

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL PERÚ**

**FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA**



**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS DE  
COORDINACIÓN DE COBRE CON LIGANDOS DERIVADOS  
DEL RESVERATROL DE IMPORTANCIA EN LA DETECCIÓN  
TEMPRANA DEL MAL DE ALZHEIMER**

**Tesis para obtener el título profesional de Licenciada en Química**

**AUTORA:**

Deborah Gonzales Villacorta

**ASESOR:**

Paloma Friedda Salas Fernández

Lima, diciembre, 2021

## I. RESUMEN

En la actualidad, los agentes empleados en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer mediante imágenes moleculares por PET se basan en radioisótopos como el carbono-11 y el flúor-18. Debido a su corto tiempo de vida media su empleo está restringido a establecimientos de salud que cuenten con ciclotrones para preparar el radioisótopo deseado.

El objetivo de este trabajo fue sintetizar y caracterizar compuestos que, de ser aplicados, puedan superar algunas de las limitaciones de los agentes de diagnóstico comerciales. Para ello, se propuso la síntesis de dos nuevos compuestos de coordinación de cobre (II) con ligandos orgánicos tetradentados derivados del resveratrol. Los ligandos fueron sintetizados para este propósito desde una modificación orgánica del resveratrol, molécula que contiene un grupo estilbeno, afín a las placas amiloides. Se prepararon estos dos compuestos en tres pasos sintéticos y se caracterizaron por técnicas espectroscópicas y analíticas como el FTIR, espectroscopía UV-VIS y espectrometría HR-MS; mientras que los ligandos orgánicos fueron caracterizados adicionalmente por espectroscopía  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  y RMN 2-D COSY y HSQC. Los resultados del proceso de caracterización confirmaron la identidad de los compuestos propuestos.

El empleo del cobre-64 como emisor de positrones aumentaría considerablemente la durabilidad del fármaco debido al mayor tiempo de vida media que posee en comparación con los radioisótopos actuales de carbono-11 y flúor-18, lo que permitiría su producción y distribución a más lugares. Además, al formar el complejo de coordinación, se puede prescindir de la modificación covalente que requieren los agentes actuales.

*A mi nona*



## II. AGRADECIMIENTOS

A mi mami y a Frankie, porque sin su gran esfuerzo y apoyo, este trabajo no hubiera sido posible. A ustedes y a Barbara, muchas gracias por todo su cariño, por los buenos momentos, y por todos los consejos y enseñanzas que me han brindado.

A Carlos Andrés, por siempre tener las palabras adecuadas, cariño incondicional y sobre todo buenas vibras para poder continuar y seguir adelante.

A la Dra. Paloma Salas, mi asesora de tesis, por toda su dedicación y sugerencias a lo largo de la preparación y revisión de esta tesis. Así como también su constante apoyo en charlas, concursos y demás actividades relacionadas a este proyecto de investigación. Después de esta gran experiencia y todas las pruebas superadas en el camino, me llevo una gran amiga para siempre.

A la Dirección General de Investigación de la PUCP, por el financiamiento otorgado al proyecto CAP 2019 No. 745, así como por el incentivo al desarrollo de tesis de licenciatura-PADET en su edición 2019.

A la Sección Química por abrir sus puertas y permitirme el acceso a sus instalaciones y equipos que permitieron el desarrollo exitoso de esta investigación. Así como también a mis queridos profesores, quienes resolvieron diversas dudas que pudieron surgir durante la elaboración de este trabajo, así como también agradezco al personal de mantenimiento y técnico de la Sección: Milka, Nico, Pancho, Gilmer y Humberto. A la Dra. Helena Maruenda, por su apoyo en el uso de los equipos de ESI-MS y RMN, así como a la Dra. Betty Galarreta por su apoyo en el empleo de los equipos de FTIR y UV-VIS.

Al Dr. Eric Price por recibir cordialmente y permitir el análisis de muestras en las instalaciones de su laboratorio en la Universidad de Saskatchewan en Canadá. De igual forma, al MSc. Cory Zapaniuk, por su apoyo en la ejecución de los análisis en conjunto con el Dr. Price.

A mis compañeros de laboratorio, Diego Córdova, Augusto Huiza, Diego Uehara y Miguel Ángel Carlos por su amistad, por todos los buenos momentos y por su apoyo a lo largo de la preparación de esta tesis.

### III. ÍNDICE DE CONTENIDOS

I. RESUMEN.....	ii
II. AGRADECIMIENTOS.....	iv
III. ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	v
IV. ÍNDICE DE FIGURAS.....	viii
V. LISTA DE ABREVIATURAS.....	ix
1. Marco teórico.....	1
1.1. Enfermedad de Alzheimer.....	1
1.3. Composición y estructura de placas amiloides.....	2
1.4. Métodos actuales de diagnóstico.....	3
1.4.1. Estudio de biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo.....	3
1.4.2. Imágenes moleculares por PET.....	4
1.5. Cobre como radioagente de diagnóstico.....	7
2. Diseño del ligando y del compuesto de coordinación de cobre.....	10
3. Justificación.....	13
4. Objetivos.....	15
4.1. Objetivo general.....	15
4.2. Objetivos específicos.....	15
5. Parte experimental.....	16
5.1. Equipos y reactivos.....	16
5.1.1. Equipos.....	16
5.1.2. Reactivos.....	17
5.1.3. Solventes.....	17
5.2. Metodología.....	18
5.2.1. Síntesis de I1.....	18
5.2.2. Síntesis de L1.....	19
5.2.3. Síntesis de L2.....	20
5.2.4. Síntesis de CuL1.....	21
5.2.6. Síntesis de CuL2.....	22
6. Discusión de resultados.....	23
6.1. Síntesis y caracterización de I1.....	23
6.1.1. Síntesis.....	23
6.1.2. Caracterización.....	25
6.1.2.1. Espectroscopía infrarroja.....	25
6.1.2.2. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear.....	27

6.1.2.3. Espectrometría de masas acoplado a ionización por electropray (ESI-MS) .....	30
6.2. Síntesis y caracterización de L1 .....	32
6.2.1. Síntesis .....	32
6.2.2. Caracterización .....	33
6.2.2.1. Espectroscopía infrarroja .....	33
6.2.2.2. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear .....	37
6.2.2.3. Espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) .....	42
6.3. Síntesis y caracterización de L2 .....	44
6.3.1. Síntesis .....	44
6.3.2. Caracterización .....	45
6.3.2.1. Espectroscopía infrarroja FTIR .....	45
6.3.2.2. Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear .....	49
6.3.2.3. Espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) .....	53
6.4. Síntesis y caracterización de CuL1 .....	54
6.4.1. Síntesis .....	54
6.4.2. Caracterización .....	56
6.4.2.1. Espectroscopía infrarroja .....	56
6.4.2.2. Espectroscopía UV-Visible .....	60
6.4.2.3. Espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) .....	61
6.5. Síntesis y caracterización de CuL2 .....	62
6.5.1. Síntesis .....	62
6.5.2. Caracterización .....	63
6.5.2.1. Espectroscopía infrarroja .....	63
6.5.2.2. Espectroscopía UV-Visible .....	67
6.5.2.3. Espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) .....	68
7. Conclusiones .....	69
8. Referencias bibliográficas .....	70
9. Anexos .....	74
Anexo I: Ampliación de superposición de espectros de IR de resveratrol e I1 .....	74
Anexo II: Espectro de RMN COSY( <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H) de I1 entre las regiones de 6.1-7.9 ppm .....	75
Anexo III. Espectro de ESI-MS en modo positivo de I1 .....	76
Anexo IV: Espectro de RMN COSY( <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H) de L1 (en DMSO-d <sub>6</sub> ) .....	77
Anexo V: Superposición de espectros de FTIR de L1 y L2 .....	78
Anexo VI: Espectro de RMN COSY( <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H) de L2 (en DMSO-d <sub>6</sub> ) .....	79
Anexo VII: Espectro de RMN HSQC( <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C) de L2 (en DMSO-d <sub>6</sub> ) .....	79

Anexo VIII: Imágenes del proceso experimental de síntesis.....	80
Síntesis de I1 .....	80
Síntesis de Ligandos L1 y L2 .....	80
Síntesis de compuestos de coordinación CuL1 y CuL2 .....	81



#### IV. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Formación de las placas $\beta$ -amiloide según la hipótesis de la cascada amiloide .....	2
Figura 2. Obtención de imágenes moleculares mediante PET .....	5
Figura 3. Radiofármacos empleados en la detección de placas $\beta$ amiloides derivados del benzotiazol y estilbena marcados con carbono-11 y con flúor-18. ....	5
Figura 4. Ligandos macrocíclicos empleados en imágenes moleculares con Cu-64	7
Figura 5. Estructura del resveratrol.....	9
Figura 6. Estructura de los compuestos de coordinación de cobre nombrados como (a) CuL1 y (b) CuL2 .....	10
Figura 7. Esquema general de reacciones.....	13
Figura 8. Mecanismo de la reacción propuesta de formilación para la síntesis de I1. ....	24
Figura 9. Espectro de FTIR de I1 .....	26
Figura 10. Superposición de espectros de FTIR de I1 con resveratrol .....	26
Figura 11. Numeración de átomos de (a) hidrógeno y (b) carbono para la asignación de señales en los espectros de RMN.....	27
Figura 12. Espectro de RMN-1H de I1 con asignación de señales .....	28
Figura 13. Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN de I1 (125 MHz, DMSO- $d_6$ ).....	29
Figura 14. Espectro de RMN-HSQC de I1 ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) de I1 .....	30
Figura 15. Espectro de ESI-MS en modo negativo de I1.....	31
Figura 16. Fragmentación del ion de 256 m/Z para I1.....	31
Figura 17. Estructura numerada de L1.....	32
Figura 18. Espectro FTIR de L1.....	35
Figura 19. Superposición de espectros de IR de I1 y L1 .....	36
Figura 20. Espectro de RMN 1H de L1 (500 MHz, DMSO- $d_6$ ).....	39
Figura 21. Comparación de espectro de 1H-RMN de I1 con L1 .....	40
Figura 22. Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN de L1 (500 MHz, DMSO- $d_6$ ).....	41
Figura 23. Espectro de RMN HSQC $^{13}\text{C}$ -1H (DMSO- $d_6$ ) .....	42
Figura 24. Espectro de masas de alta resolución (HRMS) de L1 .....	43
Figura 25. Estructura numerada de L2.....	44
Figura 26. Espectro FTIR de L2.....	47
Figura 27. Superposición de espectros de FTIR de I1 con L2.....	48
Figura 28. 1H-RMN (DMSO- $d_6$ ) de L2.....	51
Figura 29. Espectro de $^{13}\text{C}$ - RMN (DMSO- $d_6$ ) de L2.....	52
Figura 30. Espectro de masas de alta resolución (HRMS) de L2 .....	53
Figura 31. Estructura de CuL1 .....	54
Figura 32. Espectro FTIR de CuL1 .....	58
Figura 33. Superposición de espectros de FTIR de CuL1 y L1 .....	59
Figura 34. Superposición de espectros UV-VIS de L1 y CuL1 .....	60
Figura 35. Espectro de masas de alta resolución (HRMS) de CuL1 .....	61
Figura 36. Estructura de CuL2.....	63
Figura 37. Espectro FTIR de CuL2 .....	65
Figura 38. Superposición de espectros de FTIR de L2 con CuL2 .....	66
Figura 39. Superposición de espectros de UV-Visible de L2 y CuL2.....	67
Figura 40. Espectro de masas de alta resolución (HRMS) de CuL2 .....	68

## V. LISTA DE ABREVIATURAS

$^{11}\text{C}$ -PIB	Compuesto B de Pittsburgh
AD	Enfermedad de Alzheimer
APP	Proteína precursora amiloide
A $\beta$	Proteína amiloide beta
BBB	Barrera hematoencefálica
ESI-MS	Espectrometría de masas acoplada a ionización por electrospray
FDA	Administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos
FTIR	Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
MIR	Infrarrojo medio
NIR	Infrarrojo cercano
PET	Tomografía por emisión de positrones
R <sub>f</sub>	Factor de retención
RMN	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear
ROS	Especies reactivas de oxígeno
$t_{1/2}$	Tiempo de vida media
TLC	Cromatografía de capa fina
UV-Vis	Espectroscopía de absorción ultravioleta-visible

## **1. Marco teórico**

### **1.1. Enfermedad de Alzheimer**

El mal de Alzheimer o AD, por sus siglas en inglés, es una enfermedad neurodegenerativa que afecta, en la mayoría de casos, a pacientes de edad avanzada. Es la principal causante de cuadros de demencia en el mundo y se le atribuye alrededor del 60% de casos de esta afección; asimismo, se estima que la cantidad de pacientes con demencia se triplicará para el año 2050.<sup>1,2</sup> Debido a ello, la enfermedad de Alzheimer es la más estudiada entre las que generan esta decadencia en las habilidades cognitivas.<sup>3</sup> La demencia puede llegar a ser abrumadora para los pacientes que la padecen, así como para sus familiares y el personal médico a su cuidado. Además, requiere de presupuestos económicos elevados destinados sobre todo al cuidado del paciente para poder brindarle una mejor calidad de vida, una situación que sin duda no se encuentra al alcance de todos los pacientes.<sup>4</sup>

El desarrollo de AD comienza mucho antes de que los primeros síntomas se puedan detectar, lo que se conoce como el estado preclínico. En esta etapa, las habilidades cognitivas de los pacientes se encuentran en niveles normales o pueden exhibir una leve pérdida de la memoria que no llega a considerarse como demencia.<sup>5</sup>

Sin embargo, los síntomas que se presentan en los pacientes que desarrollan AD son similares a los observados en otras enfermedades neurodegenerativas, esto conlleva a diagnósticos erróneos con lo cual se dificulta el proceso de desarrollo de terapias adecuadas para el tratamiento de la enfermedad.

### **1.2. Características patológicas de la enfermedad**

A partir de resultados provenientes de análisis histopatológicos de muestras de tejido cerebral obtenidas *post-mortem* de pacientes afectados con la enfermedad se pudieron detectar dos características principales: la primera corresponde a placas extracelulares ubicadas entre las neuronas que están formadas por un agregado peptídico insoluble conocido como  $\beta$ -amiloide, por lo que al conjunto de agregados se les denota como placas amiloides; la segunda característica consiste en ovillos neurofibrilares que se ubican en el citoplasma neuronal y se forman debido a una fosforilación descontrolada de agregados de proteína tau.<sup>6,7</sup> Se desconoce con

exactitud el rol que desempeñan estos dos elementos en la enfermedad pero es interesante que ambos han sido encontrados en los estudios *post-mortem* pertenecientes a personas que fueron diagnosticadas con AD.<sup>8,9</sup>

### 1.3. Composición y estructura de placas amiloides

Las placas amiloides están compuestas por la agregación de péptidos que suelen contener alrededor de 39 a 43 aminoácidos, estos péptidos provienen de procesos de degradación de la proteína precursora amiloide o APP, la cual es una proteína transmembrana ubicada en las células neuronales.<sup>10</sup> Esta proteína puede ser cortada en más de un punto por enzimas que se conocen como secretasas (ver Figura 1). Cuando es seccionada por la  $\alpha$ -secretasa, los fragmentos que se generan forman agregados solubles y son excretados por el cuerpo. Sin embargo, cuando la proteína es cortada por la  $\beta$ -secretasa y la  $\gamma$ -secretasa se liberan fragmentos que, por su elevado grado de adhesividad, generan agregados insolubles que pueden compilarse para formar las placas amiloides (Figura 1).<sup>10</sup>

Estos agregados presentan una estructura tipo lámina  $\beta$  en la cual los aminoácidos se encuentran organizados según fuerzas intermoleculares como puentes de hidrógeno, apilamiento  $\pi$ - $\pi$  entre las regiones aromáticas del péptido e interacciones electrostáticas entre algunos residuos. La conformación que posee esta estructura presenta bolsillos hidrofóbicos en los que pueden insertarse compuestos orgánicos con sistemas aromáticos planos vía interacciones de tipo  $\pi$ - $\pi$ .<sup>8,11</sup>

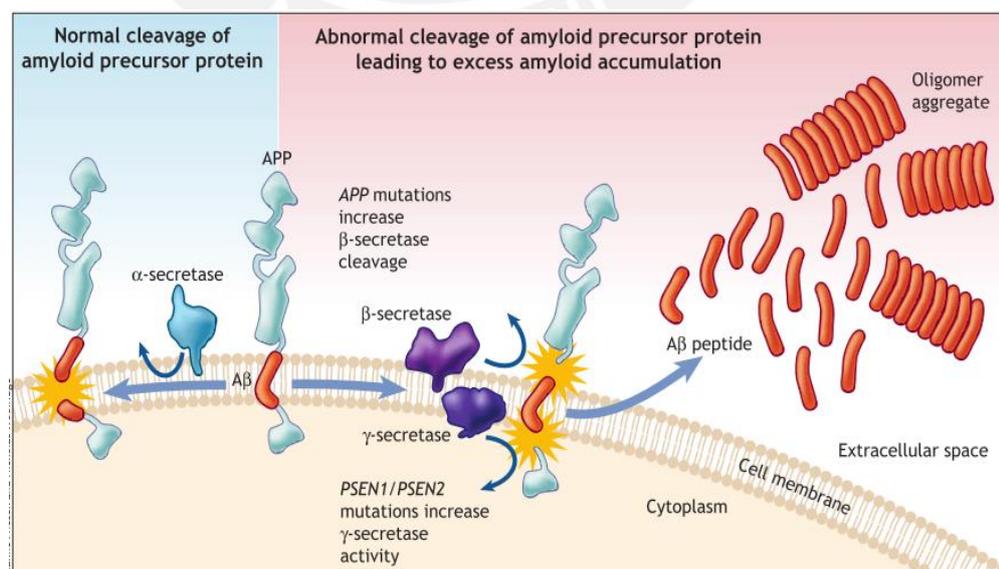


Figura 1. Formación de las placas  $\beta$ -amiloide según la hipótesis de la cascada amiloide <sup>10</sup>

Existen varias hipótesis que tratan de explicar el origen de la enfermedad de Alzheimer. La más estudiada, y que posee una mayor aceptación por parte de los investigadores debido a las evidencias que la apoyan, es la hipótesis de la cascada amiloide.<sup>12</sup> Esta propone que un desbalance entre la depuración y la producción del péptido amiloide  $\beta$  genera una gradual acumulación de este, lo que conlleva a la formación de placas en el espacio extracelular.<sup>13</sup> Estas causan una respuesta inflamatoria local en el cerebro que con el paso del tiempo desemboca en la interrupción de los procesos de sinapsis neuronal y finalmente la muerte de estas células.<sup>14</sup>

#### **1.4. Métodos actuales de diagnóstico**

##### **1.4.1. Estudio de biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo**

Actualmente el diagnóstico de AD se basa en pruebas que determinan si hay una pérdida progresiva de la memoria o que estudian la actividad cognitiva del sujeto que se sospecha está desarrollando la enfermedad, y en el estudio de biomarcadores presentes en muestras de líquido cefalorraquídeo de los pacientes. Un biomarcador o marcador biológico se puede definir como una alteración celular, bioquímica o molecular que puede ser medida en medios biológicos como tejidos, fluidos o muestras de células humanas.<sup>4</sup> En el caso de la enfermedad de Alzheimer, se monitorea la presencia de péptido amiloide  $\beta$  y la proteína tau.<sup>11</sup>

Un aumento en la cantidad de proteína tau indica la presencia de lesiones cerebrales y daño neuronal, y se cree que este incremento se relaciona con su acumulación en las neuronas. Esto perjudica la actividad neuronal y genera una liberación al espacio extracelular de componentes internos, entre ellos la proteína tau almacenada, por lo que los niveles de este biomarcador en las muestras son elevados.<sup>15</sup> Sin embargo, se debe mencionar que estudios realizados previamente de ambos biomarcadores mostraron que las pruebas basadas en el monitoreo del péptido amiloide  $\beta$  poseen un poder de discriminación mayor entre personas con AD de personas sanas que cuando se monitorea la proteína tau total (T-tau) o la proteína tau fosforilada (P-tau).<sup>16</sup>

La ventaja que presenta este análisis es que permite detectar alteraciones que son típicas del cuadro de AD antes de que los primeros síntomas sean perceptibles, y el fluido cefalorraquídeo puede obtenerse a partir de una punción lumbar.<sup>16</sup> Sin embargo, el estudio de biomarcadores es un análisis indirecto de las especies a analizar debido a que se miden las concentraciones de péptido amiloide  $\beta$  y proteína

tau en un fluido que, si bien es cierto circula por el encéfalo y la médula espinal, en el momento de su obtención se recauda de la última.

Por ello, aunque es una herramienta útil pues da alcances sobre algún trastorno que se esté produciendo y se relacione con el desarrollo de AD, no muestra un panorama completo de la situación del cerebro. La única forma concluyente de confirmar que se padece de AD es mediante la identificación de placas amiloides o de ovillos neurofibrilares en el tejido cerebral a través de una biopsia cerebral, que es un procedimiento con un riesgo muy elevado; o por medio de una autopsia, es decir un análisis en estado *post-mortem*.<sup>8</sup>

#### 1.4.2. Imágenes moleculares por PET

En la búsqueda de nuevos métodos para la detección del mal de Alzheimer en etapas tempranas de la enfermedad se han reportado trabajos que se basan en el empleo de radiofármacos acompañado de un seguimiento de su distribución por técnicas de imagen molecular como la tomografía por emisión de positrones (PET). Esta técnica permite monitorear y cuantificar de manera no invasiva procesos biológicos mediante la interacción entre un compuesto que actúa como sensor y la molécula de interés que se encuentra dentro del organismo en estudio. Para el estudio de pacientes con demencia se monitorea a las moléculas que están relacionadas con la enfermedad como son las placas amiloides o los ovillos neurofibrilares.<sup>6,17</sup>

La producción del radioisótopo se consigue, en la mayoría de casos, a partir de un acelerador de partículas que también se conoce como ciclotrón.<sup>18</sup> En este se genera un haz de protones o deuterones de alta energía que se dirige hacia el núcleo del átomo estable que se desea marcar, con lo que se obtiene el radioisótopo de ese átomo que emite positrones de corta duración.

Al emitirse, estos positrones chocan con los electrones de su entorno en un proceso llamado anihilación, en el que se libera energía como fotones de alta energía, es decir rayos gamma (ver Figura 2). El equipo donde se obtiene la tomografía posee una serie de detectores que convierten los fotones emitidos en luz cuya señal es posteriormente amplificada por fotomultiplicadores. Por último, los datos que se registran son analizados mediante algoritmos que finalmente nos proporcionan mapas de la distribución de la radioactividad en el tejido cerebral en función del tiempo.<sup>17</sup>

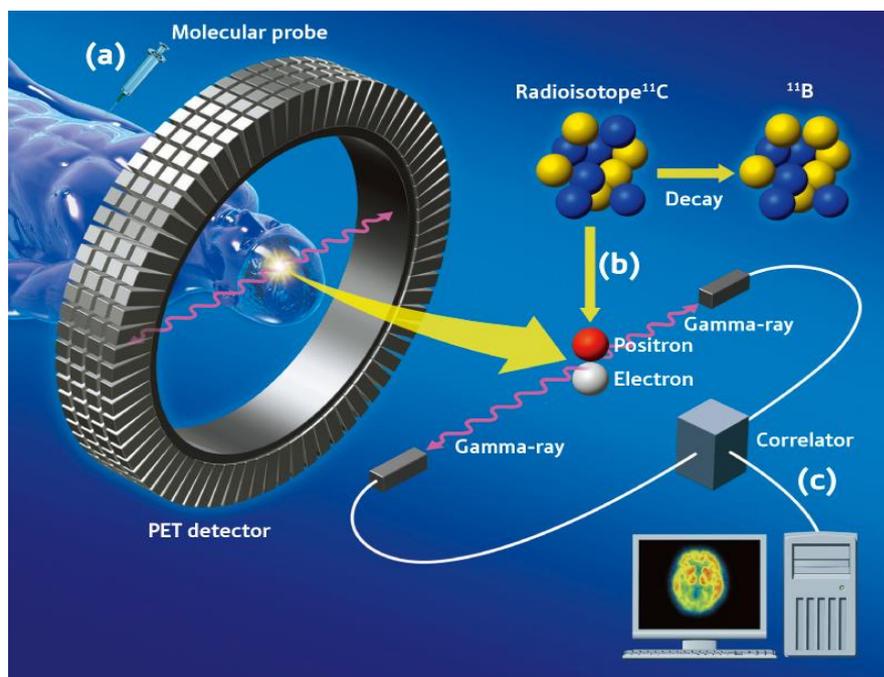


Figura 2. Obtención de imágenes moleculares mediante PET <sup>14</sup>

Para poder aplicar esta técnica al estudio y monitoreo de moléculas asociadas a la enfermedad de Alzheimer se hace uso de las interacciones aromáticas que pueden establecer las regiones hidrofóbicas del péptido con moléculas que se conoce poseen una alta afinidad por las estructuras de tipo láminas  $\beta$ , como son los derivados del estilbena y del benzotiazol.<sup>11</sup> Para poder ser detectables mediante esta técnica se usan compuestos que han sido marcados radioactivamente con carbono-11, como es el caso de los radiofármacos  $^{11}\text{C}$ -PIB (también conocido como compuesto B de Pittsburgh) y  $^{11}\text{C}$ -SB13, los cuales son derivados del benzotiazol y estilbena, respectivamente (ver Figura 3).

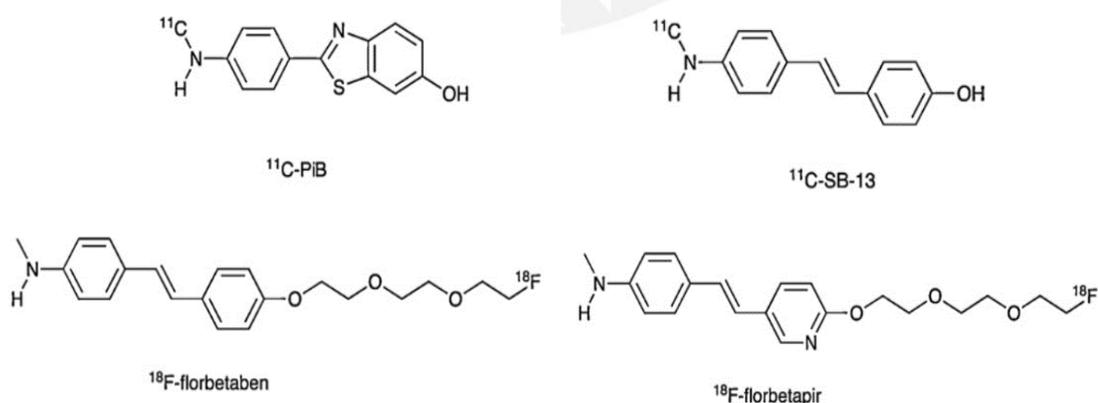


Figura 3. Radiofármacos empleados en la detección de placas  $\beta$  amiloides derivados del benzotiazol y estilbena marcados con carbono-11 y con flúor-18. <sup>18</sup>

De igual manera, se reportan otros fármacos que hacen uso del flúor-18 para marcar a sus moléculas orgánicas como es el caso del florbetaben y florbetapir, cuyas estructuras derivan de un estilbeno y una estirilpiridina, respectivamente. Ambos presentan una cadena larga de éteres y cuenta con el átomo de flúor hacia el extremo de esta (ver Figura 3). Estos fármacos poseen la aprobación de la Administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y han sido empleados en numerosos pacientes para confirmar la presencia o ausencia de las placas amiloides.<sup>2,8</sup>

El cambio de radioisótopo se debió al mayor tiempo de vida media que presenta el flúor-18 ( $t_{1/2} = 109.7$  minutos) en comparación al que se reporta para el carbono-11 ( $t_{1/2} = 20.4$  minutos).<sup>8,19</sup> Debido a ello, y a que, como se ha mencionado, también cuentan con la aprobación de la FDA, los radiofármacos de flúor-18 son los que se emplean actualmente en los exámenes para determinar la presencia de placas amiloides en pacientes mediante la técnica de imagen molecular PET.<sup>2,20</sup>

Sin embargo, a pesar de que con el uso de flúor-18 la durabilidad del radiofármaco se incrementa, el empleo de estos compuestos solo puede realizarse en zonas muy cercanas de donde este fue preparado debido a que su tiempo de vida media continúa siendo muy corto, lo que representa un obstáculo en el proceso de manipulación y transporte del mismo. Además, la inserción del radioisótopo en la molécula se realiza mediante una modificación covalente, lo cual constituye un proceso de síntesis en varias etapas que requiere un equipo especializado para el trabajo con materiales radioactivos.

Debido a las desventajas que presentan los radiofármacos previamente mencionados, se propone que el uso de un radioisótopo con un tiempo de vida media mayor podría representar una alternativa a esas dificultades. Además, la idea de que la unión entre el isótopo radioactivo y el resto de la molécula orgánica sea mediante la formación de un compuesto de coordinación, en el que el radioisótopo es un metal y el compuesto orgánico con afinidad a las láminas  $\beta$  actúe como ligando que compleja a ese metal, plantea una posibilidad de superar el inconveniente que representa la modificación covalente que se requiere al emplear carbono-11 o flúor-18.<sup>11</sup>

## 1.5. Cobre como radioagente de diagnóstico

El cobre-64 es un radioisótopo con un tiempo de vida media mucho mayor al de los anteriores siendo este de 12.7 horas, además de ser un conocido agente empleado para la técnica de imágenes moleculares por PET en la detección de otros males como tumores.<sup>21</sup> Este metal posee una química de coordinación ampliamente conocida y se sabe que los estados de oxidación con lo que se encuentra en las reacciones en medio acuoso son tres. Los complejos con Cu (I) carecen de estabilidad por lo que no se suelen emplear en la preparación de fármacos, mientras que los de Cu (III) son difíciles de obtener y solo son estables cuando van acompañados de un ligando que sea un buen dador  $\pi$ .<sup>22</sup>

Por otro lado, Cu (II) es un ion del tipo  $d^9$  que se encuentra en la zona limítrofe entre ácido de Lewis duro y blando, por ello puede acompañarse de ligandos con átomos duros y blandos como nitrógeno, oxígeno o azufre. Así, sus complejos se ven favorecidos con ligandos como iminas, aminas y ligandos polidentados.

En la actualidad, existen compuestos de cobre empleados en análisis de imágenes moleculares para la detección de tumores, los cuales contienen ligandos derivados de los macrociclos tetraazo, que poseen varios átomos que son dadores fuertes por los que pueden ligar al metal y aprovechar el efecto quelato y de macrociclo para favorecer la estabilidad de los compuestos de coordinación. Entre los agentes reportados más conocidos se encuentra el  $^{64}\text{Cu}$ -DOTA y  $^{64}\text{Cu}$ -TETA, ambos ligandos se pueden ver en la Figura 4a.<sup>21</sup>

El ligando TETA es el que mejor estabiliza al centro metálico por lo que es el quelante que más se emplea para coordinar al cobre y el que más se ha estudiado. Otros estudios presentan el uso de ligandos tipo hexaazomacrobiclicos que se asemejan a los ligandos sepulcrato, los cuales encierran en una especie de caja al metal central.<sup>22</sup> Algunos ejemplos de estos complejos son el  $^{64}\text{Cu}$ -Sar y  $^{64}\text{Cu}$ -DiAmSar cuyos ligandos se pueden apreciar en la Figura 4b.

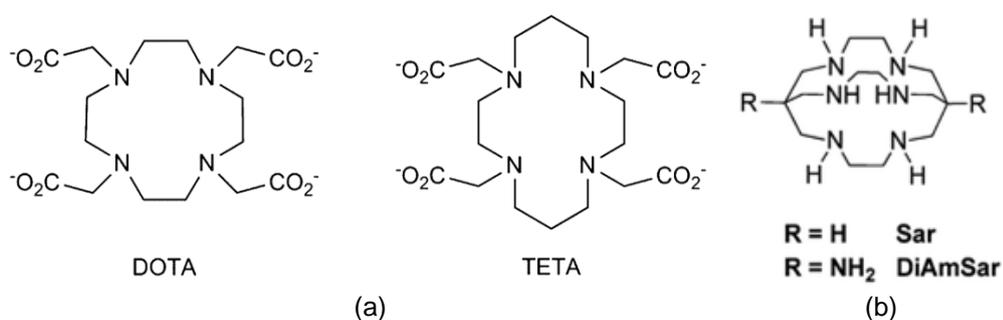


Figura 4. Ligandos macrocíclicos empleados en imágenes moleculares con Cu-64: (a) Ligandos macrociclos tetraazo, (b) Ligandos tipo sepulcrato.<sup>18</sup>

También se han realizado estudios de diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer con compuestos de cobre empleados, pero que aún se encuentran en fase exploratoria.

### **1.6. Resveratrol como precursor de ligandos orgánicos**

La molécula del resveratrol (Figura 5), que puede obtenerse del consumo de uvas y vino tinto, ha sido parte de múltiples trabajos donde se reportan las propiedades de antioxidante natural que este posee. Su actividad como antioxidante se basa en la protección de moléculas, como proteínas y lípidos en el organismo, de las especies reactivas de oxígeno (ROS) que se generan naturalmente debido a reducciones incompletas del oxígeno como parte del metabolismo del mismo. El resveratrol puede donar los protones de sus grupos OH a las ROS con lo que detiene la reactividad de estas especies y protege así a las demás moléculas del entorno.<sup>23,24</sup>

Por otro lado, la molécula de resveratrol presenta en su estructura al grupo estilbeno, el cual se conoce es afín a las láminas  $\beta$  que conforman la estructura de las placas amiloides. Esto se debe a que el resveratrol posee un sistema conjugado aromático lo cual le permite enlazarse a las unidades estructurales hidrofóbicas de las placas amiloides.<sup>25</sup>

Este esqueleto conjugado de dos anillos bencénicos unidos por un doble enlace en orientación *E* presenta además tres grupos OH, uno en uno de los anillos y los restantes en el anillo bencénico del otro extremo como se puede ver en la Figura 5. Este segundo anillo está fuertemente activado debido a la presencia de los dos grupos OH y puede realizar ataques nucleofílicos para luego adicionar grupos carbonilo en el anillo activado, reactividad que se aprovecha en este trabajo para la formación de ligandos orgánicos para el ion Cu (II), como se discutirá más adelante.

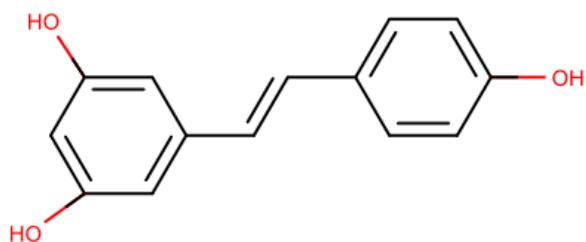


Figura 5. Estructura del resveratrol

De esta manera, en esta investigación se describe la síntesis y caracterización de dos nuevos compuestos de coordinación con un centro de cobre (II), cada uno de estos con un ligando derivado del resveratrol, de forma que puedan ser considerados como posibles agentes de uso en la detección temprana de las placas amiloides.

El mayor tiempo de vida media que presenta el radioisótopo de cobre-64, por el que se puede intercambiar el centro metálico estable no radioactivo al final del proceso de síntesis del complejo, permitiría transportar el fármaco a establecimientos de salud en los que no se cuente con equipos especiales para generar el radionúclido.<sup>11</sup> De esta manera se desarrolla una alternativa a los agentes empleados actualmente en las imágenes moleculares para la detección de la enfermedad de Alzheimer con la posibilidad de superar algunas de las dificultades y limitaciones que estos poseen.

## 2. Diseño del ligando y del compuesto de coordinación de cobre

Según lo expuesto en la sección anterior, este trabajo de investigación propone una posible alternativa a los métodos actuales de diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, los cuales poseen tiempos de durabilidad muy cortos lo cual imposibilita su transporte hacia zonas alejadas del lugar de preparación. Así, se plantea la síntesis de dos nuevos compuestos de coordinación con un centro metálico de cobre y cada uno con un ligando orgánico nuevo, con lo que se obtiene el complejo CuL1 (Figura 6a), y el complejo CuL2 (Figura 6b), y la respectiva caracterización de cada uno de los compuestos obtenidos.

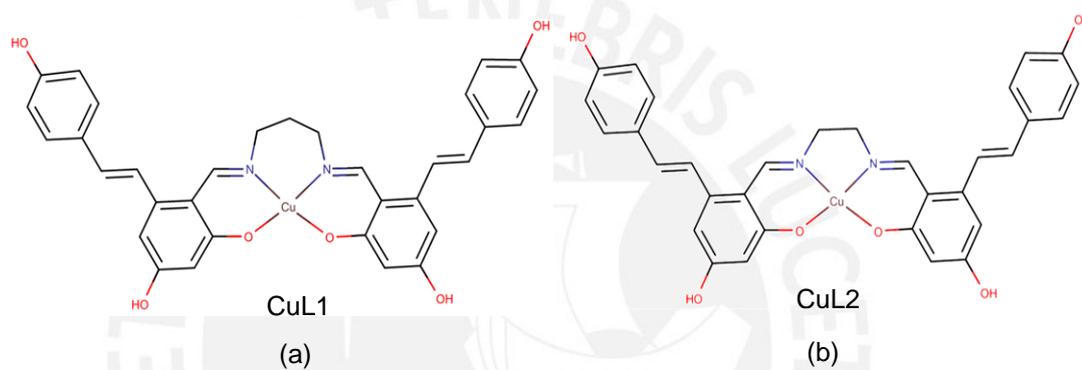


Figura 6. Estructura de los compuestos de coordinación de cobre nombrados como (a) CuL1 y (b) CuL2

El diseño propuesto para los nuevos ligandos orgánicos se basa en la interacción que debe tener la molécula sintetizada con las placas amiloides que se desarrollan en el cerebro de los pacientes que sufren el mal de Alzheimer. En nuestro caso, se opta por diseñar nuevas moléculas orgánicas que actúen como ligandos en cuya estructura poseen el grupo estilbeno que presenta una alta conjugación a lo largo de todo su esqueleto aromático plano, además de que exhibe una elevada afinidad por las unidades estructurales que conforman las placas amiloides, ya que se adhieren preferentemente a estas y no a otros agregados peptídicos con estructura de láminas  $\beta$  como los ovillos neurofibrilares o los cuerpos de Lewis. De esta manera, los compuestos con estilbenos en su estructura podrían incluso diferenciar entre casos de AD y otras enfermedades neurodegenerativas.<sup>11,25</sup>

Ambos ligandos poseen cuatro puntos por donde pueden coordinar al metal central, dos oxígenos y dos nitrógenos. El hecho de que los ligandos sean polidentados favorece la formación de estos compuestos de coordinación debido al efecto quelato, lo cual evita que el cobre se libere del ligando después de que se haya formado el

complejo, además de que le proporciona estabilidad termodinámica y cinética al mismo. Asimismo, la carga positiva del catión metálico se compensa con la carga negativa del ligando, esto permite obtener un compuesto de coordinación neutro, lo cual es un requisito que deben poseer las moléculas que se desea atraviesen la barrera hematoencefálica (BBB) y con ello transportar el radiofármaco hacia la locación de las placas amiloides en el cerebro de los pacientes enfermos.

Otra característica importante es que los compuestos no sean demasiado voluminosos y que no posean una masa molecular que exceda los 600 Da, además de que presenten un balance adecuado entre lipofilia para que puedan atravesar la BBB, e hidrofilia para que puedan desplazarse por el torrente sanguíneo desde la zona de inyección hasta el cerebro.<sup>11,25</sup>

Existen diversos trabajos que se basan en la síntesis y caracterización de compuestos de coordinación de cobre con ligandos orgánicos con potencial de agentes de diagnóstico del mal de Alzheimer. Un claro ejemplo de ello son los trabajos de Lim o de Donnelly-Hickey, los cuales poseen una cantidad amplia de complejos preparados de cobre, en particular donde emplean ligandos orgánicos con grupos que poseen una conocida afinidad con las placas amiloides, una de las estructuras más empleadas es el estilbeno con diferentes sustituyentes y coordinados a un centro de cobre.<sup>11,25,26</sup>

En la mayoría de estos trabajos se parte de estilbenos derivatizados, los cuales son modificados mediante formulación y reacciones de bases de Schiff para formar los ligandos deseados, o también parten de anillos bencénicos con diversos sustituyentes, los cuales son unidos mediante reacciones de acoplamiento como la conocida reacción de Heck o de Suzuki con el empleo de un catalizador de paladio, para finalmente obtener los grupos estilbeno que en un siguiente paso de síntesis se emplean para formar los ligandos.<sup>8,9</sup>

El proceso de síntesis seguido durante el desarrollo de este trabajo se muestra en el esquema de reacciones de la Figura 7. En este se aprecian las etapas seguidas desde el reactivo inicial resveratrol hacia la síntesis de un primer intermediario de reacción (I1), el cual se basa en un procedimiento de formilación de un anillo aromático de un estilbeno mediante una reacción de Vilsmeier-Haack con modificaciones, como el agente clorante empleado, el cual en nuestro caso es cloruro de oxalilo, en vez de cloruro de fosforilo como se reporta.<sup>27</sup> A partir de este compuesto se sintetizaron dos ligandos simétricos: el primero denominado (L1), para el cual se empleó 1,3-diaminopropano; y un segundo ligando (L2) para el cual se empleó

etilendiamina. Finalmente, se sintetizaron los compuestos de coordinación de cobre a partir del primer ligando (CuL1), y del segundo ligando (CuL2) con acetato de cobre monohidratado. De igual forma que para los ligandos, se reportan trabajos con la síntesis de compuestos de coordinación de cobre donde se parte de los ligandos la sal de cobre previamente mencionada, por lo cual en este trabajo también se empleó el acetato de cobre.<sup>1,8,11</sup> Una ruta alterna de síntesis también reportada corresponde a la síntesis template o “one pot”, en la cual no se parte del ligando sino de un precursor formilado para la formación de complejos de coordinación de cobre. La ventaja de este procedimiento es que se prescinde del proceso de colección del ligando, ya que en el medio de reacción se colocan todos los reactivos necesarios para que se pueda llegar desde el precursor, y en presencia de la amina y la sal de cobre, se pueda llegar hasta el complejo de coordinación.<sup>28,29</sup> Los detalles de los pasos sintéticos y la caracterización de cada uno de los intermediarios hasta los productos finales son discutidos en el capítulo 6 de esta tesis. Es importante recalcar que tanto los ligandos L1 y L2, así como los complejos de coordinación CuL1 y CuL2, son nuevos y no han sido previamente reportados en la literatura.

A partir de los resultados y conclusiones de este trabajo, estos compuestos pueden ser considerados para investigaciones posteriores con el empleo del radioisótopo de cobre-64 como centro metálico de los compuestos de coordinación, y el respectivo análisis mediante imágenes moleculares de tomografía de emisión de positrones de los compuestos marcados.

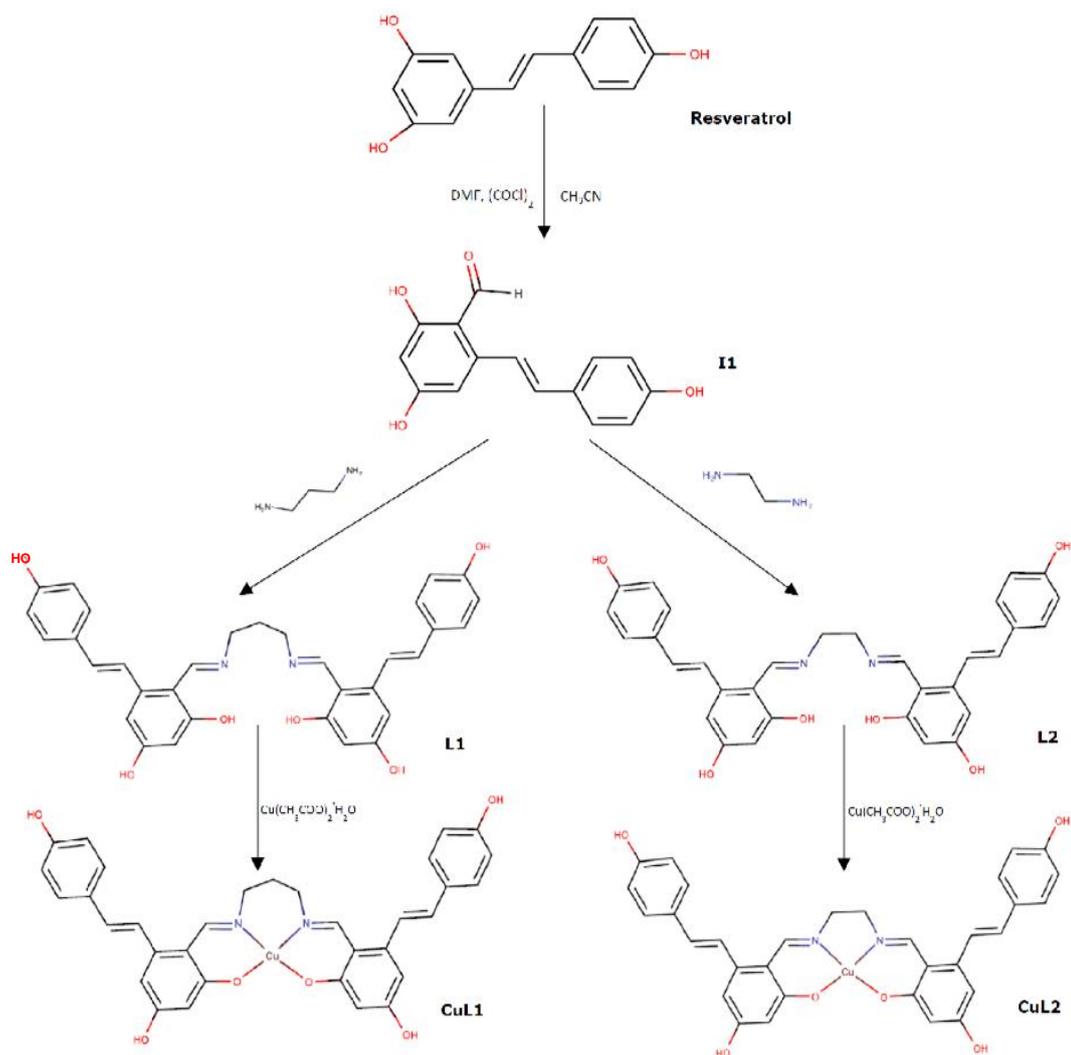


Figura 7. Esquema general de reacciones

### 3. Justificación

Los agentes empleados actualmente en la técnica de imagen molecular por PET para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer poseen una corta durabilidad debido a que hacen uso de radioisótopos como carbono-11 o flúor-18 cuya vida media se encuentra alrededor de 20 y 110 minutos, respectivamente. Esto representa una limitación ya que se restringe su empleo a establecimientos en los que se dispone de un acelerador de partículas para generar el radioisótopo, equipo con el cual la mayoría de centros de salud no cuenta. Además, la inserción de los átomos marcados radioactivamente en el compuesto orgánico requiere de varios pasos sintéticos ya que el radioisótopo debe estar unido covalentemente al resto de la

molécula, lo cual necesita de equipos necesarios para el manejo y purificación de materiales radioactivos.

Con la siguiente propuesta se busca ampliar el conocimiento que se posee de radiofármacos que empleen un centro metálico de cobre en un compuesto de coordinación. También, se desea expandir la variedad de posibles agentes empleados en el diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer al presentar una alternativa a los inconvenientes que muestran los radiofármacos actuales. De esta manera se propone la síntesis de dos nuevos compuestos de coordinación con un centro metálico de cobre y cada uno con un ligando derivado del resveratrol. Se escogió esta molécula orgánica debido a que contiene al grupo estilbeno en su estructura, el cual se conoce es afín a la estructura de las placas amiloides presentes en la enfermedad de Alzheimer. Esta afinidad se debe a las interacciones hidrofóbicas que se dan entre el ligando y las láminas  $\beta$  que conforman las placas amiloides.

El centro metálico seleccionado fue cobre debido que este metal posee un isótopo radioactivo emisor de positrones con un tiempo de vida prolongado, el cobre-64, que posee una vida media de 12,7 horas. Este tiempo de vida es lo suficientemente prolongado como para que estos compuestos puedan ser trasladados hacia lugares donde no se puedan sintetizar estos radiofármacos. El cobre además es un elemento traza esencial del cuerpo, por lo que posee una baja toxicidad, además de presentar una química de coordinación ampliamente conocida.

Así, se plantea la unión del cobre a la molécula orgánica mediante la formación de un compuesto de coordinación en donde el ligando tetradentado, le confiere estabilidad al complejo mediante el efecto quelato. Además, la síntesis del compuesto de coordinación es más sencilla y requiere de menos pasos que los necesarios en una inserción covalente del radioisótopo en una molécula orgánica. Esto no solo facilitaría una mayor accesibilidad del radiofármaco, sino que permitiría reducir su costo al simplificar su proceso de síntesis y purificación.



#### **4. Objetivos**

##### **4.1. Objetivo general**

Sintetizar y caracterizar de dos nuevos compuestos de coordinación de cobre (II), con ligandos orgánicos derivados del resveratrol, que se puedan evaluar como agentes de diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer

##### **4.2. Objetivos específicos**

- Sintetizar y caracterizar dos nuevas moléculas orgánicas derivadas del resveratrol que puedan actuar como ligandos tetradentados.
- Sintetizar los compuestos de coordinación de cobre (II) con un alto rendimiento y elevada pureza a partir de los ligandos obtenidos previamente.
- Caracterizar los ligandos y los compuestos de coordinación de cobre para determinar su composición y pureza mediante técnicas espectroscópicas como RMN, FTIR y absorción UV-Visible, y analíticas como ESI-MS.



## **5. Parte experimental**

### **5.1. Equipos y reactivos**

#### **5.1.1. Equipos**

Los espectros de resonancia magnética nuclear fueron medidos en el espectrómetro Bruker Ascend de 500 MHz del Centro de Espectroscopía por Resonancia Magnética Nuclear "CERMN" ubicado en la Sección Química. Los espectros fueron visualizados y trabajados con el software TopSpin 3.5 pl7 de Bruker.

Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos con el espectrofotómetro Perkin Elmer Frontier MIR/NIR en un intervalo de 400 a 3500  $\text{cm}^{-1}$  mediante su análisis por transmitancia con pastilla de KBr para el intermerdiario I1, y por reflectancia total

atenuada (ATR) para los demás compuestos. Estos espectros fueron trabajados con el software Perkin Elmer Spectrum versión 10.4.

Los espectros de masas se obtuvieron mediante un espectrómetro de masas con ionización de electrospray "ESI-MS" Bruker Esquire 6000. Los espectros fueron visualizados con el software Mass Hunter y trabajados en Origin Pro 2016.

Este último equipo, al igual que el espectrofotómetro infrarrojo, se encuentran en el Laboratorio de Análisis Instrumental ubicado en la Sección Química

Los espectros de HRMS fueron medidos en las instalaciones del Departamento de Química de la Universidad de Saskatchewan en Canadá. Para ello se empleó el espectrómetro JEOL AccuTOF GCv 4G con el empleo de un ionizador por desorción de campo (FDI).

#### 5.1.2. Reactivos

De J&W Pharmed:

- Resveratrol al 96%

De Merck:

- 1,3-diaminopropano grado p.a.
- Etilendiamina grado p.a.

De Sigma-Aldrich:

- Dimetilformamida grado p.a.
- Cloruro de oxalilo grado p.a.
- Cloruro de sodio al 99%
- Sulfato de sodio anhidro grado p.a.
- Cloruro de calcio anhidro grado p.a.
- Sílica gel 60 (0.040-0.063 mm) para columna cromatográfica
- Acetato de cobre monohidratado grado p.a.
- Hidróxido de litio grado p.a.

#### 5.1.3. Solventes

De J.T. Baker:

- Hexano al 99,9 %
- Alcohol etílico anhidro al 99.6%
- Acetato de etilo al 99,9 %
- Dimetilsulfóxido al 99.9% secado con tamices moleculares (3Å)

De Merck:

- Acetonitrilo grado p.a. previamente destilado y secado con cloruro de calcio

## 5.2. Metodología

### 5.2.1. Síntesis de I1

En un matraz Schlenk previamente purgado con N<sub>2</sub> se colocan 0.8 g de resveratrol (3.5 mmol) con 75 mL de acetonitrilo previamente destilado y 2.4 mL de DMF seco (32.3 mmol), esto se deja en agitación durante 15 minutos hasta la disolución completa del compuesto. Se coloca el matraz en un baño de hielo y se adiciona 0.8 mL de cloruro de oxalilo (9.3 mmol) gota a gota en un espacio de 15 minutos. Luego, se deja reaccionar a temperatura ambiente bajo atmósfera de N<sub>2</sub> y al cabo de 5 horas se adicionan 60 mL de agua destilada fría a la mezcla de reacción, tras lo cual se mantiene en agitación a 50°C toda la noche. Se extrae el producto con 3 porciones de acetato de etilo (3 x 20 mL), después se lava la fase orgánica con agua destilada (2 x 20 mL) y con una solución saturada de NaCl (1 x 20 mL), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra la solución y se rotaevapora todo el solvente con lo que se obtiene un sólido amarillo mostaza. Finalmente el producto se purifica mediante cromatografía en columna con sílica gel y un sistema de hexano:acetato de etilo 7:3 lo que permite obtener un sólido amarillo brillante. También fue posible obtener el compuesto puro mediante recristalización con metanol:agua. Rendimiento: 75%.

**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** 6.21 ppm (1H, H<sub>2</sub>, 2.2 Hz); 6.62 ppm (1H, H<sub>3</sub>, 2.2 Hz); 6.79 ppm (2H, H<sub>7</sub> y H<sub>8</sub>, 8.7 Hz); 7.04 ppm (1H, H<sub>5</sub>, 16.1 Hz); 7.50 ppm (2H, H<sub>6</sub> y H<sub>9</sub>, 8.6 Hz); 7.71 ppm (1H, H<sub>4</sub>, 16.1 Hz); 9.68 ppm (1H, H<sub>11</sub>); 9.86 ppm (1H, H<sub>12</sub>); 10.27 ppm (1H, H<sub>1</sub>); 12.11 ppm (1H, H<sub>10</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** 101.59 ppm (1C, C<sub>4</sub>); 106.144 ppm (1C, C<sub>6</sub>); 111.980 ppm (1C, C<sub>2</sub>); 116.005 ppm (2C, C<sub>12</sub> y C<sub>14</sub>); 120.854 ppm (1C, C<sub>8</sub>); 128.225 ppm (1C, C<sub>10</sub>); 129.127 ppm (1C, C<sub>11</sub> y C<sub>15</sub>); 134.044 ppm (1C, C<sub>9</sub>);

144.843 ppm (1C, C7); 158.368 ppm (1C, C5); 165.457 ppm (1C, C13); 165.648 ppm (1C, C3); 193.422 (1C, C1)

**ESI-MS:** 257.172 (C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>, [M+H]<sup>+</sup>); 254.996 (C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>, [M-H]<sup>-</sup>).

**IR (KBr):** 3289 cm<sup>-1</sup> (ν<sub>OH</sub>); 3025 cm<sup>-1</sup> (ν<sub>C-H</sub> alqueno aromático); 2816 y 2706 cm<sup>-1</sup> (ν<sub>C-H</sub> aldehído); 1633 cm<sup>-1</sup> (ν<sub>C=O</sub> aldehído); 1582 cm<sup>-1</sup> (ν<sub>C=C</sub> aromático); 1245 cm<sup>-1</sup> (ν<sub>C-O</sub> fenol).

### 5.2.2. Síntesis de L1

En un balón se colocan 0.15 gramos de I1 (0.59 mmol) y se disuelven con 22 mL de etanol absoluto durante cinco minutos en agitación. Luego se adicionan 30 µL de 1,3-diaminopropano (0.026 gramos; 0.36 mmol) y se deja reaccionar en agitación bajo reflujo. Al cabo de una hora se aprecia la aparición de un sólido fino anaranjado, se monitorea el avance de reacción mediante cromatografía de capa fina (TLC). La reacción se detiene luego de 7 horas y se deja enfriar el contenido a temperatura ambiente, se adicionan 15 mL de agua destilada fría y se coloca la mezcla en un baño de hielo. El producto que precipita de la solución es filtrado al vacío y lavado con 10 mL de agua helada y 5 mL de etanol helado. El licor madre se deja en la refrigeradora toda la noche y al día siguiente se filtra el resto del sólido obtenido, que también se lava con iguales cantidades de agua y etanol. Finalmente, el producto de color marrón anaranjado se deja secar al vacío durante dos días. El producto no requirió de mayor purificación. Rendimiento: 72 %.

**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** 1.992 ppm (2H, H<sub>1</sub>); 3.673 ppm (4H, H<sub>2</sub>); 6.085 ppm (2H, H<sub>4</sub>, 2.5 Hz); 6.458 ppm (2H, H<sub>5</sub>, 2.5 Hz); 6.764 ppm (4H, H<sub>9</sub>, 8.5 Hz); 6.910 ppm (2H, H<sub>7</sub>, 15.7 Hz); 7.395 ppm (2H, H<sub>6</sub>, 15.7 Hz); 7.476 ppm (4H, H<sub>8</sub>, 8.5 Hz); 8.895 ppm (2H, H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** 32.096 ppm (1C, C1); 54.091 ppm (2C, C2); 102.751 ppm (2C, C6); 104.201 ppm (2C, C8); 108.642 ppm (2C, C15); 115.915 ppm (4C, C14); 121.334 ppm (2C, C10); 128.431 ppm (2C, C7); 128.952 ppm (4C, C13); 132.641 ppm (2C, C11); 141.779 ppm (2C, C5); 158.093 ppm (2C, C12); 162.268 ppm (2C, C9); 163.121 ppm (2C, C3); 168.010 ppm (2C, C4).

**IR (ATR):** 3605  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{OH}}$ ); 3024  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-H}}$  estiramiento de alqueno aromático); 1629  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=N}}$  estiramiento); 1606  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=C}}$  estiramiento); 1242  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-O}}$  estiramiento fenol); 1174.72  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-N}}$  estiramiento).

**HRMS:** 549.2040 [M-H]<sup>-</sup>

### 5.2.3. Síntesis de L2

En un balón se colocan 0.2 gramos de I1 (0.78 mmol) y se disuelven con 15 mL de etanol absoluto durante diez minutos en agitación. Luego se adicionan 30  $\mu\text{L}$  de etilendiamina (0.03 gramos; 0.45 mmol) y se deja reaccionar en agitación bajo reflujo. Con el paso de las horas la tonalidad anaranjada de la mezcla se intensifica. La reacción se detiene al cabo de 5 horas y se concentra hasta la mitad del volumen inicial mediante rotaevaporación. Luego se adiciona agua helada hasta observar turbidez en la mezcla y se deja reposar en la refrigeradora toda la noche. El producto que precipita de la solución es filtrado al vacío y lavado con agua helada y etanol helado. El licor madre se deja en la refrigeradora toda la noche y al día siguiente se filtra el resto del sólido obtenido, que también se lava con iguales cantidades de agua y etanol. Finalmente, el producto de color anaranjado guinda se deja secar al vacío. El producto no requirió de mayor purificación. Rendimiento: 78 %.

**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** 3.876 ppm (4H, H<sub>1</sub>); 6.073 ppm (2H, H<sub>3</sub>, 2.5 Hz); 6.453 ppm (2H, H<sub>4</sub>, 2.5 Hz); 6.777 ppm (4H, H<sub>8</sub>, 8.5 Hz); 6.925 ppm (2H, H<sub>6</sub>, 15.7 Hz); 7.375 ppm (2H, H<sub>5</sub>, 15.7 Hz); 7.478 ppm (4H, H<sub>7</sub>, 8.5 Hz); 8.859 ppm (2H, H<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** 56.998 ppm (2C, C1); 102.699 ppm (2C, C5); 104.370 ppm (2C, C7); 108.638 ppm (2C, C14); 115.916 ppm (4C, C13); 121.352 ppm (2C, C9); 128.422 ppm (2C, C6); 128.939 ppm (4C, C12); 132.714 ppm (2C, C10); 141.871 ppm (2C, C4); 158.091 ppm (2C, C11); 162.246 ppm (2C, C8); 164.133 ppm (2C, C2); 167.695 ppm (2C, C3).

**IR (ATR):** 3020  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-H}}$  alqueno aromático); 1627  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=N}}$ ); 1605  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=C}}$ ); 1240  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-O}}$  fenol); 1170  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-N}}$ ).

**HRMS:** 535.1887 [M-H]<sup>-</sup>

#### 5.2.4. Síntesis de CuL1

Se colocan 100 mg de L1 (0.181 mmol) en un balón de 125 mL y se añaden 40 mL de etanol. Se comienza a calentar y se adiciona una solución de LiOH (8.7 mg; 0.36 mmol) en la mínima cantidad de metanol caliente para favorecer la disolución del ligando, ensayos previos demostraron que la ausencia de la base dificulta la disolución completa del ligando en el medio de reacción. Aparte, se prepara una solución con 37 mg de acetato de cobre monohidratado (0.181 mmol) disuelto en la mínima cantidad de metanol caliente, que luego se adiciona a la mezcla anterior en el balón. Tras la adición de esta solución al balón de reacción, el color de la mezcla pasa instantáneamente de naranja claro a verde oscuro, además de aparecer precipitado. Se deja reaccionar bajo reflujo durante cuatro horas. Después, se rotaevapora la mitad del contenido del balón, se adicionan 10 mL de agua destilada y se deja el balón en la refrigeradora toda la noche. Al día siguiente se filtra el contenido del balón y se obtiene un sólido de color verde pardo. El producto no requirió de mayor purificación. Rendimiento: 72%

**IR (ATR):** 3502  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{OH}}$ ); 3017  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-H}}$  alqueno aromático); 1587  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=N}}$ ); 1558, 1512, 1446  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=C}}$  aromático); 1236  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-O}}$  fenólico); 1169, 962, 838  $\text{cm}^{-1}$  ( $\delta_{\text{C=C}}$  aromático).

**HRMS:** 610.1183 [M-H]<sup>-</sup>, 612.1168 [<sup>65</sup>CuL1], 616.1251 [<sup>69</sup>CuL1]

#### 5.2.5. Síntesis template de CuL1

Se colocan 100 mg de I1 (0.39 mmol) en un balón de 125 mL y se disuelven en 30 mL de etanol. Luego de la disolución se adicionan 16  $\mu\text{L}$  de 1,3-diaminopropano (0.014 gramos; 0.19 mmol), y se somete a calentamiento medio (alrededor de 50°C) durante 15 minutos. Luego se prepara una solución de LiOH (10 mg, 0.41 mmol) en la mínima cantidad de metanol caliente, y lentamente se adiciona al balón de reacción. Después se prepara una solución de acetato de cobre monohidratado (40 mg, 0.2 mmol) en la mínima cantidad de metanol caliente. Tras la adición de esta solución al balón de reacción, el color de la mezcla pasa instantáneamente de naranja claro a marrón verdoso, además de aparecer precipitado. Se deja reaccionar durante cinco horas bajo reflujo. Después, se rotaevapora la mitad del contenido del balón, se adicionan 10 mL de agua destilada y se deja el balón en la refrigeradora toda la noche. Al día siguiente se filtra el contenido del balón y se obtiene un sólido de color verde marrón.

Rendimiento: 70%

#### 5.2.6. Síntesis de CuL2

Se colocan 100 mg de I1 (0.39 mmol) en un balón de 125 mL y se disuelven en 30 mL de etanol. Luego de la disolución se adicionan 15  $\mu$ L de etilendiamina (0.015 gramos; 0.22 mmol), y se somete a calentamiento medio (alrededor de 50°C) durante 15 minutos. Luego se prepara una solución de LiOH (10 mg, 0.41 mmol) en la mínima cantidad de metanol caliente, y se adiciona lentamente al balón de reacción. Después se prepara una solución de acetato de cobre monohidratado (40 mg, 0.2 mmol) en la mínima cantidad de metanol caliente. Tras la adición de esta solución al balón de reacción, el color de la mezcla pasa instantáneamente de naranja claro a marrón verdoso, además de aparecer precipitado. Se deja reaccionar durante cinco horas bajo reflujo. Después, se rotaevapora la mitad del contenido del balón, se adicionan 10 mL de agua destilada y se deja el balón en la refrigeradora toda la noche. Al día siguiente se filtra el contenido del balón y se obtiene un sólido de color verde marrón. El producto no requirió de mayor purificación Rendimiento: 73%.

**IR (ATR):** 3019  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-H}}$  alqueno aromático); 1579  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=N}}$ ); 1510, 1440  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=C}}$  aromático); 1224  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-O}}$  fenólico); 1161, 1026, 959, 830  $\text{cm}^{-1}$  ( $\delta_{\text{C=C}}$  aromático).

**HRMS:** 596.1041 [M-H]<sup>-</sup>, 598.1040 [<sup>65</sup>CuL2]

## 6. Discusión de resultados

### 6.1. Síntesis y caracterización de I1

#### 6.1.1. Síntesis

La síntesis de I1 se realizó con modificaciones hechas a un procedimiento previamente reportado.<sup>26</sup> Se parte de resveratrol debido a que está disponible comercialmente y porque en su estructura contiene al grupo estilbeno. Además, se empleó cloruro de oxalilo como agente clorante en vez del clásico cloruro de fosforilo empleado en las formilaciones mediante la reacción de Vilsmeier-Haack, una modificación que ha sido empleada previamente en otros trabajos reportados y con buenos resultados, y que fue necesaria en este caso debido a la restringida disponibilidad del cloruro de fosforilo.<sup>27</sup> La purificación del producto se obtuvo exitosamente mediante el empleo de cromatografía en columna con sílica gel y el rendimiento obtenido de esta reacción fue del 75%.

En la primera parte de esta síntesis se da la formación del ion cloroiminio, también conocido como reactivo de Vilsmeier, por la reacción entre la dimetilformamida y el cloruro de oxalilo, tal como se aprecia en la parte superior de la Figura 8. Este ion cloroiminio sufre el ataque del anillo aromático rico en electrones del resveratrol desde la posición 1, como se muestra en la Figura 8. En esta posición ocurre la sustitución electrofílica aromática justamente porque posee dos grupos fuertemente activadores, como son los hidroxilos en sus posiciones orto y para, carbonos 2 y 4 de este anillo, respectivamente. El carbono en posición 5 de este anillo también debería ser fuertemente activado por estos mismos grupos hidroxilo, pero una vez que se adiciona la cloroamina la reactividad generada por los OH disminuye debido a que el grupo que se ha insertado es un grupo desactivador. Aun así, la adición del cloruro de oxalilo debe realizarse lentamente y con la mezcla de reacción en un baño de hielo con agua para evitar la formación del subproducto diformilado que merme el rendimiento de la reacción.

Fue de gran importancia el empleo de una atmósfera de nitrógeno durante esta primera etapa, así como también el uso de solventes secos por lo que el acetonitrilo fue previamente destilado y almacenado en un matraz Schlenk con cloruro de calcio, y el DMF fue secado con tamices moleculares de 3 Å durante un fin de semana. En las pruebas en las que se obviaron estas condiciones, el producto obtenido estaba altamente contaminado con otros subproductos y el rendimiento era paupérrimo. Esto se explica por la extrema reactividad del cloruro de oxalilo, que, al encontrar trazas

de agua en el medio de reacción, descompone antes de formar el ion cloroiminio, disminuyendo notoriamente el rendimiento del producto buscado.

En la segunda parte de la reacción se da la hidrólisis del ion iminio, es decir, el ataque nucleofílico del agua a este grupo funcional, con lo que termina de formarse el aldehído en el anillo del resveratrol, como se muestra en la segunda parte del mecanismo de reacción propuesto en la Figura 8. Durante esta etapa no se requirió el uso de una atmósfera de nitrógeno, y aunque la reacción debería ser rápida, se mantuvo la hidrólisis por doce horas con un leve calentamiento para asegurar un alto rendimiento en esta etapa.

Posterior a esto, el producto crudo fue recolectado y purificado en una columna cromatográfica sobre sílica gel utilizando como fase móvil una mezcla de hexano:acetato de etilo (7:3). El análisis mediante TLC del producto muestra un  $R_f$  de 0.52. El sólido obtenido de color amarillo intenso recolectado es lo suficientemente puro, según un análisis preliminar de la TLC obtenida, como para pasar a caracterización. La pureza del producto fue confirmada mediante técnicas de caracterización.

Además de ello, luego de varios ensayos fue posible lograr la purificación de este producto también por recristalización. El sistema de solvente empleado fue metanol:agua, lo cual permitió la obtención de cristales de color amarillo del producto, para su posterior caracterización y con la ventaja de que este proceso de purificación requiere una menor cantidad de recursos y de tiempo.

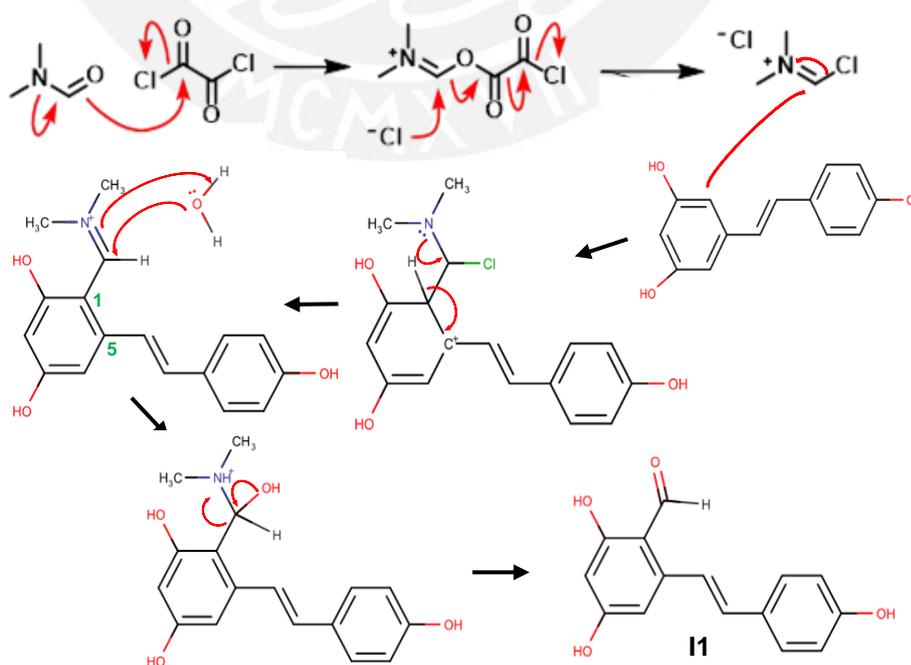


Figura 8. Mecanismo de la reacción propuesta de formilación para la síntesis de 11.

### 6.1.2. Caracterización

Este compuesto fue caracterizado mediante espectroscopía infrarroja FTIR, espectrometría de masas ESI-MS, y espectroscopía de resonancia magnética nuclear RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C.

#### 6.1.2.1. Espectroscopía infrarroja

El espectro FTIR de I1 se puede apreciar en la Figura 9. Debido a la presencia de grupos OH en su estructura, el espectro de I1 debería exhibir una señal ancha e intensa a valores entre 3700 y 3500 cm<sup>-1</sup> por el estiramiento del enlace O-H; sin embargo, debido a la presencia de interacciones intramoleculares entre el oxígeno del aldehído y los protones del OH contiguo, la señal se desplaza hacia un menor número de onda y disminuye su intensidad y ensanchamiento, por lo que aparece a 3289 cm<sup>-1</sup>.<sup>28</sup> Asimismo, se aprecia una señal a 3025 cm<sup>-1</sup> que corresponde al estiramiento de los enlaces C-H de la estructura aromática.

La presencia del grupo carbonilo del aldehído presente en I1 se manifiesta con la señal intensa y angosta a 1633 cm<sup>-1</sup> debido al estiramiento del enlace C=O. Esta señal aparece a menor número de onda de lo que se espera para este tipo de enlace, pero la reducción se debe a la interacción por puente de hidrógeno que se da entre el carbonilo del aldehído y el protón del OH.<sup>28</sup> También se observan dos señales, una a 2816 cm<sup>-1</sup> y otra a 2706 cm<sup>-1</sup>, que son características del estiramiento del enlace C-H del aldehído de I1.

La presencia de una señal intensa a 1582 cm<sup>-1</sup> corresponde al estiramiento del enlace C=C en la estructura aromática conjugada, y la señal a 1245 cm<sup>-1</sup> es ocasionada debido a la flexión del enlace C-O de los fenoles de la molécula.

En la Figura 10 se encuentra la superposición del espectro FTIR del resveratrol con el respectivo espectro de I1. Cuando ambos se comparan se observan diferencias notables en los desplazamientos de algunas señales, así como en la aparición de nuevas bandas. Por ejemplo, el espectro de resveratrol presenta una banda ancha e intensa a 3238 cm<sup>-1</sup>, que es algo que se espera cuando se posee grupos OH en la estructura sin grupos con los que pueda haber interacciones intramoleculares, como sí sucede con el carbonilo presente en I1. En el Anexo I se muestra una ampliación de este espectro

Otra señal en la que difieren es la que corresponde al carbonilo en I1 que aparece como una banda intensa y angosta a  $1633\text{ cm}^{-1}$  y que no aparece en el espectro de resveratrol debido a que no posee un carbonilo en su estructura. La aparición de esta última banda en el producto constituye una evidencia de que se ha llevado a cabo la formilación del resveratrol. El resto de señales, si bien sufren algunos cambios, guardan mucha relación con aquellas observadas para el resveratrol, lo cual es esperado por la similitud estructural entre este reactivo de partida y el producto monoformalado I1.

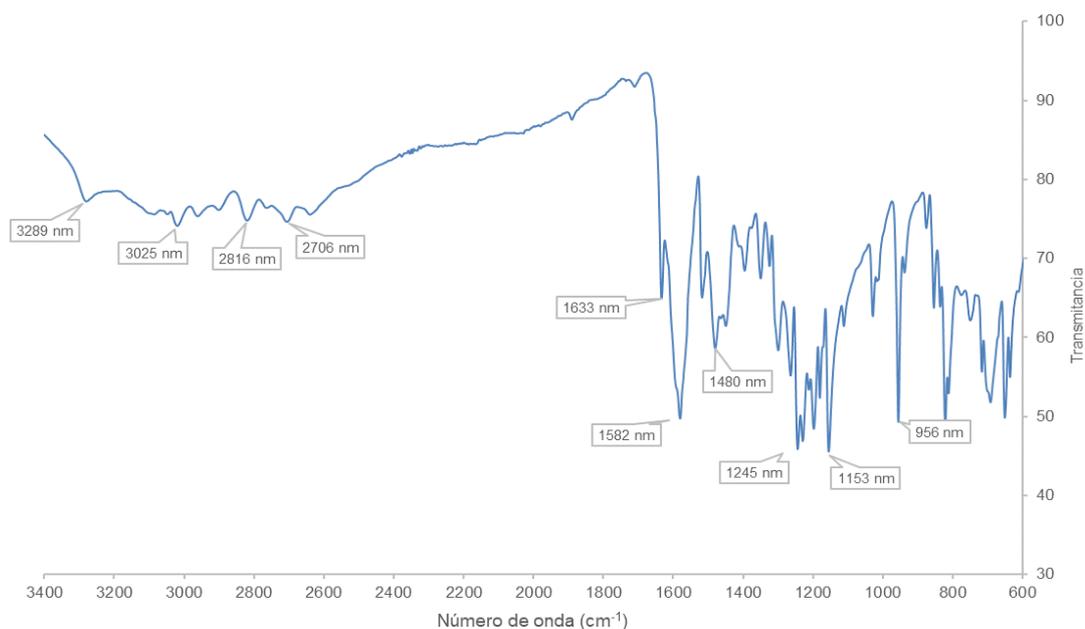


Figura 9. Espectro de FTIR de I1

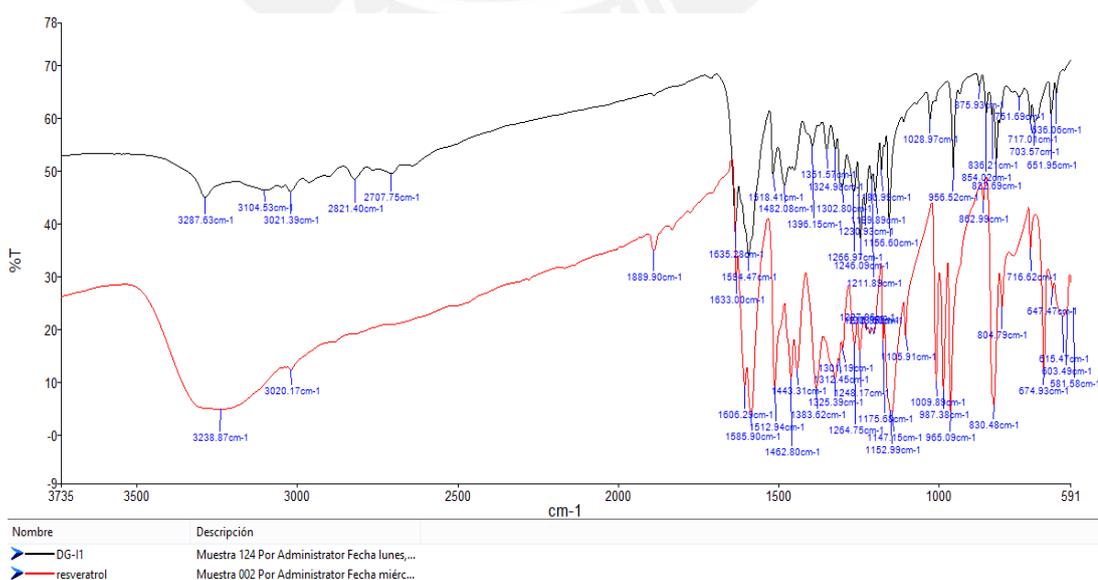


Figura 10. Superposición de espectros de FTIR de I1 con resveratrol

### 6.1.2.2. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

Para una mejor visualización de la asignación de las señales se numeró la molécula en base a los átomos de hidrógeno y de carbono que contiene, como se observa en la Figura 11. El espectro de protón  $^1\text{H}$ -RMN de I1 se presenta en la Figura 12, este muestra varias señales en la zona aromática alrededor de 6 y 8 ppm que corresponden a los hidrógenos unidos a los  $\text{C}=\text{C}$  del sistema conjugado. También se aprecia una señal característica del hidrógeno del aldehído ( $\text{H}_1$ ) que debido a estar desprotegida por acción del carbonilo aparece alejada de las demás, a un desplazamiento de 10.273 ppm. Además, en el espectro se pueden apreciar las tres señales de los H de los OH fenólicos a 9.682 ppm, 9.863 ppm y 12.117 ppm, que aparecen muy pequeñas y anchas, pero que está dentro de lo esperado por no tratarse de señales analíticas.

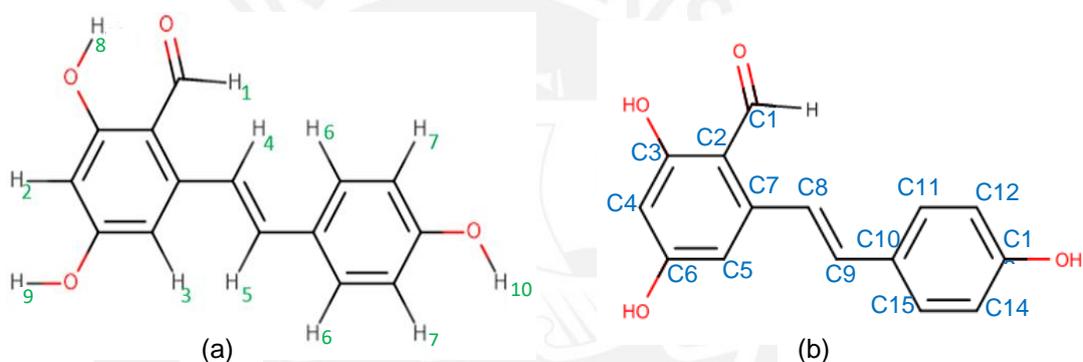


Figura 11. Numeración de átomos de (a) hidrógeno y (b) carbono para la asignación de señales en los espectros de RMN

Los protones que aparecen a 6.218 y 6.625 ppm, son los de menor desplazamiento dentro de la zona aromática y corresponden a los hidrógenos  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_3$  enlazados a los carbonos del anillo que se encuentran en posiciones orto y para respecto a los dos OH, esto debido al efecto de protección que ejerce este grupo sobre los átomos en las posiciones mencionadas.

Otras dos señales destacables son las que aparecen a 7.04 ppm y 7.11 ppm, correspondientes a los protones del doble enlace en conformación *E*,  $\text{H}_4$  y  $\text{H}_5$ . Estas dos señales presentan una constante de acoplamiento de 16 Hz, lo cual coincide con lo esperado para dos señales vecinas en un alqueno en orientación trans.

Para la asignación de los protones restantes se requirió de un espectro de  $^{13}\text{C}$  y de técnicas bidimensionales como HSQC.

Por otro lado, en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN que se encuentra en la Figura 13 se puede apreciar la señal correspondiente al carbono del aldehído ( $\text{C}_1$ ), la cual aparece

separada del resto a 193.422 ppm debido al efecto de desprotección ejercido por el oxígeno del carbonilo. Hay dos señales que integran por dos átomos, estas corresponden a los pares C12 con C14 y a C11 con C15 que debido a la simetría de esta parte del anillo aparecen a igual desplazamiento. De estas dos señales la que aparece a menor desplazamiento (116.005 ppm) corresponde a los carbonos C12 y C14 que se ubican en la posición orto al OH de ese anillo, mientras que la señal a 129.127 ppm pertenece a los carbonos C11 y C15.

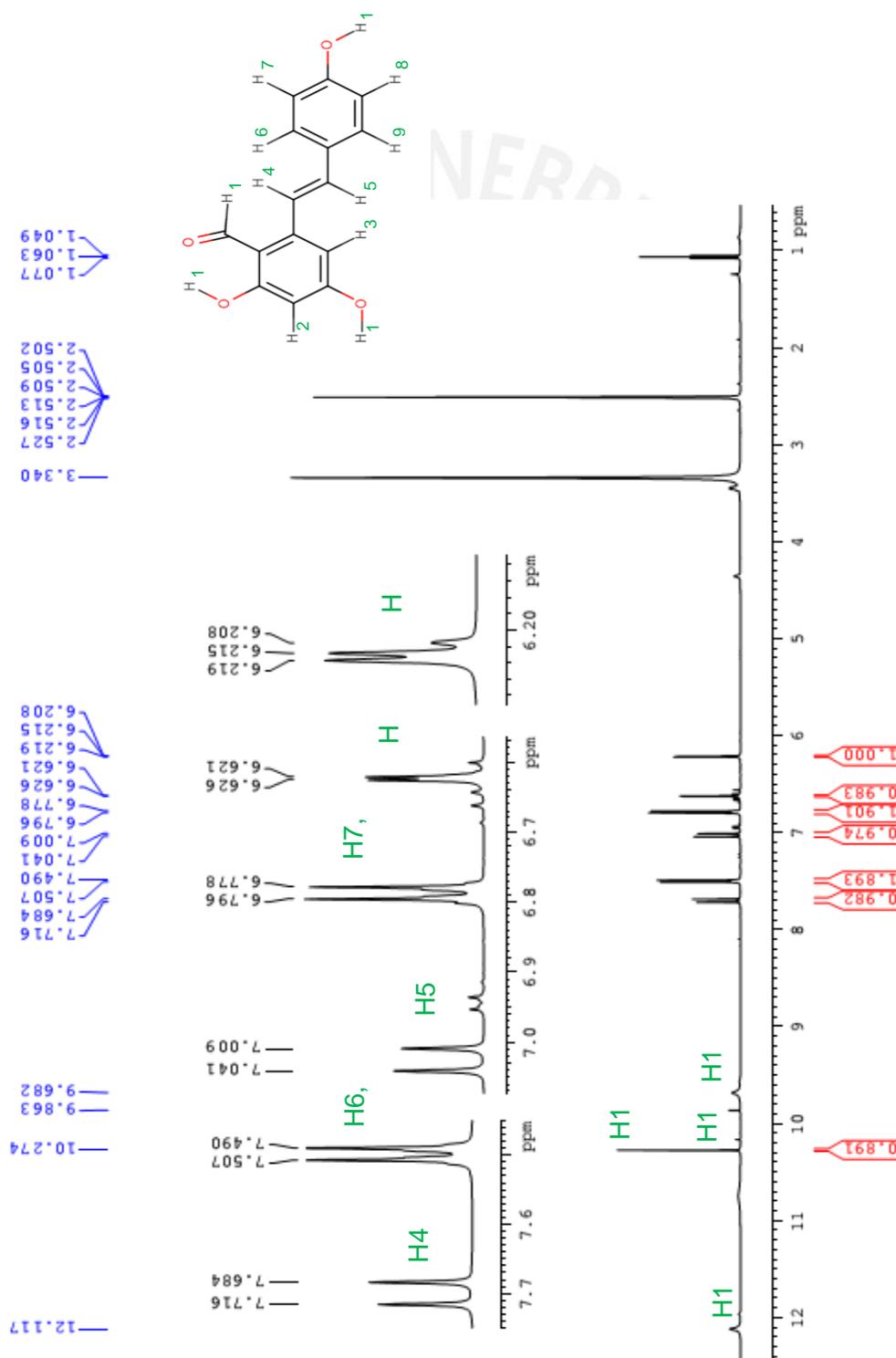


Figura 12. Espectro de RMN-1H de 11 con asignación de señales (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

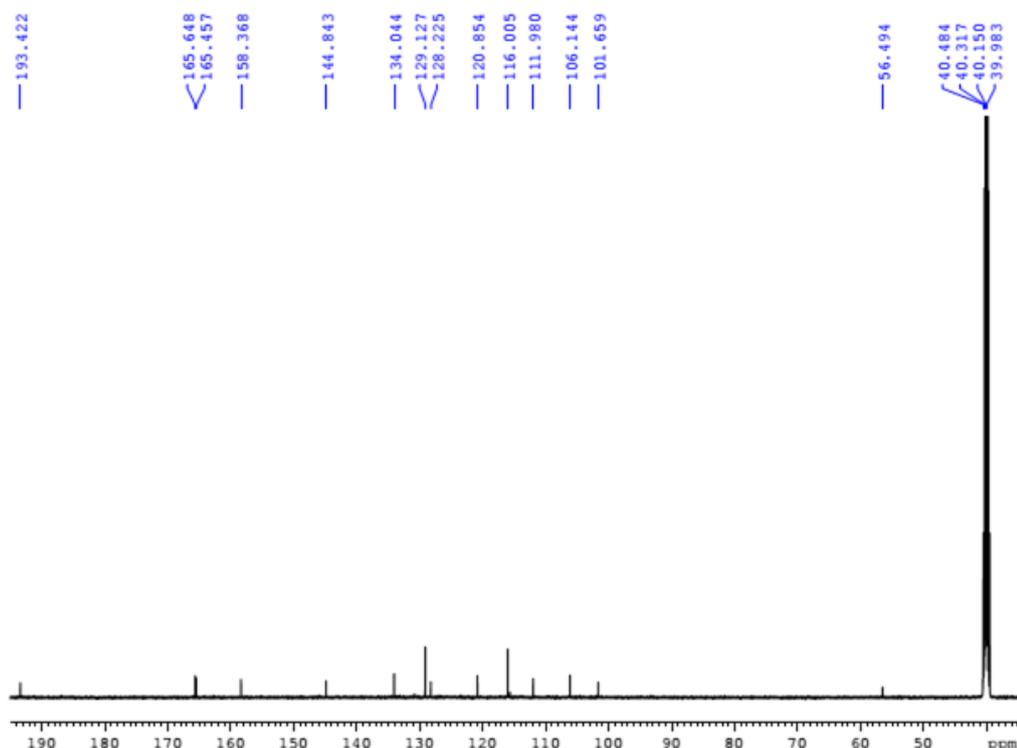


Figura 13. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de I1 (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

Esta diferencia se debe al efecto protector del grupo OH que ejerce sobre las posiciones orto y para en el anillo por lo que los átomos en estas posiciones emiten señales a menor desplazamiento que los átomos ubicados en posición meta a estos grupos, como es el caso de los carbonos C11 y C15.

En la Figura 14 se muestra el espectro HSQC de I1, en el que se observa la correlación que existe entre los átomos de hidrógeno que están directamente enlazados a un átomo de carbono. De esta manera, se pueden diferenciar las señales de los carbonos cuaternarios de los que sí correlacionan con algún protón ya que los carbonos que no están unidos a ningún hidrógeno simplemente no presentan señal en el espectro.

De estos, el que aparece a menor desplazamiento corresponde a C2 cuya señal es 111.980 ppm, esto se debe al efecto protector de los OH en que están en posiciones orto y para a este carbono. El espectro bidimensional de RMN COSY( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) se presenta en el Anexo II.

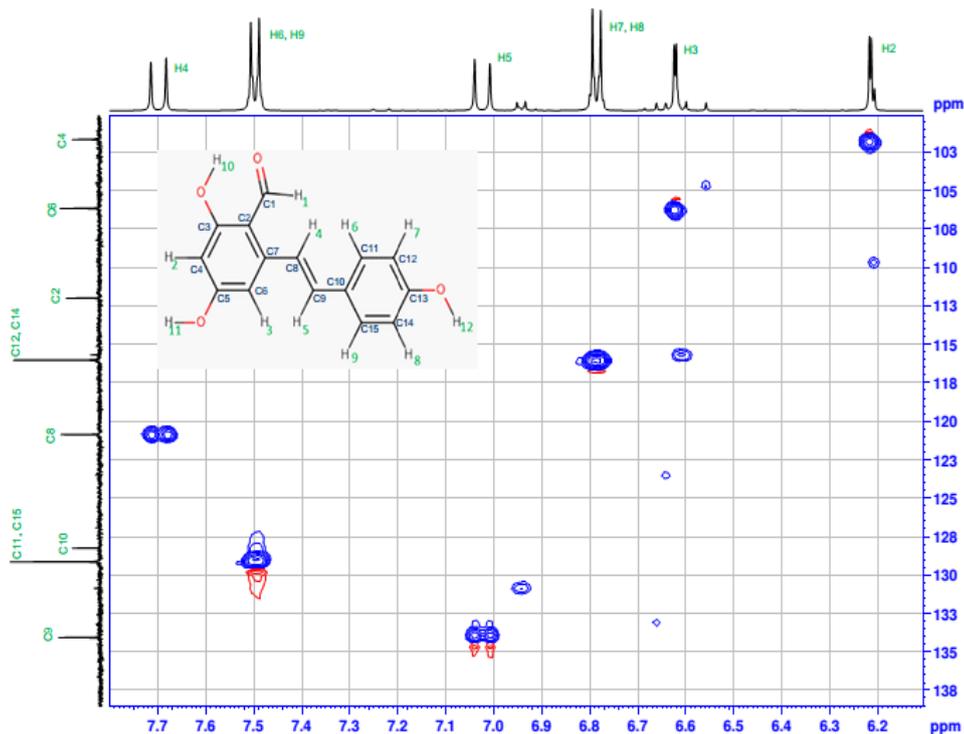


Figura 14. Espectro de RMN-HSQC de 11 ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) de 11 (500/125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

#### 6.1.2.3. Espectrometría de masas acoplado a ionización por electrospray (ESI-MS)

En la figura 15, se muestra el espectro obtenido mediante ESI-MS del compuesto 11, en este se puede apreciar el ion molecular que aparece en el modo negativo a un  $m/z$  de 254.996, este pico corresponde al ion  $[\text{M}-\text{H}]^-$  debido a la pérdida de un protón. También se puede observar la elevada pureza del compuesto ya que esta señal presenta una intensidad del orden de  $7 \times 10^6$  y no se aprecian otras impurezas con valores de intensidad significativos. En el espectro obtenido en modo positivo también fue posible identificar al ion  $[\text{M}+\text{H}]^+$  con un pico a 257.172 que posee una intensidad elevada en comparación a otras señales que se observan, como se puede apreciar en el espectro de masas que se muestra en el Anexo III.

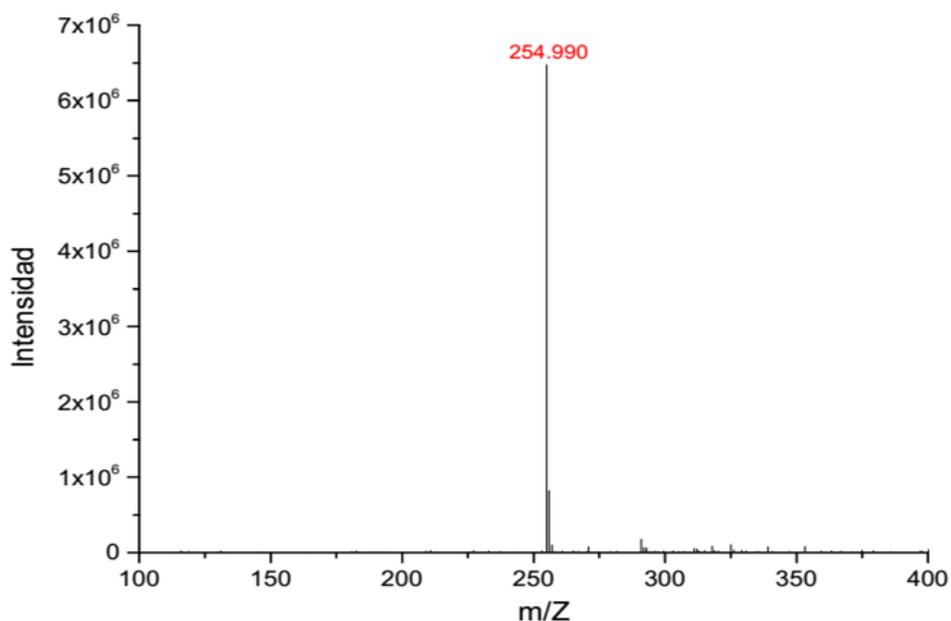


Figura 15. Espectro de ESI-MS en modo negativo de I1

A partir de la señal más intensa en el modo negativo, que fue la de 254.99  $m/Z$  y que corresponde a  $[M-H]^-$ , se generó la fragmentación de dicho ion con lo que se obtuvo el espectro de la Figura 16. En este se puede observar que la señal que presenta mayor intensidad es la de 226.971  $m/Z$ , lo cual corresponde al fragmento que se forma cuando la molécula de I1 pierde el grupo aldehído de su estructura debido al proceso de ionización. Por ello, este pico aparece a 29 unidades menos de donde aparece el ion molecular, es decir a un  $m/z$  de 256, donde 29 es el peso del grupo aldehído que se pierde.

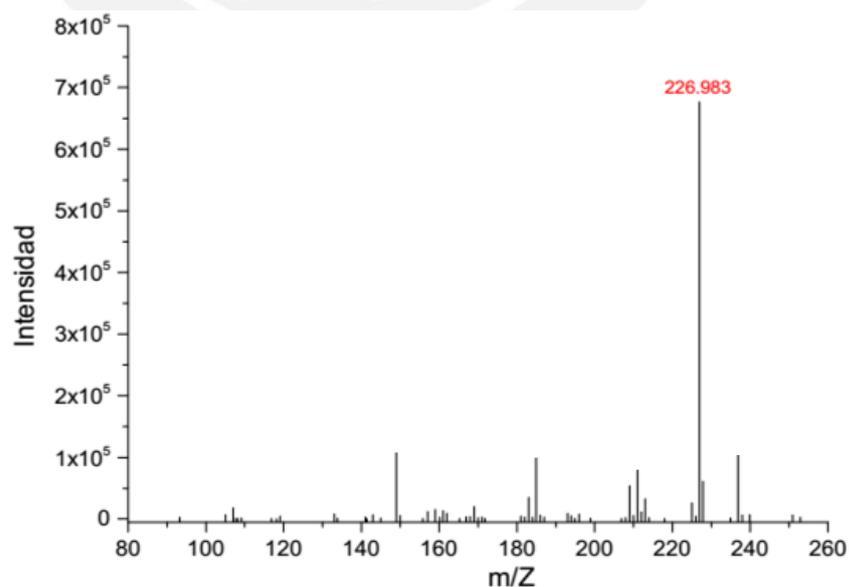


Figura 16. Fragmentación del ion de 256  $m/Z$  para I1

## 6.2. Síntesis y caracterización de L1

### 6.2.1. Síntesis

La síntesis de este ligando se basa en la síntesis de una base de Schiff en la cual la amina, que en este caso es el 1,3-diaminopropano ejerce un ataque nucleofílico sobre el carbono del aldehído de I1 con lo que se forma una imina. Además, esta amina alifática al poseer un grupo amino en cada extremo de la cadena, puede reaccionar con dos moléculas de I1 por cada molécula de amina, sirviendo como puente entre las dos, conformando un ligando simétrico tetradentado, con dos grupos estilbeno a cada lado de la molécula. En la Figura 17 se encuentra la estructura de L1 y la numeración empleada para la asignación de las señales por resonancia magnética nuclear.

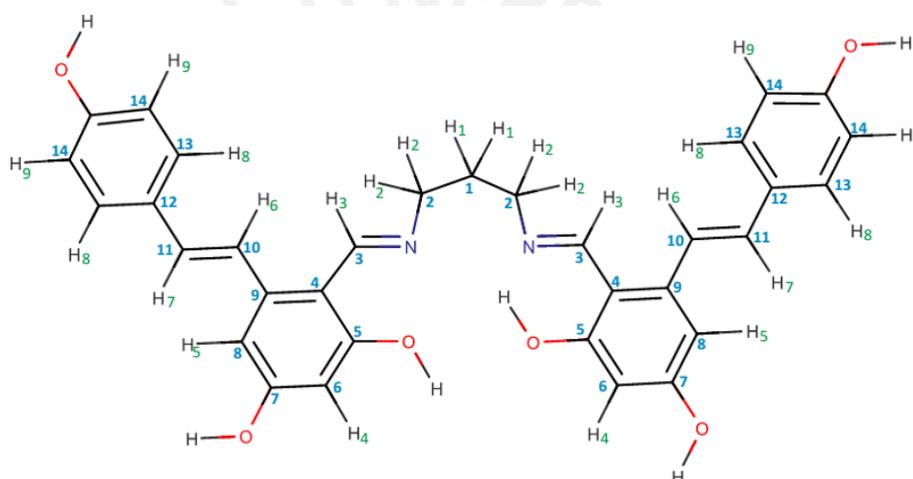


Figura 17. Estructura numerada de L1

Esta reacción de condensación es un equilibrio químico, pero es bastante favorable, especialmente cuando el ligando formado precipita en el medio de reacción, pues empuja el equilibrio hacia el lado de los productos y promueve su mayor formación y por ende aumenta el rendimiento de la reacción. Justamente, una de las dificultades de esta síntesis se deriva de la solubilidad del ligando formado, que es medianamente soluble en el medio de reacción, aunque menos soluble que la amina y el precursor I1. Debido a ello, es importante trabajar con el licor madre obtenido luego de la filtración del ligando obtenido en la primera cosecha. Este licor madre debe ser refrigerado y posteriormente se debe recolectar el sólido que precipita en una segunda cosecha para así obtener un mejor rendimiento. Asimismo, el lavado del sólido obtenido es vital para la purificación del mismo ya que con este proceso se remueven los demás reactivos de partida, por ello se lava con agua y etanol helado para retirar los restos de la amina y de I1, respectivamente.

El avance de la reacción fue monitoreado mediante cromatografía de capa fina (TLC), en la cual se visualiza la desaparición de la señal del reactivo de partida, que es I1. La diferencia entre ambas señales se pudo identificar con facilidad debido a la diferencia de colores obtenidos bajo luz UV, una señal de color naranja para I1 y una señal amarilla para L1.

### 6.2.2. Caracterización

La caracterización de este compuesto se realizó mediante espectroscopía infrarroja FTIR, espectroscopía de RMN de protón y carbono-13, así como por espectroscopía bidimensional RMN COSY( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) y HSQC ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ).

#### 6.2.2.1. Espectroscopía infrarroja

El espectro FTIR del ligando L1 se muestra en la Figura 18. En este espectro se observa que la distintiva señal a  $1633\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente al estiramiento del grupo carbonilo del aldehído en I1, ya no se encuentra y en su lugar aparece una señal intensa a  $1626\text{ cm}^{-1}$  que corresponde a la imina de L1. Si bien la diferencia en el número de onda de estas dos señales no es pronunciada, la señal de esta última sigue la tendencia esperada, al presentarse a menor frecuencia que la señal correspondiente del aldehído. Es importante comentar que la señal del enlace C=N de la imina aparece a un número de onda menor que la del enlace C=O en I1 debido a que la masa reducida del primero es menor.<sup>29</sup> La desaparición de la señal correspondiente al estiramiento del enlace C=O del aldehído en I1 y la aparición de la correspondiente señal de la imina C=N en L1 es diagnóstico de la formación de este ligando.

Asimismo, se puede observar una señal angosta y no muy intensa a  $3606\text{ cm}^{-1}$  la cual corresponde al estiramiento del enlace OH presentes en la estructura. También se observa una señal a  $3024\text{ cm}^{-1}$  que corresponde al estiramiento del enlace C-H de los dobles enlaces de toda la estructura aromática.

Por otro lado, la Figura 19 muestra la superposición de los espectros FTIR de I1 y L1. Aquí se puede apreciar una señal intensa que aparece en  $1174\text{ cm}^{-1}$  la cual corresponde al estiramiento del enlace C-N entre el nitrógeno de la imina y el carbono que conecta este grupo con el puente de  $\text{CH}_2$  del ligando. Esta señal no está presente en I1 debido a que no posee el grupo imina en su estructura, por lo que también es una evidencia de la formación de L1.

Aparte de las señales identificadas y mencionadas previamente, se puede ver claramente que hay varias que son idénticas o que presentan un pequeño desplazamiento entre los espectros de ambos compuestos. Esto se debe a que ambas estructuras poseen un esqueleto conjugado que no se está alterando. Por ello las bandas correspondientes al enlace C-H de los alquenos aromáticos de ambos espectros aparecen a un número de onda muy parecido, lo que indica que el esqueleto aromático no se está alterando y por ello es algo esperado que no se presenten cambios dramáticos entre los espectros de I1 y L1.



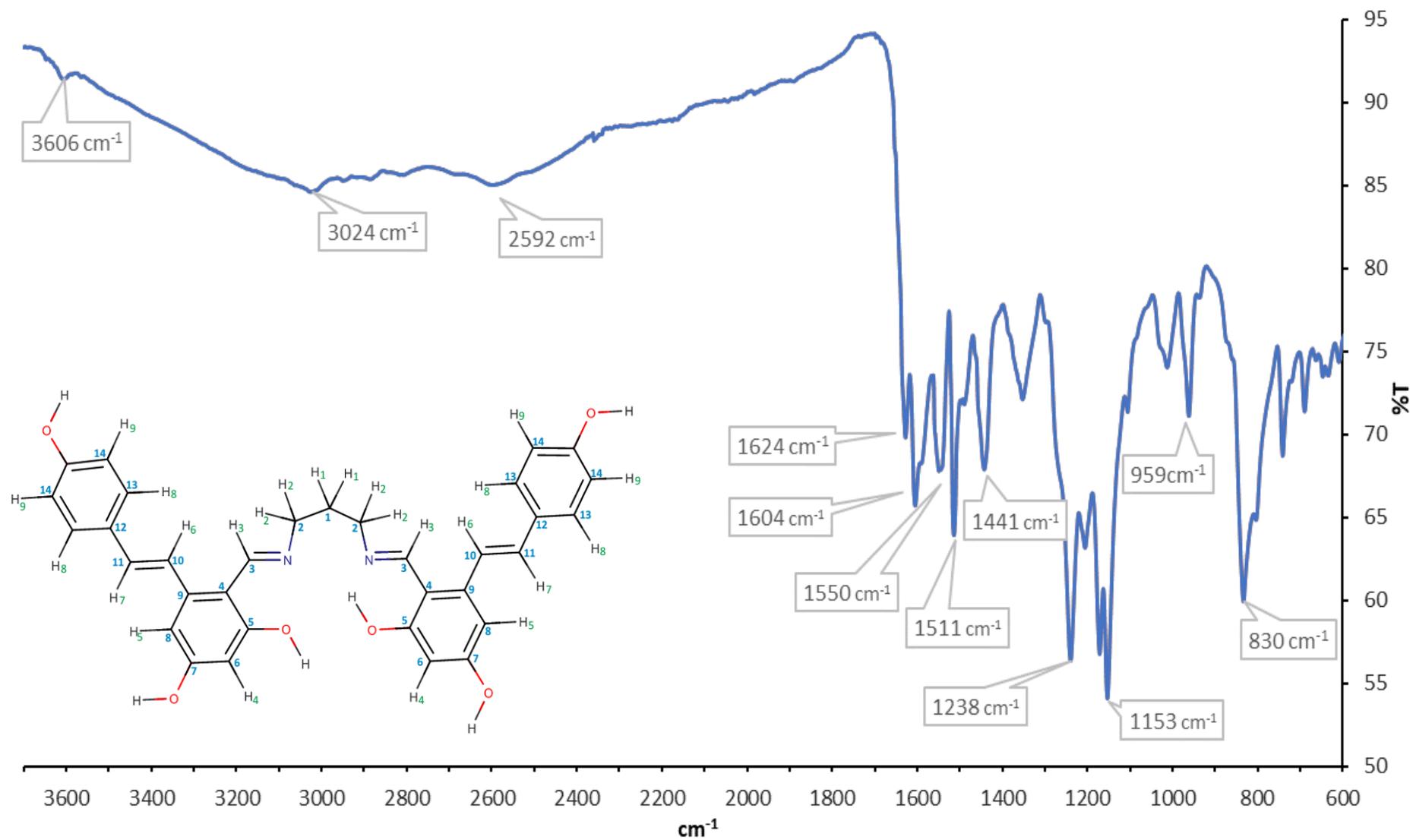
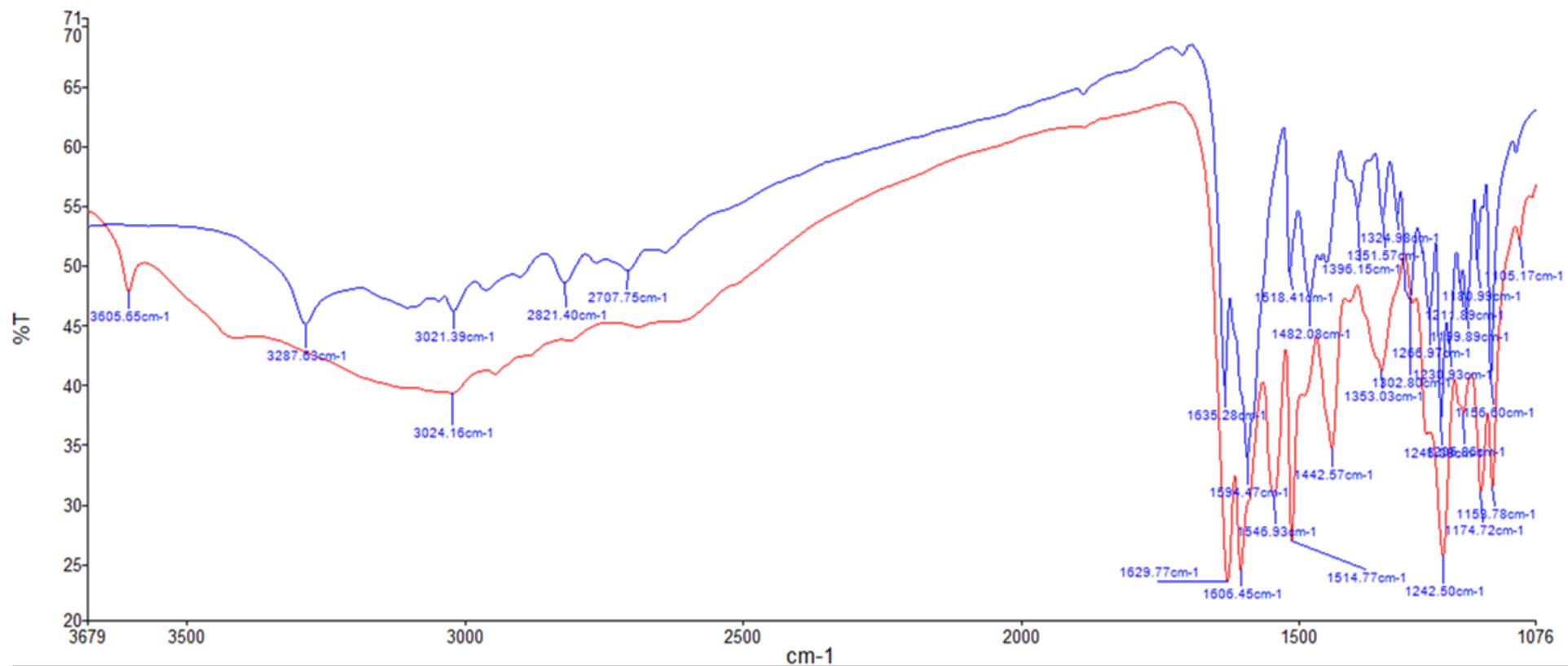


Figura 18. Espectro FTIR de L1



Nombre	Descripción
DG-I1	Muestra 124 Por Administrator Fecha lunes,...
DG-L1	Muestra 125 Por Administrator Fecha lunes,...

Figura 19. Superposición de espectros de IR de I1 y L1

#### 6.2.2.2. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

Debido a la alta simetría del ligando L1, el número de señales observadas en el espectro es menor en comparación al número de átomos que conforman su estructura, y estas poseen integraciones que representan entre dos y cuatro átomos.

La Figura 20 muestra el espectro de protón  $^1\text{H}$ -RMN del ligando L1 mientras que la Figura 21 muestra la comparación de los espectros  $^1\text{H}$ -RMN tanto de I1 como de L1. En esta última figura, se puede ver claramente la desaparición de la señal del hidrógeno del aldehído de I1 que aparecía a 10.274 ppm y en su lugar se observa una señal a 8.895 ppm que corresponde al hidrógeno enlazado al carbono de la imina ( $\text{H}_3$ ). La mayoría de las señales que se encuentran en la zona aromática no han sufrido grandes variaciones, por ejemplo, los dobletes de mayor integración que corresponden a los protones  $\text{H}_8$  y  $\text{H}_9$  se mantienen en 6.782 ppm y 7.477 ppm, respectivamente. El doblete de que corresponde a  $\text{H}_6$  se desplazó de 7.716 ppm hacia 7.427 ppm, esto se debe probablemente al efecto de menor desprotección que ejerce el nitrógeno de la imina en L1 en comparación al oxígeno del carbonilo en I1.

Hacia menores desplazamientos se observan dos juegos de nuevas señales, la primera a 3.675 ppm y la segunda a 1.994 ppm, ambas corresponden a los protones que se ubican unidos a los carbonos anexados a los nitrógenos de la imina ( $\text{H}_2$ ) y a los que se encuentran en el medio de los anteriores ( $\text{H}_1$ ), respectivamente. Debido a que se encuentran alejados de la estructura aromática se encuentran menos desprotegidos que el resto de átomos del compuesto, por lo que aparecen en campo alto en el espectro.

Se debe mencionar que en la reacción de formación de la base de Schiff se generan moléculas de agua, debido a ello la señal que aparece alrededor de 3.354 ppm en el espectro de L1 es mucho más ancha y pronunciada que la que se observa en el espectro de I1. Por ello, el producto se debe dejar secando por varios días al vacío para remover la mayor cantidad de agua posible que esté presente.

El espectro de RMN permite visualizar señales que no han sufrido mayores modificaciones o cuyo desplazamiento es mínimo entre el espectro del intermediario I1 con respecto a L1. Esto se debe a que estas señales corresponden a los protones unidos a los carbonos que conforman los anillos bencénicos del esqueleto aromático, como estos no sufren modificaciones en su estructura luego de la reacción de condensación, no exhiben diferente patrón de desplazamiento. Esto es algo positivo ya que permite también corroborar que no se han dado cambios o alteraciones no deseadas en el resto de la molécula, comparado con las señales que sí presentan

variaciones y que corresponden a los protones unidos a los átomos que forma el nuevo grupo imina.

En la Figura 22 se muestra el espectro de carbono  $^{13}\text{C}$ -RMN de L1. En este se pueden visualizar gran cantidad de señales, pero no tantas como las que se esperarían para un compuesto tan grande y con tantos átomos, porque como ya se mencionó en la discusión del espectro de RMN de protón, al tratarse de una molécula con alta simetría, las señales se reducen a la mitad.

A menores desplazamientos se pueden observar las señales correspondientes a los carbonos de los  $\text{CH}_2$  de la cadena alifática que sirve de puente entre ambos grupos estilbeno que conforman al ligando. Por ejemplo, se observa una señal a 31 ppm correspondiente al carbono más protegido de la cadena, mientras que la señal a 54 ppm corresponde a los dos  $\text{CH}_2$  unidos al nitrógeno de la imina. La presencia de estas señales es una clara diferencia con el espectro de I1 debido a que el intermediario posee solamente carbonos unidos a una estructura aromática.

Es importante también identificar que varias de las señales obtenidas poseen desplazamientos bastante similares a los que posee el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de I1. Este comportamiento es algo que ya se ha analizado anteriormente para los espectros de RMN de protón y FTIR, y la explicación es la semejanza de la estructura aromática entre el ligando L1 y su predecesor I1. Un claro ejemplo son las señales propias de la zona aromática, como los picos intensos a 115.9 ppm y 128.9 ppm, los cuales corresponden a los carbonos C14 y C13, que además poseen una intensidad mayor ya que por la simetría de la molécula, en ambos lados de la estructura contamos con carbonos semejantes por lo que una señal de estas integra para cuatro carbonos, mientras que la mayoría de señales del espectro integra para dos carbonos, a excepción del carbono C1.

En la Figura 23 se muestra el espectro de HSQC de L1, en este se puede ver la relación existente entre los protones  $\text{H}_1$  y  $\text{H}_2$  de menor desplazamiento y los átomos de carbono C1 y C2, respectivamente. En el Anexo IV se presenta el espectro de RMN COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  de L1.

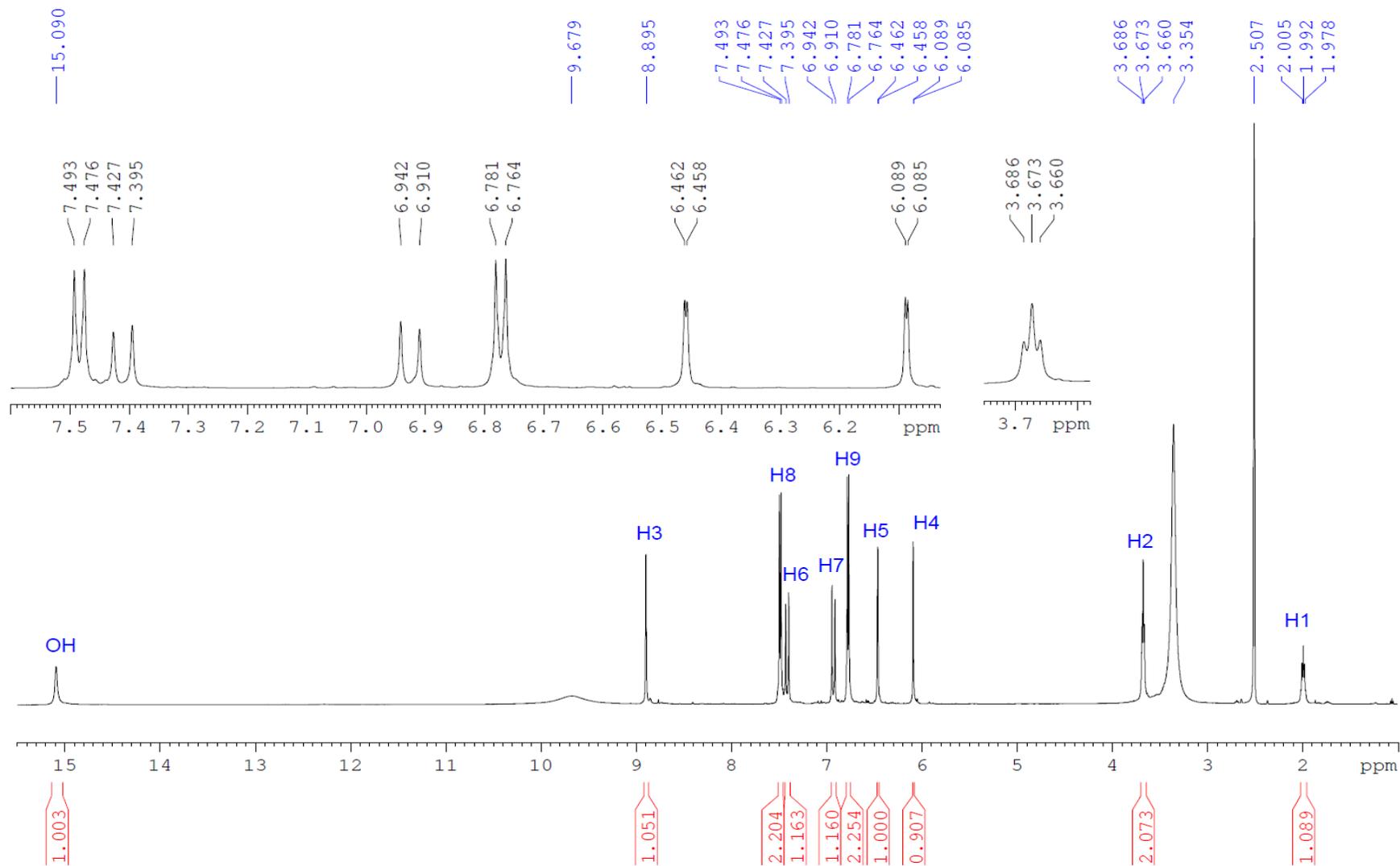
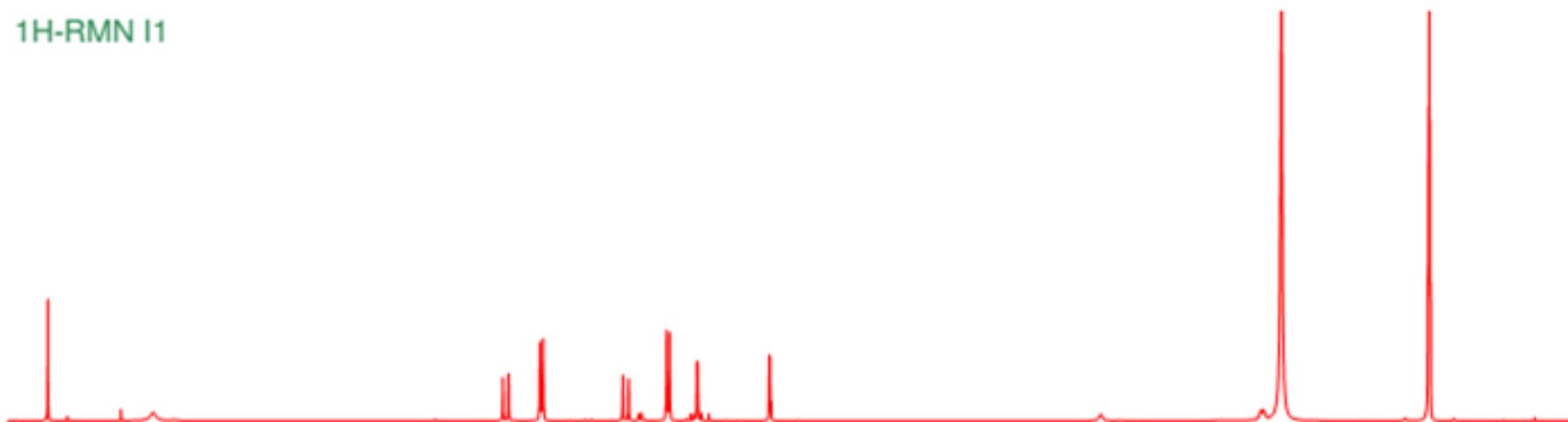


Figura 20. Espectro de RMN 1H de L1 (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

1H-RMN I1



1H-RMN L1

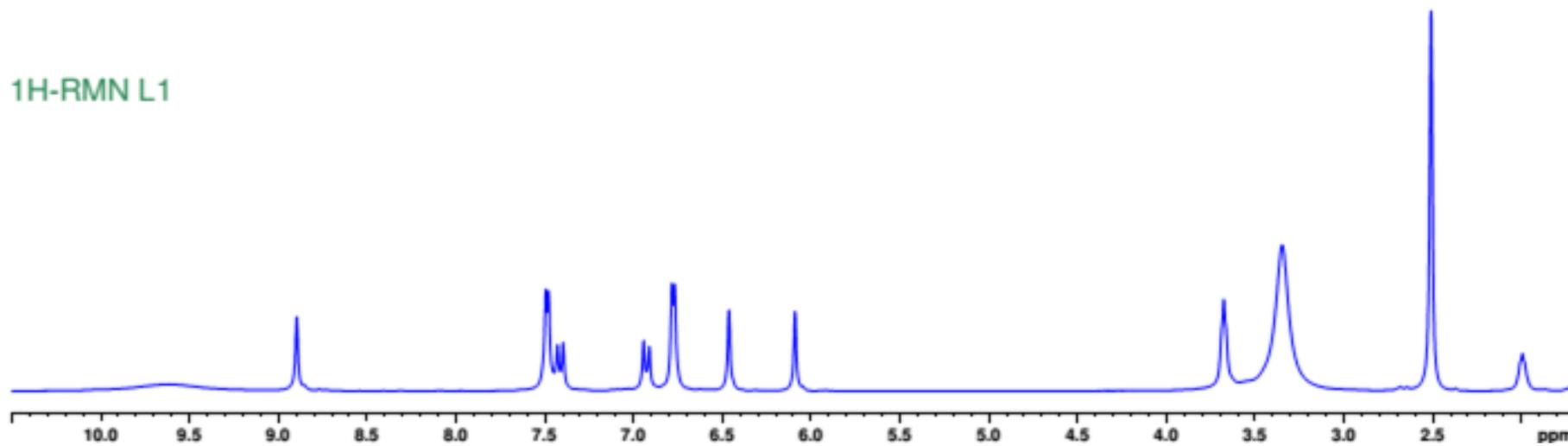


Figura 21. Comparación de espectro de 1H-RMN de I1 con L1

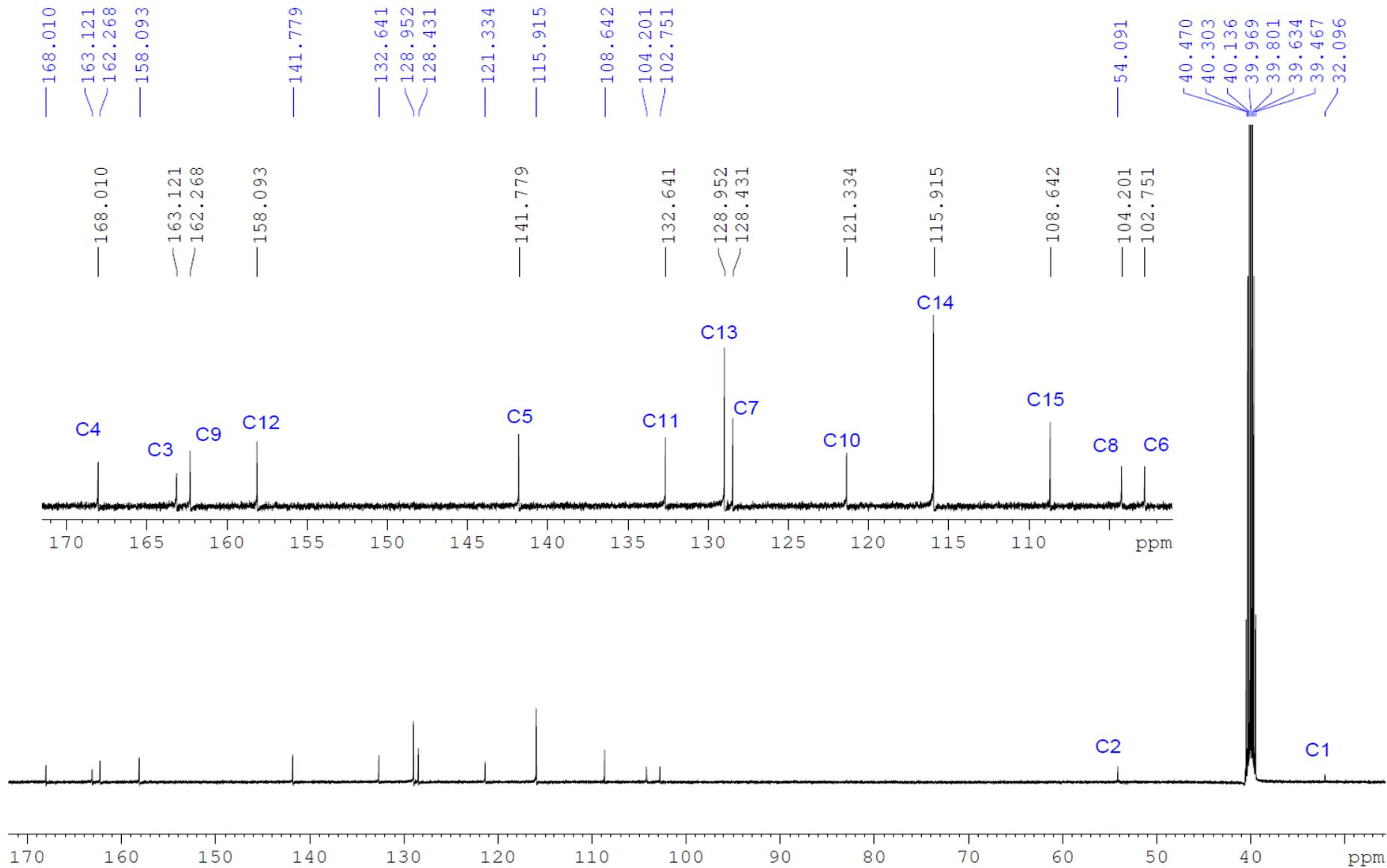


Figura 22. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de L1 (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

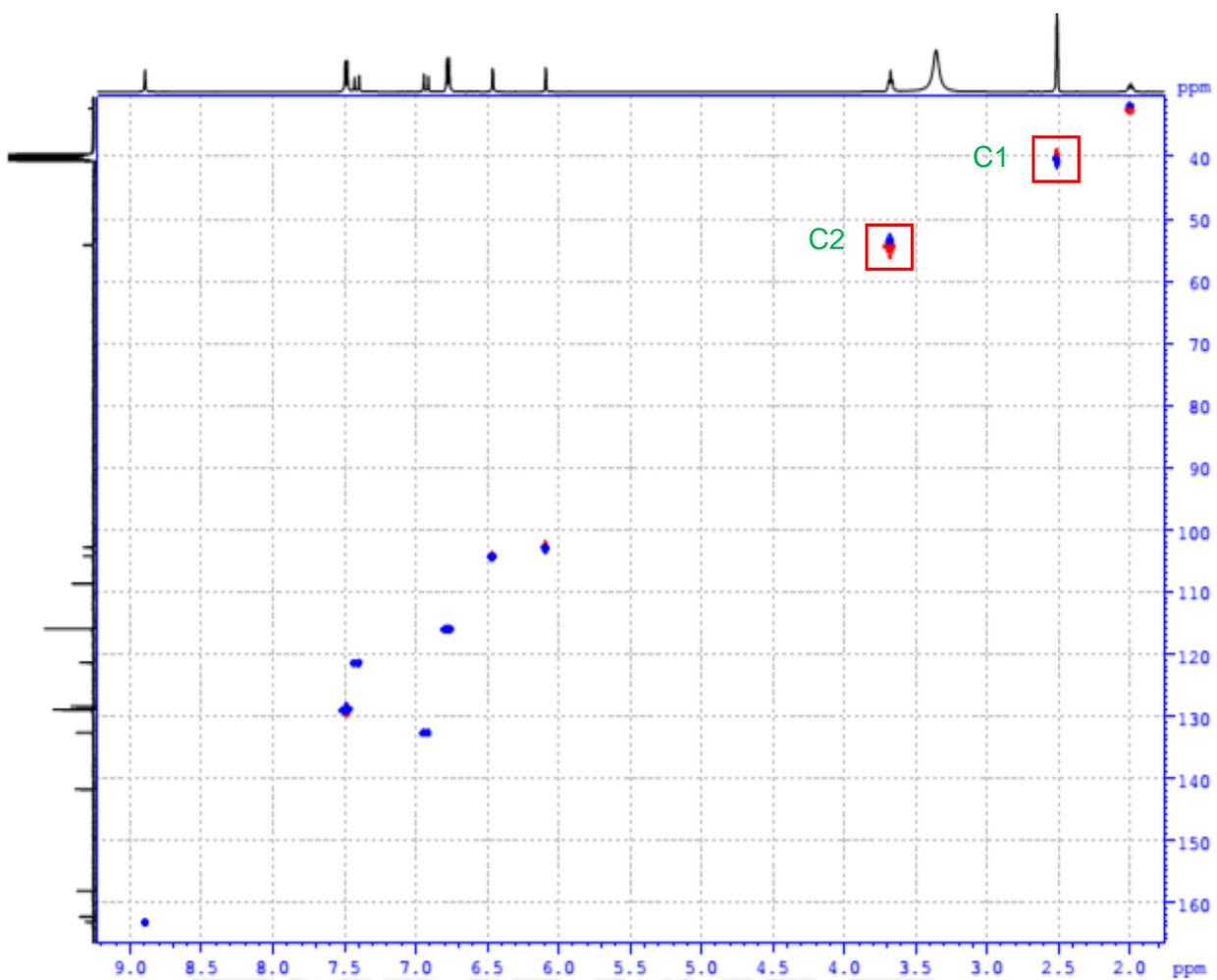


Figura 23. Espectro de RMN HSQC <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)

#### 6.2.2.4. Espectrometría de masas de alta resolución (HRMS)

En la Figura 24 se presenta el espectro de masas de alta resolución (HRMS) obtenido para el ligando L1. Este compuesto, con fórmula  $C_{33}H_{30}N_2O_6$  y de masa exacta calculada  $550.6011 \text{ g.mol}^{-1}$  presenta una clara señal a  $549.2040 \text{ m/Z}$  en el modo negativo, que corresponde con gran exactitud a la señal esperada del ion molecular  $[M-H]^-$  de este compuesto, es decir, cuando ha perdido un protón. Adicionalmente, la intensidad de esta señal es bastante alta comparada a ciertas señales minoritarias que pueden apreciarse en el espectro, lo cual es indicio de que el compuesto deseado es el mayoritario. La exactitud de la señal obtenida y su intensidad confirma la identidad del ligando L1.

La fragmentación de L1 en el espectrómetro de masas da lugar a la señal de  $255.0663 \text{ m/Z}$ , que corresponde al fragmento estilbeno que queda después del rompimiento del enlace N-C de la imina con el grupo propil que sirve como puente en L1. Esta misma señal se observa en el espectro de masas de L2, como se describirá más adelante, lo que demuestra el mismo tipo de fragmentación por tratarse de moléculas estructuralmente muy similares.

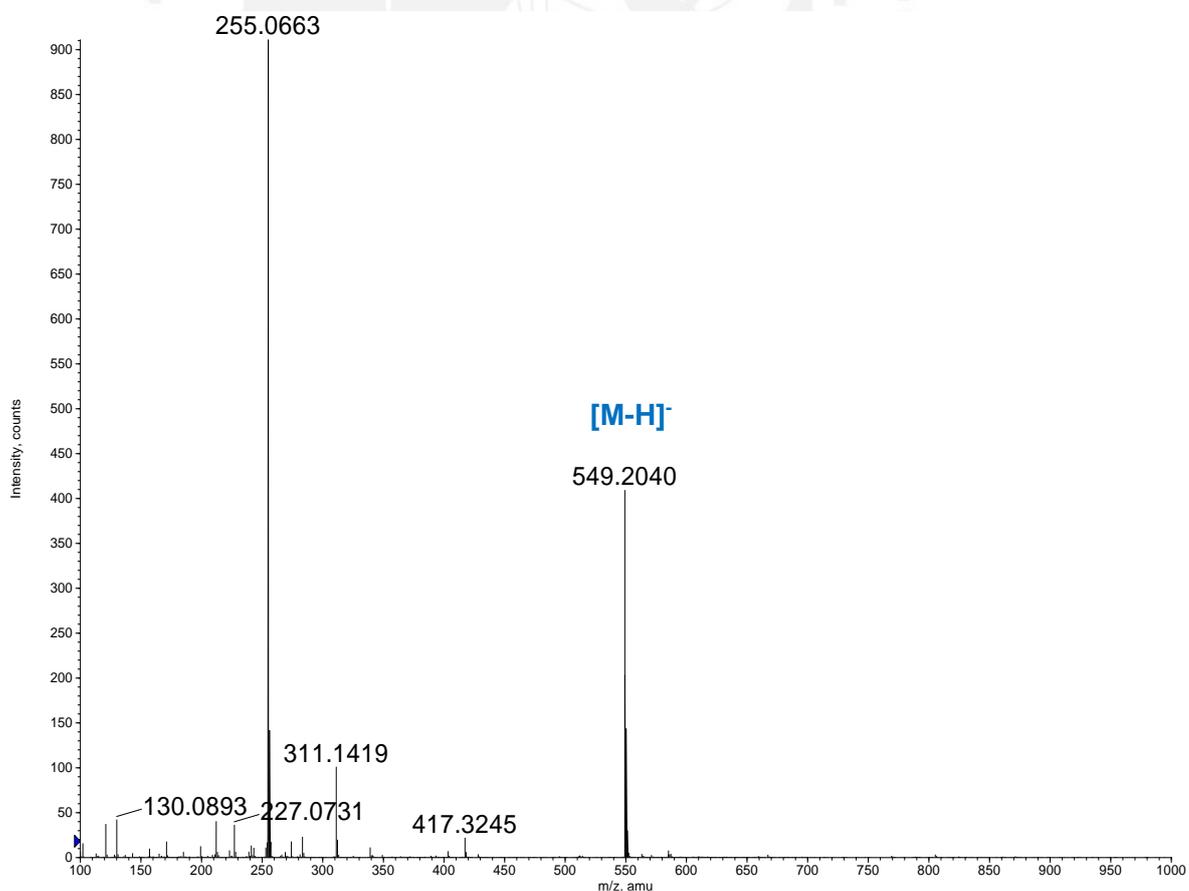


Figura 24. Espectro de masas de alta resolución (HRMS) de L1

### 6.3. Síntesis y caracterización de L2

#### 6.3.1. Síntesis

De igual manera que con el ligando L1, la preparación de L2 se basa en una síntesis de base de Schiff, en la cual se hace reaccionar al intermediario I1 con etilendiamina. Esta es una amina más corta que la empleada para la preparación de L1, debido a ello el puente que une ambos grupos estilbenos es más corto, y se espera que la molécula sea más rígida, lo que puede afectar tanto en sus propiedades químicas como farmacológicas. En la Figura 25 se presenta la estructura de L2 con su respectiva numeración de protones y carbonos.

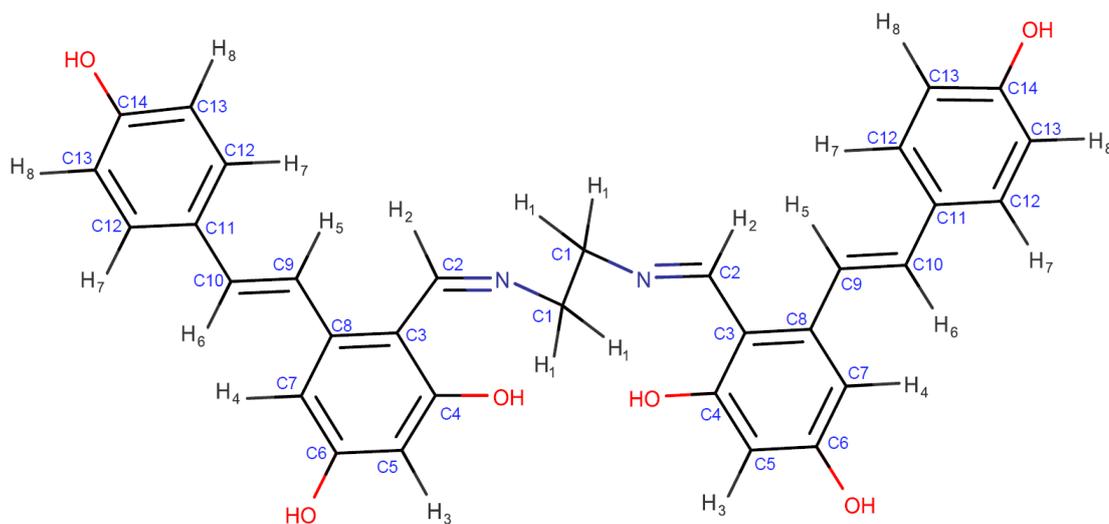


Figura 25. Estructura numerada de L2

La reacción de síntesis de L2, al igual que la de L1, fue monitoreada por TLC. En este proceso se sigue la desaparición de la señal correspondiente al reactivo de partida, que sería el intermediario I1, conforme va transcurriendo el tiempo de reacción. El seguimiento de avance de esta reacción mediante el empleo de TLC es bastante útil y representa un método no complicado para monitorear el estado de la misma, debido sobre todo a las señales características que poseen tanto el reactivo, quien exhibe bajo luz UV una señal de color naranja intenso, como el producto, que posee una señal de color amarillo verdoso intenso bajo la lámpara de luz UV.

Nuevamente, un factor determinante en esta reacción es el aislamiento del ligando del medio de reacción. La solubilidad de L2 es mayor que la observada para L1, lo cual complica el proceso de extracción de este ligando a partir de la mezcla de reacción. Sin embargo, esta solubilidad sigue siendo menor a las del reactivo de partida I1 y la amina, ya que a los quince minutos de reacción era posible observar

la presencia de sólido flotando en la mezcla de reacción. Debido a ello es posible aislarlo por enfriamiento y purificarlo con lavados con agua y etanol, siguiendo un método análogo al explicado para L1.

### 6.3.2. Caracterización

La caracterización de este compuesto se realizó mediante espectroscopía infrarroja FTIR, espectroscopía de RMN de protón y carbono-13, así como por espectroscopía bidimensional RMN COSY( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) y HSQC ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ).

#### 6.3.2.1. Espectroscopía infrarroja FTIR

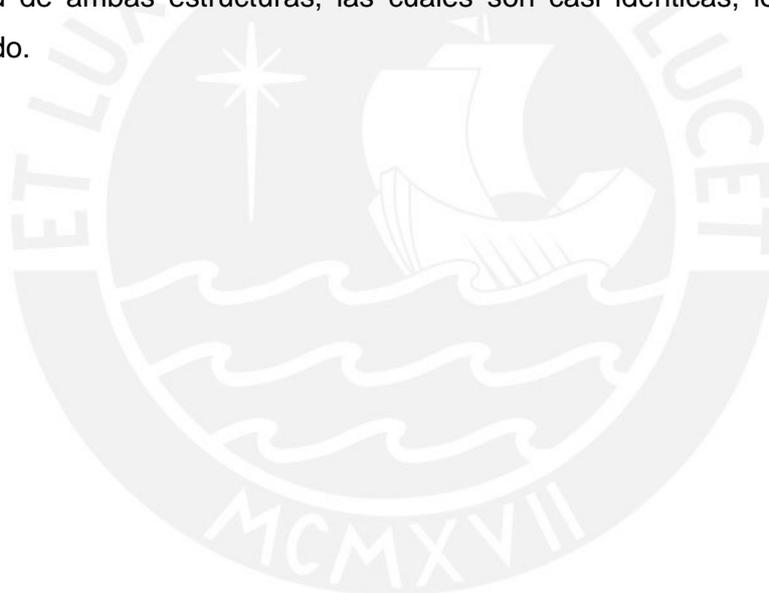
En la Figura 26 se muestra el espectro de FTIR de L2, en este se puede ver un desplazamiento notorio de la banda correspondiente al estiramiento del enlace C=N de la imina que aparece a  $1623\text{ cm}^{-1}$  en este compuesto, en comparación con el espectro de IR del antecesor, el compuesto I1 que poseía un carbonilo en su lugar y cuya banda debido al enlace C=O aparece a  $1633\text{ cm}^{-1}$ . Este efecto también se comentó para el caso de L1, ya que ambos ligandos provienen del mismo intermediario y pasan por una reacción de formación de bases de Schiff pero con diferentes aminas. Adicionalmente, se observa un pico intenso a  $1168\text{ cm}^{-1}$ , el cual corresponde al estiramiento C-O de los fenoles presentes en los anillos aromáticos del estilbena.

En la Figura 27 se observa la superposición de los espectros de FTIR del ligando L2 con el reactivo de partida para su formación, el intermediario I1. Como se mencionó en el párrafo anterior, es notable la diferencia en la señal del carbonilo a  $1634\text{ cm}^{-1}$  para el espectro de I1 con la señal a  $1623\text{ cm}^{-1}$  en el espectro de L2. Esta señal ha sufrido un desplazamiento hacia un menor número de onda debido a la nueva interacción que existe en el ligando entre el carbono y el nitrógeno de la imina formada luego de la reacción de formación de base de Schiff. La fuerza del doble enlace carbono-oxígeno es mayor que la del doble enlace carbono-nitrógeno de la imina, y el número de onda mantiene una relación directamente proporcional con la fuerza del enlace, de esta forma se justifica este cambio tan importante y significativo en los espectros de ambos compuestos.

Aparte de las señales identificadas y mencionadas previamente, se puede ver claramente que hay varias que son idénticas o que muestran solo un pequeño desplazamiento entre los espectros de ambos compuestos. Esto se debe a que

ambas estructuras, L2 e I1, poseen un esqueleto conjugado que no se está alterando, por lo que las bandas correspondientes al enlace C-H de los alquenos aromáticos de ambos espectros aparecen a un número de onda muy parecido. Esto muestra que el esqueleto aromático no ha sufrido mayores alteraciones y por ello es algo esperado que no se presenten cambios dramáticos entre los espectros de I1 y L2.

Así, los espectros FTIR de los ligandos L1 y L2 guardan coherencia en el reemplazo de las señales correspondientes al aldehído, y en la aparición de las señales que denotan la formación de grupos iminas característicos de los ligandos. Asimismo, al provenir de un mismo precursor, guardan mucha similitud en sus señales, fundamentalmente por tener el mismo grupo estilbeno y solo diferenciarse en la longitud y derivatización de la cadena diamina. Una comparación de los espectros FTIR de ambos ligandos se muestra en el Anexo V. De este modo, corroboramos la similitud de ambas estructuras, las cuales son casi idénticas, lo cual era lo que esperado.



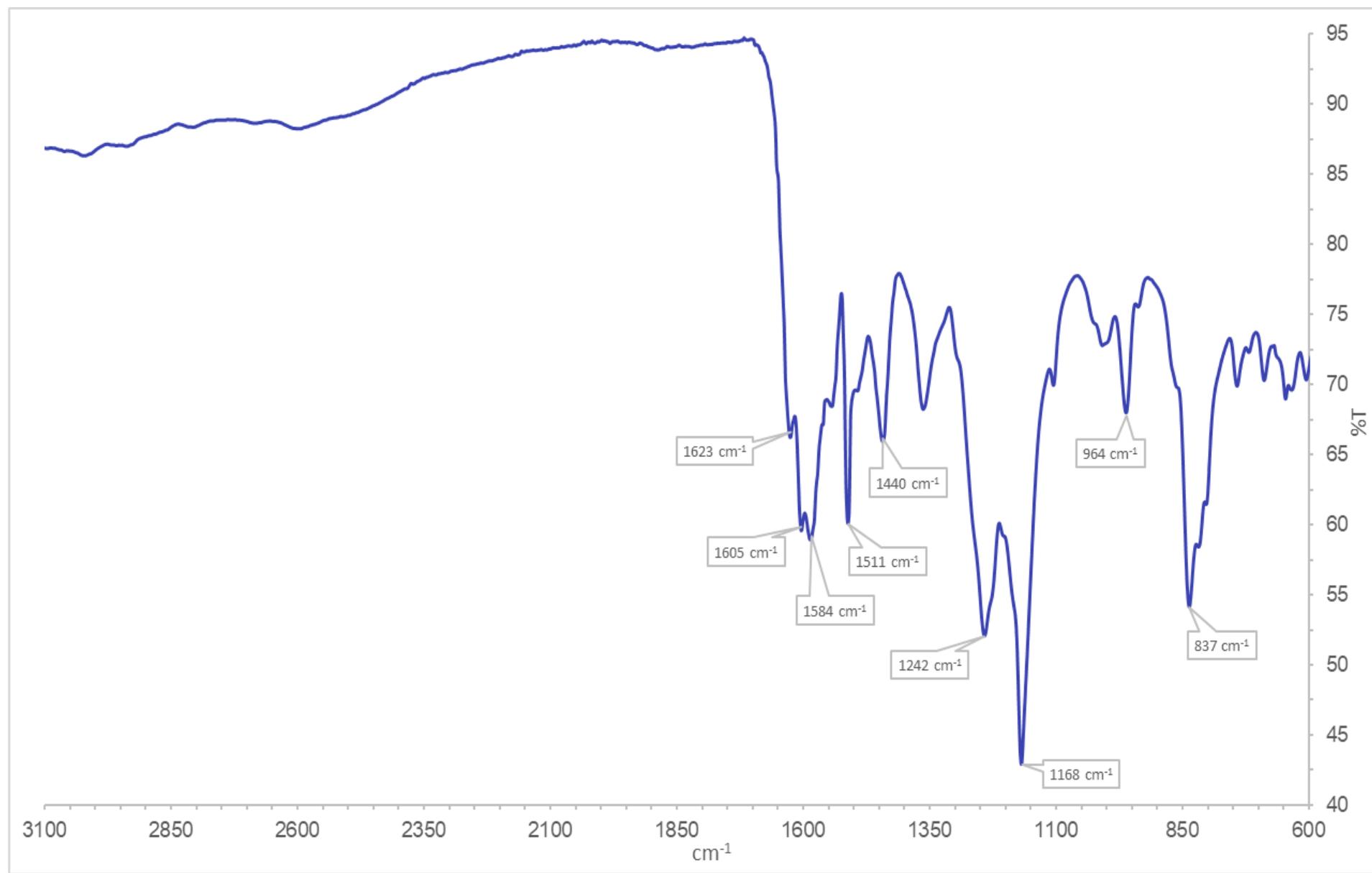


Figura 26. Espectro FTIR de L2

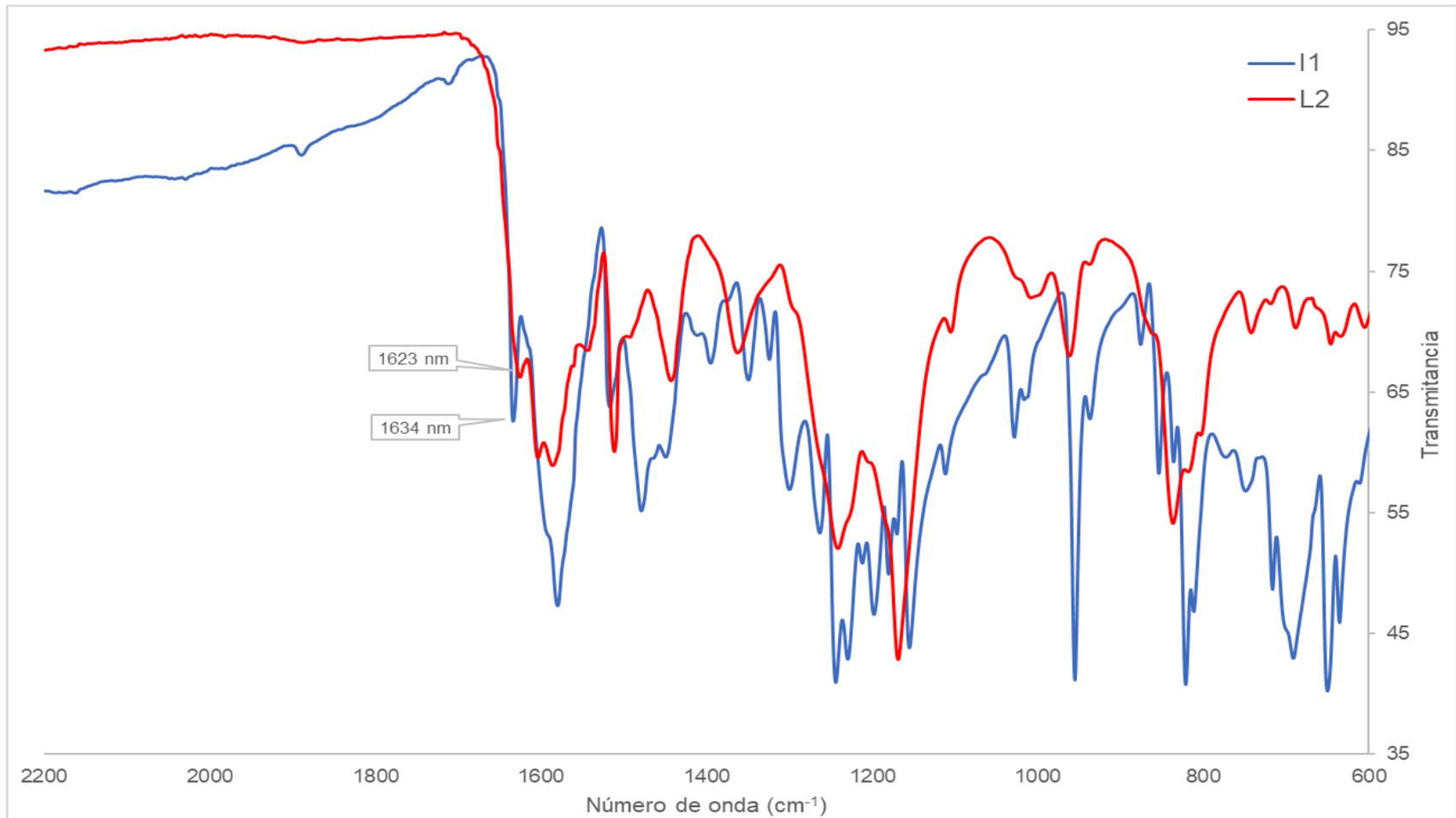


Figura 27. Superposición de espectros de FTIR de I1 con L2

### 6.3.2.2. Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear

En la Figura 28 se presenta el espectro de RMN de protón  $^1\text{H}$ -RMN del ligando L2. Es notable la gran similitud que este espectro posee con el del ligando L1 (Figura 19) debido a que el esqueleto aromático del estilbino no se ha visto alterado, sino que el cambio se ha dado únicamente en la amina, específicamente en la ausencia de un grupo  $-\text{CH}_2-$  en la cadena alifática de la amina del puente que une ambos anillos estilbino.

Análogamente, por la elevada simetría que presenta la estructura de L2, el número de señales obtenidas en el espectro es menor a la cantidad total de protones presentes. Por esta misma razón es que se obtienen valores de integración dobles y en algunos casos cuádruples, pues una sola señal representa a más de un protón de la estructura.

Como era de esperarse, en el espectro  $^1\text{H}$ -RMN se puede ver claramente la desaparición de la señal del hidrógeno del aldehído de I1 que aparecía a 10.274 ppm y en su lugar se observa una señal a 8.859 ppm que corresponde al hidrógeno enlazado al carbono de la imina ( $\text{H}_2$ ), el cual sufre una elevada desprotección ejercida por este grupo. Esto mismo se observó para L1, y es una señal diagnóstica de la transformación de I1 en el ligando L2.

De las señales obtenidas, solo una se encuentra en la zona de protones alifáticos a 3.876 ppm y corresponde a los hidrógenos de los grupos  $\text{CH}_2$  de la etilendiamina. Esta señal no aparece a un desplazamiento de 1 o 2 ppm como se esperaría para este grupo debido a que estos H se encuentran al lado del grupo imina que genera desprotección sobre estos protones.

A mayores desplazamientos se pueden apreciar las señales de los hidrógenos de la estructura aromática del ligando. Se debe mencionar que el orden de las señales en el espectro y la asignación de las mismas es similar a la empleada para las señales de L1, debido a su similitud estructural. Las de menor desplazamiento de esta zona corresponden a los protones del anillo más cercano al puente de la diamina y que se encuentran protegidos debido al efecto que ejercen los dos grupos OH de ese anillo.

También se muestran las señales generadas por los protones del anillo más alejado de la imina, siendo la señal de mayor protección ( $\text{H}_8$ ) la que aparece a 6.777 ppm en comparación con la señal de  $\text{H}_7$  que aparece a 7.478 ppm. La diferencia entre el desplazamiento de estas señales se debe a que, a pesar de ambas encontrarse en el mismo anillo alejado de la imina, los hidrógenos rotulados como  $\text{H}_8$  se encuentran

en posición orto respecto al grupo OH de este anillo, y por ende este grupo ejerce un efecto de protección sobre ellos, en comparación con los hidrógenos nombrados H7 que al encontrarse en posición meta respecto al OH, no gozan de este efecto protector.

Adicionalmente, se puede visualizar una señal intensa y ligeramente ancha alrededor de 3.346 ppm que corresponde a restos de agua presentes, lo cual se relaciona con la liberación de moléculas de agua como producto de condensación de la formación de bases de Schiff. Por ello, estos compuestos son secados al vacío por varios días para reducir al mínimo posible la cantidad de agua presente.

En la Figura 29 se presenta el espectro de carbono  $^{13}\text{C}$ -RMN de L2. De igual manera que ocurría con el ligando L1, al tratarse de una molécula con alta simetría, el número de señales que aparecen en el espectro se reduce a la mitad.

En la zona de bajo desplazamiento ubicamos una única señal a 56.99 ppm, la cual corresponde a los protones del  $\text{CH}_2$  del puente alifático que conecta a ambos estilbenos en el ligando. Esta situación es parecida a lo que se observó para L1, con la diferencia de que, al haber sido preparado con etilendiamina, la cual solo posee dos  $\text{CH}_2$  en lugar de tres como la amina empleada para sintetizar L1, y al ser ambos carbonos semejantes, se obtiene una sola señal que agrupa a los dos carbonos de ambos  $\text{CH}_2$ . Como se comentó previamente, esta situación es algo que no se vio en el espectro de I1 debido a que esta molécula solo posee carbonos aromáticos, y por ello no se visualizan señales a bajos desplazamientos.

La semejanza de la estructura aromática entre el ligando L2 y su reactivo de partida, que es I1, explica el por qué el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de ambos compuestos presenta varias semejanzas. Un claro ejemplo son las señales propias de la zona aromática, como los picos intensos a 115.92 ppm y 128.94 ppm, los cuales corresponden a los carbonos C12 y C13. Estos poseen una intensidad mayor ya que por la simetría de la molécula, estos carbonos semejantes integran por cuatro, mientras que la mayoría de señales del espectro integra por dos carbonos, a excepción del carbono C1.

Es bastante interesante además rescatar que esas señales poseen prácticamente el mismo desplazamiento que las identificadas para esos mismos átomos en el espectro de L1, debido a que la zona aromática del estilbeno es idéntica para ambos ligandos y es una prueba de que esta parte de los compuestos se mantiene intacta, lo cual es algo deseable ya que no deseamos realizar cambios en el estilbeno.

Finalmente, se colectaron los espectros bidimensionales de RMN COSY ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) y HSQC ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ), los cuales se encuentra en los Anexos VI y VII de este documento. Ambos aportaron información útil que permitió la identificación y asignación correcta de todas las señales con los átomos presentes en la estructura.

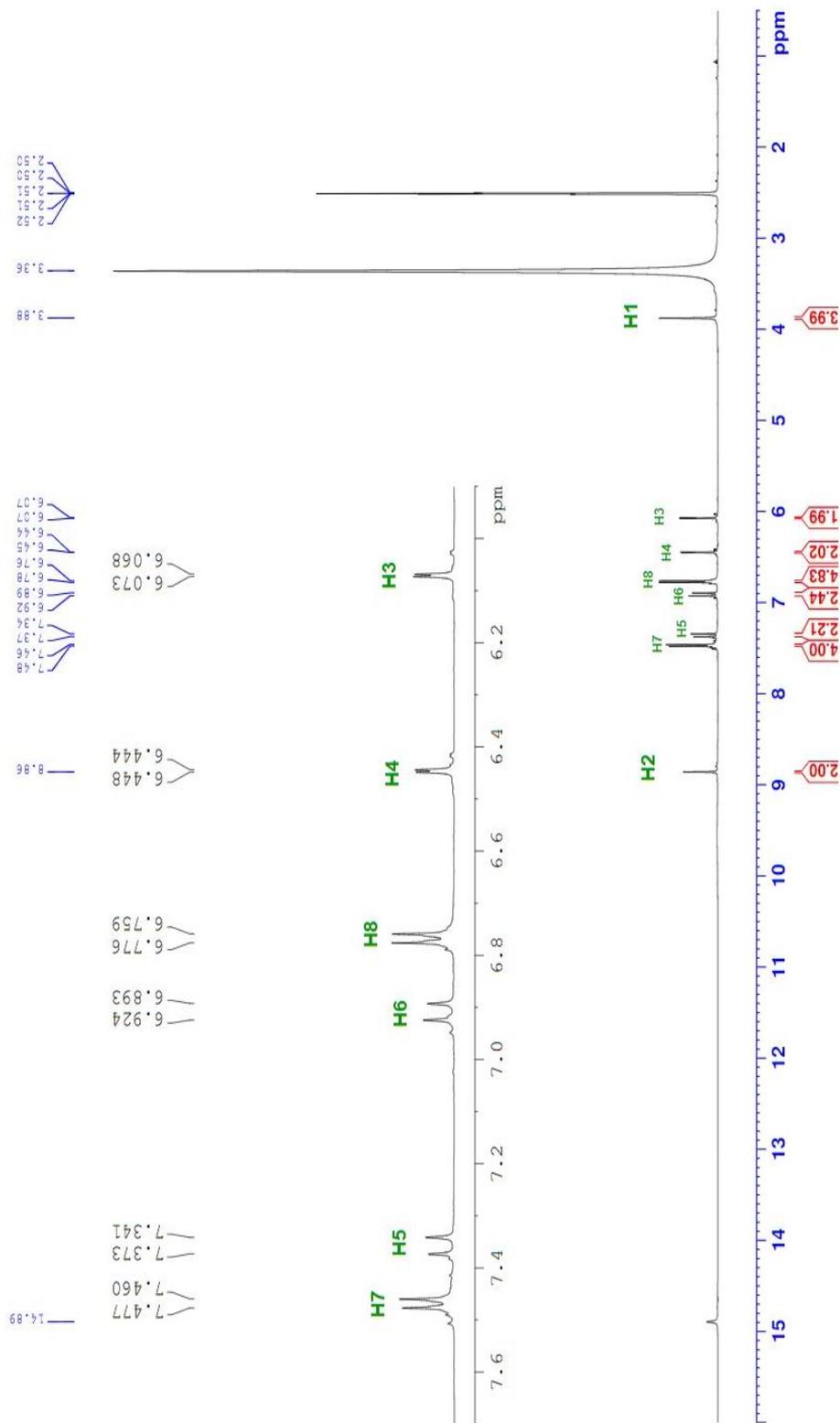


Figura 28.  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ ) de L2

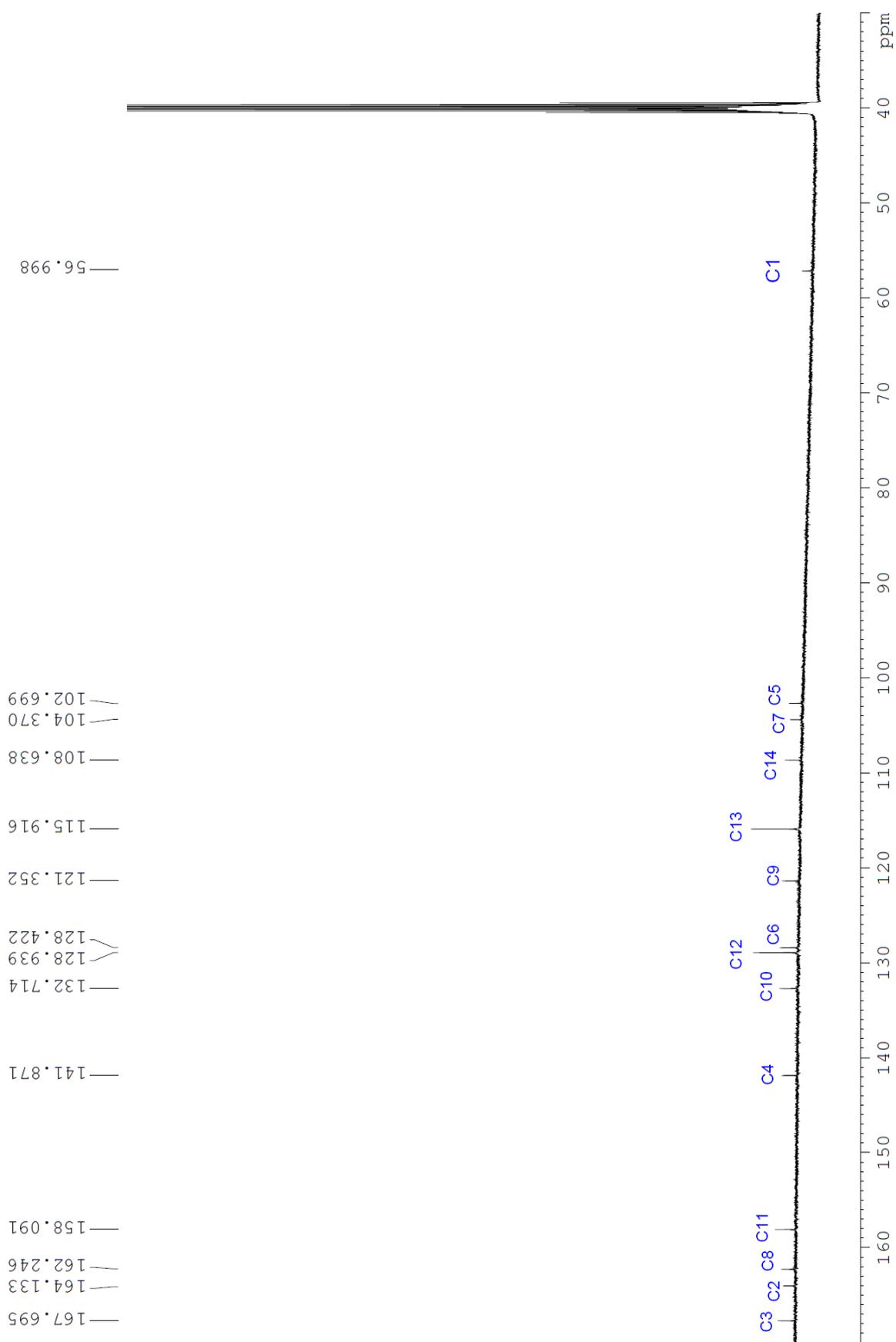


Figura 29. Espectro de  $^{13}\text{C}$  - RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ ) de L2

### 6.3.2.3. Espectrometría de masas de alta resolución (HRMS)

En la Figura 30 se presenta el espectro de masas de alta resolución (HRMS) obtenido para el ligando L2. Este compuesto, con fórmula  $C_{32}H_{28}N_2O_6$  y de masa exacta calculada  $536.5745 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  presenta una clara señal a  $535.1887 \text{ m/Z}$  en el modo negativo, que corresponde con gran exactitud a la señal esperada del ion molecular  $[M-H]^-$  de este compuesto, es decir cuando ha perdido un protón. Adicionalmente, la intensidad de esta señal es bastante alta, y no se visualizan impurezas de intensidad similar que puedan estar contaminando el producto final. La exactitud de la señal obtenida y su intensidad confirma la identidad del ligando L2.

Al igual que ocurría con L1, la fragmentación de L2 en el espectrómetro de masas da lugar a la señal de  $255.0690 \text{ m/Z}$ , que corresponde al fragmento estilbeno que queda después del rompimiento del enlace N-C de la imina con el grupo etil que sirve como puente. Adicionalmente, se observa una señal a  $297.1282 \text{ m/Z}$  que correspondería, en el modo negativo, al fragmento de L2 que conserva un único grupo estilbeno unido a la etilendiamina por solo uno de los átomos de nitrógeno de la amina.

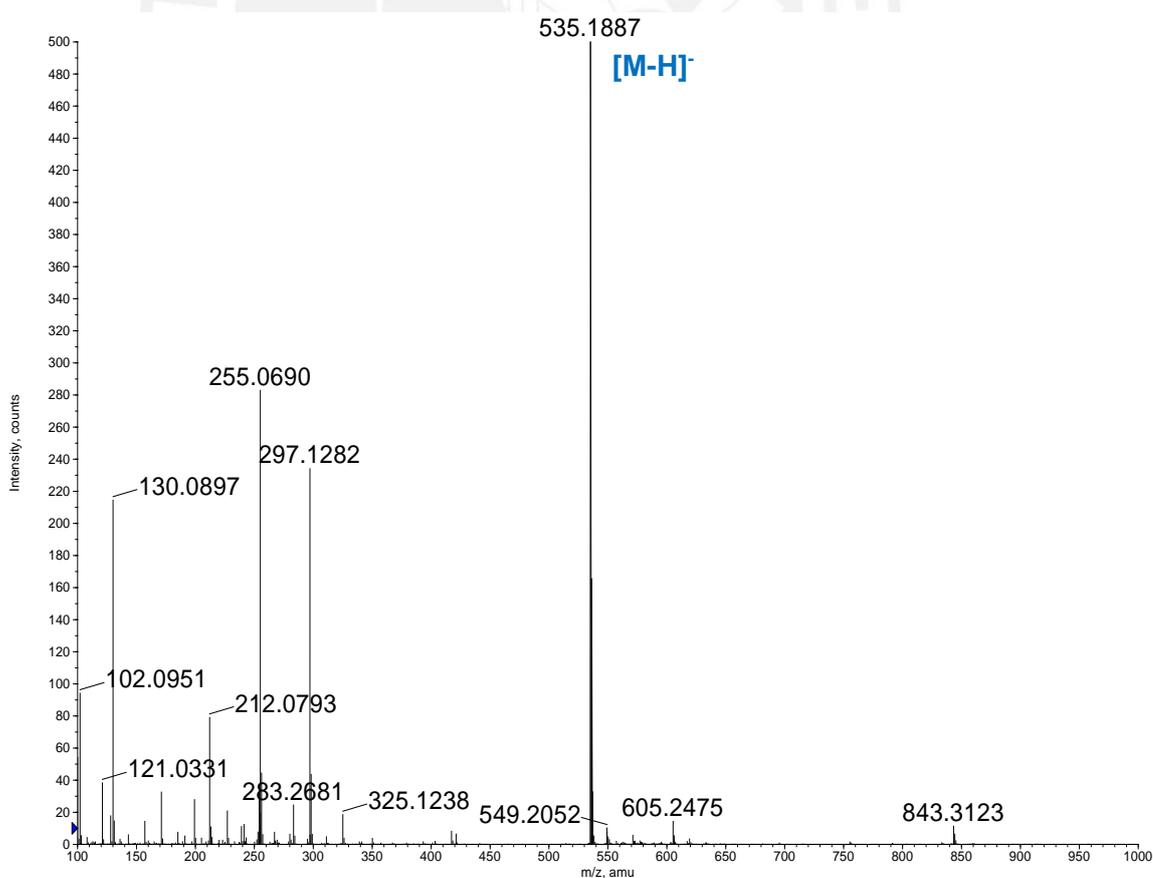


Figura 30. Espectro de masas de alta resolución (HRMS) de L2

Si bien esta última señal no se observó en el espectro de masas de L1, la similitud de ambos espectros y patrones de fragmentación es bastante alta, lo cual confirma la identidad de L1 y L2, y además confirma la similitud estructural de ambas moléculas.

## 6.4. Síntesis y caracterización de CuL1

### 6.4.1. Síntesis

La preparación del compuesto de coordinación se basa en una reacción de sustitución de ligandos que se encuentran enlazados al cobre. Al comienzo se posee una sal de este metal que contiene dos grupos acetatos y una molécula de agua coordinada al cobre; después de la adición de L1, se cree que los cuatro puntos de coordinación que posee este ligando van capturando al cobre hasta formar el compuesto final en donde los dos oxígenos y los dos nitrógenos están enlazados al metal. La estructura propuesta del compuesto de coordinación se muestra en la Figura 31.

La reacción se realiza en etanol como solvente y, para favorecer la solubilidad del ligando en el solvente de reacción, se adiciona una solución de LiOH en la mínima cantidad de metanol caliente. La adición de la base, que se realiza en la relación de un mol de ligando por dos moles del hidróxido, facilita la disolución del ligando antes de la adición de la sal de cobre debido a que desprotona los grupos fenólicos de L1.

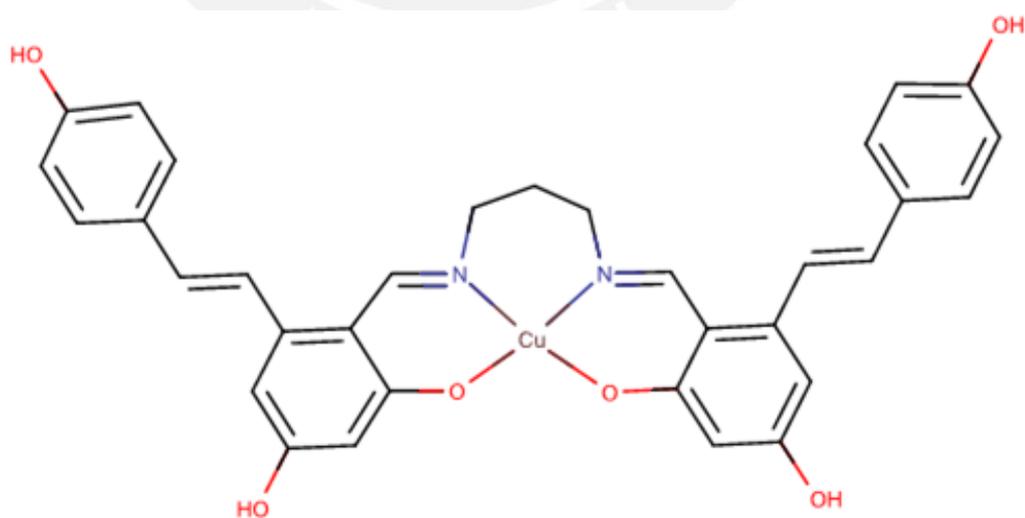


Figura 31. Estructura de CuL1.

En los primeros ensayos que se realizaron se emplearon tiempos de reacción de dos horas y en ausencia de base, ello debido a que en otros trabajos que reportan la síntesis de compuestos de coordinación de cobre a partir de bases de Schiff, la mayoría empleó periodos cortos de reacción, de entre una y dos horas, y bajo reflujo del solvente, que suele ser etanol.<sup>30-32</sup>

Sin embargo, al detener la reacción y pasar a la parte de extracción del producto de la mezcla, se notaba la presencia de tonalidades azules y naranjas, las cuales corresponden a la sal de cobre y al ligando como reactivos de partida. Es por ello que para optimizar el rendimiento del complejo se optó por dejar la reacción al menos por cuatro horas, con calentamiento bajo reflujo y con la adición de la base previamente mencionada, con lo que los rendimientos se incrementaron notablemente pasando de un 23% en el primer ensayo hasta un 72% en las últimas repeticiones.

Además del proceso de síntesis del complejo partiendo del ligando, se experimentó con una ruta alternativa de síntesis conocida comúnmente como "one-pot". Esta vía se caracteriza por colocar todos los reactivos necesarios para obtener el producto final desde los reactivos iniciales de la ruta de síntesis. En nuestro caso, debido al paso de adición de la base, se modificó este concepto de adición en simultáneo por uno de adición por partes, con la ventaja de que no se requería aislar el ligando. Esto significó un gran beneficio en ahorro de tiempo y materiales ya que, siguiendo la ruta clásica, una vez que se filtraba y secaba el ligando, se tenía que volver a disolver para la posterior formación de complejo, lo cual una vez aislado y caracterizado el ligando, ya no tuvo que ser necesario. Además, el rendimiento obtenido por la ruta "one-pot" para el complejo CuL1 era de alrededor del 70%, lo cual es bastante cercano al 72% de rendimiento obtenido por la ruta convencional, sin contar el beneficio que implica realizar la síntesis siguiendo este método.

A pesar de los problemas presentados durante el proceso, como la difícil disolución del ligando en el solvente de reacción, así como en el proceso de colección del producto al término de la reacción, se logró obtener un sólido de color verde pardo. La tonalidad del producto concuerda con el color de otros compuestos de coordinación de cobre con ligandos orgánicos similares.<sup>33,34</sup>

#### 6.4.2. Caracterización

La caracterización de CuL1 se realizó mediante espectroscopía infrarroja FTIR, espectroscopía UV-VIS y espectrometría de masas de alta resolución (HRMS). Debido a que el complejo de coordinación de cobre (II) CuL1 es paramagnético, este no puede ser caracterizado por resonancia magnética nuclear.

##### 6.4.2.1. Espectroscopía infrarroja

En la Figura 32 se muestra el espectro de FTIR del complejo CuL1, en este se puede observar una señal a  $1587\text{ cm}^{-1}$  la cual corresponde al estiramiento del enlace C=N del grupo imina en su estructura, el cual liga al centro de cobre por el lado del nitrógeno. Para una mejor comparación de los cambios que se dan entre espectros, en la Figura 33 se presenta el espectro escalonado de FTIR de CuL1 con el del ligando L1. De este modo, al visualizar la señal del grupo imina C=N a  $1625\text{ cm}^{-1}$  presente en el ligando L1 se ve claramente que esta posee una diferencia en número de onda de  $42\text{ cm}^{-1}$  en comparación con la señal de CuL1.

Esto se explica porque en el caso de CuL1, las iminas presentes en el ligando se enlazan al cobre para formar el compuesto de coordinación vía el átomo de nitrógeno. De este modo, se establece un enlace nitrógeno-metal y por otro lado disminuye la fuerza del enlace C=N ya que va a haber una competencia entre el átomo de carbono y el de cobre por establecer un buen enlace con los orbitales disponibles del nitrógeno. Por ello, la señal de estiramiento del enlace C=N de la imina cuando acompleja reduce su número de onda considerablemente.

Este fenómeno es bastante característico de las reacciones de complejación de ligandos orgánicos con metales, lo cual se conoce como retrodonación  $\pi$ . El ligando proporciona densidad electrónica al centro metálico mediante interacción sigma, y en paralelo se aprecia una donación de densidad electrónica desde un orbital d del metal hacia un orbital antienlazante del ligando, el cual debe ser un buen aceptor  $\pi$  con orbitales desocupados que puedan recibir a los electrones provenientes del metal. En nuestro caso, la imina del ligando es un buen aceptor  $\pi$  ya que puede aceptar esta densidad electrónica a través de los orbitales antienlazantes del nitrógeno. Esta es la razón de por qué se observa una reducción de la fuerza del enlace carbono-nitrógeno del ligando en el espectro de FTIR.

En el caso de las señales de los grupos OH que también coordinan al metal, el efecto es menos notorio en el espectro debido a que existen cuatro de estos grupos en el resto de la estructura que no se están coordinando al metal. A  $1263\text{ cm}^{-1}$  se observa

una señal intensa que corresponde al estiramiento del enlace C-O de los hidroxilos unidos a los carbonos de los anillos aromáticos de la estructura.

Por otro lado, las señales correspondientes a los enlaces C=C de la estructura aromática no han variado y aparentemente se han fusionado con la banda de la imina, por lo que se ve un hombro en esta. Esta observación es muy importante debido a que refleja que la imina se encuentra coordinada y que a la vez el resto de la estructura aromática del ligando no se ha visto comprometida, que es lo que se busca con la reacción de complejación.



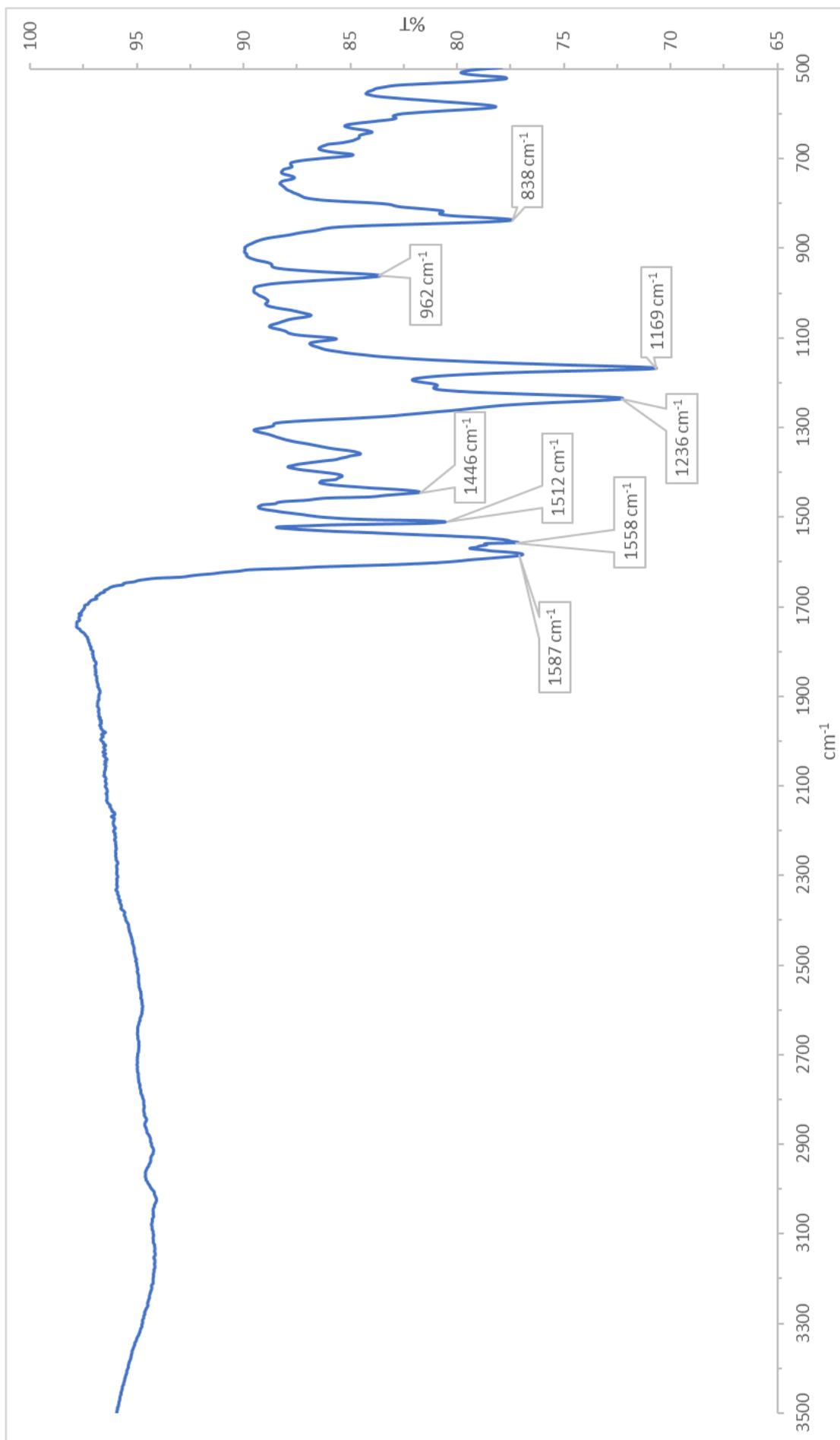


Figura 32. Espectro FTIR de CuL1

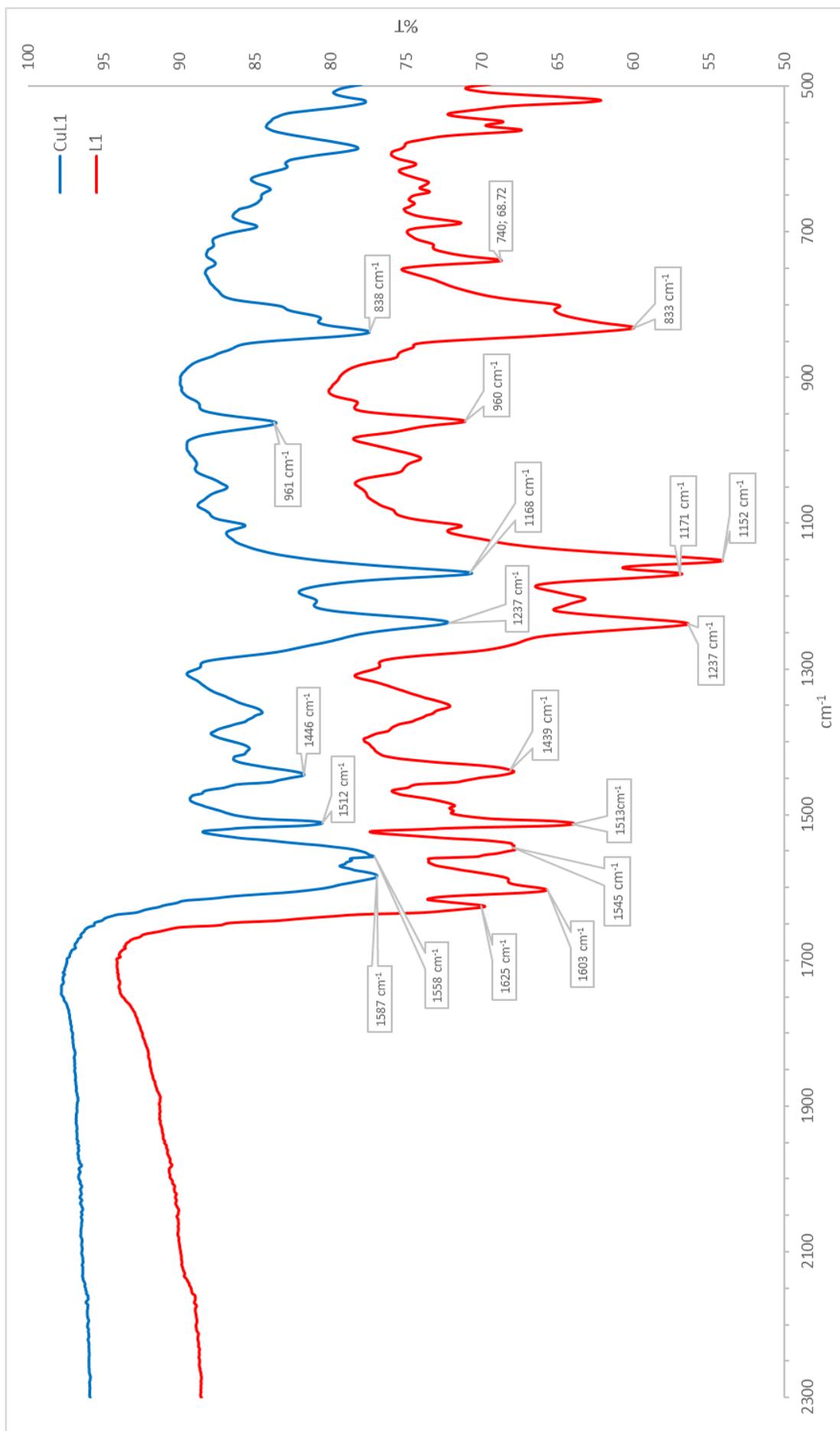


Figura 33. Superposición de espectros de FTIR de CuL1 y L1

#### 6.4.2.2. Espectroscopía UV-Visible

Se midieron y compararon los espectros UV-Visible del complejo CuL1 y de su respectivo ligando, en metanol. En la Figura 34 se aprecia la superposición de ambos espectros de absorción, dentro del rango de 190-490 nm, que es la región donde se registraron señales de intensidad apreciable. Debido a inconvenientes con la solubilidad del complejo, no fue posible analizar soluciones de mayor concentración, lo cual impidió la obtención de señales en la región del visible.

Al comparar con el espectro UV-Vis del ligando L1, se pudo ver que había dos cambios notorios entre ambos. El primero corresponde a un desplazamiento hipsocrómico, o también conocido como desplazamiento hacia el azul, en el espectro del complejo, ya que la señal que aparecía a 211 nm en el espectro del ligando, se encuentra a 202 nm para el complejo. Si bien las bandas a 284 y 340 nm se encuentran conservadas en el ligando como en el complejo, se observa un cambio en la zona visible, en la desaparición de la banda a 415 nm del ligando.

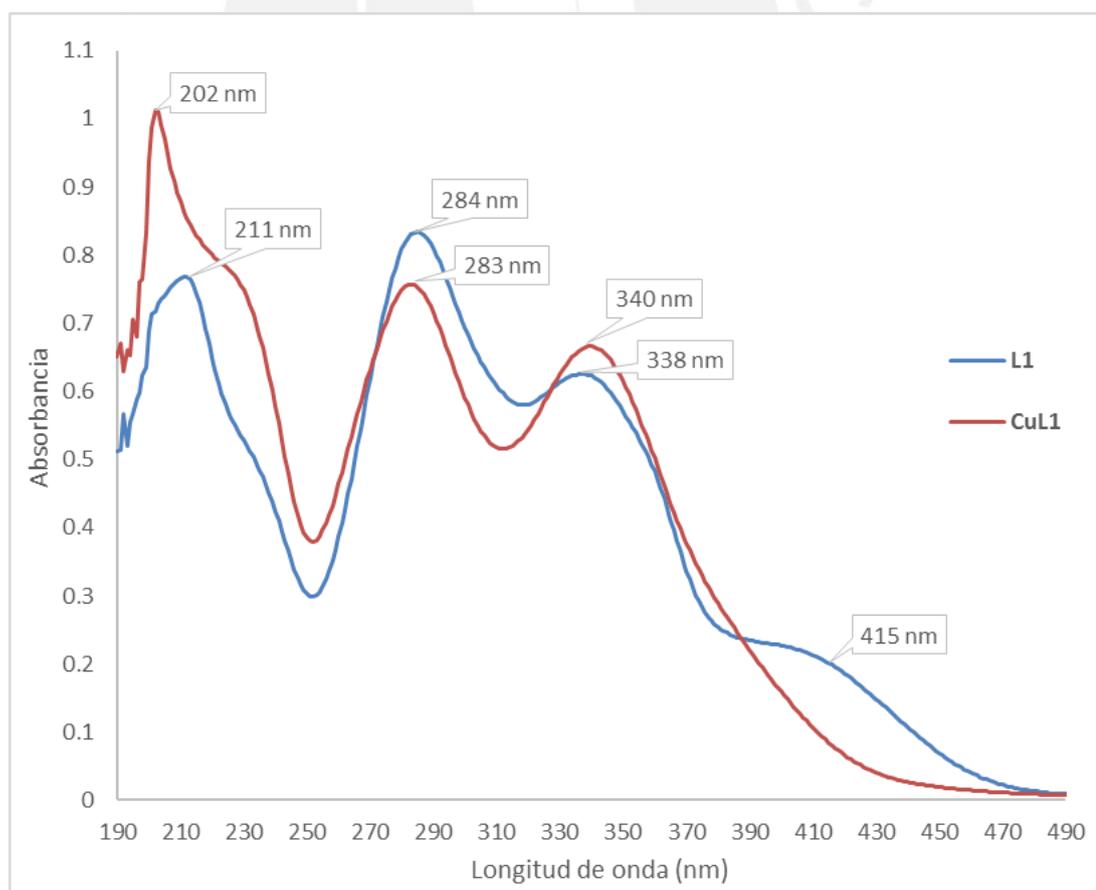


Figura 34. Superposición de espectros UV-VIS de L1 y CuL1

#### 6.4.2.3. Espectrometría de masas de alta resolución (HRMS)

En la Figura 35 se presenta el espectro de masas de alta resolución (HRMS) obtenido para el complejo CuL1. Este compuesto, con fórmula  $C_{33}H_{28}CuN_2O_6$  y de masa exacta calculada  $611.1243 \text{ g.mol}^{-1}$  presenta una clara señal a  $610.1183 \text{ m/Z}$  en el modo negativo, que corresponde con gran exactitud a la señal esperada del ion molecular  $[M-H]^-$  de este compuesto. Adicionalmente, la señal correspondiente al ion molecular muestra el patrón isotópico esperado para el átomo de cobre, con señales a  $612.1168 \text{ m/Z}$  y  $616.1251 \text{ m/Z}$  que corresponden al compuesto formado con los isótopos Cu-65 y Cu-69, respectivamente.

La fragmentación de CuL1 en el espectrómetro de masas da lugar a la señal de  $372.0564 \text{ m/Z}$ , que corresponde al fragmento del complejo menos una molécula de estilbeno, aún con la diamina coordinada. También se observan otras fragmentaciones propias del ligando, como es la señal a  $255.0679 \text{ m/Z}$  que ha sido discutida anteriormente, y que corresponde al fragmento estilbeno con el grupo imina pero sin la diamina que servía como puente.

Nuevamente, la intensidad de la señal del ion molecular es bastante alta, y no se visualizan impurezas que puedan estar contaminando el producto final. La exactitud de la señal obtenida, el patrón isotópico observado y su intensidad confirma la identidad del complejo CuL1.

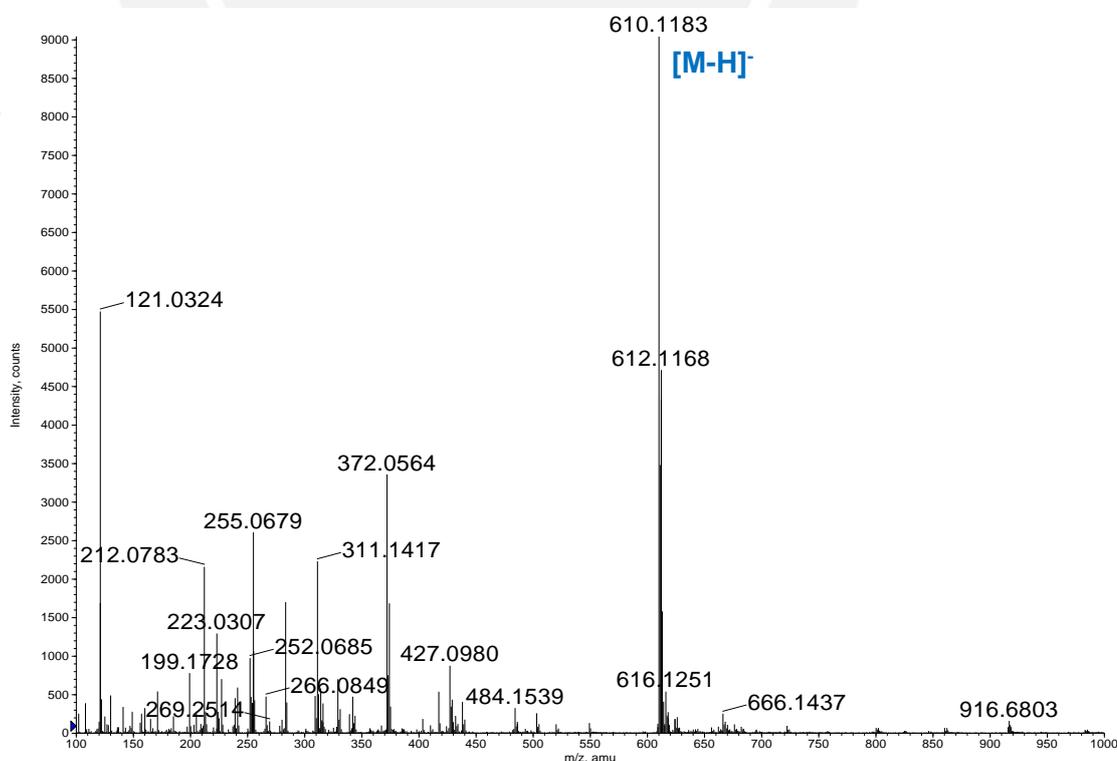


Figura 35. Espectro de masas de alta resolución (HRMS) de CuL1

## 6.5. Síntesis y caracterización de CuL2

### 6.5.1. Síntesis

Al igual que para la preparación de CuL1, la síntesis del compuesto CuL2 se basa en una reacción de sustitución de ligandos unidos al metal central. Se parte del acetato de cobre monohidratado, la cual contiene dos grupos acetatos y una molécula de agua coordinada al cobre; luego con la adición del ligando L2, los cuatro puntos de coordinación que posee este ligando van capturando al cobre hasta formar el compuesto final en donde los dos oxígenos y los dos nitrógenos están enlazados al metal.

En base a los resultados de síntesis obtenidos para CuL1, el tiempo de reacción para la preparación de CuL2 se mantuvo entre cuatro a cinco horas a temperatura de reflujo, con lo cual se obtuvo un rendimiento de 73%. Debido a los buenos resultados obtenidos al emplear la ruta "one-pot" en la síntesis del complejo CuL1, se empleó esta ruta para la síntesis de CuL2, debido a la menor cantidad de pasos sintéticos que posee este camino.

La reacción se realiza en etanol como solvente, y una de las ventajas observadas para el proceso de síntesis es que el ligando L2 posee una solubilidad un poco mayor en este solvente en comparación con la que presenta L1; sin embargo, aún fue necesaria la adición de base mediante una solución de LiOH en la mínima cantidad de metanol caliente al inicio del proceso de síntesis para asegurar que el ligando obtenido durante la ruta "one-pot" no precipite e impida su posterior reacción con la sal de cobre.

La adición de la base, que se realiza en la relación de un mol de ligando por dos moles del hidróxido, facilita considerablemente la disolución del ligando antes de la adición de la sal de cobre al generar la desprotonación de los hidroxilos vecinos a la imina. Estos dos oxígenos, en conjunto con los dos átomos de nitrógeno del enlace C=N servirán como dientes para capturar al cobre, y así formar el complejo de coordinación.

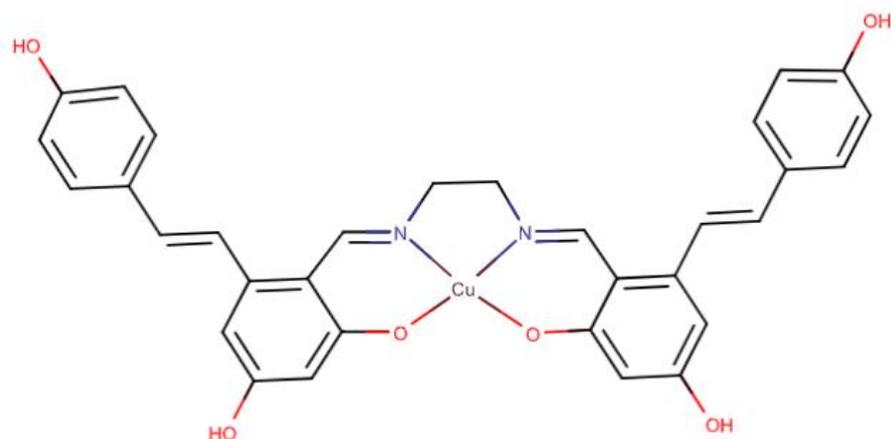


Figura 36. Estructura de CuL2

El producto obtenido fue un sólido de color marrón verdoso, el cual al igual que lo observado con los ligandos, posee una solubilidad un poco mayor en etanol comparado con CuL1. Es debido a ello que, para ser aislado adecuadamente, debió concentrarse la solución madre, añadirse agua fría para favorecer su precipitación y dejarse reposar durante una noche en la refrigeradora antes de su filtración y lavado con metanol y agua fría. Al igual que para el caso de CuL1, la tonalidad de este complejo concuerda con el color de otros compuestos de coordinación de cobre con ligandos orgánicos similares.<sup>33,34</sup>

### 6.5.2. Caracterización

La caracterización de CuL2 se realizó mediante espectroscopía infrarroja FTIR, espectroscopía UV-VIS y espectrometría de masas de alta resolución (HRMS). Del mismo modo que para CuL1, no se pudo realizar la caracterización por resonancia magnética nuclear al ser un compuesto paramagnético.

#### 6.5.2.1. Espectroscopía infrarroja

En la Figura 37 se muestra el espectro FTIR del complejo CuL2. Nuevamente, el cambio más importante que puede ser visualizado es el desplazamiento de la señal que corresponde al estiramiento del enlace C=N del grupo imina. En el complejo CuL2 esta señal aparece a los 1579 cm<sup>-1</sup>, sufriendo un desplazamiento de 44 cm<sup>-1</sup> hacia menores número de onda con respecto a la misma señal en el ligando L2, en el cual esta misma señal aparecía a los 1623 cm<sup>-1</sup>.

Al igual que para el complejo CuL1, la imina del ligando actúa como un aceptor  $\pi$  y se da una retrodonación de densidad electrónica del metal hacia el nitrógeno. Esta compartición del nitrógeno entre ambos debilita notoriamente su interacción con el carbono, lo cual se comprueba claramente en el espectro FTIR según lo mencionado en el párrafo anterior.

Al igual que en el caso de CuL1, las demás señales están bastante conservadas con respecto a las señales descritas para el ligando L2. Así, las señales correspondientes a los enlaces C=C de la estructura aromática no ha variado. Esta observación es muy importante debido a que demuestra que la estructura aromática del ligando no se ha visto comprometida, que es lo que se busca. Se puede observar con mejor claridad en la Figura 38.



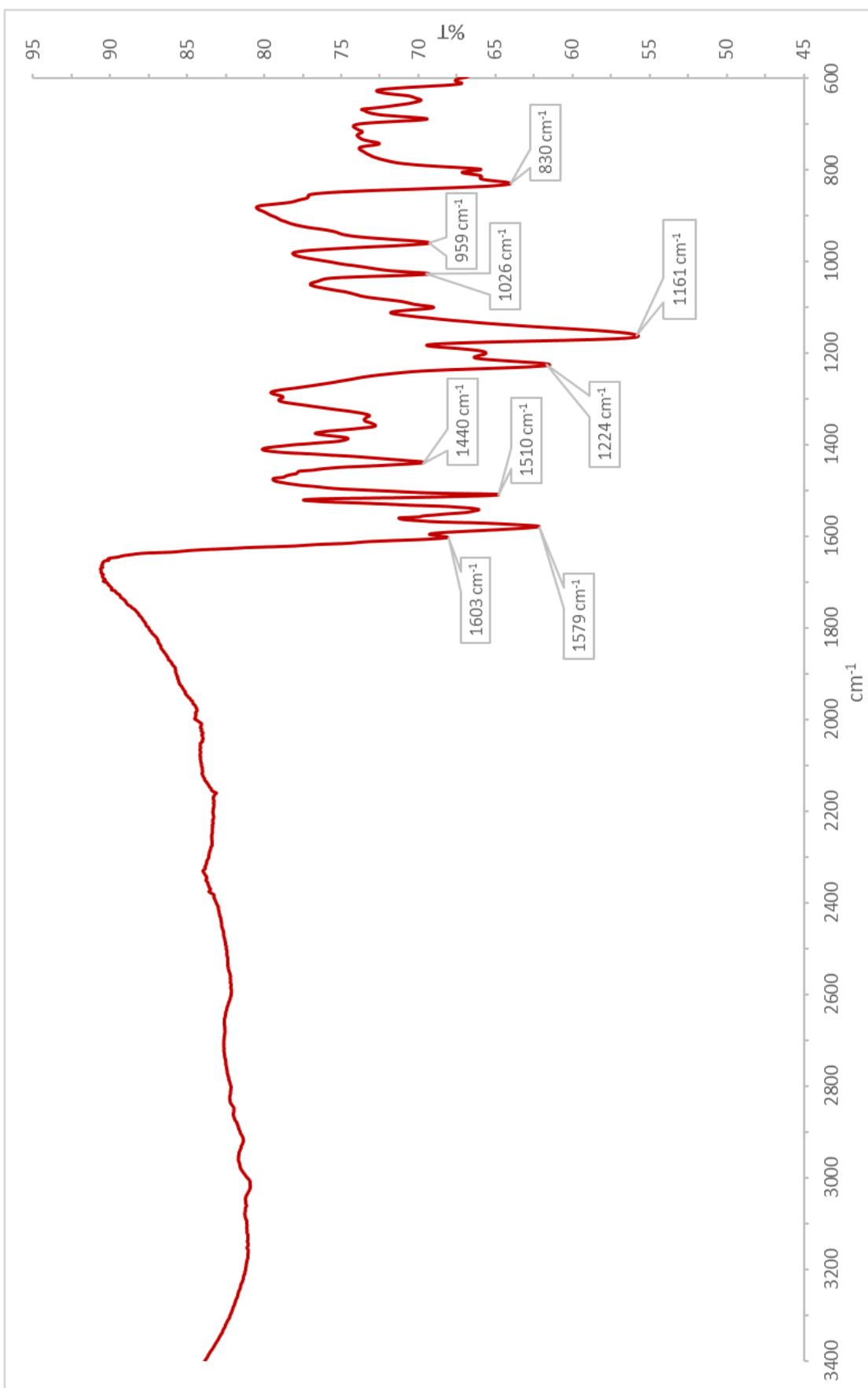


Figura 37. Espectro FTIR de CuL2

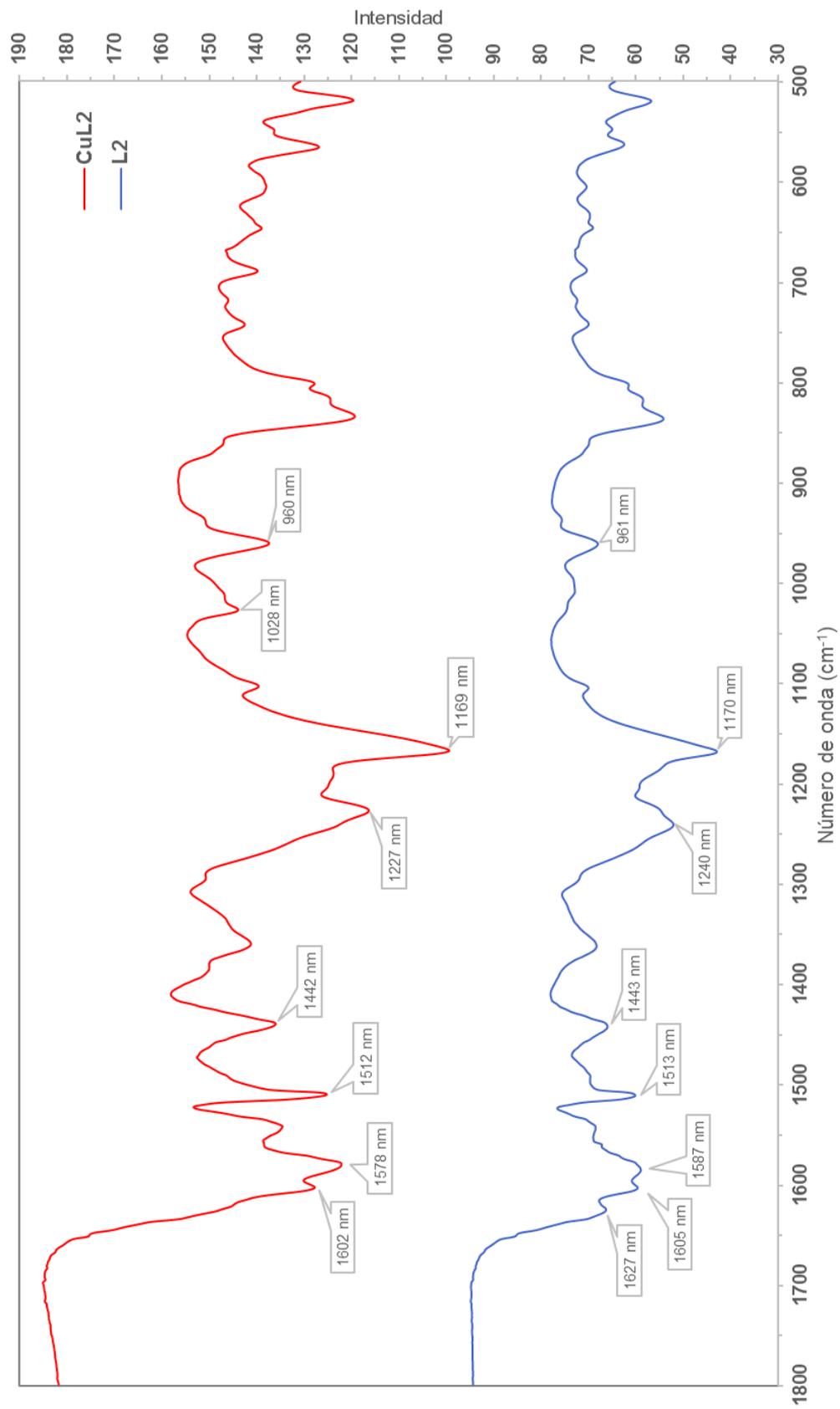


Figura 38. Superposición de espectros de FTIR de L2 con CuL2

### 6.5.2.2. Espectroscopía UV-Visible

Se midieron y compararon los espectros UV-Visible del complejo CuL2 y de su respectivo ligando, en metanol. En la Figura 39 se aprecia la superposición de ambos espectros de absorción, dentro del rango de 190-490 nm. Al igual que con el primer complejo, se tuvo dificultades en la preparación de soluciones concentradas de CuL2, por lo cual no se obtuvieron señales en la zona del visible.

De este modo se pudieron identificar algunos cambios significativos entre ambas curvas. El primero corresponde a un desplazamiento hipsocrómico, en el espectro del complejo, ya que la señal aparecía a 210 nm en el espectro del ligando, se encuentra a 201 nm para el complejo. Otra característica importante es que, al igual que lo observado para CuL1, la banda que aparece más hacia la zona del visible, a 422 nm, no se aprecia en la curva de CuL2.

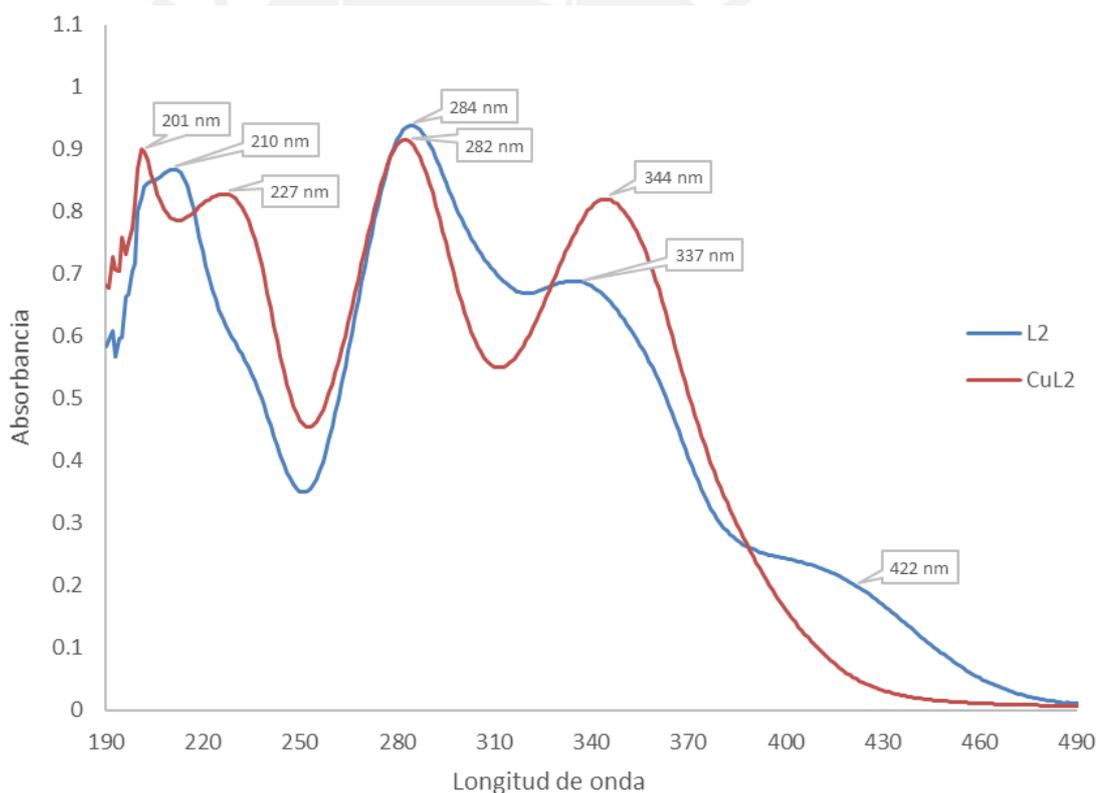


Figura 39. Superposición de espectros de UV-Visible de L2 y CuL2

### 6.5.2.3. Espectrometría de masas de alta resolución (HRMS)

En la Figura 40 se presenta el espectro de masas de alta resolución (HRMS) obtenido para el complejo CuL2. Este compuesto, con fórmula  $C_{32}H_{26}CuN_2O_6$  y de masa exacta calculada  $597.1086 \text{ g.mol}^{-1}$  presenta una clara señal a  $596.1041 \text{ m/Z}$  en el modo negativo, que corresponde con gran exactitud a la señal esperada del ion molecular  $[M-H]^-$  de este compuesto. Adicionalmente, la señal correspondiente al ion molecular muestra el patrón isotópico esperado para el átomo de cobre, con una señal a  $599.1074 \text{ m/Z}$  que corresponde al compuesto formado con el isótopo Cu-65, presente aproximadamente en un 30% de abundancia, comparado al 69% de abundancia del compuesto con el isótopo Cu-63.

Al igual que con CuL1, la fragmentación de CuL2 en el espectrómetro de masas da lugar a fragmentaciones propias del ligando, como son las señales a  $255.0679 \text{ m/Z}$  y  $283 \text{ m/Z}$  que corresponden al fragmento estilbeno con el grupo imina pero sin la diamina que servía como puente y, al fragmento estilbeno con la cadena alifática de la diamina, respectivamente.

Se observa también que en el caso de CuL2 la intensidad de la señal del ion molecular es bastante alta, y no se visualizan impurezas de intensidad similar que puedan estar contaminando el producto final. La exactitud de la señal obtenida, el patrón isotópico observado y su intensidad confirma la identidad del complejo CuL2. Además, la semejanza en el patrón de señales obtenidas para CuL1 y CuL2 confirma la similitud estructural de ambas moléculas.

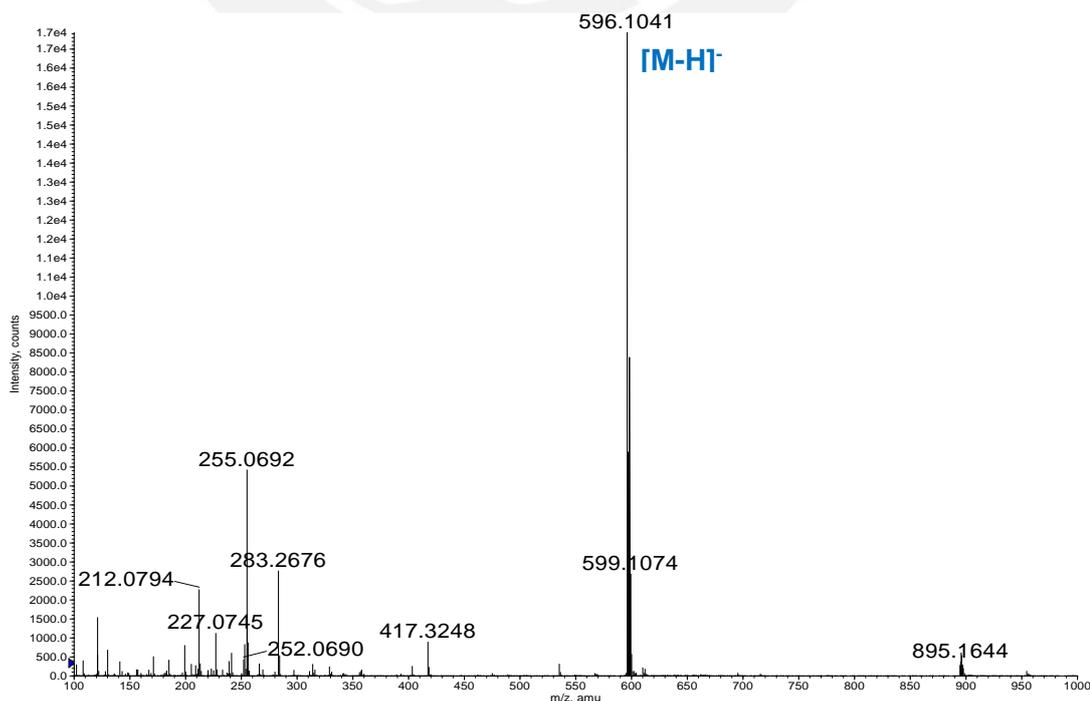


Figura 40. Espectro de masas de alta resolución (HRMS) de CuL2

## 7. Conclusiones

A partir de la discusión de los resultados obtenidos durante el desarrollo de este trabajo se llegó a las siguientes conclusiones:

- Se obtuvo exitosamente el intermediario I1 a partir de la formilación del resveratrol mediante la reacción de Vilsmeier-Haack modificada. Este producto fue obtenido con una elevada pureza a partir de una purificación mediante columna cromatográfica, y con un rendimiento del 75%.
- Se logró sintetizar los ligandos simétricos orgánicos L1 y L2 con rendimientos de 72% y 78%, respectivamente. Ambos compuestos fueron preparados a partir del intermediario I1 mediante una reacción de condensación con dos distintas diaminas para la formación de bases de Schiff que presentan diferencias en la longitud de la cadena alifática que sirve de puente entre los dos grupos estilbeno.
- Se logró sintetizar el compuesto de coordinación de cobre CuL1 a partir del ligando L1 mediante una reacción de complejación con un rendimiento del 72%.
- Se logró sintetizar el compuesto de coordinación de cobre CuL2 mediante una reacción de complejación del tipo “one-pot” denominada reacción *template* con un rendimiento del 73%.
- Tanto los ligandos L1 y L2 como los correspondientes complejos de cobre (II): CuL1 y CuL2, fueron caracterizados por técnicas espectroscópicas y analíticas como RMN, FTIR, UV-VIS y HRMS.
- Se recomienda realizar estudios de estabilidad en solución, mediante absorción UV-VIS y fluorescencia, de los compuestos de coordinación obtenidos, así como ensayos de radiomarcado con cobre-64 y su caracterización mediante HPLC que permitan comprobar la capacidad de formar estos complejos con el centro marcado radiactivamente. Esta información aportaría luces acerca del potencial radiofarmacéutico de los compuestos sintetizados.
- Queda como objeto de estudio de trabajos posteriores el explorar la síntesis de compuestos de coordinación con ligandos derivados del estilbeno y con diferentes grupos sustituyentes en los anillos aromáticos, los cuales podrían favorecer ciertas propiedades de los complejos, como incrementar su solubilidad en solventes como agua o metanol.

## 8. Referencias bibliográficas

1. Sharma, A. K., Schultz, J. W., Prior, J. T., Rath, N. P. & Mirica, L. M. Coordination Chemistry of Bifunctional Chemical Agents Designed for Applications in  $^{64}\text{Cu}$  PET Imaging for Alzheimer's Disease. *Inorg. Chem.* **56**, 13801–13814 (2017).
2. Fawaz, M. V., Brooks, A. F., Rodnick, M. E., Carpenter, G. M., Shao, X., Desmond, T. J., Sherman, P., Quesada, C. A., Hockley, B. G., Kilbourn, M. R., Albin, R. L., Frey, K. A. & Scott, P. J. H. High affinity radiopharmaceuticals based upon lansoprazole for PET imaging of aggregated tau in Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy: Synthesis, preclinical evaluation, and lead selection. *ACS Chem. Neurosci.* **5**, 718–730 (2014).
3. Vallabhajosula, S. Positron emission tomography radiopharmaceuticals for imaging brain beta-amyloid. *Semin. Nucl. Med.* **41**, 283–299 (2011).
4. Hameed, S., Fuh, J.-L., Senanarong, V., Ebenezer, E. G. M., Looi, I., Dominguez, J. C., Park, K. W., Karanam, A. K. & Simon, O. Role of Fluid Biomarkers and PET Imaging in Early Diagnosis and its Clinical Implication in the Management of Alzheimer's Disease. *J. Alzheimer's Dis. Reports* **4**, 21–37 (2020).
5. Palumbo, B. Editorial: Molecular Imaging in Dementia: From the State of the Art to the New Perspectives. *Curr. Alzheimer Res.* **14**, 124–126 (2017).
6. Schilling, L. P., Zimmer, E. R., Shin, M., Leuzy, A., Pascoal, T. A., Benedet, A. L., Borelli, W. V., Palmi, A., Gauthier, S. & Rosa-Neto, P. Imaging Alzheimer's disease pathophysiology with PET. *Dement. Neuropsychol.* **10**, 79–90 (2016).
7. Liu, H., Qu, Y. & Wang, X. Amyloid  $\beta$ -targeted metal complexes for potential applications in Alzheimer's disease. *Future Med. Chem.* **10**, 697–701 (2018).
8. Hickey, J. L., Lim, S., Hayne, D. J., Paterson, B. M., White, M., Villemagne, V. L., Roselt, P., Binns, D., Cullinane, C., Jeffery, C. M., Price, R. I., Barnham, K. J., Donnelly, P. S., Hickey, J. L. & White, J. M. Diagnostic imaging agents for Alzheimer's disease : copper radiopharmaceuticals that target A $\beta$  plaques . *J. Am. Chem. Soc.* **135**, 16120–16132 (2013).
9. McInnes, L. E., Noor, A., Kysenius, K., Cullinane, C., Roselt, P., McLean, C. A., Chiu, F. C. K., Powell, A. K., Crouch, P. J., White, J. M. & Donnelly, P. S. Potential Diagnostic Imaging of Alzheimer's Disease with Copper-64

- Complexes That Bind to Amyloid- $\beta$  Plaques. *Inorg. Chem.* **58**, 3382–3395 (2019).
10. O'Brien, R. J. & Wong, P. C. Amyloid Precursor Protein Processing and Alzheimer's Disease. *Annu. Rev. Neurosci.* **34**, 185–204 (2011).
  11. Hickey, J. L. & Donnelly, P. S. Diagnostic imaging of Alzheimer's disease with copper and technetium complexes. *Coord. Chem. Rev.* **256**, 2367–2380 (2012).
  12. Selkoe, D. J. & Hardy, J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol. Med.* **8**, 595–608 (2016).
  13. Hardy, J. & Selkoe, D. J. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. *Science (80-. )*. **297**, 353–356 (2002).
  14. Patterson, C., Feightner, J. W., Garcia, A., Hsiung, G.-Y. R., MacKnight, C. & Sadovnick, A. D. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *Can. Med. Assoc. J.* **178**, 548–56 (2008).
  15. Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., Petersen, R. C. & Trojanowski, J. Q. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* **9**, 119–128 (2010).
  16. Niemantsverdriet, E., Valckx, S., Bjerke, M. & Engelborghs, S. Alzheimer's disease CSF biomarkers: clinical indications and rational use. *Acta Neurol. Belg.* **117**, 591–602 (2017).
  17. Rosa-neto, P. & Leuzy, A. Molecular Imaging of Alzheimer ' s Disease Using PET. *Can. Rev. Alzheimer's Dis. Other Dementias* **January**, 18–25 (2008).
  18. Yosky, R. Molecular imaging opens up a vast new world for neuroscience. *Medical Press* (2010). Available at: <https://medicalxpress.com/news/2010-09-molecular-imaging-vast-world-neuroscience.html>. (Accessed: 20th April 2018)
  19. Bandara, N., Sharma, A. K., Krieger, S., Schultz, J. W., Han, B. H., Rogers, B. E. & Mirica, L. M. Evaluation of  $^{64}\text{Cu}$ -Based Radiopharmaceuticals that Target A $\beta$  Peptide Aggregates as Diagnostic Tools for Alzheimer's Disease. *J. Am. Chem. Soc.* **139**, 12550–12558 (2017).
  20. Cardinal Health. FDA-approved radiopharmaceuticals. 1–6 (2014).

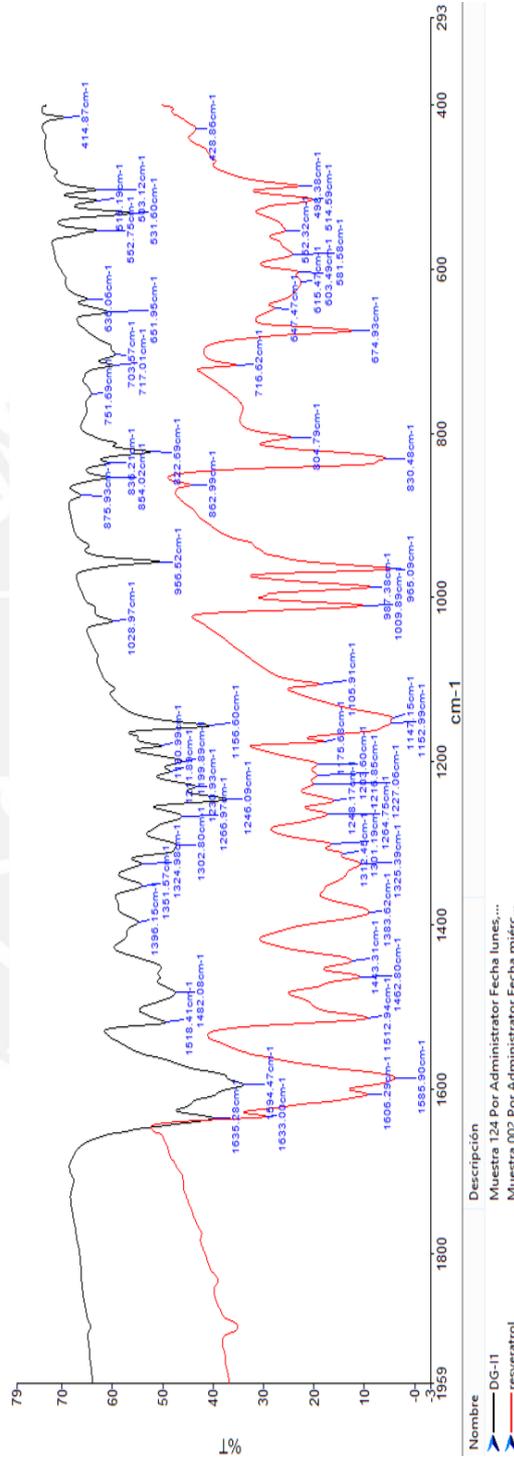
21. Shokeen, M. & Anderson, C. J. Molecular imaging of cancer with copper-64 radiopharmaceuticals and positron emission tomography (PET). *Acc. Chem. Res.* **42**, 832–41 (2009).
22. Anderson, C. J. & Ferdani, R. Copper-64 Radiopharmaceuticals for PET Imaging of Cancer: Advances in Preclinical and Clinical Research. *Cancer Biother. Radiopharm.* **24**, 379–393 (2009).
23. Ressler, D. Synthesis of Resveratrol Ester Derivatives. (East Tennessee State University, 2013).
24. D'Autréaux, B. & Toledano, M. B. ROS as signalling molecules: Mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **8**, 813–824 (2007).
25. Lim, S., Paterson, B. M., Fodero-Tavoletti, M. T., O'Keefe, G. J., Cappai, R., Barnham, K. J., Villemagne, V. L. & Donnelly, P. S. A copper radiopharmaceutical for diagnostic imaging of Alzheimer's disease: a bis(thiosemicarbazonato) copper(II) complex that binds to amyloid- $\beta$  plaques. *Chem. Commun.* **46**, 5437 (2010).
26. Ruan, B., Wang, S., Ge, X. & Yao, R. Synthesis of Resveratrol Acrylamides Derivatives and Biological Evaluation of their Anti-Proliferative Effect on Cancer Cell Lines. *Lett. Drug Des. Discov.* **11**, 2–9 (2014).
27. Mendelson, W. L. & Hayden, S. Preparation of 2,4-dihydroxybenzaldehyde by the Vilsmeier-Haack reaction. *Synth. Commun.* **26**, 603–610 (1996).
28. Silverstein, R. M., Webster, F. X., Kiemle, D. & Einholm, E. J. Infrared spectrometry. in *Spectrometric Identification of Organic Compounds* 72–101 (John Wiley & Sons, 2005).
29. Skoog, D. A., Holler, F. J. & Crouch, S. R. *Principios de Análisis Instrumental*. (2008).
30. Nejo, A. A., Kolawole, G. A. & Nejo, A. O. Synthesis, characterization, antibacterial, and thermal studies of unsymmetrical Schiff-base complexes of cobalt(II). *J. Coord. Chem.* **63**, 4398–4410 (2010).
31. Osowole, A. A., Kolawole, G. A. & Fagade, O. E. Synthesis, physicochemical, and biological properties of nickel(II), copper(II), and zinc(II) complexes of an unsymmetrical tetradentate Schiff base and their adducts. *Synth. React. Inorganic, Met. Nano-Metal Chem.* **35**, 829–836 (2005).

32. Nejo, A. A., Kolawole, G. A., Opoku, A. R., Muller, C. & Wolowska, J. Synthesis, characterization, and insulin-enhancing studies of unsymmetrical tetradentate Schiff-base complexes of oxovanadium(IV). *J. Coord. Chem.* **62**, 3411–3424 (2009).
33. Vijayaraj, A., Prabu, R., Suresh, R., Sivaraj, C. & Raaman, N. New acyclic Schiff-base copper ( II ) complexes and their electrochemical , catalytic , and antimicrobial studies. 37–41 (2011). doi:10.1080/00958972.2011.553221
34. Marinovich, A. F., Mahony, R. S. O., Waters, J. M. & Waters, T. N. M. Schiff Base Complexes of Copper ( II )\*. **72**, (1999).



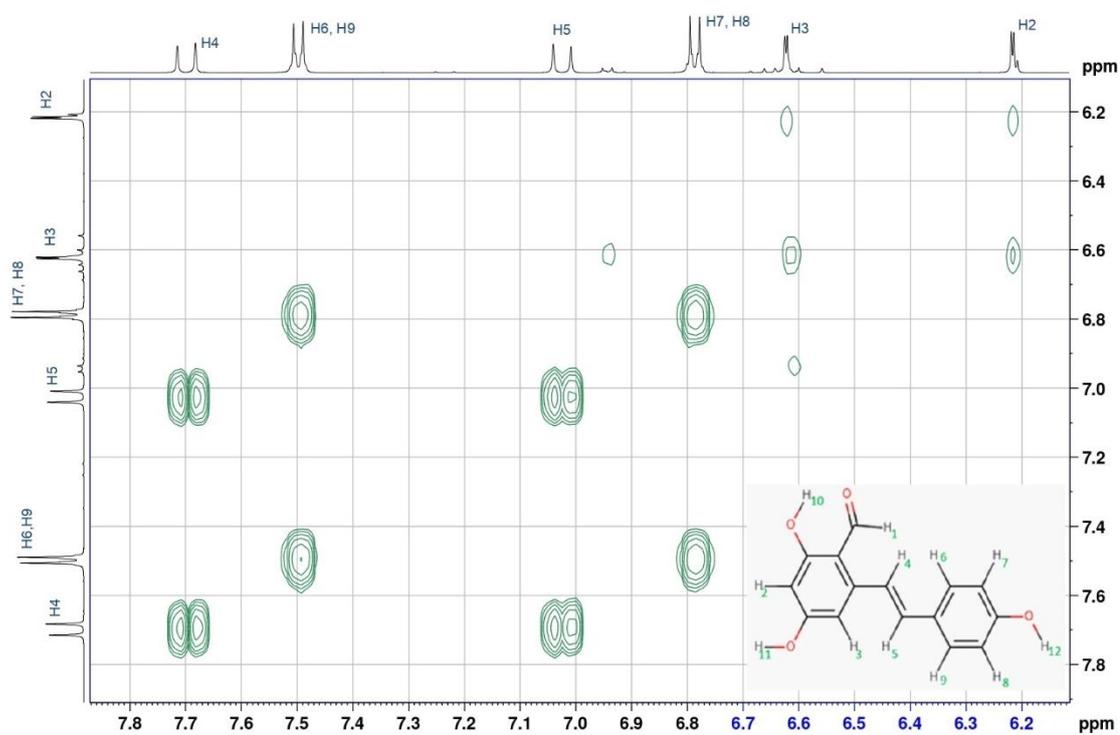
## 9. Anexos

### Anexo I: Ampliación de superposición de espectros de IR de resveratrol e I1

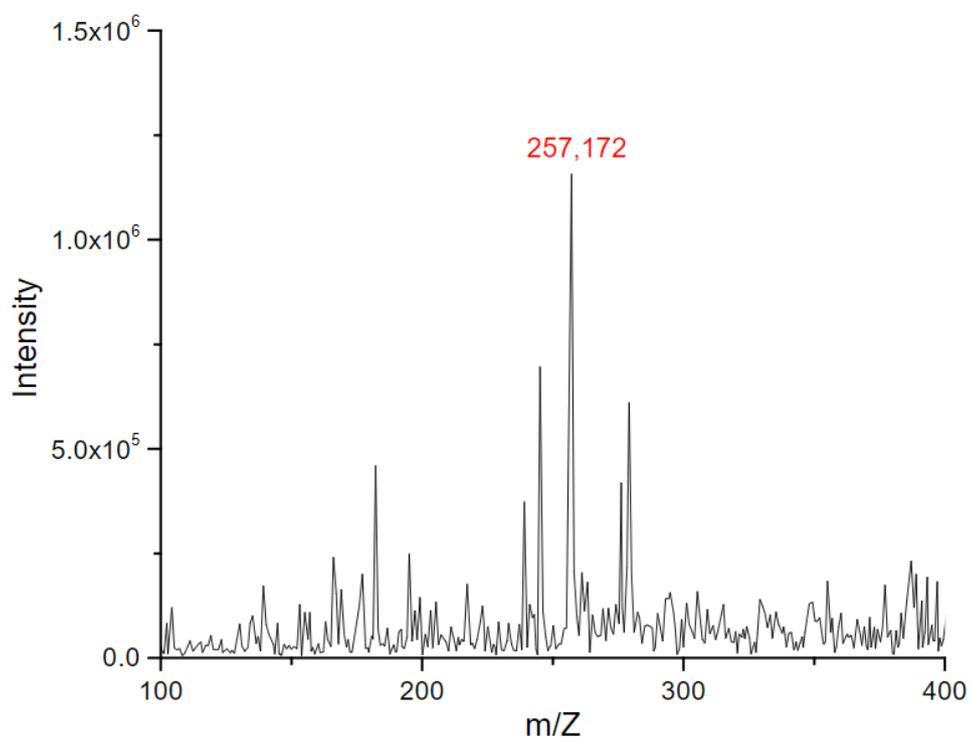


Ampliación de la región 1959-293 cm<sup>-1</sup>

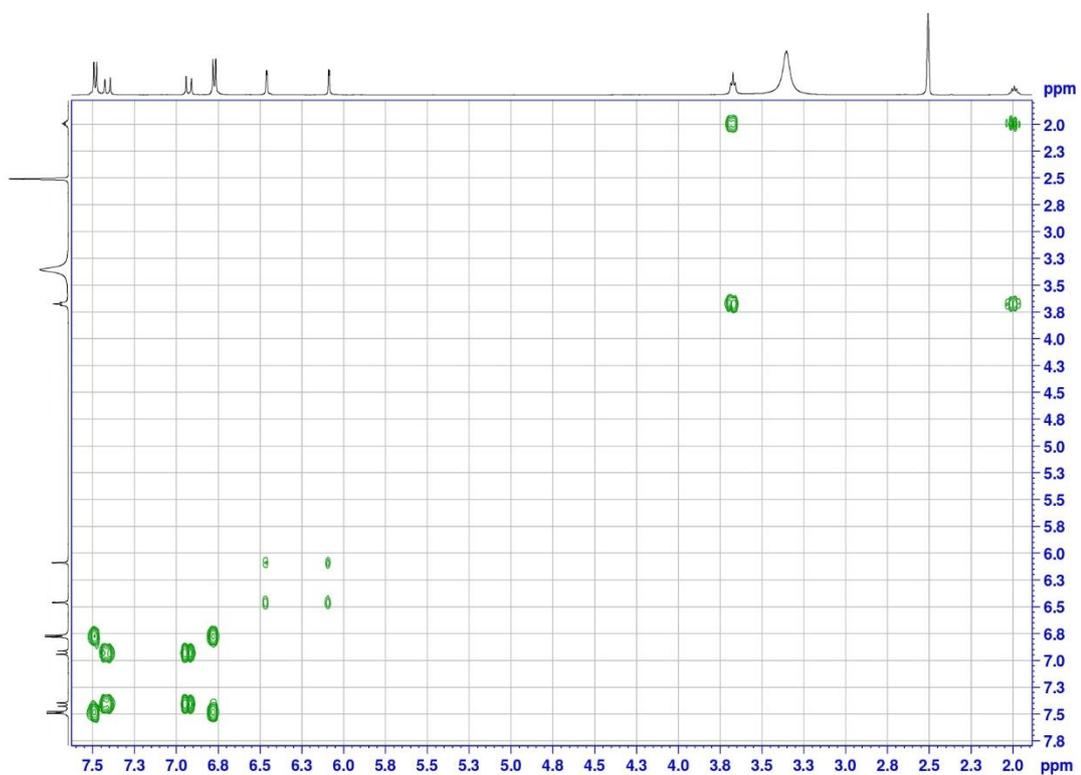
Anexo II: Espectro de RMN COSY(<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H) de I1 entre las regiones de 6.1-7.9 ppm



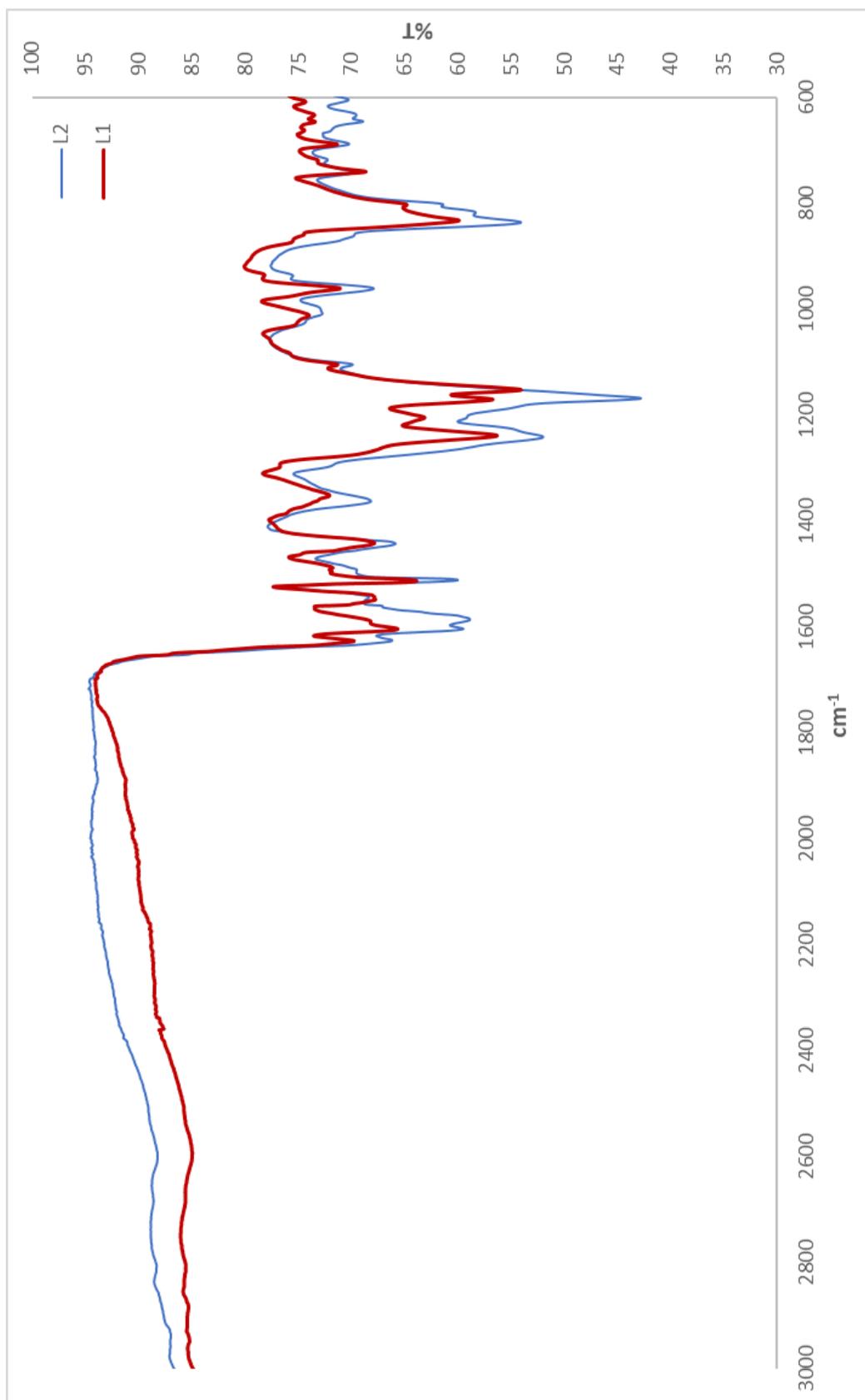
### Anexo III. Espectro de ESI-MS em modo positivo de I1



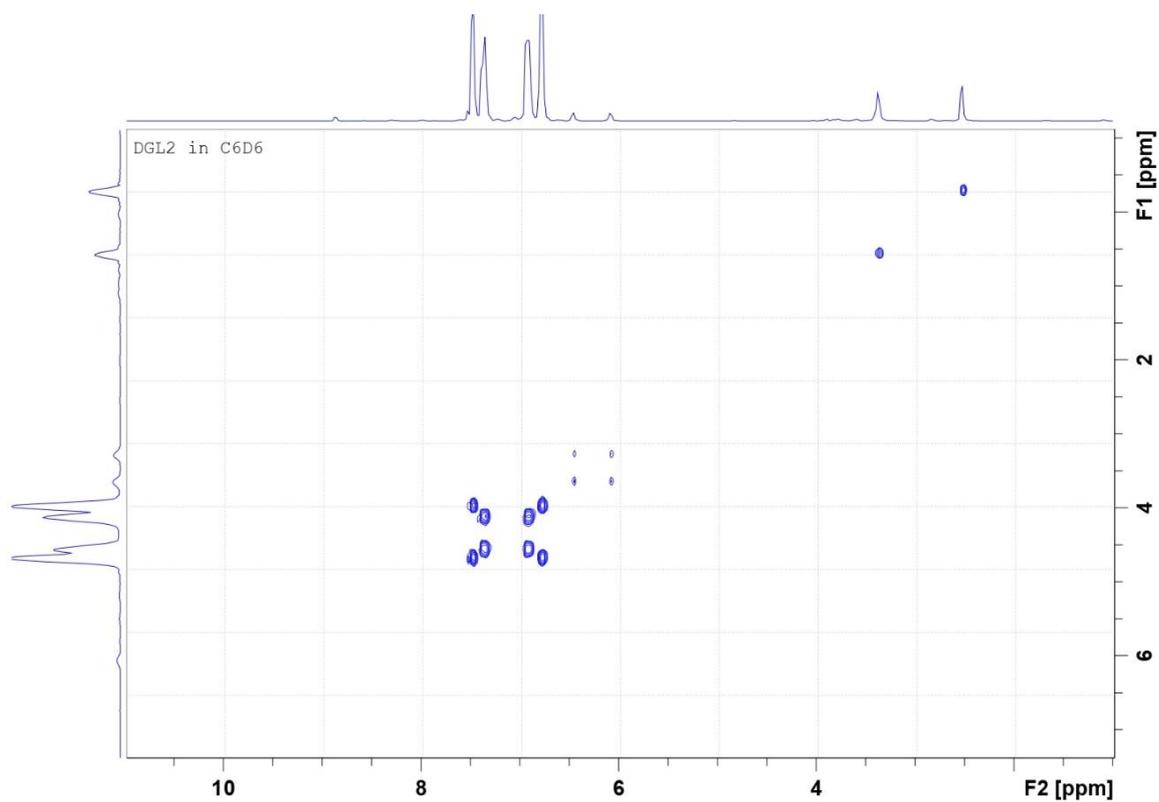
Anexo IV: Espectro de RMN COSY( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) de L1 (en DMSO-d6)



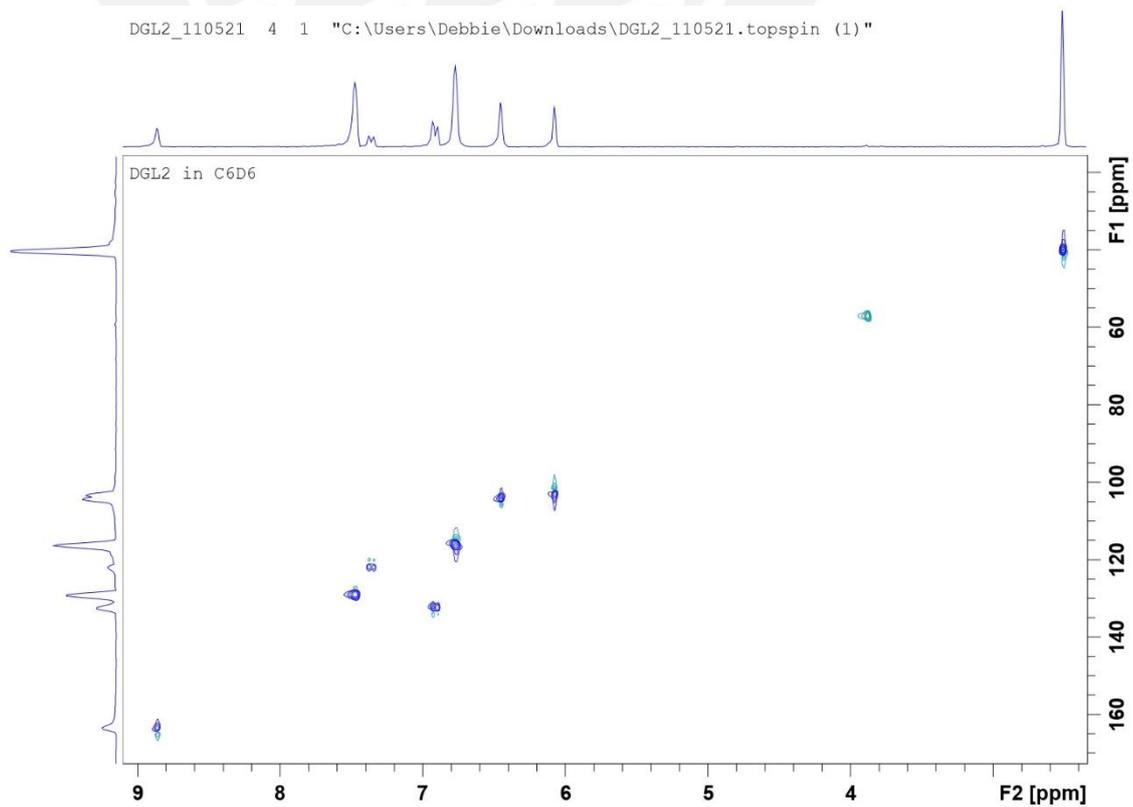
### Anexo V: Superposición de espectros de FTIR de L1 y L2



**Anexo VI: Espectro de RMN COSY(<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H) de L2 (en DMSO-d6)**

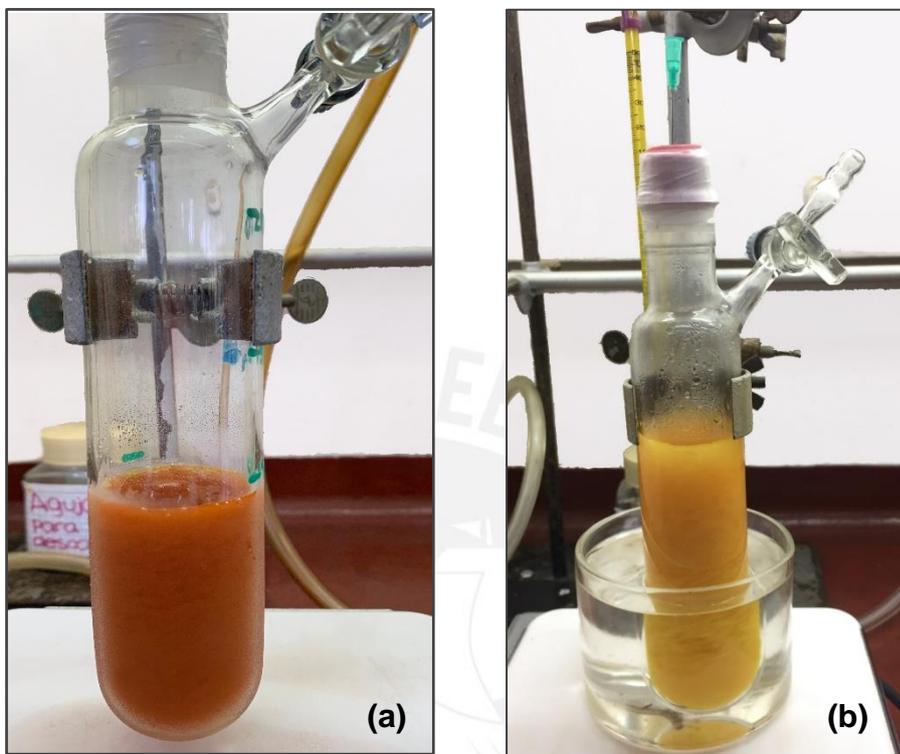


**Anexo VII: Espectro de RMN HSQC(<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C) de L2 (en DMSO-d6)**



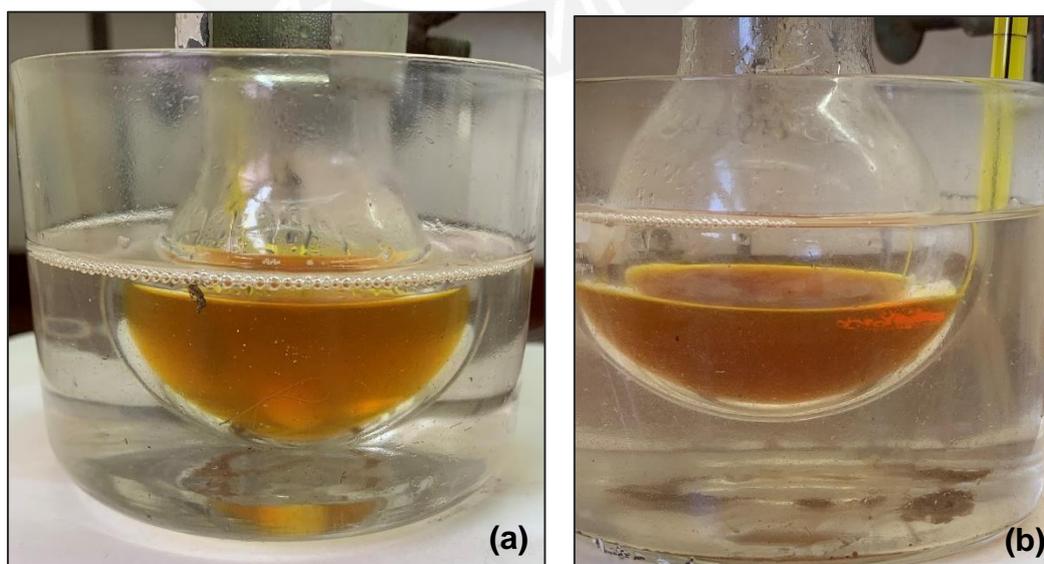
## Anexo VIII: Imágenes del proceso experimental de síntesis

### Síntesis de I1



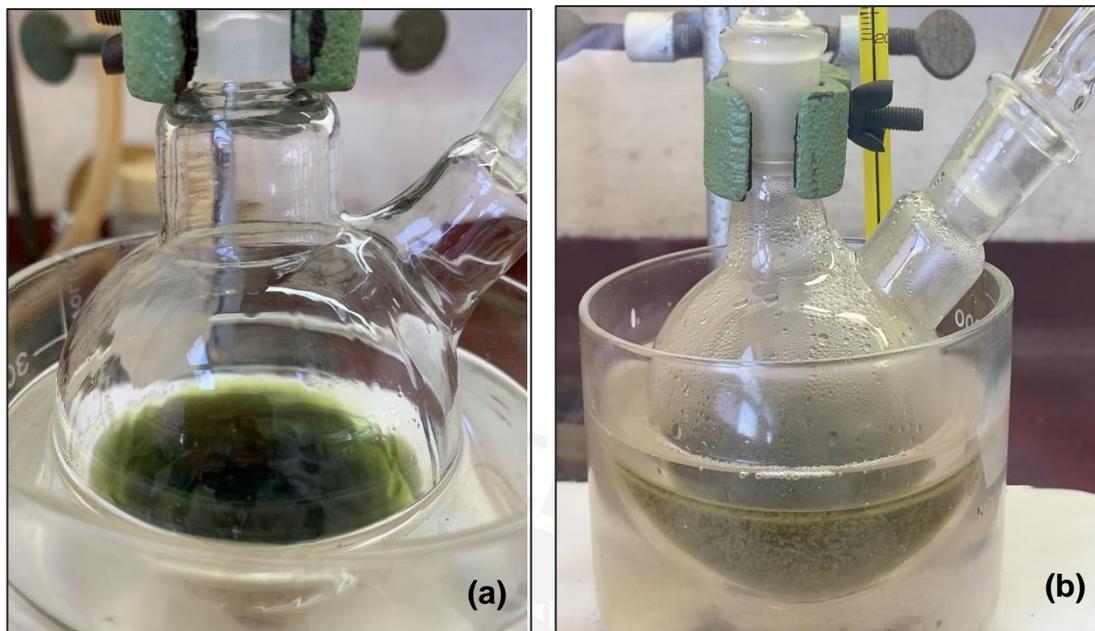
Schlenk de reacción de I1: (a) formilación, (b) hidrólisis

### Síntesis de Ligandos L1 y L2



Schlenk de reacción de I1: (a) formilación, (b) hidrólisis

Síntesis de compuestos de coordinación CuL1 y CuL2



Mezcla de reacción de (a) CuL1, (b) CuL2



Secado al vacío de productos obtenidos, en la Figura se muestra al ligando L2 (izquierda) y al complejo CuL2 (derecha)