H del anillo de piridina y la deformación de los carbonos dentro del anillo, respectivamente.²⁰⁷ En la Tabla 6.1 se pueden comparar las principales bandas del espectro de IR de los compuestos **17** y **18** y el ligando ácido 5-nitropicolínico.

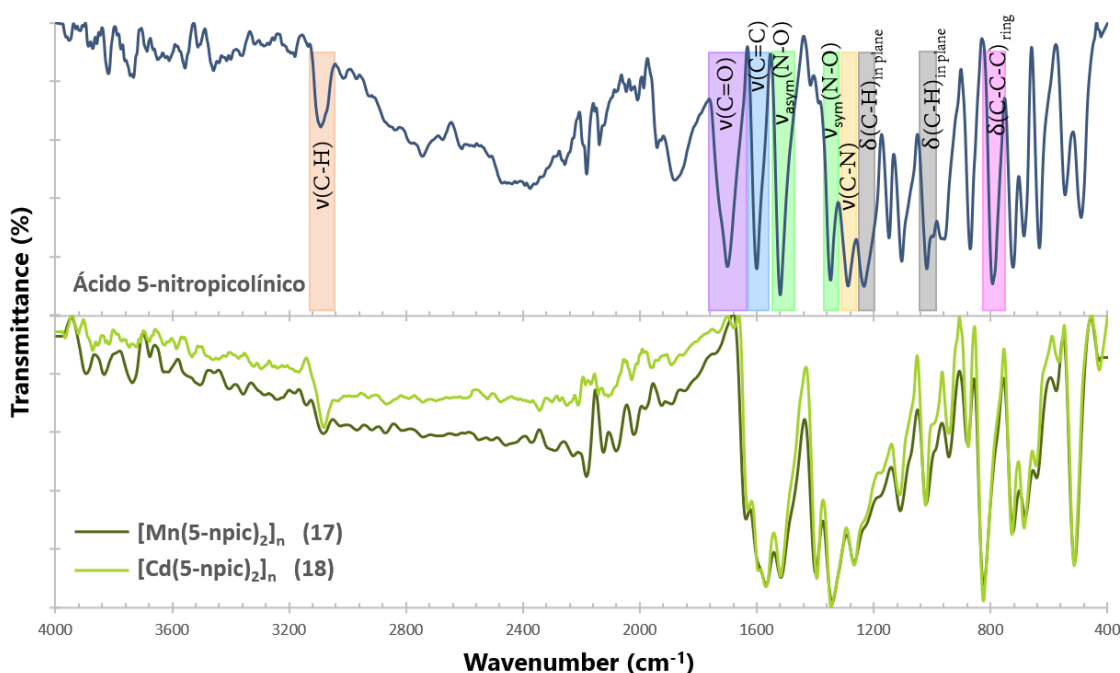


FIGURA 6.4. Espectros de infrarrojos del ligando ácido 5-nitropicolínico y los compuestos **17-18** en estado sólido en el rango 4000-400 cm^{-1} a temperatura ambiente.

²⁰⁶ A. Suvitha, S. Periandy, M. Govindarajan, *Asian J. Phys.* **2014**, *23*(6), 1069-1078.

²⁰⁷ K. Gipson, K. Stevens, P. Brown, J. Ballato, *J. Spectrosc.* **2015**, 489162.

TABLA 6.1. Bandas IR (cm^{-1}) en el rango 4000-400 cm^{-1} del ligando 5-npic y los compuestos **17** y **18**.

	5-npic	Compuesto 17	Compuesto 18
$\nu(\text{C-H})_{\text{aromatic}}$	3090 3078	3082	3080
$\nu(\text{C=O})$	1728 1699	1635 1587	1629 1595
$\nu(\text{C=C})$	1601	1568	1568
$\nu_{\text{asym}}(\text{N-O})$	1520	1518	1518
$\nu_{\text{sym}}(\text{N-O})$	1348	1398	1394
$\nu(\text{C-N})$	1288	1342	1346
$\delta(\text{C-H})_{\text{in plane}}$	1236 1018	1261 1020	1267 1022
$\delta(\text{C-C-C})_{\text{ring}}$	792	823	823

Compuestos 19-21. Los espectros de estos compuestos son similares a los anteriores (Figura 6.5), destacando que estos compuestos contienen en su estructura moléculas de agua de coordinación, por ello aparece una banda ancha alrededor de 3200 cm^{-1} . Del mismo modo, la banda atribuida a la vibración de tensión del enlace C=O del ligando aparece desplazada a números de onda menores, en el rango 1670-1664 cm^{-1} . También se observa cierto desplazamiento en las bandas características del enlace C-N del anillo de piridina. Por lo tanto, se puede afirmar que los diferentes metales se coordinan al ligando a través del grupo carboxilato y del átomo de nitrógeno de la piridina. En la Tabla 6.2 se recogen las bandas características del ligando y los compuestos **19-21**.

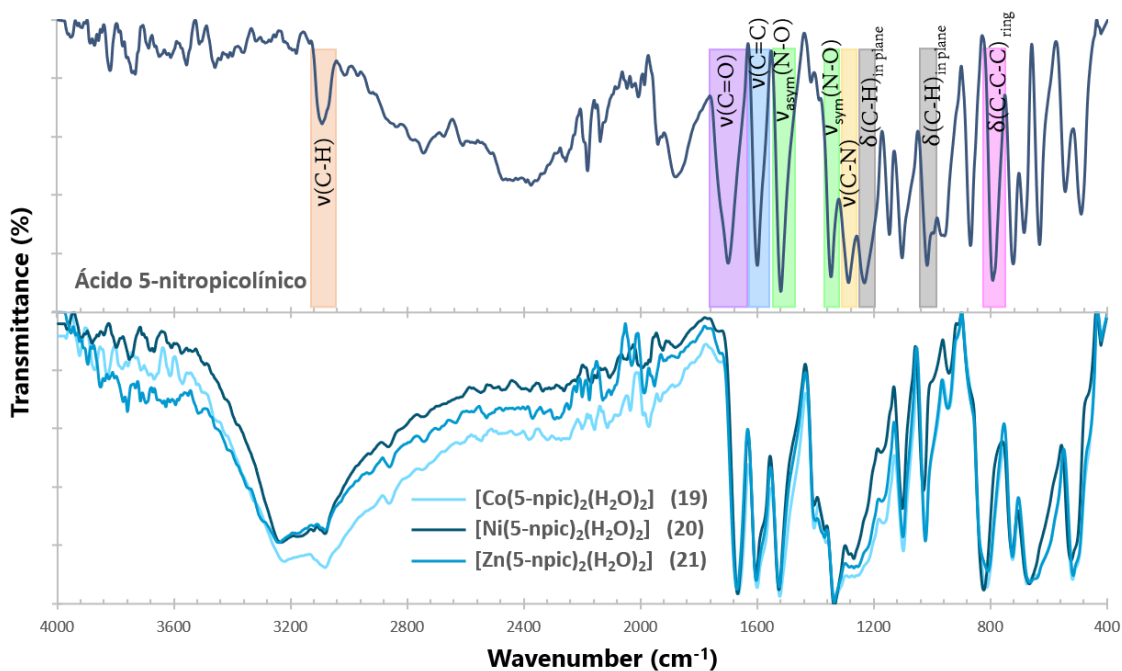


FIGURA 6.5. Espectros de infrarrojos del ligando ácido 5-nitropicolínico y los compuestos **19-21** en estado sólido en el rango 4000-400 cm^{-1} a temperatura ambiente.

TABLA 6.2. Bandas IR (cm^{-1}) en el rango 4000-400 cm^{-1} del ligando 5-npic y los compuestos **19-21**.

	5-npic	Compuesto 19	Compuesto 20	Compuesto 21
$\delta(\text{O-H})$		3219	3232	3238
$\nu(\text{C-H})_{\text{aromatic}}$	3090	3082	3082	3082
	3078			
$\nu(\text{C=O})$	1728	1664	1668	1670
	1699			
$\nu(\text{C=C})$	1601	1601	1604	1604
$\nu_{\text{asym}}(\text{N-O})$	1520	1523	1525	1525
$\nu_{\text{sym}}(\text{N-O})$	1348	1334	1335	1336
$\nu(\text{C-N})$	1288	1267	1269	1267
$\delta(\text{C-H})_{\text{in plane}}$	1236	1222	1234	1230
	1018	1022	1030	1024
$\delta(\text{C-C-C})_{\text{ring}}$	792	815	823	810

Compuesto 22. En el espectro de este compuesto de coordinación (Figura 6.6), similar a los anteriores, se puede observar un importante desplazamiento de las bandas atribuidas a las vibraciones de tensión de los enlaces C=O y C-N, apareciendo las bandas a 1655 cm^{-1} y 1267 cm^{-1} , respectivamente. Esto se debe a que el ion Cu^{2+} se coordina al ligando mediante el grupo carboxilato y el átomo de nitrógeno del anillo del ligando. Otra característica del compuesto **22** es que las bandas debidas a la vibración asimétrica y simétrica del enlace N-O se encuentran ligeramente desplazadas respecto al espectro del ligando, por lo que se produce un enlace de coordinación del metal a través del grupo nitro, aunque es una interacción débil debido a la distorsión Jahn-Teller que se confirma por difracción de Rayos-X en monocristal. En la Tabla 6.3 se muestran las bandas características del ligando orgánico y del compuesto **22**.

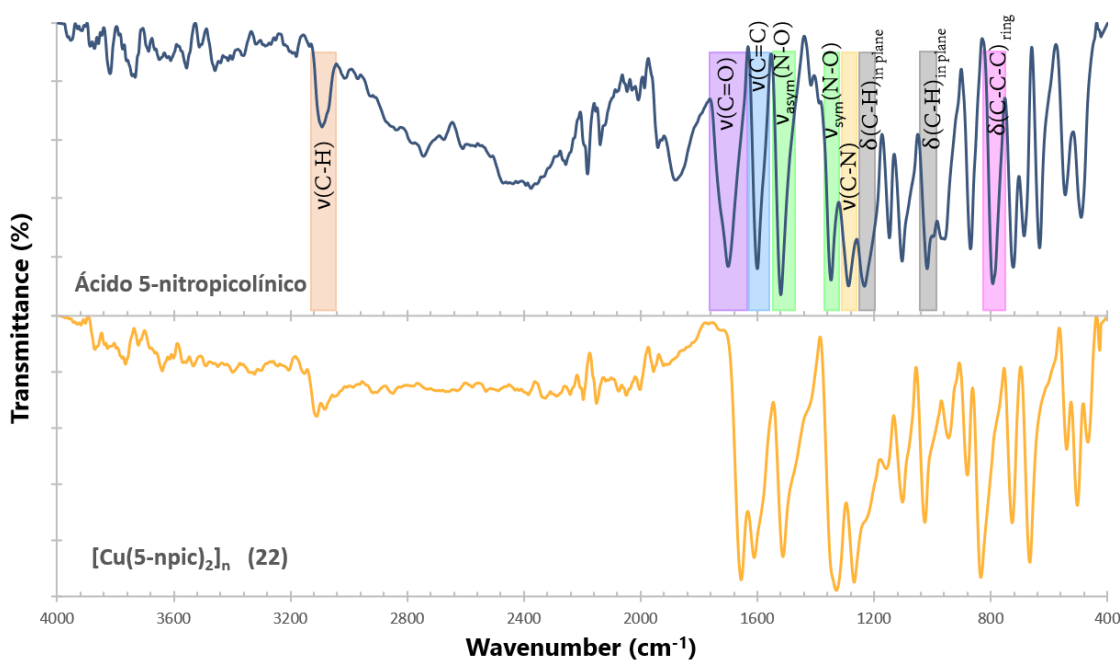


FIGURA 6.6. Espectros de infrarrojos del ligando ácido 5-nitropicolínico y el compuesto **22** en estado sólido en el rango $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ a temperatura ambiente.

TABLA 6.3. Bandas IR (cm^{-1}) en el rango $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ del ligando 5-npic y el compuesto **22**.

5-npic	Compuesto 22
--------	--------------

$\nu(\text{C-H})_{\text{aromatic}}$	3090	3111
	3078	3082
$\nu(\text{C=O})$	1728	1655
	1699	
$\nu(\text{C=C})$	1601	1610
$\nu_{\text{asym}}(\text{N-O})$	1520	1512
$\nu_{\text{sym}}(\text{N-O})$	1348	1329
$\nu(\text{C-N})$	1288	1267
$\delta(\text{C-H})_{\text{in plane}}$	1236	1226
	1018	1026
$\delta(\text{C-C-C})_{\text{ring}}$	792	833

3.2. Difracción de Rayos-X en monocristal

Se obtuvieron cristales de suficiente calidad para su análisis por difracción de Rayos-X en monocristal de todos los compuestos sintetizados. Por espectroscopía de infrarrojos se pudieron agrupar los compuestos en tres familias según sus diferencias estructurales, lo cual se confirmó al obtener las estructuras mediante difracción de Rayos-X. Los datos cristalográficos de los compuestos **17-22** están recogidos en las Tablas 6.4 y 6.5.

TABLA 6.4. Datos cristalográficos correspondientes a los compuestos **17-18**.

	Compuesto 17	Compuesto 18
Fórmula	C ₁₂ H ₆ N ₄ O ₈ Mn	C ₁₂ H ₆ N ₄ O ₈ Cd
M_r (g mol⁻¹)	389.15	446.61
Sist. cristal.	Monoclínico	Monoclínico
G. espacial	<i>P2₁</i>	<i>P2₁</i>
<i>a</i> (Å)	10.413(5)	10.499(11)
<i>b</i> (Å)	5.296(5)	5.409(6)
<i>c</i> (Å)	12.545(5)	12.256(14)
α (°)	90	90
β (°)	107.969(5)	106.940(3)
γ (°)	90	90

V (Å³)	658.1(7)	665.84(13)
Z	2	2
ρ (g cm⁻³)	1.964	2.228
μ (Mo/CuK_α) (mm⁻¹)	1.064	1.700
T (K)	293(2)	293(2)
GoF on F²	1.062	1.166
R₁ [1 > 2σ(I)]	0.0520	0.0478
R₁ [all data]	0.0740	0.0580
wR₂ [1 > 2σ(I)]	0.0943	0.0764
wR₂ [all data]	0.1018	0.0807

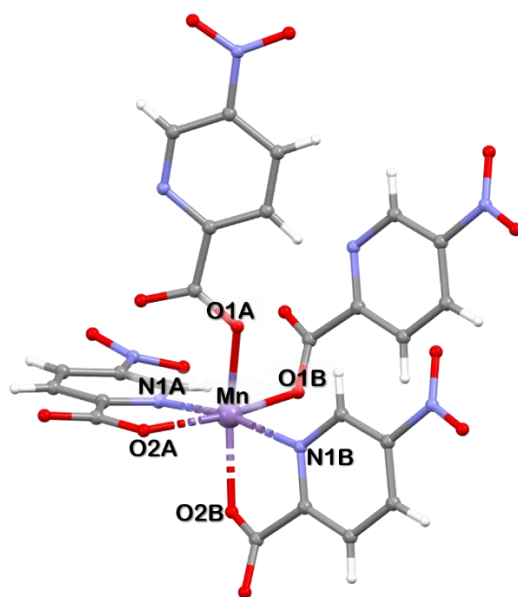
TABLA 6.5. Datos cristalográficos correspondientes a los compuestos **19-22**.

	Comp. 19	Comp. 20	Comp. 21	Comp. 22
Fórmula	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₁₀ Co	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₁₀ Ni	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₁₀ Zn	C ₁₂ H ₆ N ₄ O ₈ Cu
M_r (g mol⁻¹)	429.17	428.95	435.61	397.75
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P2₁/n</i>	<i>P2₁/c</i>	<i>P2₁/n</i>	<i>P2₁/c</i>
a (Å)	5.021(5)	5.081(7)	5.095(3)	6.478(5)
b (Å)	25.084(3)	24.756(3)	25.135(16)	9.856(5)
c (Å)	6.453(5)	6.590(7)	6.533(4)	10.670(5)
α (°)	90	90	90	90
β (°)	111.307(5)	113.813(3)	110.793(3)	106.232(5)
γ (°)	90	90	90	90
V (Å³)	757.20(12)	758.41(17)	782.20(8)	654.1(7)
Z	2	2	2	2
ρ (g cm⁻³)	1.882	1.878	1.850	2.020
μ (Mo/CuK_α) (mm⁻¹)	1.204	1.350	1.638	1.731
T (K)	293(2)	293(2)	293(2)	293(2)
GoF on F²	1.236	1.231	1.050	1.143
R₁ [1 > 2σ(I)]	0.0582	0.0555	0.0567	0.0479
R₁ [all data]	0.0776	0.0695	0.1023	0.0551
wR₂ [1 > 2σ(I)]	0.1086	0.0965	0.0827	0.1079
wR₂ [all data]	0.1135	0.1001	0.0933	0.1109

3.2.1. Descripción estructural de los compuestos 17-18

Los compuestos **17** y **18** son materiales isoestructurales, por lo que sólo se describirá en detalle el compuesto **17**. Esta estructura, que cristaliza en el grupo espacial monoclinico $P2_1$, se describe como un compuesto monodimensional formado a partir de cadenas que se extienden en la dirección del eje b cristalográfico.

La unidad asimétrica está compuesta por un átomo de Mn^{II} y dos moléculas de ligando 5-npic. Esta unidad asimétrica se repite a lo largo del eje b , haciendo que la fórmula de Rayos-X sea $[Mn(5-npic)_2]_n$. Cada centro metálico presenta una esfera de coordinación MnN_2O_4 , donde el ion Mn^{2+} se coordina a cuatro moléculas de ligando diferentes (Figura 6.7). Las distancias de enlace Mn-O están en el rango 2.147–2.176 Å, mientras que los enlaces Mn-N, de mayor longitud, tienen unos valores de 2.273 Å y 2.295 Å, ya que el Mn^{II} , al ser un ácido de Lewis duro, forma enlaces más fuertes con los átomos de oxígeno que con nitrógeno.²⁰⁸ Todas las distancias de enlace y los ángulos *cis* de la esfera de coordinación se encuentran en la Tabla 6.6.



²⁰⁸ M.-N. Collomb, A. Deronzier, *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, R. B. King, Ed. Wiley, **2006**.

FIGURA 6.7. Detalle de la esfera de coordinación MnN_2O_4 del compuesto **17**. Código de colores: Mn, C, N, O, H.

TABLA 6.6. Distancias de enlace y ángulos *cis* de la esfera de coordinación de los compuestos **17** y **18**.

	Enlace	Distancia (Å)	Átomos	Ángulo (°)
Compuesto 17	Mn-N1A	2.273(5)	O1A-Mn-N1A	101.99(19)
	Mn-O1A	2.147(4)	O1A-Mn-O2A	92.92(18)
	Mn-O2A	2.168(5)	O1A-Mn-N1B	88.89(18)
	Mn-N1B	2.295(5)	O1A-Mn-O1B	88.91(18)
	Mn-O1B	2.167(5)	O2A-Mn-N1A	73.87(18)
	Mn-O2B	2.176(5)	O2A-Mn-N1B	105.77(19)
			O2A-Mn-O2B	83.99(18)
			O1B-Mn-N1A	89.37(19)
			O1B-Mn-N1B	90.99(18)
			O1B-Mn-O2B	99.57(18)
Compuesto 18			O2B-Mn-N1A	95.52(18)
			O2B-Mn-N1B	73.70(18)
	Cd-N1A	2.347(8)	O1A-Cd-N1A	71.7(3)
	Cd-O1A	2.287(7)	O1A-Cd-O2A	99.5(2)
	Cd-O2A	2.309(7)	O1A-Cd-N1B	96.0(3)
	Cd-N1B	2.323(8)	O1A-Cd-O1B	81.9(2)
	Cd-O1B	2.296(7)	O2A-Cd-N1A	88.0(3)
	Cd-O2B	2.252(7)	O2A-Cd-N1B	89.5(3)
			O2A-Cd-O2B	86.3(2)
			O1B-Cd-N1A	109.4(3)
		O1B-Cd-N1B	72.3(3)	
		O1B-Cd-O2B	99.0(2)	
		O2B-Cd-N1A	88.3(3)	
		O2B-Cd-N1B	104.3(3)	

Dentro de la estructura, el ligando presenta el modo de coordinación μ_2 - $\kappa^2N1,O2;\kappa O1$ (Figura 6.3.a), es decir, cada ligando se coordina a dos átomos metálicos, a

uno de forma bidentada involucrando los átomos N1 y O2, y a otro de forma monodentada mediante el oxígeno O1 del grupo carboxilato. Gracias a esta disposición de las moléculas de 5-npic, se forman cadenas donde los ligandos hacen de puente entre los iones metálicos gracias al grupo carboxilato. Dentro de las cadenas, los ligandos y los centros metálicos se disponen formando triángulos, donde las moléculas A de ligando imponen una distancia intramolecular Mn...Mn de 5.402 Å y las moléculas B hacen que la distancia Mn...Mn sea de 5.296 Å (Figura 6.8).

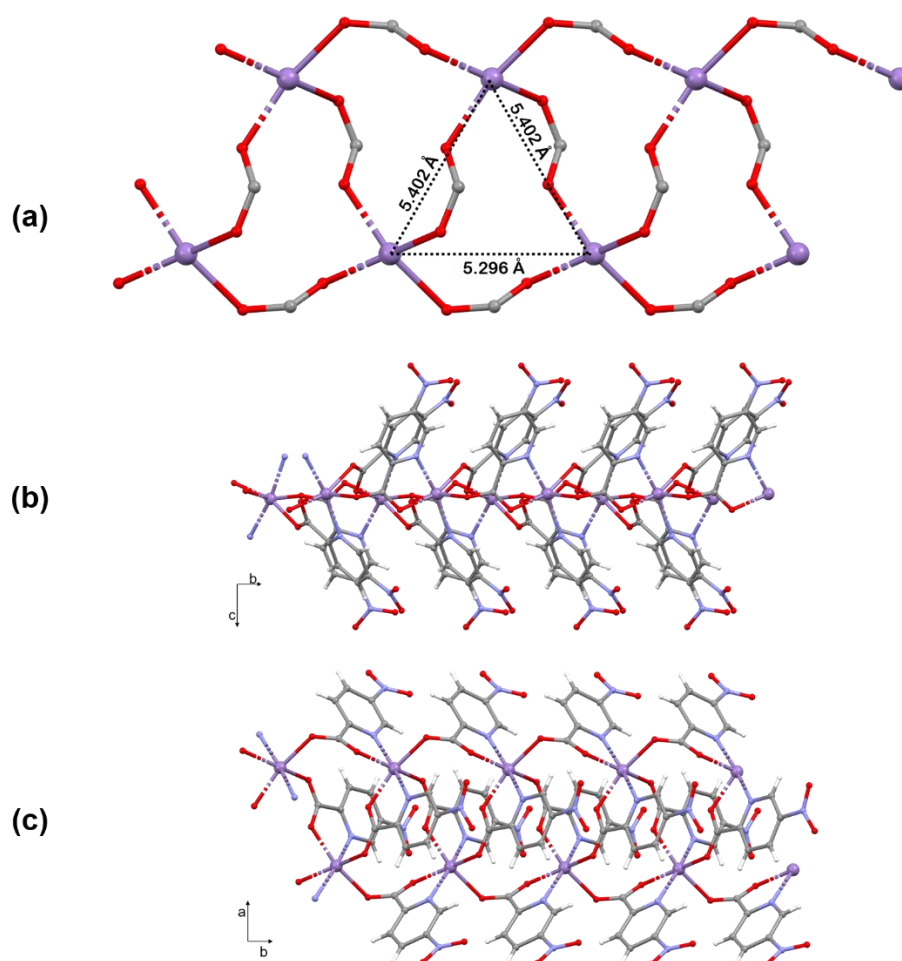


FIGURA 6.8. (a) Detalle de las cadenas que se forman gracias a las moléculas de ligando que hacen de puente entre los iones Mn²⁺. (b) y (c) Vista de las cadenas del compuesto **17** a lo largo del eje *a* y *c* respectivamente. Código de colores: Mn, C, N, O, H.

Las cadenas se propagan a lo largo del eje *b* cristalográfico y son independientes entre sí, dando lugar a un compuesto de coordinación monodimensional (Figura 6.9).

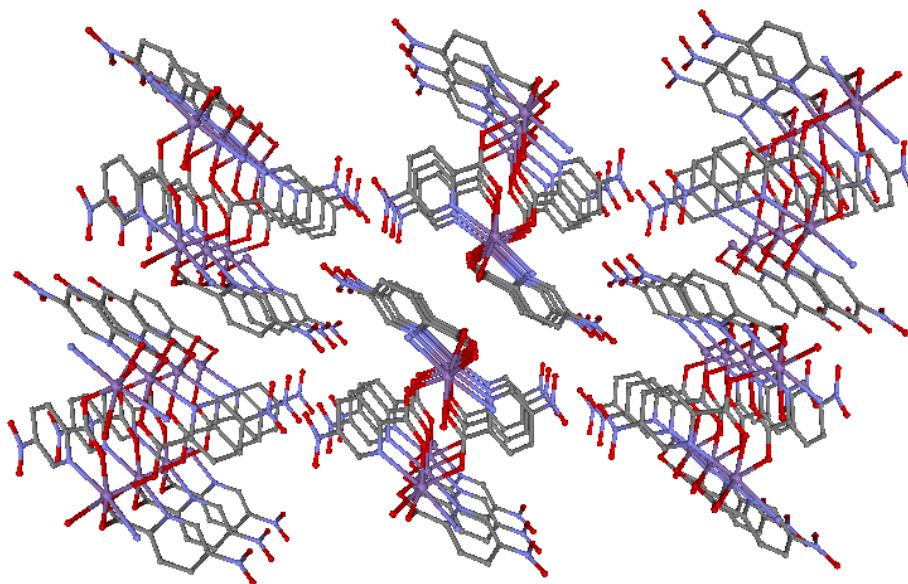


FIGURA 6.9. Perspectiva de las cadenas independientes a lo largo del eje *b*. Los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad. Código de colores: Mn, C, N, O.

3.2.2. Descripción estructural de los compuestos 19-21

Los compuestos **19-21** tienen la misma estructura, por lo que solo se detallará la estructura del compuesto **19**. El compuesto de Co^{II} se define como una estructura mononuclear que cristaliza en el grupo espacial $P2_1/n$ del sistema monoclinico. La unidad asimétrica contiene la mitad de un átomo de Co^{II} , una molécula de ligando 5-npic y una molécula de agua. Gracias al centro de inversión que se encuentra en la posición del ion central, dicho átomo de Co^{II} se coordina a dos moléculas de ligando y dos moléculas de agua en una geometría de coordinación octaédrica CoN_2O_4 (Figura 6.10), haciendo que la fórmula general del compuesto sea $[\text{Co}(\text{5-npic})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$.

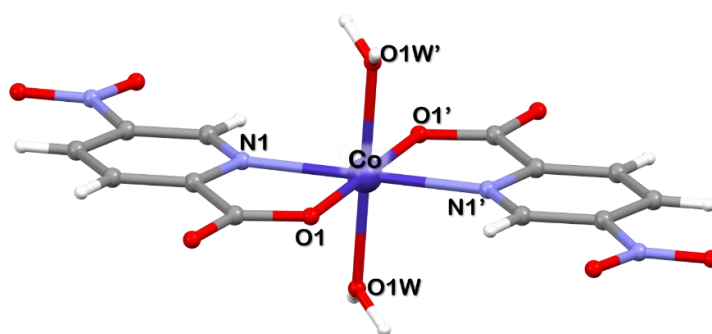


FIGURA 6.10. El compuesto **19** es una estructura mononuclear en la que el ion central se coordina a dos moléculas de ligando 5-npic y dos moléculas de agua en una geometría octaédrica. Código de colores: Co, C, N, O, H.

El ligando presenta un modo de coordinación bidentado $\mu\text{-}\kappa^2\text{N1,O1}$ (Figura 6.3.c), coordinándose al metal a través del átomo de nitrógeno N1 del anillo de piridina y el oxígeno O1 del grupo carboxilato. Las distancias de enlace en la esfera de coordinación están en el rango 2.062–2.147 Å, donde la mayor distancia pertenece al enlace Co-N y la distancia más corta al enlace Co-O. Todas las distancias de enlace junto con los ángulos *cis* de la esfera de coordinación se encuentran en la Tabla 6.7.

TABLA 6.7. Distancias de enlace y ángulos *cis* de la esfera de coordinación de los compuestos **19-21**.

	Enlace	Distancia (Å)	Átomos	Ángulo (°)
Compuesto 19	Co-N1	2.147(5)	O1-Co-N1	79.09(16)
	Co-O1	2.062(4)	O1-Co-N1'	100.91(16)
	Co-O1W	2.075(4)	O1-Co-O1W	89.32(14)
			O1-Co-O1W'	90.68(14)
			O1W-Co-N1	87.07(16)
			O1W-Co-N1'	92.93(16)
Compuesto 20	Ni-N1	2.084(4)	O1-Ni-N1	80.67(14)
	Ni-O1	2.049(3)	O1-Ni-N1'	99.33(14)
	Ni-O1W	2.054(3)	O1-Ni-O1W	90.97(13)
			O1-Ni-O1W'	89.03(13)
			O1W-Ni-N1	93.01(14)

Compuesto 21	Zn-N1	2.152(3)	O1W-Ni-N1'	86.99(14)
	Zn-O1	2.065(2)	O1-Zn-N1	79.36(9)
	Zn-O1W	2.115(2)	O1-Zn-N1'	100.64(9)
			O1-Zn-O1W	89.35(9)
			O1-Zn-O1W'	90.65(9)
			O1W-Zn-N1	87.21(10)
			O1W-Zn-N1'	92.79(10)

Gracias a las moléculas de agua coordinadas al metal, las unidades mononucleares interactúan por puentes de hidrógeno de tipo O-H...O (Figura 6.11), cuyas distancias de enlace se recogen en la Tabla 6.8.

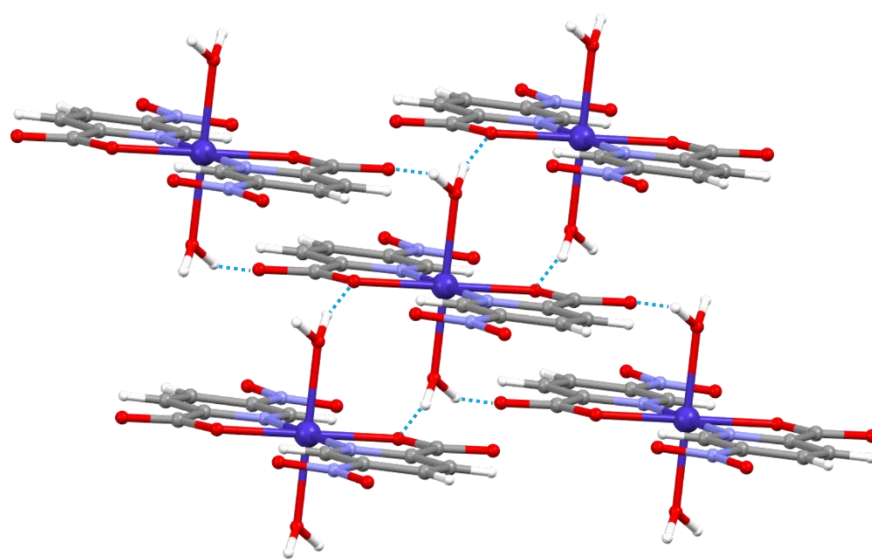


FIGURA 6.11. Las unidades mononucleares interactúan por puentes de hidrógeno gracias a las moléculas de agua coordinadas. Código de colores: Co, C, N, O, H.

TABLA 6.8. Distancias (Å) y ángulos (°) de los enlaces de hidrógeno de los compuestos **19-21**.

	D-H...A ^(a)	Distancia (D-H)	Distancia (H...A)	Distancia (D-H...A)	Ángulo (°)
Co	O1W-H1WA...O1	0.90	1.80	2.681(5)	164.2

Comp. 20	O1W-H1WB...O2	0.84	1.87	2.655 (5)	153.2
	O1W-H1WA...O1	0.91	1.82	2.700 (5)	161.7
Comp. 21	O1W-H1WB...O2	0.85	1.86	2.665(5)	156.5
	O1W-H1WA...O1	0.94	1.82	2.706(3)	156.3
	O1W-H1WB...O2	0.91	1.80	2.674(3)	160.3

^(a)D, átomo donar; H, átomo de hidrógeno; A, átomo aceptor.

Además, en la estructura aparecen planos de deslizamiento, lo que hace que las unidades mononucleares se dispongan en forma de zigzag en la estructura supramolecular (Figura 6.12).

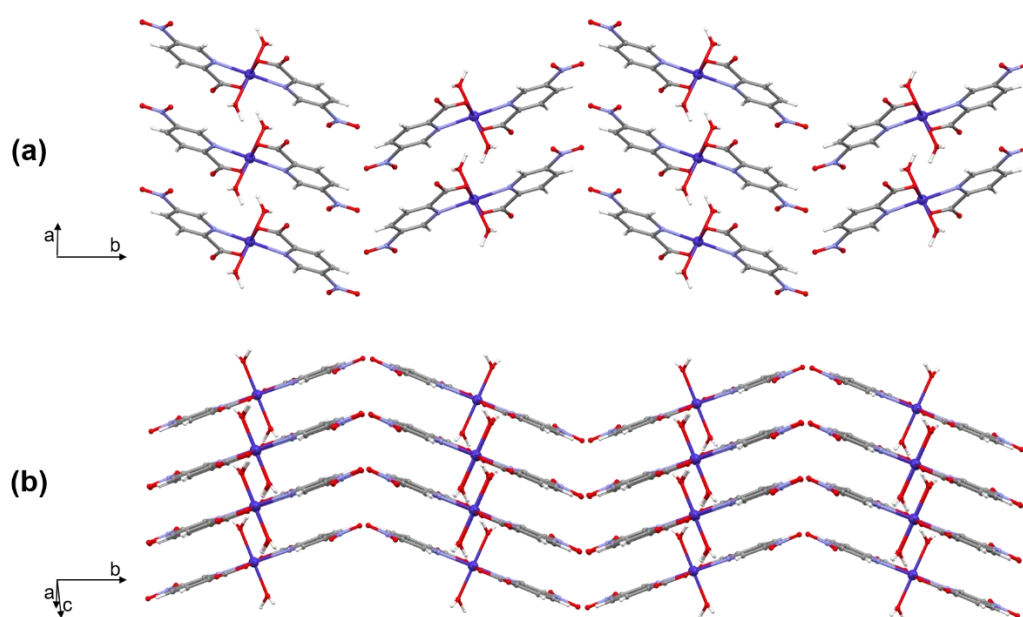


FIGURA 6.12. La estructura tiene un plano de deslizamiento entre las moléculas que hace que éstas se dispongan en forma de zigzag. **(a)** Vista a lo largo del eje *c* cristalográfico; **(b)** vista a lo largo del eje *a* girado 65°. Código de colores: Co, C, N, O, H.

3.2.3. Descripción estructural del compuesto **22**

El compuesto **22** cristaliza en el grupo espacial monoclinico $P2_1/n$. Consiste en una estructura bidimensional formada únicamente por moléculas de ligando 5-npic y átomos de Cu^{II} . La unidad asimétrica se compone de una molécula de ligando y la mitad de un átomo de Cu^{II} , siendo la fórmula general del compuesto $[\text{Cu}(\text{5-npic})_2]_n$. Gracias al centro de inversión que posee la estructura en la posición del átomo metálico, en conjunto, el ion Cu^{2+} se coordina a cuatro moléculas de ligando en una geometría octaédrica CuN_2O_4 (Figura 6.13).

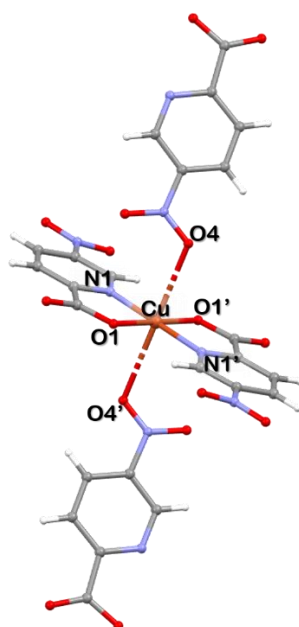


FIGURA 6.13. Detalle de la esfera de coordinación del compuesto **22**. Cada átomo de Cu^{II} se coordina a cuatro moléculas diferentes de ligando formando una esfera de coordinación octaédrica. Código de colores: Cu, C, N, O, H.

En el compuesto **22**, el ion Cu^{2+} presenta una geometría octaédrica y tiene una configuración d^9 con una degeneración de ocupación asimétrica en el nivel de energía e_g . Estos hechos hacen que este ion sea susceptible de exhibir una fuerte distorsión Jahn-Teller. En este caso, de los orbitales que se encuentran en el nivel e_g , el más ocupado es el

orbital d_{z^2} , por lo que al haber más repulsiones en el eje z , el sistema responde alargando el enlace en esta dirección (Figura 6.14), siendo normal una interacción axial Cu-L de 2.1–2.9 Å. De forma ligeramente arbitraria y considerando el radio covalente y de van der Waals del cobre (1.4 Å) y de los átomos donores comunes N/O/F (1.35–1.5 Å), una distancia axial Cu-L de hasta 2.4 Å se puede considerar como un auténtico enlace Cu-L; 2.4–2.8 Å representa una interacción secundaria débil, de naturaleza principalmente electrostática; y un enlace Cu-L > 2.8 Å se puede considerar una interacción de van der Waals.²⁰⁹ Por ello, el enlace axial Cu-O4 de la estructura es mucho mayor (2.7 Å) y más débil que los enlaces ecuatoriales. En la Tabla 6.9 se encuentran recogidos todas las distancias y ángulos *cis* de enlace de la esfera de coordinación.

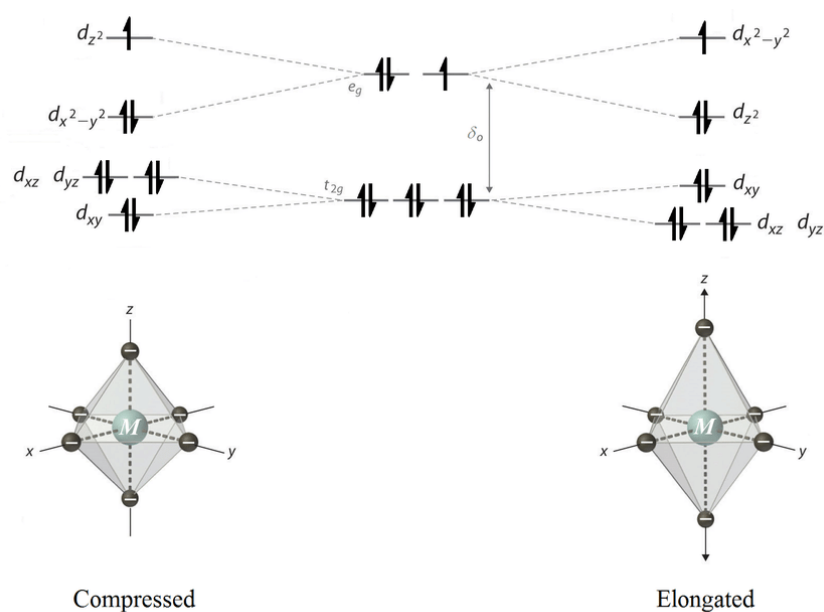


FIGURA 6.14. Distorsión Jahn-Teller de un ion Cu^{2+} d^9 octaédrico. Cuando los electrones apareados del nivel e_g se colocan en el orbital $d_{x^2-y^2}$ aumenta la repulsión en el plano x - y , haciendo que disminuya la distancia de enlace en el eje z para disminuir la energía. Por otro lado,

²⁰⁹ M. A. Halcrow, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1784-1795.

si hay más electrones en el orbital d_{z^2} , entonces el sistema reaccionará aumentando el enlace en la dirección del eje z para disminuir las repulsiones.²¹⁰

TABLA 6.9. Distancias de enlace y ángulos *cis* de la esfera de coordinación del compuesto **22**.

Enlace	Distancia (Å)	Átomos	Ángulo (°)
Cu-N1	1.949(4)	O1-Cu-N1	84.05(15)
Cu-O1	1.943(3)	O1-Cu-N1'	95.95(15)
Cu-O4	2.708(4)	O1-Cu-O4	94.90(13)
		O1-Cu-O4'	85.10(13)
		N1-Cu-O4	87.97(14)
		N1-Cu-O4'	92.03(14)

En esta estructura, el ligando 5-*npic* presenta un modo de coordinación μ_2 - $\kappa^2\text{N1,O1};\kappa\text{O4}$ (Figura 6.3.e), donde cada molécula de ligando se coordina de forma bidentada mediante el nitrógeno N1 del anillo de piridina y el oxígeno O1 del grupo carboxilato, y de forma monodentada a través del oxígeno O4 del grupo nitro, siendo esta la única estructura publicada hasta la fecha con este modo de coordinación en la que se involucra el grupo nitro. De esta forma, cada molécula de ligando se coordina a dos átomos de Cu^{II} formando así una lámina (Figura 6.15).

²¹⁰ A. B. Christian, *Tesis: Magnetic and thermal properties of low-dimensional single-crystalline transition-metal antimonates and tantalates*, **2017**, Montana State University.

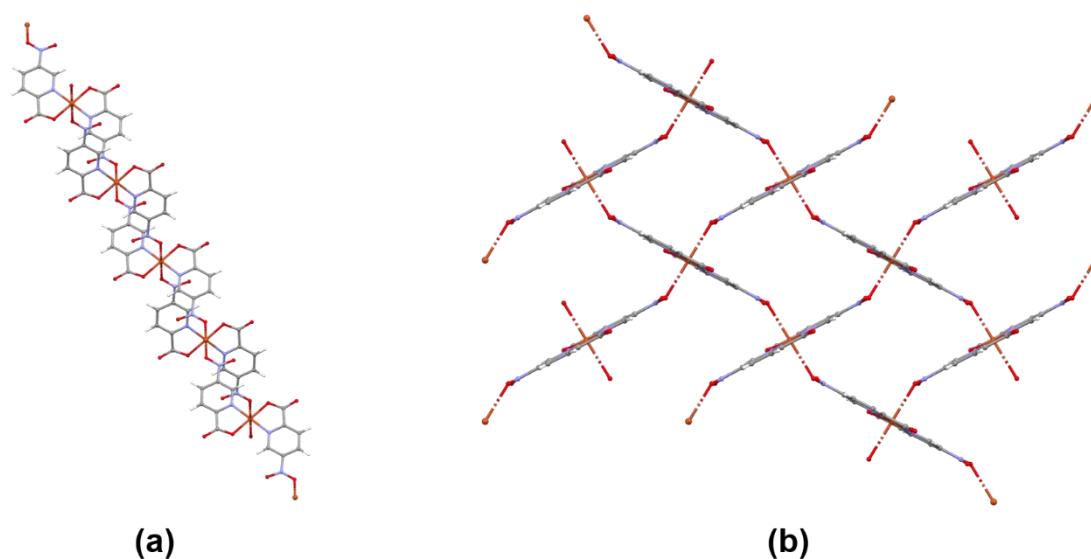


FIGURA 6.15. Cada molécula de ligando hace de puente entre dos átomos metálicos, creando una estructura bidimensional. **(a)** Vista a lo largo del eje *b* cristalográfico; **(b)** vista a lo largo del eje *c*. Código de colores: Cu, C, N, O, H.

Además, como se puede ver en la Figura 6.15.b, la estructura presenta planos de deslizamiento horizontales, haciendo que la unidad $[\text{Cu}(\text{5-npic})_2]$ se vaya repitiendo en forma de zigzag.

4. PROPIEDADES LUMINISCENTES DE LOS COMPUESTOS 18 Y 21

En la literatura existen muy pocos estudios dedicados al ligando ácido 5-nitropicolínico. Se han publicado muchos derivados del ácido picolínico, pero estructuras nitro-sustituidas sólo se han estudiado más el ácido 4-nitropicolínico y el ácido 4-nitropiridina-2-carboxílico-1-óxido. De hecho, la estructura del ácido 5-nitropicolínico ha sido publicada recientemente.²⁰² Por lo tanto, tampoco se han realizado estudios sobre las propiedades luminiscentes de este ni de ningún derivado nitro-sustituido y sus compuestos de coordinación. En cuanto al esqueleto picolínico, los más estudiados en

cuanto a luminiscencia son sus compuestos de coordinación basados en iones lantánidos, los cuales muestran una intensa emisión.²¹¹

A pesar de la falta de estudios previos, el ligando 5-nitropicolínico es un buen candidato a presentar propiedades luminiscentes debido al anillo aromático de piridina. Además, los compuestos de coordinación basados en metales con configuración electrónica d^{10} , como Zn^{2+} y Cd^{2+} , es un área muy desarrollada por sus posibles aplicaciones como diodos de emisión de luz orgánicos (OLEDs) o células electroquímicas emisoras de luz (LEECs).²¹² Por ello, se midieron las propiedades fluorescentes de los compuestos **18** y **21**, basados en Cd^{II} y Zn^{II} , respectivamente en estado sólido a temperatura ambiente (Figura 6.16).

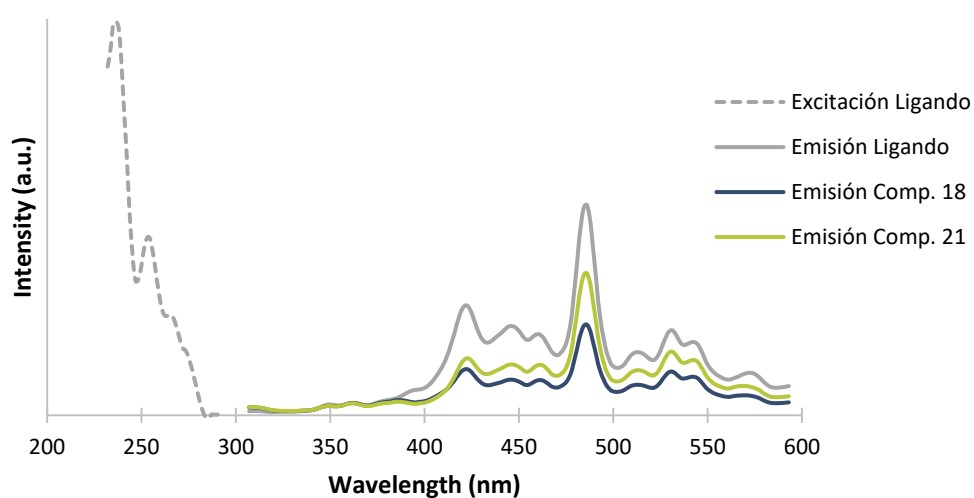


FIGURA 6.16. Espectro de excitación del ligando (---) y espectros de emisión del ligando (gris) y los compuestos **18** (azul) y **21** (verde) en estado sólido a temperatura ambiente.

²¹¹ (a) V. F. Zolin, L. N. Puntus, V. I. Tsaryuk, V. A. Kudryashova, J. Legendziewicz, P. Gawryszewska, *J. Alloys Compd.* **2004**, *380*, 279-284. (b) G. Swiderski, M. Kalinowska, J. Malejko, W. Lewandowski, *Vib. Spectrosc.* **2016**, *87*, 81-87.

²¹² J. G. Malecki, A. Maron, *J. Lumin.* **2017**, *186*, 127-134.

Al ser iones metálicos de capa cerrada, se espera que los espectros de emisión de los compuestos sean similares al ligando libre. Así ocurre en los compuestos **18** y **21**. El espectro de excitación del ligando a $\lambda_{em} = 485$ nm muestra dos bandas más intensas a 235 nm y 255 nm. También se registraron los espectros de emisión a $\lambda_{ex} = 255$ nm del ligando y de los compuestos de coordinación, mostrando todos ellos una banda más intensa a 485 nm. La similitud de todos los espectros de emisión en cuanto a forma y posición de los picos puede indicar que la luminiscencia de los compuestos de coordinación se debe a transiciones $\pi-\pi^*$ intrínsecas del ligando 5-npa. Además, tanto en el compuesto **18** como en el compuesto **21** se produce una disminución de la intensidad de emisión, lo cual se puede deber a la aparición de vías de pérdida de energía adicionales como perturbaciones magnéticas, actividad redox o transferencia de energía electrónica.²¹³

5. PROPIEDADES ANTIDIABÉTICAS DE LOS COMPUESTOS 17-22

Se han realizado numerosos estudios sobre compuestos basados en el ligando ácido picolínico y sus efectos antidiabéticos *in vitro* e *in vivo*. Es muy conocido el compuesto de Cr^{III}, [Cr(pic)₃], que desde 1980 se ha producido en masa como suplemento antidiabético que puede aumentar la sensibilidad del receptor de insulina para facilitar la digestión de la glucosa.²¹⁴ También se han sintetizado compuestos basados en Zn^{II} y V^{IV}, que tanto *in vitro* como *in vivo* han mostrado propiedades insulinomiméticas.²¹⁵ En concreto, nuestro grupo de investigación publicó un compuesto de coordinación de vanadio con propiedades antidiabéticas basado en el ligando ácido 5-aminopiridina-2-

²¹³ S. Bibi, S. Mohamad, N. S. A. Manan, J. Ahmad, M. A. Kamboh, S. M. Khor, B. M. Yamin, S. N. A. Halim, *J. Mol. Struct.* **2017**, *1141*, 31-38.

²¹⁴ Y. Ambarwati, M. A. Martoprawiro, I. Mulyani, Ismunandar, D. Onggo, *J. Phys.: Conf. Ser.* **2021**, *1751*, 012102.

²¹⁵ (a) Y. Yoshikawa, E. Ueda, K. Kawabe, H. Miyake, T. Takino, H. Sakurai, Y. Kojima, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2002**, *7*, 68-73. (b) H. Yasui, A. Tamura, T. Takino, H. Sakurai, *J. Inorg. Biochem.* **2002**, *91*, 327-338.

carboxílico.²¹⁶ Debido a la similitud de este ligando con el ácido 5-nitropicolínico, se decidió estudiar las propiedades antidiabéticas *in vitro* de los compuestos **17-22** sintetizados en esta Tesis Doctoral.

De la misma forma que está descrito en el Capítulo 3, los estudios se realizaron sobre células C2C12 de ratón, las cuales se diferencian a los cinco días en miotubos, células precursoras de las fibras musculares. Además, estas células expresan la proteína GLUT-4, una proteína transportadora de glucosa regulada por la insulina. En lugar de usar glucosa, los ensayos se hicieron con la molécula 2-NBDG, derivada de la D-glucosa que además presenta fluorescencia, por lo que se puede medir fácilmente mediante un lector de microplacas.

Las células C2C12 se cultivaron con el ligando ácido 5-nitropicolínico y los compuestos **17-22** a diferentes dosis subtóxicas, según la bibliografía (Tabla 6.10).²¹⁷

TABLA 6.10. Concentraciones ensayadas con las células C2C12 de los compuestos **17-22**.

	Metal	Concentración
Compuesto 17	Mn ^{II}	60 nM
Compuesto 18	Cd ^{II}	1 μM
Compuesto 19	Co ^{II}	50 μM
Compuesto 20	Ni ^{II}	10 μM
Compuesto 21	Zn ^{II}	10 μM
Compuesto 22	Cu ^{II}	1 μM

²¹⁶ B. Fernández, A. Gómez-Vílchez, C. Sánchez-González, J. Bayón, E. San Sebastián, S. Gómez-Ruiz, C. López-Chaves, P. Aranda, J. Llopis, A. Rodríguez-Diéguez, *New J. Chem.* **2016**, *40*, 5387-5393.

²¹⁷ (a) S. Norouzi, J. Adulcikas, S. S. Sohal, S. Myers, *PLoS One* **2018**, *13(1)*, e0191727. (b) Y. Yoshikawa, R. Hirata, H. Yasui, H. Sakurai, *Biochimie* **2009**, *91*, 1339-1341. (c) L. Rivas-García, J. L. Quiles, A. Varela-López, M. Arredondo, P. Lopez, A. Rodríguez-Diéguez, M. Montes-Bayon, P. Aranda, J. Llopis, C. Sánchez-González, *Food Chem. Toxicol.* **2020**, *135*, 110900. (d) F. Rovetta, A. Stacchiotti, F. Faggi, S. Catalani, P. Apostoli, A. Fanzani, M. F. Aleo, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2013**, *271*, 196-205. (e) M. G. Permenter, J. A. Lewis, D. A. Jackson, *PLoS One* **2011**, *6(11)*, e27730.

Los ensayos se realizaron por cuatuplicado, expresando los resultados como la media en % de ingesta de 2-NBDG tomando como referencia el control (células tratadas solo con DMSO). Los datos obtenidos del ligando 5-npic libre y los compuestos **17-22**, comparados con la insulina, se expresan en la Figura 6.17.

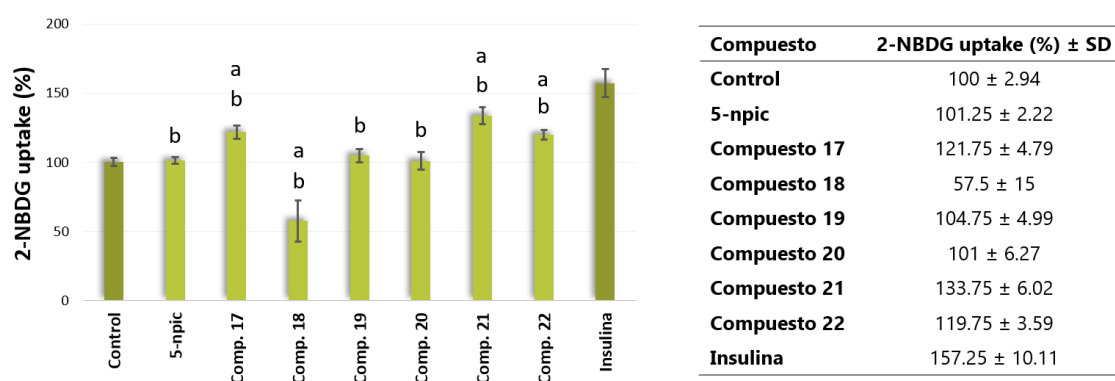


FIGURA 6.17. Resultados en % de la ingesta de 2-NBDG de las células C2C12 al ser tratadas con los compuestos **17-22**, el ligando 5-npic libre e insulina (a = *vs* control; b = *vs* insulina).

En los resultados se puede observar que ninguno de los compuestos de coordinación con el ligando 5-npic ensayados mejoran la captación de glucosa de la insulina, aunque algunos compuestos muestran unos resultados prometedores. Los compuestos **17**, **21** y **22** (Mn^{II} , Zn^{II} y Cu^{II} , respectivamente) aumentan la captación de 2-NBDG con respecto a las células control sin tratar y también mejoran los resultados que muestra el ligando libre. Por otro lado, el compuesto **18** de Cd^{II} , aunque se ensayó a la mínima concentración (1 μM), muestra un valor de captación de 2-NBDG inferior que el control, probablemente debido a su alta toxicidad, la cual puede causar citotoxicidad y muerte celular.²¹⁸

²¹⁸ M. Waisberg, P. Joseph, B. Hale, D. Beyersmann, *Toxicology* **2003**, 192, 95-117.

6. ESTUDIOS ENZIMÁTICOS CONTRA ALZHEIMER DE LOS COMPUESTOS 17-22

De la misma forma que en el Capítulo 3, se midieron las actividades enzimáticas frente a las enzimas AChE y BuChE, relacionadas con la enfermedad del Alzheimer. Los resultados obtenidos, comparados con el fármaco de referencia Galantamina, se expresan en valores de IC₅₀ en la Tabla 6.11.

TABLA 6.11. Actividad inhibidora de las enzimas BuChE y AChE de los compuestos 17-22 y el ligando 5-npic expresada en valores de IC₅₀.

	IC ₅₀ (μM) ± SD	
	Butirilcolinesterasa	Acetilcolinesterasa
5-npic	>100	>100
Compuesto 17	-	-
Compuesto 18	>25	>25
Compuesto 19	>100	>100
Compuesto 20	-	-
Compuesto 21	>100	>100
Compuesto 22	>25	60% inhibición a 25 μM
Galantamina	3.9 ± 0.3	2.7 ± 0.2

Los estudios preliminares de la actividad inhibidora frente a las enzimas BuChE y AChE por parte de los compuestos **17-22** y del ligando libre muestran resultados muy diferentes. Por un lado, el compuesto **17** y **20** no se pudieron ensayar, debido a que el compuesto **17** reacciona con el agente cromogénico del ensayo y el compuesto **20** es insoluble en DMSO y en H₂O. Por otro lado, el resto de compuestos no muestran ninguna actividad inhibitoria frente a estas enzimas, exceptuando el compuesto **22** de Cu^{II}, el cual presenta una inhibición del 60% a una concentración ensayada de 25 μM.

7

CAPÍTULO

SÍNTESIS DE NUEVOS COMPUESTOS DE
COORDINACIÓN BASADOS EN EL LIGANDO ORGÁNICO
4-HYDROXIPYRIMIDINA-5-CARBONITRILLO

07

CAPÍTULO

1. INTRODUCCIÓN

2. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 23-26

3. CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPUESTOS 23-26

3.1. Espectroscopía de infrarrojos

3.2. Difracción de Rayos-X en monocristal

1. INTRODUCCIÓN

Los heterociclos se encuentran presentes en muchos compuestos farmacéuticos. Dentro de este grupo se encuentran las pirimidinas, moléculas que aparecen formando parte de muchos productos naturales y en interesantes compuestos nucleósidos y no nucleósidos. Por ejemplo, las bases pirimidínicas timina, citosina y uracilo son muy importantes, ya que constituyen los "bloques de construcción" para los ácidos nucleicos que forman el ADN y el ARN. Las pirimidinas son ampliamente usadas en la síntesis de agentes farmacéuticos, ya que sus derivados se han asociado con una amplia variedad de efectos quimioterapéuticos y biológicos como antimicrobianos, fungicidas, analgésicos, antihipertensivos, antitumorales, antimalaria, leishmanicidas, antifilariasis, antioxidantes, antihelmínticos y anti-VIH.²¹⁹ Por ejemplo, la molécula 5-cianouracilo presenta por sí sola actividad biológica a través de la inhibición del catabolismo de la pirimidina *in vivo*, mientras que sus compuestos de coordinación son capaces de unirse al ADN bajo irradiación.²²⁰

Gracias a la variedad de propiedades biológicas que muestran multitud de derivados de la pirimidina se escogió el derivado 4-hidroxipirimidina-5-carbonitrilo (hypymca) para sintetizar nuevos compuestos de coordinación con potenciales propiedades biológicas (Figura 7.1). Actualmente sólo existe un compuesto de coordinación basado en este ligando y Cu^I, publicado recientemente por nuestro grupo de

²¹⁹ (a) M. B. Deshmukh, S. M. Salunkhe, D. R. Patil, P. V. Anbhule, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2651-2654. (b) B. Ramesh, C. M. Bhalgat, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1882-1891. (c) V. J. Ram, U. K. Singha, P. Y. Guru, *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, *25*, 533-538. (d) T. Eicher, S. Hauptmann, A. Speicher, *Six-Membered Heterocycles: Section 6.30*, 398-407, In: *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications*, Ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.

²²⁰ M. A. Sgambellone, A. David, R. N. Garner, K. R. Dunbar, C. Turro, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11274-11282.

investigación, con el que actualmente se están realizando estudios de mejora de conductividad dopando el material con yodo.²²¹

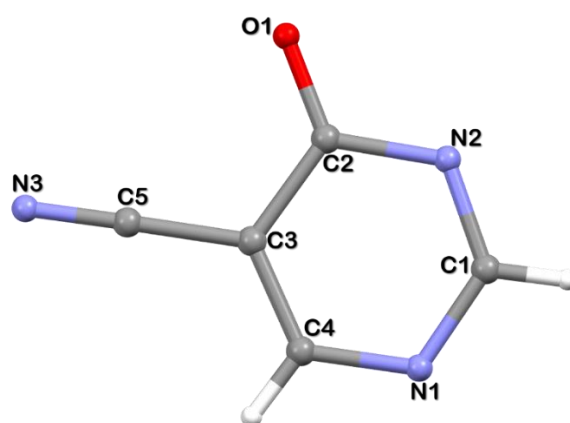


FIGURA 7.1. Estructura del ligando orgánico 4-hidroxipirimidina-5-carbonitrilo (hypymca). Código de colores: C, N, O, H.

2. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 23-26

Todos los compuestos se obtuvieron mediante síntesis convencional, siguiendo el mismo procedimiento: 0.02 gr de ligando (0.165 mmol) se disolvieron en 2 ml de H₂O destilada calentando. Por otro lado, 0.083 mmol de la sal metálica correspondiente (Co(AcO)₂·4H₂O, Ni(ClO₄)₂·6H₂O, Cu(AcO)₂·H₂O y Zn(AcO)₂) se disolvieron en 1 ml de H₂O. Una vez disuelto, la disolución metálica se añadió sobre la disolución del ligando poco a poco a 40°C. Por último, se deja la disolución resultante a temperatura ambiente. Tras 24 horas aparecen cristales con calidad suficiente para su análisis por difracción de Rayos-X.

²²¹ A. A. García-Valdivia, F. J. Romero, J. Cepeda, D. P. Morales, N. Casati, A. J. Mota, L. A. Zotti, J. J. Palacios, D. Choquesillo-Lazarte, J. F. Salmerón, A. Rivadeneyra, A. Rodríguez-Diéguez, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 9473-9476.

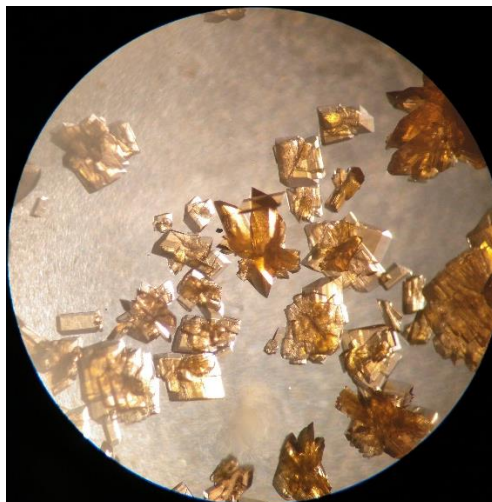


FIGURA 7.2. Cristales obtenidos del compuesto **26** vistos con un estereomicroscopio Motic SMZ-168 a.

3. CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPUESTOS 23-26

La molécula orgánica 4-hidroxipirimidina-5-carbonitrilo posee en su estructura tres átomos de nitrógeno, dos en el anillo de pirimidina y otro perteneciente al grupo carbonitrilo. Dichos átomos son susceptibles para coordinarse con un catión, como demuestra la estructura del único compuesto de coordinación sintetizado hasta la fecha a partir de este ligando, el cual forma una lámina bidimensional plana y neutra, similar a la estructura del grafeno.¹⁷⁰

Los compuestos **23-26** aquí sintetizados presentan coordinación del ligando al metal debida a uno o los dos átomos de nitrógeno del anillo de pirimidina. Además, como se demuestra por espectroscopía de infrarrojos y difracción de Rayos-X en monocristal, los compuestos **23** y **24** son isoestructurales, mostrando una estructura mononuclear, el compuesto **25** forma una estructura monodimensional en cadenas y el compuesto **26** es un MOF tridimensional. Es interesante resaltar la variedad de estructuras que se han

sintetizado a partir de un mismo ligando en las mismas condiciones, variando únicamente el átomo metálico.

3.1. Espectroscopía de infrarrojos

Mediante espectroscopía de infrarrojos se observó que los compuestos **23** y **24** son isoestructurales, mientras que los materiales **25** y **26** tienen una estructura diferente.

Compuestos 23-24. En la parte alta del espectro del ligando (Figura 7.4) se puede observar una banda de media intensidad a 3161 cm^{-1} , que se debe a la vibración de tensión del enlace O-H del grupo alcohol. En el espectro de los compuestos igualmente se puede observar una banda ancha debida al enlace O-H, pero esta vez asociada a moléculas de agua en la estructura. Este hecho se comprobó posteriormente por difracción de Rayos-X en monocristal, donde se vio que los compuestos de coordinación contienen el ligando en forma oxo y no hidroxil (Figura 7.3).

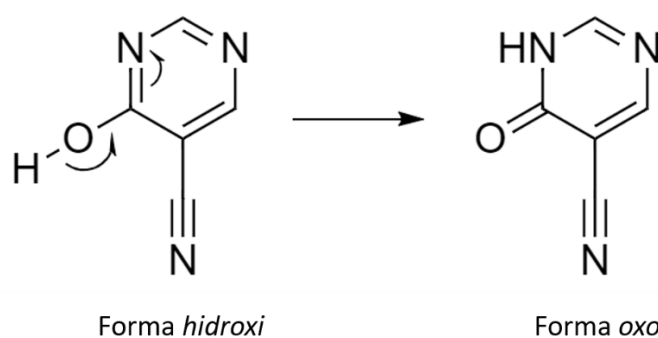


FIGURA 7.3. El ligando 4-hidroxipirimidina-5-carbonitrilo tautomeriza a su forma oxo.

Seguidamente se observan las bandas por las vibraciones de los enlaces C-H del anillo aromático a 3065 y 2960 cm^{-1} . Estas señales no están bien definidas en los espectros de los compuestos debido a la ancha banda que provocan las moléculas de agua. La banda

más característica del espectro se encuentra a 2227 cm^{-1} en el ligando y a $2231\text{-}2227\text{ cm}^{-1}$ en los compuestos. Esta señal se debe a la vibración de tensión del grupo carbonitrilo y no se observa desplazamiento porque este grupo no se involucra en la coordinación al metal.

En la parte baja del espectro se pueden observar algunas particularidades. En el ligando, la señal a 1680 cm^{-1} se debe, según la bibliografía, a la vibración de tensión del enlace C=C en el anillo aromático.²²² Por otro lado, en los compuestos, la banda más intensa a $1595\text{-}1593\text{ cm}^{-1}$ se asocia con la vibración del enlace C=O que aparece en la forma oxo del ligando. A menores números de onda se observan las diferentes señales del anillo de pirimidina. En la Tabla 7.1 se recogen todas las bandas características del ligando y de los compuestos de coordinación **23-24**.

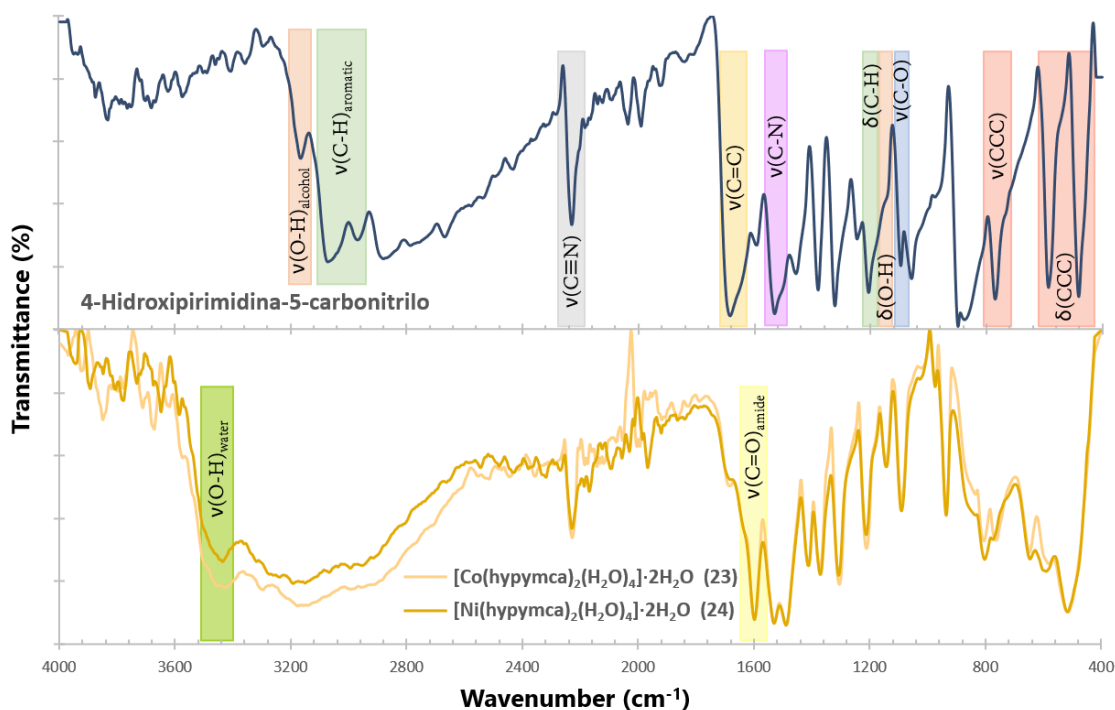


FIGURA 7.4. Espectros de IR del ligando 4-hidroxipirimidina-5-carbonitrilo y los compuestos **23-24** en el rango $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ a temperatura ambiente.

²²² (a) M. K. Subramanian, P. M. Anbarasan, S. Manimegalai, *Spectrochim. Acta, Part A* **2009**, *73*, 642-649. (b) S. Jeyavijayan, *J. Mol. Struct.* **2015**, *1085*, 137-146.

TABLA 7.1. Bandas IR (cm^{-1}) en el rango 4000-400 cm^{-1} del ligando hypymca y los compuestos **23-24**.

	hypymca	Compuesto 23	Compuesto 24
$\nu(\text{O-H})_{\text{water}}$		3439	3433
$\nu(\text{O-H})_{\text{alcohol}}$	3161		1599
$\nu(\text{C-H})_{\text{aromatic}}$	3065		3063
	2960		2991
$\nu(\text{C}\equiv\text{N})$	2227	2231	2227
$\nu(\text{C}=\text{C})$	1680	1676	1687
$\nu(\text{C}=\text{O})_{\text{amide}}$		1593	1595
$\nu(\text{C-N})$	1527	1523	1527
$\delta(\text{C-H})$	1209	1207	1209
$\delta(\text{O-H})$	1143	1182	1184
$\nu(\text{C-O})$	1093		
$\nu(\text{CCC})$	767	800	800
		760	769
$\delta(\text{CCC})$	588	574	582
	484	507	511

Compuesto 25. El espectro de IR de este compuesto (Figura 7.5) es muy similar al de los compuestos **23-24**, ya que igualmente se coordina al ligando y a moléculas de agua. Pero por difracción de Rayos-X en monocristal se pudo ver que este compuesto tiene una estructura completamente diferente. En la Tabla 7.2 se muestran las bandas características del espectro del compuesto **25** comparadas con las del ligando.

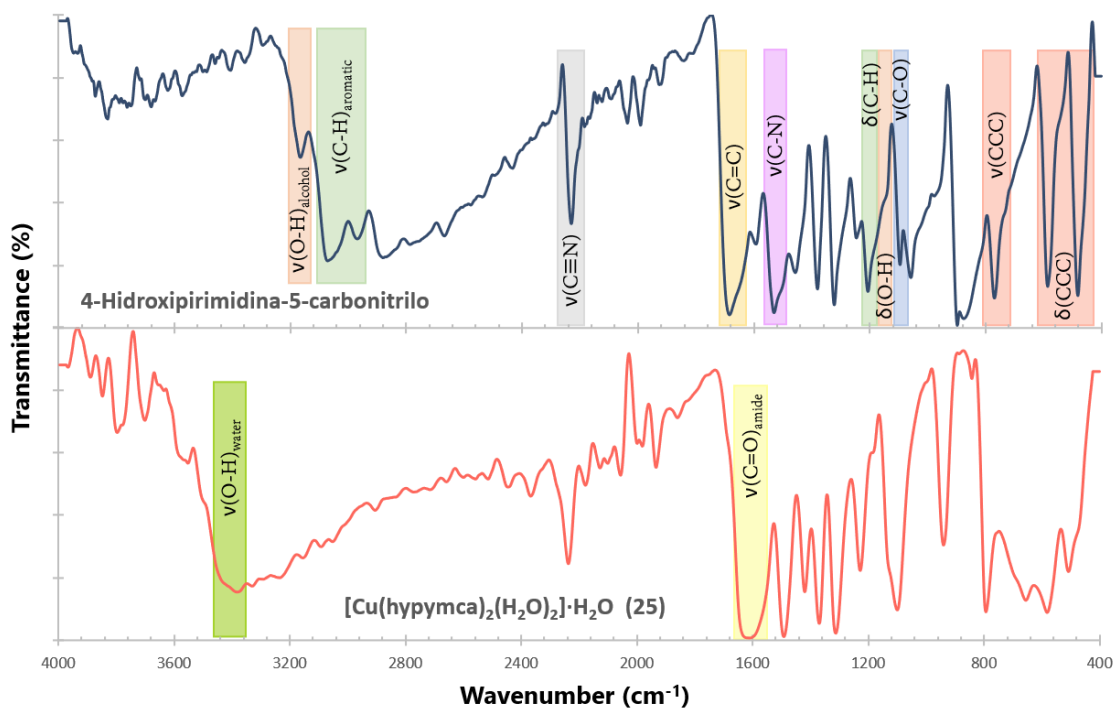


FIGURA 7.5. Espectros de IR del ligando 4-hidroxi pirimidina-5-carbonitrilo y el compuesto **25** en el rango 4000-400 cm⁻¹ a temperatura ambiente.

TABLA 7.2. Bandas IR (cm⁻¹) en el rango 4000-400 cm⁻¹ del ligando hypymca y el compuesto **25**.

	hypymca	Compuesto 25
v(O-H) _{water}		3393
v(O-H) _{alcohol}	3161	
v(C-H) _{aromatic}	3065	
	2960	
v(C≡N)	2227	2233
v(C=C)	1680	1678
v(C=O) _{amide}		1620
v(C-N)	1527	1487
δ(C-H)	1209	1230
δ(O-H)	1143	1184
v(C-O)	1093	
v(CCC)	767	794
δ(CCC)	588	574
	484	511

Compuesto 26. En el espectro de este compuesto (Figura 7.6) se observa una clara diferencia con respecto a los demás compuestos, no se observa ninguna banda debido a la vibración del enlace de la molécula de agua, por lo que se puede afirmar que este compuesto no contiene disolvente coordinado ni de cristalización. El resto del espectro sí se asemeja al de los otros compuestos de coordinación. En la Tabla 7.3 se recogen las bandas características del ligando y del compuesto **26**.

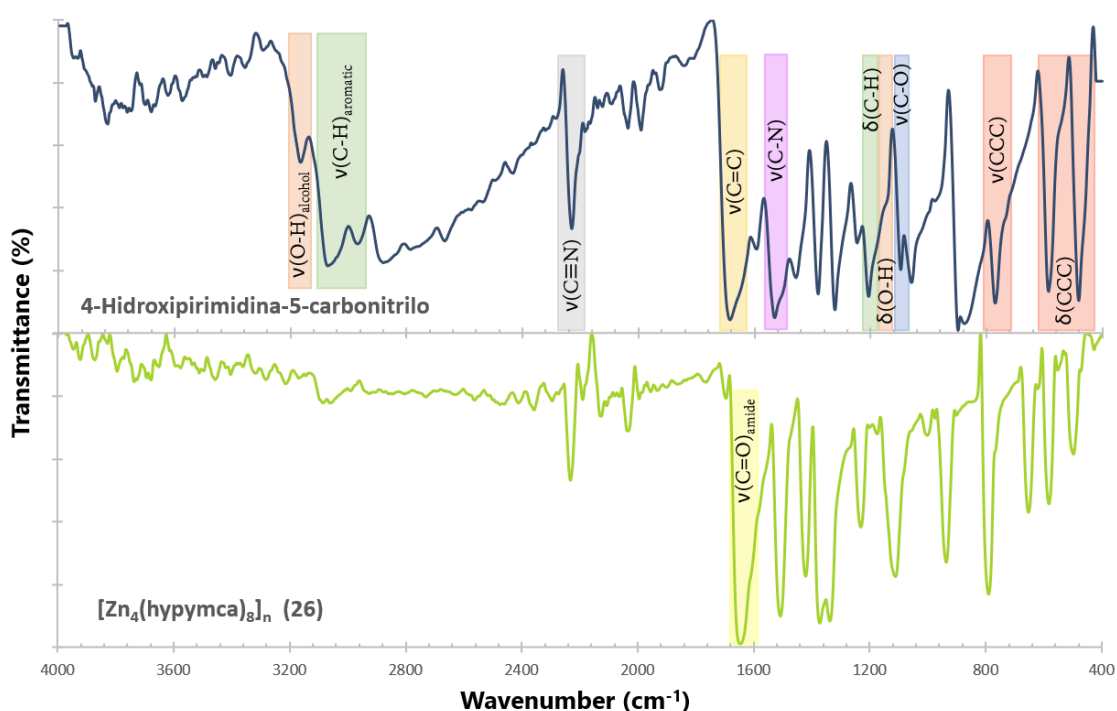


FIGURA 7.6. Espectros de IR del ligando 4-hidroxipirimidina-5-carbonitrilo y el compuesto **26** en el rango 4000-400 cm^{-1} a temperatura ambiente.

TABLA 7.3. Bandas IR (cm^{-1}) en el rango 4000-400 cm^{-1} del ligando hypymca y el compuesto **26**.

	hypymca	Compuesto 26
$v(O-H)_{alcohol}$	3161	
$v(C-H)_{aromatic}$	3065	3078
	2960	3051
		2986
$v(C≡N)$	2227	2235
$v(C=C)$	1680	1693

v(C=O)_{amide}		1641
v(C-N)	1527	1512
δ(C-H)	1209	1234
δ(O-H)	1143	
v(C-O)	1093	
v(CCC)	767	794
δ(CCC)	588	580
	484	495

3.2. Difracción de Rayos-X en monocristal

Se lograron sintetizar cuatro compuestos cristalinos, **23-26**, cuyos cristales tenían la calidad suficiente para ser analizados por difracción de Rayos-X en monocristal, pudiendo así resolver sus estructuras. Los datos cristalográficos de todas las estructuras cristalinas se recogen en la Tabla 7.4.

TABLA 7.4. Datos cristalográficos correspondientes a los compuestos **23-26**.

	Comp. 23	Comp. 24	Comp. 25	Comp. 26
Fórmula	C ₁₀ H ₂₀ N ₆ O ₁₀ Co	C ₁₀ H ₂₀ N ₆ O ₁₀ Ni	C ₁₀ H ₁₀ N ₆ O ₅ Cu	C ₄₀ H ₁₆ N ₂₄ O ₈ Zn ₄
M_r (g mol⁻¹)	443.25	443.03	357.78	1222.25
Sistema cristalino	Triclínico	Triclínico	Monoclínico	Triclínico
Grupo espacial	<i>P-1</i>	<i>P-1</i>	<i>P2₁/n</i>	<i>P1</i>
a (Å)	7.0243(6)	6.9374(4)	6.9189(3)	10.066(3)
b (Å)	8.8105(8)	8.7493(5)	7.7394(3)	10.236(3)
c (Å)	8.9382(8)	8.7885(5)	24.5216(11)	11.111(3)
α (°)	62.796(3)	62.891(2)	90	90.064(11)
β (°)	70.739(4)	71.571(2)	92.502(2)	90.243(11)
γ (°)	72.890(4)	72.866(2)	90	89.845(11)
V (Å³)	457.61(7)	443.27(5)	1311.83(10)	1144.8(6)
Z	1	1	4	1
ρ (g cm⁻³)	1.608	1.660	1.812	1.773
μ (Mo/CuK_α) (mm⁻¹)	1.001	1.160	1.702	2.152
T (K)	293(2)	293(2)	293(2)	293(2)
GoF on F²	1.091	1.091	1.086	1.031

R₁ [1 > 2σ(I)]	0.0247	0.0212	0.0394	0.0603
R₁ [all data]	0.0262	0.0220	0.0445	0.0920
wR₂ [1 > 2σ(I)]	0.0607	0.0561	0.0965	0.1561
wR₂ [all data]	0.0614	0.0567	0.0987	0.1922

De forma general, mediante la resolución de las estructuras cristalinas, se puede observar que los compuestos de coordinación contienen en su estructura la forma oxo del ligando orgánico. Mientras que en un derivado de la hidroxipirimidina el enlace C-O tiene una distancia de 1.328-1.354 Å,²¹⁰ en los compuestos **23-26** presenta una distancia menor de 1.197-1.264 Å, pasando así de un simple a un doble enlace.

3.2.1. Descripción estructural de los compuestos 23-24

Los compuestos isoestructurales **23** y **24** cristalizan en el grupo espacial *P*-1 del sistema triclinico. Su unidad asimétrica se describe como una molécula de ligando y dos moléculas de agua coordinadas al ion central, el cual tiene una ocupación del 50%, ya que la molécula tiene un centro de inversión en la posición del catión metálico. Además, la estructura posee dos moléculas de agua de cristalización, por lo que su fórmula de Rayos-X es [M(hypymca)₂(H₂O)₄] \cdot 2H₂O (M = Co, Ni). En conjunto, la geometría del centro metálico se puede describir como una esfera de coordinación MN₂O₄ octaédrica que involucra dos átomos de nitrógeno pertenecientes a dos moléculas de ligando hypymca y cuatro oxígenos de cuatro moléculas de agua (Figura 7.7).

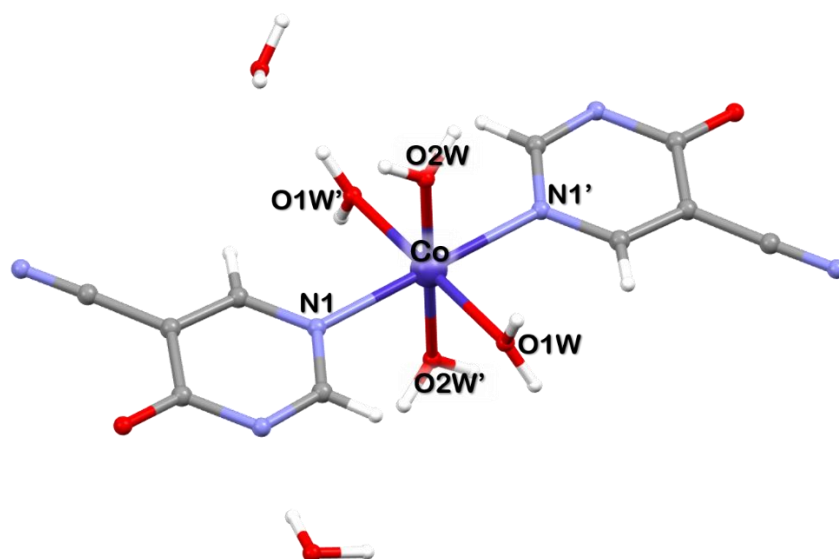


FIGURA 7.7. Estructura mononuclear del compuesto **23** formada por el ion central coordinado a dos moléculas de ligando hypymca y cuatro moléculas de agua formando una geometría de coordinación octaédrica. La molécula posee un centro de inversión situado en el ion Co^{2+} . El compuesto **24** de Ni^{II} es isoestructural. Código de colores: Co, C, N, O, H.

El ligando se coordina por uno de los nitrógenos del anillo de pirimidina (N1), siendo la distancia de enlace Co-N_{pyr} 2.196(16) Å para el compuesto **23**, y 2.137(10) Å para el enlace Ni-N_{pyr} del compuesto **24**. Ambas distancias de enlace se encuentran dentro del rango esperado.²²³ Por otro lado, debido a que los cationes Co^{2+} y Ni^{2+} son ácidos de Lewis intermedios, las distancias de enlace M-O son menores que para el enlace M-N. Las distancias de enlace $\text{Co-O}_{\text{water}}$ son 2.085 (14) Å y 2.086(14) Å, y para el enlace $\text{Ni-O}_{\text{water}}$, 2.052(8) Å y 2.063(8) Å. Los ángulos *cis* de enlace, muy cercanos a los 90°, se recogen en la Tabla 7.5.

TABLA 7.5. Ángulos de enlace *cis* de la esfera de coordinación de los compuestos **23** y **24**.

∪ ◦	Átomos	Ángulo (°)	∪ ◦	Átomos	Ángulo (°)
-----	--------	------------	-----	--------	------------

²²³ (a) V. V. Lukov, A. A. Tsaturyan, Y. P. Tupolova, L. D. Popov, I. N. Shcherbakov, V. E. Lebedev, O. I. Askalepova, T. A. Lastovina, V. A. Lazarenko, V. N. Khustalev, J. C. Poler, *New J. Chem.* **2020**, *44*, 2146-2154. (b) R. D. Pike, M. J. Lim, E. A. L. Willcox, T. A. Tronic, *J. Chem. Crystallogr.* **2006**, *36(11)*, 781-791.

O1W-Co-N1	90.16(6)	O1W-Ni-N1	89.71(4)
O1W-Co-N1'	89.84(6)	O1W-Ni-N1'	90.29(4)
O2W-Co-N1	89.23(6)	O2W-Ni-N1	89.40(3)
O2W-Co-N1'	90.78(6)	O2W-Ni-N1A'	90.60(3)
O2W-Co-O1W	88.60(6)	O2W-Ni-O1W	87.81(3)
O2W-Co-O1W'	91.40(6)	O2W-Ni-O1W'	92.20(3)

Se forma así un compuesto de coordinación mononuclear cuyas moléculas de ligando, gracias a su conformación, forman prácticamente un plano entre sí (Figura 7.8).

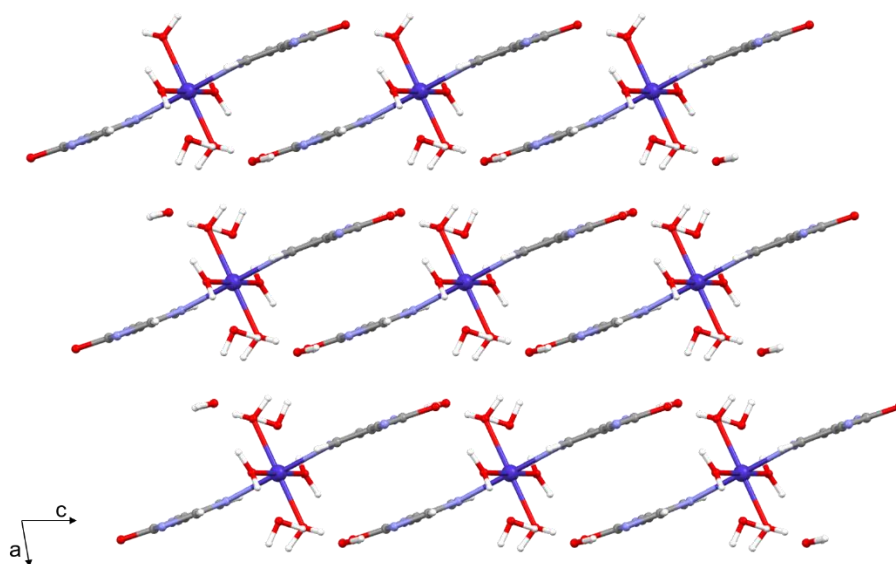


FIGURA 7.8. Vista del compuesto **23** donde se puede apreciar la casi planaridad que muestran las moléculas de ligando. Código de colores: Co, C, N, O, H.

Además, las moléculas de agua coordinadas y de cristalización crean una extensa red de enlaces de hidrógeno que unen las unidades mononucleares y ayudan a estabilizar la estructura, generando una red de coordinación tridimensional (Figura 7.9). Dentro de la estructura existen dos tipos de enlaces de hidrógeno, involucrando los átomos O-H...N y O-H...O, cuyas distancias se recogen en la Tabla 7.6.

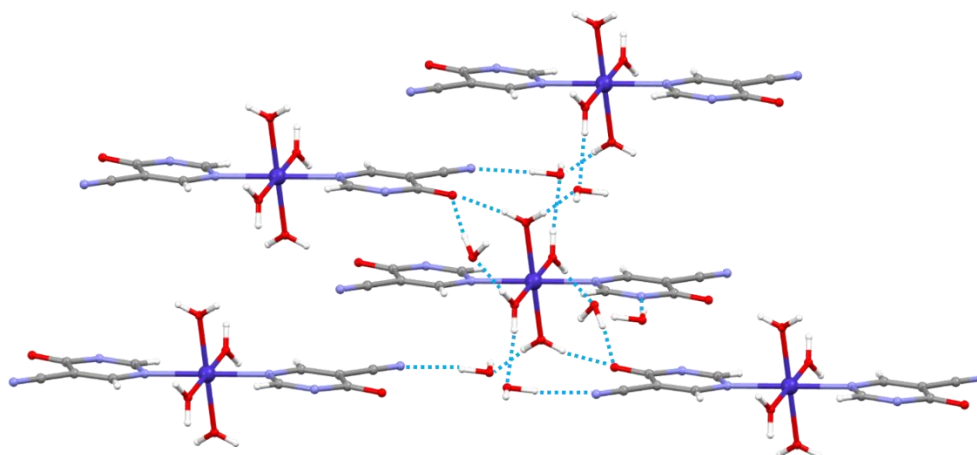


FIGURA 7.9. Las moléculas de agua que se encuentran coordinadas al centro metálico y las que se sitúan en los huecos de la estructura permiten crear una extensa red de puentes de hidrógeno (línea azul discontinua). Código de colores: Co, C, N, O, H.

TABLA 7.6. Distancias (Å) y ángulos (°) de los enlaces de hidrógeno de los compuestos **23** y **24**.

	D-H...A ^(a)	Distancia (D-H)	Distancia (H...A)	Distancia (D-H...A)	Ángulo (°)
Compuesto 23	O1W-H1WA...O3W	0.85	1.93	2.776(2)	173.1
	O1W-H1WB...O4W	0.86	1.88	2.721(2)	168.8
	O2W-H2WA...O3W'	0.87	1.87	2.743(2)	176.7
	O2W-H2WB...O1A'	0.81	1.99	2.781(2)	165.2
	O3W-H3WA...N3A'	0.93	2.06	2.982	173.3
	O3W-H3WB...N2A'	0.87	1.91	2.772(2)	172.3
	O4W-H4WA...O1A'	0.85	2.00	2.844(2)	173.7
	O4W-H4WB...O1A	0.89	2.03	2.915	168.7
Compuesto 24	O1W-H1WA...O3W	0.84	1.93	2.759(12)	171.6
	O1W-H1WB...O4W	0.85	1.87	2.709(12)	168.7
	O2W-H2WA...O3W'	0.87	1.86	2.728(12)	177.1
	O2W-H2WB...O1A'	0.80	1.99	2.768(12)	163.8
	O3W-H3WA...N3A'	0.92	2.06	2.977	172.1
	O3W-H3WB...N2A'	0.86	1.90	2.754(13)	171.2
	O4W-H4WA...O1A'	0.84	1.99	2.831(12)	173.9
	O4W-H4WB...O1A	0.88	2.00	2.864(13)	163.6

^(a)D, átomo donador; H, átomo de hidrógeno; A, átomo aceptor.

3.2.2. Descripción estructural del compuesto 25

El compuesto **25** cristaliza en el grupo espacial $P2_1/n$ del sistema monoclinico y se describe como un compuesto de coordinación monodimensional cuyos centros metálicos se disponen en forma de zigzag formando cadenas que se extienden a lo largo del eje b cristalográfico.

El ion Cu^{2+} tiene una configuración electrónica d^9 , por lo que puede formar compuestos de coordinación de diferentes geometrías. Normalmente, este ion se encuentra en un ambiente de coordinación tetragonal, con cuatro enlaces ecuatoriales más cortos y uno o dos enlaces más largos axiales, adoptando geometrías octaédricas o piramidal cuadradas, principalmente. En menor medida también hay compuestos de coordinación de Cu^{II} con geometría plano cuadrada o bipiramidal trigonal.²²⁴

En el compuesto **25**, el átomo de Cu^{II} presenta un número de coordinación cinco formando una geometría piramidal cuadrada. La esfera de coordinación CuN_3O_2 está formada por tres átomos de nitrógeno pertenecientes a los anillos de pirimidina de tres moléculas de ligando diferente, que ocupan la posición ecuatorial, y dos átomos de oxígeno pertenecientes a moléculas de agua, una en posición ecuatorial y otra axial (Figura 7.10).

²²⁴ (a) R. R. Conry, *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, R. B. King, Ed. Wiley, **2006**. (b) C. Ramakrishnan, Y. S. Geetha, *Proc. – Indian Acad. Sci., Chem. Sci.* **1990**, *102(4)*, 481-496.

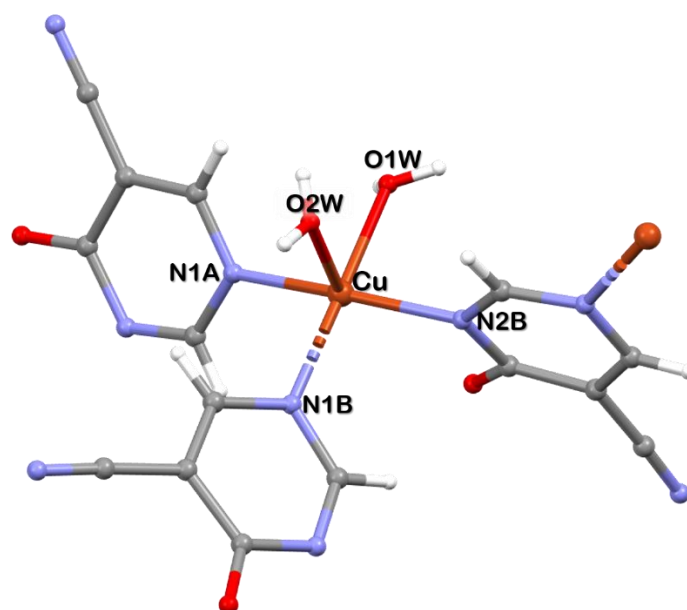


FIGURA 7.10. Detalle de la esfera de coordinación del compuesto **25**. El ion Cu^{2+} está coordinado a tres moléculas de ligando hypymca y dos moléculas de agua, dando lugar a una geometría piramidal cuadrada. Código de colores: Cu, C, N, O, H.

En cuanto a las distancias de enlace dentro de la esfera de coordinación, como se ha dicho anteriormente, los enlaces ecuatoriales son más cortos (en el rango 1.988–2.027 Å), que el enlace axial (2.265 Å). Las distancias de enlace junto con los ángulos de la esfera de coordinación están recogidos en la Tabla 7.7.

TABLA 7.7. Distancias de enlace y ángulos de la esfera de coordinación del compuesto **25**.

Enlace	Distancia (Å)	Átomos	Ángulo (°)
Cu-N1A	1.988(2)	N1A-Cu-N1B	91.51(8)
Cu-N1B	2.027(19)	N1A-Cu-N2B	166.51(8)
Cu-N2B	2.012(19)	N1A-Cu-O1W	87.55(8)
Cu-O1W	1.999(18)	N1A-Cu-O2W	101.71(7)
Cu-O2W	2.265(18)	N1B-Cu-O2W	89.78(7)
		N2B-Cu-N1B	93.04(8)
		N2B-Cu-O2W	91.01(7)
		O1W-Cu-N1B	178.97(8)
		O1W-Cu-N2B	87.79(7)
		O1W-Cu-O2W	90.81(7)

Dentro de la estructura, el ligando hypymca presenta dos modos de coordinación diferentes. La molécula A solo se coordina a un átomo de Cu^{II} por el nitrógeno N1A del anillo de pirimidina. Por otro lado, la molécula B se coordina por ambos nitrógenos del anillo (N1B y N2B), haciendo de puente entre los átomos metálicos e imponiendo una distancia $\text{Cu}\cdots\text{Cu}$ intramolecular de 5.937 Å. Por lo tanto, cada átomo de Cu^{II} se coordina a una molécula de ligando A y dos moléculas B. Gracias a la presencia de las moléculas B, se crean cadenas en disposición de zigzag que se propagan a lo largo de eje *b* cristalográfico, quedando las moléculas A de ligando hacia el exterior de la cadena (Figura 7.11).

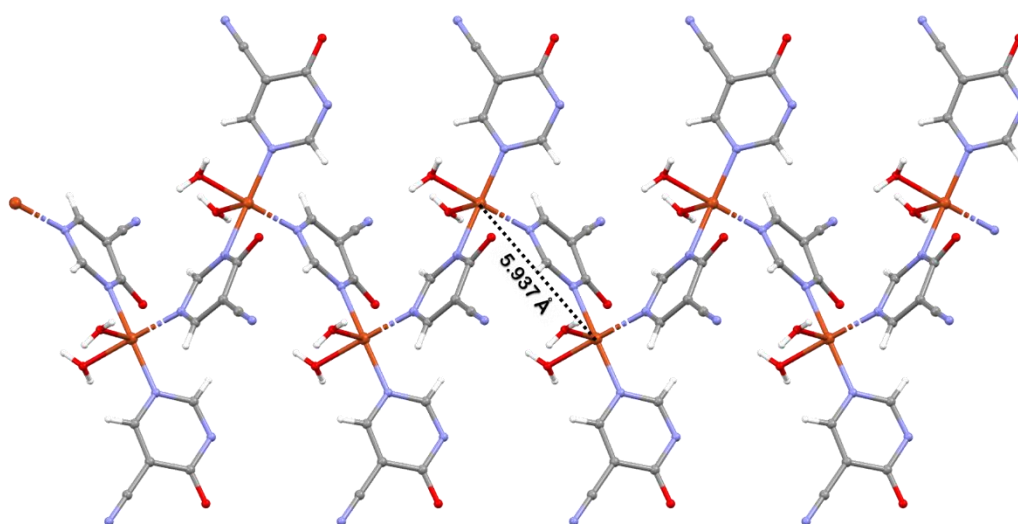


FIGURA 7.11. Las moléculas de ligando B hacen de puente entre los centros metálicos, formando así una cadena que se extiende en el eje *b*, mientras que las moléculas A se disponen hacia fuera.
Código de colores: Cu, C, N, O, H.

En la estructura además hay moléculas de agua de cristalización (O3W) que, junto con las moléculas de agua coordinadas al metal (O1W y O2W), crean puentes de hidrógeno que unen las cadenas entre sí y estabilizan la estructura creando una red tridimensional (Figura 7.12). Existen dos tipos de enlaces de hidrógeno, involucrando los átomos O-H \cdots N y O-H \cdots O. En la Tabla 7.8 se recogen las distancias de todos ellos.

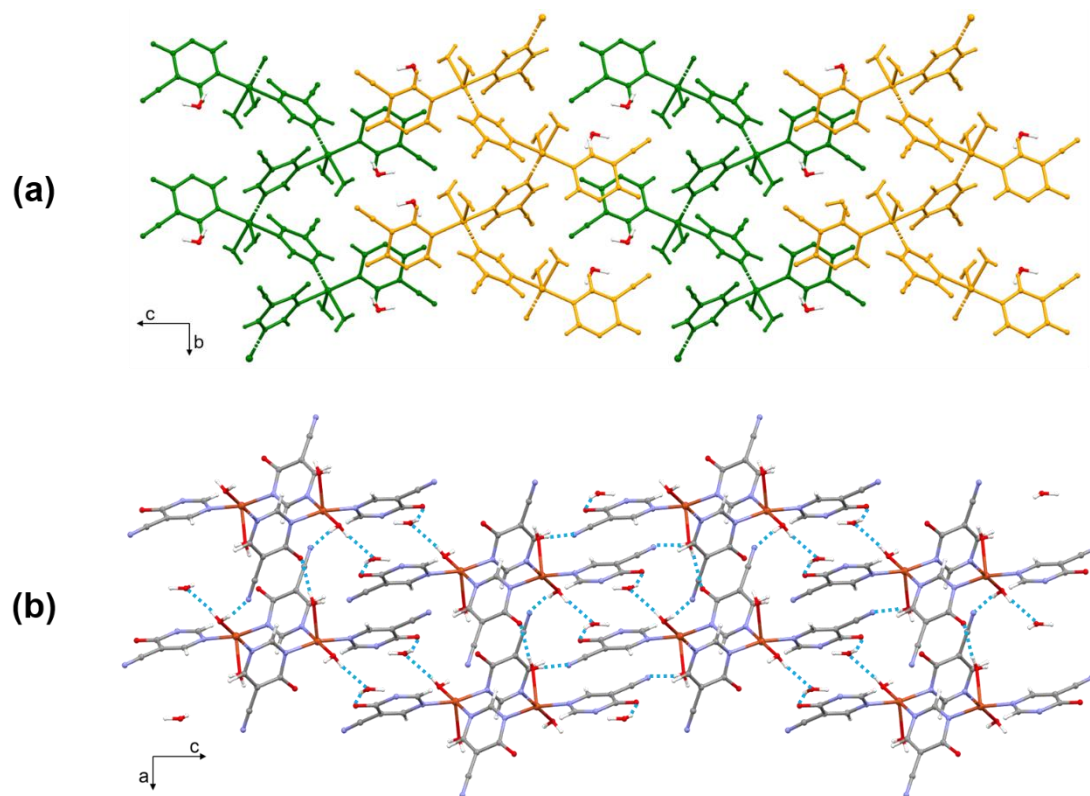


FIGURA 7.12. (a) Vista de la estructura empaquetada a lo largo del eje *a*. Las cadenas (de colores diferentes) se intercalan entre sí en el empaquetamiento tridimensional. Las moléculas de agua de cristalización se han dejado con su color por defecto para poder ubicarlas mejor. (b) Vista a lo largo del eje *b*. Gracias a las moléculas de agua de la estructura, las diferentes cadenas interaccionan entre sí formando una red tridimensional por puentes de hidrógeno. Código de colores: Cu, C, N, O, H.

TABLA 7.8. Distancias (Å) y ángulos (°) de los enlaces de hidrógeno del compuesto **25**.

D-H...A ^(a)	Distancia (D-H)	Distancia (H...A)	Distancia (D-H...A)	Ángulo (°)
O1W-H1WA...N3B	0.83	2.06	2.883(3)	172.8
O1W-H1WB...O3W	0.75	1.90	2.632(5)	167.1
O2W-H2WA...N3A	0.74	2.07	2.801(3)	174.5
O2W-H2WB...O1B	0.73	2.15	2.881(3)	175.3
O3W-H3WA...O1A	0.85	2.01	2.825(6)	161.8

^(a)D, átomo donar; H, átomo de hidrógeno; A, átomo aceptor.

3.2.3. Descripción estructural del compuesto 26

El compuesto **26** cristaliza en el grupo espacial triclínico $P1$ y consiste en un compuesto de coordinación tridimensional formado por átomos de Zn^{II} coordinados a moléculas de ligando hypymca. La unidad asimétrica está formada por cuatro iones Zn^{II} cristalográficamente independientes y ocho moléculas de ligando hypymca, creando un compuesto neutro con fórmula general $[\text{Zn}_4(\text{hypymca})_8]_n$. En esta estructura, los átomos de Zn^{II} presentan un número de coordinación 4. Por lo general, los números de coordinación del Zn^{II} pueden variar entre 2 y 8, siendo 4 y 6 los más comunes. Esto es debido a que el Zn^{II} , al tener configuración electrónica d^{10} , posee una energía de estabilización del campo cristalino nula, por lo que el número de coordinación y la esteoquímica del compuesto se determinan por los requerimientos estéricos del ligando,²²⁵ mostrando en este caso geometría tetraédrica de tipo ZnN_4 (Figura 7.13). Las distancias y ángulos de enlace de la esfera de coordinación se encuentran en la Tabla 7.9.

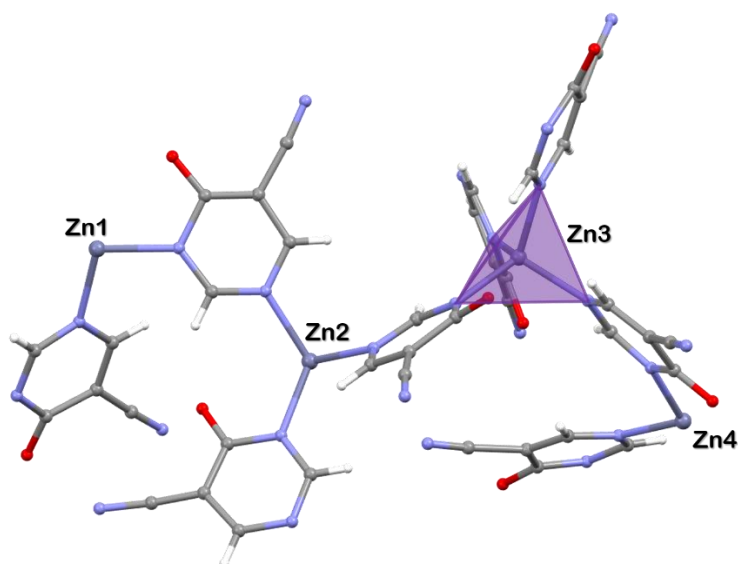


FIGURA 7.13. Unidad asimétrica del compuesto **26**, que contiene cuatro átomos de Zn^{II} independientes y ocho moléculas de ligando hypymca. Cada ion Zn^{2+} presenta una esfera de coordinación tetraédrica. Código de colores: Zn, C, N, O, H.

²²⁵ J. Burgess, R. H. Prince, *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, R. B. King, Ed. Wiley, **2006**.

TABLA 7.9. Distancias de enlace y ángulos de la esfera de coordinación del compuesto **26**.

Enlace	Distancia (Å)	Átomos	Ángulo (°)
Zn1-N2A	2.02(2)	N2A-Zn1-N1B	123.3(7)
Zn1-N1B	2.048(15)	N2A-Zn1-N2G	103.1(7)
Zn1-N2G	2.051(17)	N2A-Zn1-N1H	103.1(6)
Zn1-N1H	2.047(15)	N1B-Zn1-N2G	106.2(6)
Zn2-N1A	2.066(15)	N1H-Zn1-N1B	100.8(6)
Zn2-N2B	2.040(17)	N1H-Zn1-N2G	122.0(6)
Zn2-N1C	2.058(16)	N2B-Zn2-N1A	121.7(7)
Zn2-N2D	2.028(18)	N2B-Zn2-N1C	103.7(6)
Zn3-N2C	2.040(17)	N1C-Zn2-N1A	100.6(6)
Zn3-N1D	2.059(17)	N2D-Zn2-N1A	107.8(7)
Zn3-N2E	2.033(16)	N2D-Zn2-N2B	102.9(6)
Zn3-N1F	2.056(16)	N2D-Zn2-N1C	121.4(7)
Zn4-N1E	2.067(15)	N2C-Zn3-N1D	123.2(7)
Zn4-N2F	2.042(16)	N2C-Zn3-N1F	106.7(6)
Zn4-N1G	2.066(16)	N2E-Zn3-N2C	100.9(7)
Zn4-N2H	1.994(17)	N2E-Zn3-N1D	105.1(6)
		N2E-Zn3-N1F	123.1(7)
		N1F-Zn3-N1D	99.6(6)
		N2F-Zn4-N1E	122.0(7)
		N2F-Zn4-N1G	102.8(6)
		N1G-Zn4-N1E	100.3(6)
		N2H-Zn4-N1E	107.3(7)
		N2H-Zn4-N2F	103.4(7)
		N2H-Zn4-N1G	122.5(7)

La estructura tridimensional se consigue gracias a los ligandos, que al tener un anillo de pirimidina son capaces de coordinarse a dos átomos de Zn^{II} diferentes cada uno por los dos átomos de nitrógeno del anillo, imponiendo una distancia Zn...Zn intramolecular entre 5.867 Å (Zn2...Zn3) y 5.956 Å (Zn3...Zn4). Se crea así una estructura tridimensional porosa (Figura 7.14).

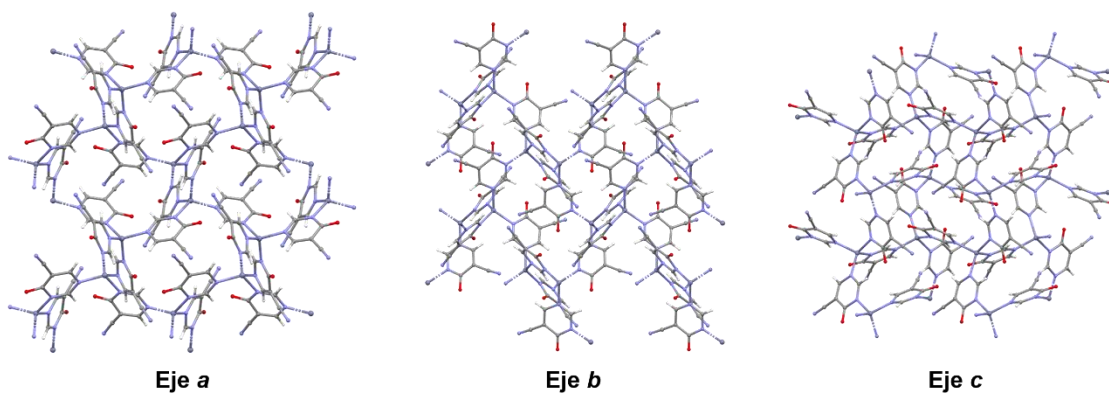


FIGURA 7.14. Estructura tridimensional del compuesto **26** a lo largo de los diferentes ejes cristalográficos. Código de colores: Zn, C, N, O, H.

Conclusiones

En esta memoria de Tesis Doctoral se ha descrito la síntesis y caracterización de un total de 26 compuestos de coordinación basados en diferentes ligandos orgánicos conteniendo principalmente grupos carboxilato y anillos nitrogenados.

La finalidad de esta investigación era la síntesis de compuestos de coordinación con propiedades biomédicas, objetivo que se ha llevado a cabo utilizando dos estrategias sintéticas: primero, el uso de fármacos comerciales como ligandos, con el propósito de mejorar y/o modificar sus propiedades mediante la coordinación con un metal; y segundo, la utilización de compuestos orgánicos con una estructura similar a otras moléculas que se encuentran en el organismo y tienen un papel importante en procesos biológicos. Además, se han estudiado las propiedades fotoluminiscentes y magnéticas de algunos de los compuestos obtenidos para buscar propiedades físicas complementarias y crear así compuestos de coordinación multifuncionales con diversas aplicaciones.

Se detallan a continuación los resultados más relevantes obtenidos en este trabajo de Tesis Doctoral:

1. Se han obtenido estructuras cristalinas de la mayoría de los compuestos sintetizados. Y en aquellos casos en los que se ha obtenido un material en polvo, se ha podido comprobar su isoestructuralidad mediante difracción de Rayos-X en polvo.
2. La familia de compuestos de coordinación basados en el fármaco antiinflamatorio diclofenaco, $[M(\text{dicl})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{EtOH}$, ($M^{\text{II}} = \text{Mn}^{\text{II}}$ **(1)**, Co^{II} **(2)** y Ni^{II} **(3)**), ha mostrado, tras comprobar su estabilidad en disolución, una interesante capacidad leishmanicida *in vitro*, mejorando los resultados que muestra el fármaco más usado hoy en día contra esta enfermedad, el Glucantime. Además, los estudios de magnetismo muestran un acoplamiento ferromagnético,

aunque débil, entre los centros metálicos. Estos resultados los hace aptos para continuar los ensayos *in vitro*. Dichos resultados han sido publicados.

3. Se ha sintetizado el segundo compuesto de coordinación basado en el fármaco diurético bumetanida que existe en la literatura. Se obtuvo así el compuesto de Zn^{II} , $[Zn(bum)_2(H_2O)_2] \cdot 2H_2O$ (**4**), ya que este metal puede inhibir enzimas de los parásitos cuyos sitios activos son afines a ácidos de Lewis blandos. De este modo, este compuesto presenta un buen resultado contra los parásitos de *Leishmania*. Y aunque los resultados no mejoran al fármaco de referencia, su baja toxicidad frente a macrófagos hace que tenga un índice de selectividad superior a dicho fármaco. Además, gracias a la configuración electrónica d^{10} del Zn^{II} y la aromaticidad del ligando, las medidas de luminiscencia y cálculos TD-DFT muestran luminiscencia asociada a transiciones electrónicas del ligando, con emisión en el verde.
4. Se ha sintetizado el compuesto $[Pd(Glz)_2]$ (**5**), basado en la molécula gliclazida, un conocido fármaco antidiabético. Aunque en la literatura se recogen varios compuestos de coordinación basados en este fármaco, esta es de las primeras veces que se ha obtenido el compuesto cristalino, pudiendo confirmar su estructura mediante difracción de Rayos-X en monocristal.
5. Los ensayos antidiabéticos del compuesto **5** no mejoran los resultados en cuanto a captación de glucosa de la insulina, comportándose de forma similar al control. Esto puede deberse a que la gliclazida no es un fármaco que actúa aumentando la captación de glucosa por parte de las células, sino que interviene en las células β -pancreáticas aumentando la excreción de insulina. Por otro lado, este compuesto es el que ha presentado actividad contra Alzheimer más interesante. Se realizaron estudios *in vivo* con *C. elegans*. Después de mostrar una casi nula toxicidad por parte de este compuesto, se llevaron a cabo estudios de parálisis por aumento de péptidos β -amiloides, encontrando que el compuesto **5** disminuye el número de gusanos paralizados, siendo mejor los

resultados cuanto mayor es la concentración de compuesto. Estos buenos resultados pueden deberse a la esfera de coordinación plano-cuadrada que tiende a formar el Pd^{II}, lo cual permite una mayor interacción con los péptidos β-amiloides, impidiendo con ello su acumulación. Además, se estudió su actividad inhibitoria frente a las enzimas butirilcolinesterasa y acetilcolinesterasa, obteniendo resultados positivos.

6. Se obtuvieron por primera vez compuestos de coordinación basados en el fármaco carbenoxolona, con fórmula $\{[M_2(\text{cbx})_2(\text{H}_2\text{O})_3]\cdot\text{EtOH}\cdot 3\text{H}_2\text{O}\}_n$, ($M^{\text{II}} = \text{Co}^{\text{II}}$ **(6)**, Mn^{II} **(7)**, Ni^{II} **(8)** y Zn^{II} **(9)**). Aunque este medicamento, originariamente como tratamiento para úlceras, no es muy usado actualmente, se ha visto su relación con la enfermedad del Alzheimer.
7. Gracias a la estancia internacional, se sintetizaron diferentes compuestos de coordinación basados en el cluster decavanadato, con fórmulas $[\text{Nd}(\text{H}_2\text{O})_9]_2[\text{V}_{10}\text{O}_{28}]\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ **(10)**, $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_8]_2[\text{V}_{10}\text{O}_{28}]\cdot 8\text{H}_2\text{O}$, ($\text{Ln}^{\text{III}} = \text{Gd}^{\text{III}}$ **(11)** y Tb^{III} **(12)**), $[\text{Dy}(\text{H}_2\text{O})_8]_2[\text{V}_{10}\text{O}_{28}]\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ **(13)**, $\{[\text{Nd}(\text{H}_2\text{O})_4(\mu\text{-H}_2\text{O})_2]_2(\mu\text{-V}_{10}\text{O}_{28})\cdot 4\text{H}_2\text{O}\}_n$ **(14)**, $[2\text{-ampymH}]_6[\text{V}_{10}\text{O}_{28}]\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ **(15)** y $(4\text{-apyH})_{30}[\text{H}_4\text{V}_{10}\text{O}_{28}][\text{H}_2\text{V}_{10}\text{O}_{28}]_7(4\text{-apy})_{14}\cdot 20\text{H}_2\text{O}$ **(16)**. Es interesante destacar que se obtuvieron dos compuestos diferentes basados en decavanadato y el ion Nd^{3+} simplemente modificando las condiciones de volumen y proporción de los reactivos. Además, los compuestos **15** y **16** presentan una estructura interesante, ya que en ella los ligandos 2-aminopirimidina y 4-aminopiridina, respectivamente, se apilan por interacciones π stacking con una distancia entre centroides similar a la que se muestra en la estructura del ADN.
8. Ya que solo se han obtenido compuestos de coordinación basados en iones lantánido con el ligando 5-nitropicolínico, en este trabajo se sintetizaron los materiales basados en metales de transición, dando lugar a los compuestos $[\text{M}(5\text{-npic})_2]_n$ ($M^{\text{II}} = \text{Mn}^{\text{II}}$ **(17)** y Cd^{II} **(18)**), $[\text{M}(5\text{-npic})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ ($M^{\text{II}} = \text{Co}^{\text{II}}$ **(19)**, Ni^{II} **(20)** y Zn^{II} **(21)**) y $[\text{Cu}(5\text{-npic})_2]_n$ **(22)**. Dada la multitud de propiedades

biológicas del ácido picolínico y sus compuestos de coordinación en el campo de la diabetes y el Alzheimer, se midieron sus propiedades antidiabéticas. El porcentaje de captación de glucosa, aunque en ningún caso es superior a la insulina, presenta unos resultados interesantes para los compuestos **17**, **21** y **22**, de Mn^{II} , Zn^{II} y Cu^{II} , respectivamente. Además. Se hicieron estudios contra Alzheimer, y el compuesto **22** presenta actividad inhibitoria frente a la enzima acetilcolinesterasa.

9. Se obtuvieron nuevos compuestos de coordinación basados en el ligando 4-hidroxipirimida-5-carbonitrilo, ya que hasta la fecha solo se había reportado el compuesto de Cu^I . Los compuestos, de fórmula $[M(hypymca)_2(H_2O)_4] \cdot 2H_2O$ ($M^{II} = Co^{II}$ (**23**) y Ni^{II} (**24**)), $[Cu(hypymca)_2(H_2O)_2] \cdot H_2O$ (**25**) y $[Zn_4(hypymca)_8]_n$ (**26**), presentan estructura mononuclear, monodimensional y tridimensional, respectivamente.

Conclusions

The synthesis and characterization of a total of 26 coordination compounds based on different organic ligands containing mainly carboxylate groups and nitrogen heterocycles has been described in this work.

The aim of this research was the synthesis of coordination compounds with biomedical properties, an objective that has been carried out using two synthetic strategies: firstly, the use of commercial drugs as ligands, with the purpose of improving and/or modifying their properties by means of coordination with a metal; and second, the use of organic compounds with a similar structure to other molecules found in the organism and having an important role in biological processes. In addition, the photoluminescent and magnetic properties of some of the compounds obtained have been studied in order to search for complementary physical properties and thus create multifunctional coordination compounds with diverse applications.

The most relevant results obtained in this Thesis work are detailed below:

1. Crystalline structures of most of the synthesized compounds have been obtained. And in those cases in which a powder material has been obtained, it has been possible to verify its isostructural by powder X-ray diffraction.
2. The family of coordination compounds based on the anti-inflammatory drug diclofenac, $[M(\text{dicl})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{EtOH}$, ($M^{\text{II}} = \text{Mn}^{\text{II}}$ **(1)**, Co^{II} **(2)** and Ni^{II} **(3)**), has shown, after testing its stability in solution, an interesting leishmanicidal capacity *in vitro*, improving the results shown by the most used drug nowadays against this disease, Glucantime. In addition, magnetism studies show a ferromagnetic coupling, although weak, between the metallic centers. These results make them suitable for further *in vitro* testing. These results have been published.
3. The second coordination compound based on the diuretic drug bumetanide that exists in the literature has been synthesized. The Zn^{II} compound,

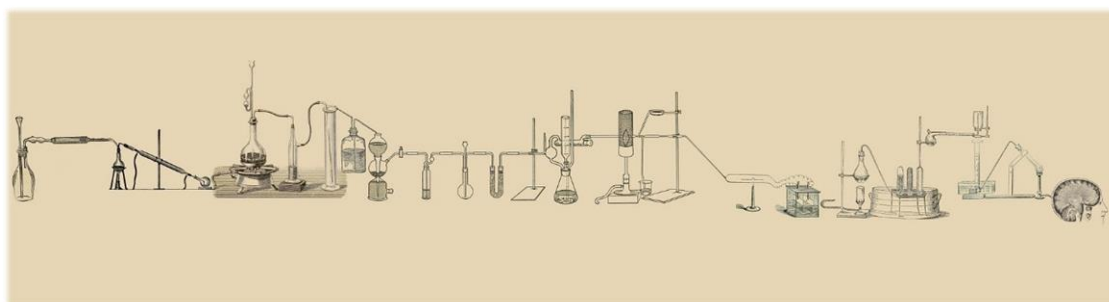
[Zn(bum)₂(H₂O)₂] \cdot 2H₂O (**4**), was thus obtained, since this metal can inhibit enzymes of parasites whose active sites are affine to soft Lewis acids. Thus, this compound shows good results against *Leishmania* parasites. And although the results do not improve on the reference drug, its low toxicity against macrophages means that it has a higher selectivity index than the reference drug. Moreover, thanks to the d¹⁰ electronic configuration of Zn^{II} and the aromaticity of the ligand, luminescence measurements and TD-DFT calculations show luminescence associated with electronic transitions of the ligand, with emission in the green.

4. The compound [Pd(Glz)₂] (**5**), based on the molecule gliclazide, a well-known anti-diabetic drug, has been synthesized. Although several coordination compounds based on this drug are reported in the literature, this is one of the first times that the crystalline compound has been obtained, being able to confirm its structure by single crystal X-ray diffraction.
5. Antidiabetic trials of compound **5** do not improve insulin glucose uptake results, behaving similarly to the control. This may be due to the fact that gliclazide is not a drug that acts by increasing glucose uptake by cells, but rather intervenes in the β -pancreatic cells by increasing insulin excretion. On the other hand, this compound is the one that has shown the most interesting activity against Alzheimer's disease. *In vivo* studies were performed with *C. elegans*. After showing almost no toxicity of this compound, paralysis studies were carried out by increasing β -amyloid peptides, finding that compound **5** decreases the number of paralyzed worms, the better the results the higher the concentration of compound. These good results may be due to the square-planar coordination sphere that Pd^{II} tends to form, which allows a greater interaction with the β -amyloid peptides, thus preventing their accumulation. In addition, its inhibitory activity against butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase enzymes was studied, obtaining positive results.

6. For the first time, coordination compounds were obtained based on the drug carbenoxolone, with formula $\{[M_2(\text{cbx})_2(\text{H}_2\text{O})_3]\cdot\text{EtOH}\cdot 3\text{H}_2\text{O}\}_n$, ($M^{\text{II}} = \text{Co}^{\text{II}}$ **(6)**, Mn^{II} **(7)**, Ni^{II} **(8)** and Zn^{II} **(9)**). Although this drug, originally as a treatment for ulcers, is not widely used at present, it has been shown to be related to Alzheimer's disease.
7. Thanks to the international stay, different coordination compounds based on the decavanadate cluster were synthesized, with formulas $[\text{Nd}(\text{H}_2\text{O})_9]_2[\text{V}_{10}\text{O}_{28}]\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ **(10)**, $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_8]_2[\text{V}_{10}\text{O}_{28}]\cdot 8\text{H}_2\text{O}$, ($\text{Ln}^{\text{III}} = \text{Gd}^{\text{III}}$ **(11)** and Tb^{III} **(12)**), $[\text{Dy}(\text{H}_2\text{O})_8]_2[\text{V}_{10}\text{O}_{28}]\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ **(13)**, $\{[\text{Nd}(\text{H}_2\text{O})_4(\mu\text{-H}_2\text{O})_2]_2(\mu\text{-V}_{10}\text{O}_{28})\cdot 4\text{H}_2\text{O}\}_n$ **(14)**, $[2\text{-ampymH}]_6[\text{V}_{10}\text{O}_{28}]\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ **(15)** and $(4\text{-apyH})_{30}[\text{H}_4\text{V}_{10}\text{O}_{28}][\text{H}_2\text{V}_{10}\text{O}_{28}]_7(4\text{-apy})_{14}\cdot 20\text{H}_2\text{O}$ **(16)**. Interestingly, two different compounds based on decavanadate and Nd^{3+} ion were obtained by simply modifying the volume and ratio conditions of the reagents. Moreover, compounds **15** and **16** present an interesting structure, since in it the 2-aminopyrimidine and 4-aminopyridine ligands, respectively, are stacked by π stacking interactions with a distance between centroids similar to that shown in the DNA structure.
8. Since only lanthanide ion-based coordination compounds with the 5-nitropicolinic ligand have been obtained, transition metal-based materials were synthesized in this work, giving rise to the $[\text{M}(5\text{-npic})_2]_n$ ($M^{\text{II}} = \text{Mn}^{\text{II}}$ **(17)** and Cd^{II} **(18)**), $[\text{M}(5\text{-npic})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ ($M^{\text{II}} = \text{Co}^{\text{II}}$ **(19)**, Ni^{II} **(20)** and Zn^{II} **(21)**) and $[\text{Cu}(5\text{-npic})_2]_n$ **(22)**. Given the multitude of biological properties of picolinic acid and its coordination compounds in the field of diabetes and Alzheimer's disease, their antidiabetic properties were measured. The percentage of glucose uptake, although in no case superior to insulin, presents interesting results for compounds **17**, **21** and **22**, of Mn^{II} , Zn^{II} and Cu^{II} , respectively. In addition, studies were carried out against Alzheimer's disease, and compound **22** shows inhibitory activity against the enzyme acetylcholinesterase.

9. New coordination compounds based on the ligand 4-hydroxypyrimide-5-carbonitrile were obtained, since only the Cu^I compound had been reported to date. The compounds, of formula [M(hypymca)₂(H₂O)₄]·2H₂O (M^{II} = Co^{II} **(23)** and Ni^{II} **(24)**), [Cu(hypymca)₂(H₂O)₂]·H₂O **(25)** and [Zn₄(hypymca)₈]_n **(26)**, show mononuclear, one-dimensional and three-dimensional structure, respectively.

ANEXO EXPERIMENTAL



1. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS DE COORDINACIÓN

Uno de los campos de investigación importantes dentro de la Química de la Coordinación es el estudio de las reacciones *in situ* metal/ligando para formar estructuras estables en estado sólido. En algunos casos, estas reacciones se llevan a cabo mediante métodos convencionales, en atmósfera abierta y condiciones suaves de temperatura. En otros, son necesarios otros métodos no convencionales como la síntesis solvotermal, en la cual la reacción se lleva a cabo en un recipiente cerrado a altas temperaturas y presión.²²⁶

Durante el desarrollo de esta Tesis Doctoral, se utilizaron principalmente tres métodos de síntesis.

²²⁶ X.-M. Chen, M.-L. Tong, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 162-170.

Síntesis en autoclave hidrotérmal. Estos pequeños reactores permiten aumentar la temperatura de la reacción a más de 100°C. Esto es especialmente útil cuando se usan ligandos orgánicos poco solubles en el disolvente deseado, ya que el aumento de temperatura y presión favorece su disolución y por consiguiente la posible obtención de un compuesto de coordinación cristalino.

Síntesis en vial. Esta técnica proporciona multitud de ventajas. En primer lugar, estos viales se pueden calentar en un horno a temperaturas sobre 100°C, ya que tienen un tapón de polipropileno en cuyo interior se ubica una membrana de politetrafluoroetileno que, al aumentar la temperatura, sella herméticamente el recipiente, permitiendo el aumento de la presión y favoreciendo con ello la disolución de los reactivos y la formación de cristales rápidamente. Por otro lado, al ser recipientes de vidrio transparente, se puede controlar fácilmente el avance de la reacción, observando lo que ocurre dentro del vial en todo momento. Además, estos viales tienen un coste muy bajo y, al ser tan pequeños, solo son necesarios unos pocos mililitros de disolvente, siendo una técnica respetuosa con el medio ambiente.

Síntesis en vaso de precipitado. Este método de síntesis se lleva a cabo en condiciones suaves de temperatura y en atmósfera abierta. La reacción se deja en un vaso de precipitado a temperatura ambiente, haciendo que el disolvente se vaya evaporando lentamente. La disminución de disolvente hace que aumente la concentración de los reactivos, favoreciendo la formación de cristales.



FIGURA 1. Para el desarrollo de esta Tesis Doctoral, la síntesis de los compuestos de coordinación se llevó a cabo mediante tres métodos: síntesis en autoclave hidrotermal, síntesis en vial a altas temperaturas y síntesis en vaso a temperatura ambiental.

2. MEDIDAS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS-X

Las medidas de difracción de Rayos-X en polvo se registraron en el equipo Bruker D8 Advance del Centro de Instrumentación Científica (CIC) de la Universidad de Granada.

Por otro lado, los compuestos de coordinación cristalinos se midieron en el equipo Bruker D8 Venture del CIC, con un detector de fotones y equipado con radiación monocromática MoK α ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). La mayoría de los compuestos se midieron a 273 K, aunque en algunos casos se midieron a 100 K. La reducción de los datos se hizo con el programa APEX2²²⁷ y se corrigió la absorción con el software SADABS.²²⁸ Para la resolución de las estructuras cristalinas se usaron indistintamente dos interfaces gráficas: 1) algunas estructuras se resolvieron mediante métodos directos usando el programa SIR97,²²⁹ y se refinaron por mínimos cuadrados de matriz completa en F² mediante el programa SHELXL,²³⁰ integrado en el paquete cristalográfico WINGX;²³¹ 2) otras estructuras se resolvieron y refinaron por el mismo método usando la interfaz gráfica Olex2.²³² En general, se asignaron parámetros térmicos anisotrópicos a todos los átomos excepto a los

²²⁷ Bruker Apex2, Bruker AXS Inc.: Madison, Wisconsin, USA, **2004**.

²²⁸ G. M. Sheldrick, *SADABS, Program for empirical absorption correction*, Institute for Inorganic Chemistry, University of Göttingen, Germany, **1996**.

²²⁹ A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, G. L. Casciarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. G. G. Moliterni, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Cryst.* **1999**, *32*, 115-119.

²³⁰ G. M. Sheldrick, *SHELX-2014, Program for crystal structure refinement*, University of Göttingen, Germany, **2014**.

²³¹ L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **1999**, *32*, 837-838.

²³² O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Pushmann, *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339-341.

hidrógenos, para los cuales se fijó un parámetro térmico isotrópico 1.2 o 1.5 veces al de los átomos a los que se encuentran unidos.

La obtención de un modelo tan ajustado a la realidad es consecuencia de la metodología de mínimos cuadrados. Mediante esta técnica se varían ligeramente las coordenadas atómicas y se aplican factores térmicos a cada átomo, de tal modo que el patrón de difracción calculado con dicho modelo sea prácticamente igual que el experimental, es decir, se busca minimizar las diferencias entre los factores de estructura observados (F_o) y calculados (F_c), haciendo que la función de mínimos cuadrados tienda a cero: $\sum w||F_o| - |F_c||^2 \rightarrow 0$, donde w representa un factor de "peso" asignado a cada observación, para separar así los efectos de las observaciones más precisas de las menos precisas y evitar errores sistemáticos en las observaciones experimentales que puedan sesgar el modelo, y F son los factores de estructura, es decir, las ondas resultantes de la dispersión de todos los átomos en cada una de las direcciones.

La comparación entre el modelo observado y el calculado se realiza mediante el denominado parámetro R, el cual define el factor de "desacuerdo" entre ambos patrones. Los parámetros R_1 y wR_2 de cada estructura corresponden a las siguientes expresiones:

$$R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|} \qquad wR_2 = \sqrt{\frac{\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum wF_o^2}}$$

Siendo $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (aP)^2 + bP]$, donde $P = (\max(F_o^2, 0) + 2F_c^2)/3$.

Un valor aceptado de R es aquel por debajo de 0.10, lo que implica que el modelo de difracción calculado difiere del observado menos del 10%.²³³

Otro parámetro importante en el refinamiento de estructuras es S, la bondad del ajuste (*goodness of fit*). Este parámetro muestra cómo de fiables son las desviaciones

²³³ <https://www.xtal.iqfr.csic.es/Cristalografia/>

estándar de los parámetros de posición y desplazamiento de los átomos, y viene dada por la expresión:

$$GoF = S = \sqrt{\frac{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{(N_{ref} - N_{param})}}$$

Donde N_{ref} es el número de reflexiones usadas en el refinamiento y N_{param} el número de parámetros refinados. Idealmente, el valor de S debe ser cercano a 1.²³⁴

Algunas de las estructuras cristalinas de esta Tesis Doctoral presentan moléculas de disolvente que no se pueden refinar debido a su disposición desordenada en los huecos de la estructura, por lo que se tuvo que llevar a cabo el procedimiento de *Squeeze* durante el refinamiento, implementado en el programa PLATON.¹¹⁵ En esta aproximación, la densidad electrónica total se divide en dos: una parte puede ser modelada y refinada con normalidad; la otra parte de la densidad electrónica corresponde a moléculas de disolvente desordenadas, cuya contribución a los factores de estructura calculados se obtiene mediante la transformada de Fourier. En la práctica, esto se traduce en que la densidad electrónica de los huecos de la estructura se sustrae, "eliminando" las moléculas de disolvente (aunque se deben incluir su contribución a los factores de estructura calculados).²³⁵

²³⁴ (a) D. Schwarzenbach, S. C. Abrahams, H. D. Flack, W. Gonschorek, T. Hahn, K. Huml, R. E. Marsh, E. Prince, B. E. Robertson, J. S. Rollett, A. J. C. Wilson, *Acta Crystallogr.* **1989**, *A45*, 63-75. (b) <https://www.iucr.org/resources/cif>

²³⁵ A. L. Spek, *Acta Crystallogr.* **2015**, *C71*, 9-18.

3. PARÁSITOS DE LEISHMANIA

3.1. Cepas seleccionadas

Para este trabajo se han seleccionado tres cepas de *Leishmania* spp. para llevar a cabo los estudios antiparasitarios:²³⁶

- *Leishmania infantum*: Cathoire y Laveran encontraron por primera vez este parásito en 1904 en un niño con anemia en Túnez. Este protozoo se considera el principal agente etiológico de leishmaniasis visceral en la zona del sur de Europa, norte de África y Asia occidental y central. Su nombre hace referencia a los sujetos que afecta, ya que los hospedadores son principalmente niños entre 1 y 4 años; aunque desde el aumento de infecciones por VIH y un mayor uso de inmunosupresivos en trasplantes y quimioterapia, cerca de la mitad de los nuevos casos en Europa se dan en adultos.
- *Leishmania braziliensis*: su nombre proviene de la principal zona donde se encuentra, los bosques de Sudamérica. Es el agente causante de la leishmaniasis cutánea y mucocutánea. Estos parásitos se han ido adaptando a la deforestación de la cuenca amazónica encontrando nuevos vectores y reservorios, aumentando así los casos de infección en las ciudades.
- *Leishmania donovani*: Leishman y Donovan descubrieron este protozoo en 1903 en tejido esplénico de pacientes en India con síntomas de leishmaniasis visceral.²³⁷ Esta cepa, endémica de la India, este de África, Nepal y Bangladesh, representa la especie más virulenta en cuanto a morbilidad se refiere.

²³⁶ WHO Expert Committee on the Control of the Leishmaniases & World Health Organization, *Control of the leishmaniases: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases*, Geneva, **2010**.

²³⁷ B. L. Herwaldt, *Lancet* **1999**, *354*, 1191-1199.

3.2. Cultivo de los parásitos de *Leishmania* spp.

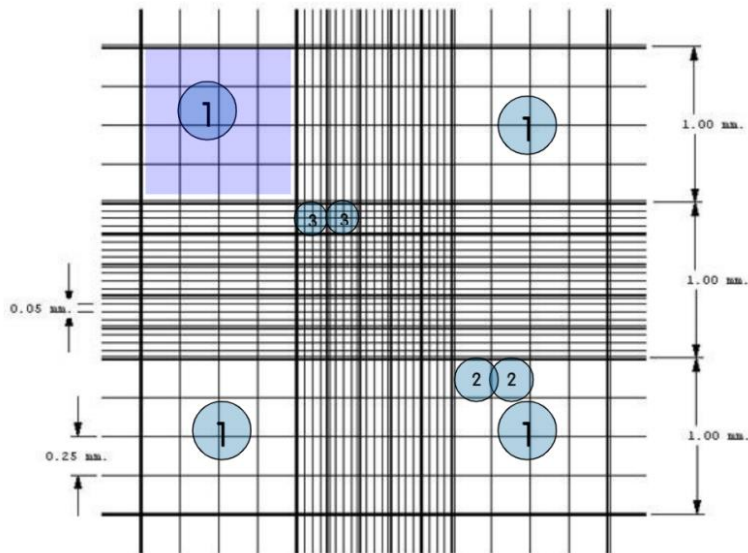
Las formas promastigote de las cepas de *L. infantum* (MCAN/ES/2001/UCM-10), *L. braziliensis* (MHOM/BR/1975/M2904) y *L. donovani* (MHOM/PE/84/LC26) se cultivaron *in vitro* en Medio Líquido Tripanosomal (MTL) [conteniendo *Hank's Balanced Salt Solution*, HBSS (Gibco), NaHCO₃, lactoalbúmina, extracto de levadura, hemoglobina bovina y antibióticos] con suero fetal bovino inactivado al 10%, y se mantuvieron en atmósfera de aire a 28°C, en frascos Roux (Corning, EE.UU.) con una superficie de 25 cm², de acuerdo a la metodología descrita por González y col.²³⁸

3.3. Determinación de la actividad antiproliferativa *in vitro*

Para obtener la suspensión de los parásitos y proceder al ensayo, en la fase exponencial de crecimiento de las formas flageladas, se centrifugó el medio líquido a 1500 rpm durante 10 minutos. Después, se contaron el número de parásitos en una cámara de Neubauer para, posteriormente, resuspender en medio de cultivo MTL y distribuir los parásitos en placas de 24 pocillos a una concentración de 5×10^4 parásitos por pocillo.

Para calcular la concentración de parásitos con la cámara de Neubauer, se usa el siguiente esquema:

²³⁸ P. González, C. Marín, I. Rodríguez-González, A. B. Hitos, M. J. Rosales, M. Reina, J. G. Díaz, A. González-Coloma, M. Sánchez-Moreno, *Int. J. Antimicrob. Agents* **2005**, *25*, 136-141.



Fijándonos, por ejemplo, en el cuadrado 1, que tiene un área de 1 mm² y volumen de 1×10⁻⁴ ml, el cálculo de la concentración se haría con la siguiente fórmula:

$$\text{Concentración de parásitos} = \frac{\text{total parásitos contados}}{\text{número de cuadrados}} \times \frac{1}{\text{volumen del cuadrado}}$$

Para el screening de la actividad antiproliferativa de los compuestos sintetizados frente a las tres cepas de *Leishmania* seleccionadas, tanto los compuestos como el fármaco de referencia Glucantime fueron ensayados a 1, 10, 25 y 50 μM, con tres réplicas a cada concentración y dejando algunos pocillos sin compuesto (solo medio y parásitos) como control. Las placas se incubaron a 28°C durante 72 h. Después de este periodo de tiempo, la actividad antiproliferativa de cada compuesto frente a las formas extracelulares de *L. infantum*, *L. braziliensis* y *L. donovani* se determinó mediante un recuento final de parásitos en la cámara de Neubauer.

Finalmente, el efecto antileishmanicida *in vitro* de cada compuesto se expresó en valores de IC₅₀, que indican las concentraciones de compuesto que se requieren para inhibir al 50% el crecimiento de los parásitos.

3.4. Cultivo celular y ensayos de citotoxicidad

Los macrófagos J774.2 (European Collection of Cell Culture – ECACC número 91051511), los cuales fueron originariamente obtenidos de un tumor en un rata hembra BALB/c en 1968, fueron cultivados en medio esencial mínimo (MEM) con 10% de suero fetal bovino inactivado y suplementado con 2 mM de glutamina. Las células fueron incubadas en atmósfera humidificada al 95% de aire y 5% de CO₂ a 37°C durante varios días.

Los ensayos de citotoxicidad para macrófagos se realizaron en placas de 96 pocillos. La inhibición del crecimiento de células de mamífero fue estudiada ensayando los compuestos y el fármaco de referencia Glucantime a 50, 100, 200 y 400 µM con cuatro réplicas cada uno. Primero, las células se cultivaron en placas de 96 pocillos de un volumen de 100 µL a 3.5·10⁴ células/pocillo y fueron incubadas a 37°C con un 5% de CO₂ durante 24 h para fijarlas. Los compuestos y el Glucantime se disolvieron en medio de cultivo celular y después se añadieron otros 100 µL (añadiendo solo medio a los pocillos control) a los correspondientes pocillos. Después de esto, las placas se incubaron a 37°C con 5% de CO₂ durante 48 h. Tras este periodo se añadieron a cada pocillo 20 µL de sal de sodio de Resazurin a 0.125 mg/mL y se incubaron otras 24 h. El periodo completo de incubación una vez se añadieron los productos fueron 72 h, coincidiendo con el periodo de screening para obtener resultados del índice de selectividad (SI) comparables. Finalmente, las placas se leyeron por absorbancia a 560 nm usando un lector de placas para determinar la toxicidad, expresada como IC₅₀.

4. CULTIVO CELULAR E INGESTA DE GLUCOSA

Para la diferenciación celular se cultivó la línea celular C2C12 de mioblastos de ratón en medio de cultivo alto en glucosa DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) suplementado con FBS al 10% y L-glutamina 2 mM en atmósfera humidificada al 5% de CO₂ y 37°C. Los cultivos se sembraron a densidad 2x10³ células/cm² en tissue plastic dishes (VWR Int., Radnor, PA, USA) y subcultivados antes de alcanzar el 70% de confluencia.

Para los experimentos, las células se sembraron a una densidad de 2x10³ células por cm² en placas de 96 pocillos (VWR Int., Radnor, PA, USA). Después de que las células alcanzaran la confluencia, la diferenciación fue inducida cambiando el medio a DMEM suplementado con 2% de suero de caballo (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA). Se permitió la diferenciación de las células por 5 días más. El día antes de los ensayos de ingesta de glucosa, las células C2C12 fueron privadas en suero DMEM libre de glucosa durante 24 horas.

5. ENSAYOS DE ALZHEIMER EN *C. elegans*

5.1. Cultivo de *C. elegans*

Las cepas de *Caenorhabditis elegans* salvaje N2 Bristol y transgénicas CL802 (smg-1(cc546) I; rol-6(su1006) II) y CL4176 (dvls27 [marker gene mio-3/Aβ minigene + rol-6(su1006)] X), fueron facilitadas por el *Caenorhabditis Genetics Center* (CGC) (Minneapolis, MI, EEUU) para estos ensayos. CL4176 contiene una mutación que le permite expresar péptidos β-amiloides en las células musculares, resultando en la parálisis del fenotipo inducible por temperatura al aumentar de 16 a 23°C.

La cepa N2 Bristol se mantuvo en una incubadora (VELP Scientifica FOC 120 E, Usmate, Italia) a 20°C, y las cepas transgénicas a 16°C, en placas con medio de cultivo para nemátodos (*nematode growth media*, NGM) con *Escherichia coli* OP50 como alimento, de acuerdo con el protocolo estándar.²³⁹ Todos los ensayos se llevaron a cabo a partir de huevos de gusanos sincronizados con solución blanqueadora (0.5 N NaOH en lejía al 20%).

5.2. Ensayo de letalidad

El ensayo de letalidad se llevó a cabo en la cepa N2 para determinar el índice de mortalidad en función de la concentración de los compuestos de coordinación ensayados. Para ello, los gusanos N2 Bristol sincronizados en estadio L4 se transfirieron a placas con NGM sin alimento. Posteriormente, se expusieron los nemátodos a concentraciones crecientes de los compuestos ensayados disueltos en NGM (0, 0.1, 1, 10 y 100 µg/ml) durante 24 horas a 20 ± 1°C. Tras ese periodo de tiempo se contaron los gusanos muertos y vivos usando un microscopio de disección Motic (Motic Inc., LTD., Hong Kong, China). Los gusanos se clasificaron como muertos cuando no se producía ninguna respuesta tras un estímulo mecánico generado con un hilo de platino.²⁴⁰ Se realizaron cuatro ensayos independientes para cada compuesto y a cada concentración, estudiando un total de 25 gusanos para cada ensayo. Los resultados obtenidos se expresan en porcentaje total de gusanos supervivientes en función de la concentración.

²³⁹ A. K. Corsi, B. Wightman, M. Chalfie, *Genetics* **2015**, *200*(2), 387-407.

²⁴⁰ Q. Wu, A. Nouara, Y. Li, M. Zhang, W. Wang, M. Tang, B. Ye, J. Ding, D. Wang, *Chemosphere* **2013**, *90*, 1123-1131.

5.2. Medidas de crecimiento

Las medidas de longitud del cuerpo se realizaron con el objetivo de evaluar el efecto de los compuestos en el desarrollo de los gusanos de la cepa N2. Los huevos de *C. elegans* sincronizados se colocaron en placas con NGM con concentraciones crecientes de los compuestos a ensayar (0, 25, 50 y 100 µg/ml) y *E. coli*, y se incubaron a 20°C. Cuatro días después de la sincronización, los gusanos adultos se lavaron y se hicieron pasar por un citómetro de flujo de partículas grandes Biosorter (Union Biometrica. Massachusetts, EEUU) para recoger los datos de tiempo de vuelo (time off light, TOF), lo cual es indicativo de la longitud del gusano. Se estudiaron cincuenta gusanos por ensayo y los experimentos se realizaron por triplicado.

5.3. Metabolismo: evaluación del bombeo faríngeo

El metabolismo de *C. elegans* se estudió a través de análisis del bombeo faríngeo midiendo las contracciones por minuto de la faringe en la cepa N2.²⁴¹ Para ello, gusanos sincronizados se incubaron a 20°C en placas con NGM con concentraciones crecientes de los compuestos a ensayar (0, 25, 50 y 100 µg/ml). Tras 24 horas de exposición, las placas se lavaron con solución tamponada de fosfato (PBS 1X) para recoger los nemátodos. Posteriormente, se sembraron los gusanos en nuevas placas con NGM y *E. coli* y se contaron las contracciones del bulbo terminal faríngeo por minuto con un microscopio Motic (Motic Inc., LTD. Hong Kong, China). Para cada concentración de compuesto se estudiaron diez gusanos.

²⁴¹ E. F. Fang, T. B. Waltz, H. Kassahun, Q. Lu, J. S. Kerr, M. Morevati, E. M. Fivenson, B. N. Wollman, K. Marosi, M. A. Wilson, W. B. Iser, D. M. Eckley, Y. Zhang, E. Lehrmann, I. G. Goldberg, M. Scheibye-Knudsen, M. P. Mattson, H. Nilsen, V. A. Bohr, K. G. Becker, *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 46208.

5.4. Análisis de la parálisis a nivel muscular

En este ensayo se investigó el ritmo de parálisis en la cepa transgénica CL4176 y el efecto de los compuestos ensayados en este fenómeno. Para ello, los gusanos de la cepa CL4176 en etapa L3 se sembraron en placas con NGM con alimento y concentraciones crecientes de los compuestos (0, 25, 50 y 100 $\mu\text{g/ml}$). Después de 48 horas de incubación a 16°C se transfirieron los gusanos a un incubador a 23°C. Tras 20 horas, se contaron los nemátodos paralizados cada dos horas durante 14 horas. Un gusano se asume que está paralizado cuando no existe respuesta ante un estímulo mecánico generado por un hilo de platino. Se estudiaron 25 gusanos para cada concentración. Los resultados se expresaron en porcentaje de gusanos no paralizados en función del tiempo.

6. ENSAYOS ENZIMÁTICOS CONTRA ALZHEIMER

Para los ensayos de inhibición enzimática, se usaron acetilcolinesterasa de *Electrophorus electricus* (tipo V-S, Sigma Aldrich) y butirilcolinesterasa de suero equino (Sigma Aldrich), llevando a cabo pequeñas modificaciones del protocolo de Ellman.²⁴²

Las disoluciones de los inhibidores se prepararon en DMSO o H₂O, estando el DMSO contenido al 1.25% en la disolución final de ensayo. Las actividades enzimáticas se midieron en un instrumento UV-Vis usando cubetas PS conteniendo 0.1 mM de tampón fosfato (pH 8.0), 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzoic acid (DTNB, 0.88 mM, solución tampón), acetylthiocholine o S-butrylthiocholine iodine como sustratos modelo, disueltos en solución enzimática acuosa, y agua por encima de 1.2 ml. Las disoluciones de las enzimas se prepararon de forma que se mantuvieran la velocidad de reacción entre 0.12-0.15

²⁴² G. L. Ellman, K. D. Courtney, V. Andres, R. M. Featherstone, *Biochem. Pharmacol.* **1961**, *7*, 88-95.

Abs/min cuando $[S] = 4 \cdot K_M$. La formación del cromóforo se monitoreó durante 125 segundos a 405 nm y 25°C.

El cálculo de los valores de IC_{50} se realizó representando %I vs. $\log[I]$ (a cinco concentraciones diferentes), y ajustando a una ecuación de segundo orden. La concentración del sustrato se mantuvo a 112 μM , en duplicado.

Debido a la baja solubilidad de los compuestos a ensayar, aquellas soluciones de stock a 2 mM (DMSO) fueron ensayadas a 25 μM de la concentración del inhibidor. Para el resto de los compuestos se usó una concentración de 100 μM .