

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL PERÚ
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA



**Síntesis y caracterización de complejos de Cu(II) y
Ni(II) derivados de la cloroquina con potencial
actividad antipalúdica**

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

AUTORA:

Tatiana Elizabeth Velez Puyén

ASESORA:

Dra. Paloma Friedda Salas Fernández

Lima, 2026

Informe de Similitud

Yo, ...**PALOMA FRIEDDA SALAS FERNÁNDEZ**....., docente de la Facultad de Ciencias e Ingeniería..... de la Pontificia Universidad Católica del Perú, asesor(a) de la tesis/el trabajo de investigación titulado **Síntesis y caracterización de complejos de Cu(II) y Ni(II) derivados de la cloroquina con potencial actividad antipalúdica**....., del/de la autor(a)/ de los(as) autores(as) **Tatiana Elizabeth Velez Puyén**.....,dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 10 %. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software *Turnitin* el 24/03/2026.
- He revisado con detalle dicho reporte y confirmo que cada una de las coincidencias detectadas no constituyen plagio alguno.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las pautas académicas.

Lugar y fecha: Lima, 24 de marzo de 2026.....

Apellidos y nombres del asesor / de la asesora: <u>Salas Fernández, Paloma Friedda</u>	
DNI: 41656539	Firma 
ORCID: 0000-0002-3410-5885	

A Dios y a mi familia



AGRADECIMIENTOS

A Dios, de quien, por quien y para quien son todas las cosas.

A mi asesora, la Dra. Paloma Salas, por su inmenso tiempo, esfuerzo y dedicación en cada una de sus correcciones; por haber respondido mis inquietudes con tal paciencia y sabiduría; por su apoyo incondicional en la elaboración de este trabajo; y por sus palabras de aliento cuando yo misma creía que no podía más. Más que una profesora, se ha convertido en una increíble amiga a quien le guardo eterno cariño.

A mis padres, quienes han sido un pilar importante en mi vida pese a la distancia, pues sin ellos no hubiera sido posible llegar hasta aquí; por sus palabras de ánimo, sacrificios silenciosos, interminables oraciones, y por qué no, también sus exhortaciones, y a lo largo de estos años; por ser figuras ejemplares de continuo ahínco para no rendirme.

A mi Abi, por ser la mejor hermana que alguna vez pude pedir, por tener siempre las palabras adecuadas para levantarme en los momentos difíciles, por su total y absoluto apoyo, por sus tiempos de escucha, sus sabios consejos, y por ser la razón por la que sigo en pie.

A mis compañeros de promoción (26/7), Vanessa, Andrés, Esnedy, Alonso, Helen y Nahomi, los hermanos que escogí y quienes Dios puso en mi camino para acompañarme en todo este tiempo fuera de casa: gracias por ser la mejor compañía durante mi carrera universitaria, por cada llamada, y por supuesto, por las interminables carcajadas a su lado.

A mis compañeros de laboratorio, Kaori, Erick, Josemar, Yesenia, David, Silvia y Diego, por el soporte brindado, y por las risas, anécdotas y buenos momentos compartidos día tras día.

A cada uno de mis profesores a lo largo de la carrera universitaria, y en especial a la Dra. Yulán Hernández, por contribuir a formarme, no solo como profesional, sino también como ser humano; a la sección Química y su personal técnico y administrativo, por recibirme tan cálidamente durante este camino y hacerme sentir como si estuviera en casa desde el primer día; y a mi casa de estudios, la PUCP, por ser un refugio en todo tiempo.

Al Dr. Carlos Romero por su gentil asistencia en realizar los ensayos de TGA en el Laboratorio CITE-Materiales de la PUCP.

Un especial agradecimiento al Dr. Eric Price por recibir con buena disposición y permitir analizar por HR-MS las muestras enviadas a su laboratorio en la Universidad de Saskatchewan, Canadá; así como al M. Sc. Dominique Rwizinkindi por llevar a cabo la ejecución de los análisis bajo la supervisión del Dr. Price.

Y a mi gato, Mr. Michi, por ser una constante compañía en las amanecidas de estudio y por brindarme calma con sus ronroneos cada vez que la angustia me inundaba.

RESUMEN

La malaria constituye uno de los problemas de salud pública más graves a nivel global. Es una enfermedad infecciosa y potencialmente mortal, con 282 millones de casos clínicos y 610 mil defunciones en 2024. Desafortunadamente, la resistencia generalizada por parte del parásito frente a los fármacos actualmente existentes, incluyendo casos de resistencia parcial a las artemisininas y derivados, es una de las principales causas que contribuyen a la prevalencia y amenazan el control de esta enfermedad. En ese sentido, los compuestos a base de metales han demostrado tener relevancia biológica medicinal y podrían ofrecer una fuente de terapias efectivas contra la malaria, como es el caso de la ferroquina. Sin embargo, todavía constituyen un área relativamente inexplorada de la química medicinal moderna.

El principal objetivo de este trabajo ha sido sintetizar y caracterizar complejos de Cu(II) y Ni(II) que integren el centro metálico con un ligando derivado de la estructura de la cloroquina. De este modo, el ligando actuaría como farmacóforo, y el fragmento metálico mejoraría, idealmente, la actividad antipalúdica de dicho farmacóforo. Esto está respaldado por estudios previos reportados en la literatura, en los que el centro metálico suele incrementar la actividad antipalúdica y biológica en general.

Para lograr ese objetivo se sintetizaron dos ligandos bidentados, derivados de una modificación estructural del fármaco antipalúdico cloroquina, los cuales fueron empleados para coordinar los iones metálicos Cu(II) y Ni(II). Tanto los ligandos como los intermediarios de síntesis fueron estudiados por espectroscopías de RMN (^1H y ^{13}C), IR, UV-Vis. Los complejos metálicos obtenidos fueron, además, caracterizados por espectroscopía de absorción atómica por llama (FAAS), análisis termogravimétrico (TGA) y espectrometría de masas, cuando la solubilidad lo permitió. Los resultados

reflejan que se formaron los compuestos mononucleares para ambos metales, con una estequiometría 1:1 metal:ligando en los complejos de Cu(II) y 1:2 en los complejos de Ni(II), en concordancia con las formulaciones estructurales propuestas y los datos experimentales obtenidos.



ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	i
ÍNDICE DE CONTENIDOS	iii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	vi
ÍNDICE DE TABLAS.....	ix
LISTA DE ABREVIATURAS.....	x
1. Marco teórico	1
1.1 Incidencia y prevalencia de la malaria	1
1.2 Principales familias de fármacos	3
1.3 Desarrollo de resistencia.....	8
1.4 Terapia combinada	9
1.5 Compuestos metálicos como potenciales agentes antipalúdicos	10
2. Objetivos.....	17
2.1 Objetivos específicos	17
3. Propuesta de diseño de síntesis de los complejos metálicos	18
3.1 Primera etapa	20
3.2 Segunda etapa.....	20
3.3 Tercera etapa.....	21
4. Parte experimental.....	22
4.1 Equipos y reactivos	22
4.1.1 Equipos	22

4.1.2	Reactivos y materiales.....	23
4.1.3	Solventes.....	24
4.2	Metodología.....	24
4.2.1	Síntesis de los intermediarios I_1 e I_2	24
4.2.2	Síntesis de L_1 y L_2	26
4.2.3	Síntesis de complejos metálicos	27
5.	Resultados y discusiones	29
5.1	Síntesis y caracterización de I_{1-2}	29
5.1.1	Síntesis	29
5.1.2	Caracterización	30
5.1.2.1	Espectroscopía infrarroja	30
5.1.2.2	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear	32
5.2	Síntesis y caracterización de L_{1-2}	35
5.2.1	Síntesis	35
5.2.2	Caracterización	37
5.2.2.1	Espectroscopía infrarroja	37
5.2.2.2	Espectroscopía UV-Vis.....	39
5.2.2.3	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear	41
5.3	Síntesis y caracterización de los complejos metálicos.....	50
5.3.1	Síntesis de los complejos de Cu(II)	50
5.3.2	Caracterización de los complejos de Cu(II)	52
5.3.2.1	Espectroscopía de absorción atómica (FAAS)	52
5.3.2.2	Análisis termogravimétrico (TGA)	55

5.3.2.3	Espectrometría de masas de alta resolución (HR-MS).....	60
5.3.2.4	Espectroscopía infrarroja	63
5.3.2.5	Espectroscopía UV-Visible	67
5.3.2.6	Susceptibilidad magnética	69
5.3.3	Síntesis de los complejos de Ni(II)	73
5.3.4	Caracterización de los complejos de Ni(II)	74
5.3.4.1	Espectroscopía de absorción atómica (FAAS).....	74
5.3.4.2	Análisis termogravimétrico.....	76
5.3.4.3	Espectroscopía de RMN	81
5.3.4.4	Espectroscopía infrarroja	82
5.3.4.5	Susceptibilidad magnética.....	85
6.	Conclusiones y perspectivas	88
7.	Referencias	90
8.	ANEXOS.....	99

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química de las quinolinas, compuestos de acción farmacológica prolongada.	4
Figura 2. Esquema representativo del mecanismo de acción de la cloroquina.	5
Figura 3. Estructura química de la artemisinina y derivados, compuestos de acción farmacológica rápida.	6
Figura 4. Estructura química de otras familias de compuestos de acción farmacológica prolongada.	7
Figura 5. Estructuras químicas de la ferroquina y del ferroceno.	11
Figura 6. Complejos de Cu(II) de piridina-2-carboxamidrazona y su reacción de complejamiento.	13
Figura 7. Complejos de Cu(II) derivados de la 7-cloroquina junto a sus respectivos ligandos.	15
Figura 8. Estructura química propuesta de los nuevos complejos de Cu(II) y Ni(II).	18
Figura 9. Esquema de la ruta de síntesis de los complejos $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_n)$ y $\text{Ni}(\text{L}_n)_2\text{Cl}_2$	19
Figura 10. Reacción de síntesis de los intermediarios I_{1-2}	20
Figura 11. Reacción de síntesis de los ligandos L_1 y L_2	21
Figura 12. Síntesis de los complejos metálicos propuestos	21
Figura 13. Mecanismo de reacción propuesto de la sustitución nucleofílica aromática para la síntesis de I_{1-2}	29
Figura 14. Espectro IR del intermediario I_1	31
Figura 15. Espectro IR del intermediario I_2	32

Figura 16. Estructuras enumeradas de los intermediarios I_1 e I_2 .	32
Figura 17. Espectro ^1H -RMN del intermediario I_1 (500 MHz, CDCl_3).	34
Figura 18. Espectro ^1H -RMN del intermediario I_2 (500 MHz, CDCl_3).	35
Figura 19. Mecanismo de reacción propuesto de la condensación para la síntesis de L_{1-2} .	36
Figura 20. Espectro IR del ligando L_1 .	38
Figura 21. Espectro IR del ligando L_2 .	39
Figura 22. Espectros UV-Vis de los ligandos L_1 y L_2 .	40
Figura 23. Estructuras de los ligandos L_1 y L_2 enumeradas para la identificación de señales en RMN.	41
Figura 24. Espectro ^1H -RMN del ligando L_1 (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).	44
Figura 25. Espectro ^1H - ^1H COSY de L_1 (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).	45
Figura 26. Espectro ^1H - ^{13}C HSQC de L_1 (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).	46
Figura 27. Espectro ^1H -RMN del ligando L_2 (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).	47
Figura 28. Espectro ^{13}C -RMN de L_1 (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).	49
Figura 29. Espectro ^{13}C -RMN de L_2 (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).	50
Figura 30. Mecanismo de complejamiento propuesto para la síntesis de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(L_n)$.	51
Figura 31. Curva de calibración para Cu(II) en FAAS junto con los valores correspondientes a las muestras problema.	53
Figura 32. Curvas de análisis TG para los complejos $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(L_n)$.	57
Figura 33. Espectro de ESI-MS en modo positivo de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(L_1)$.	62
Figura 34. Espectro de ESI-MS del complejo $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(L_1)$ en el rango de 450 - 550 m/Z.	62

Figura 35. Espectro FT-IR de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_1)$ comparado con su respectivo ligando L_1	65
Figura 36. Espectro FT-IR de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_2)$ comparado con su respectivo ligando L_2	67
Figura 37. Espectros de absorción del complejo $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_1)$ y su respectivo ligando L_1	68
Figura 38. Estructura propuesta de los complejos de $\text{Cu}(\kappa^2\text{-CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_n)$	73
Figura 39. Mecanismo de complejamiento propuesto para la síntesis de $\text{Ni}(\text{L}_n)\text{Cl}_2$	73
Figura 40. Curva de calibración para $\text{Ni}(\text{II})$ en FAAS junto con los valores correspondientes a las muestras problema.	75
Figura 41. Curvas de análisis TG para los complejos $\text{Ni}(\text{L}_n)_2\text{Cl}_2$	78
Figura 42. Espectros de ^1H -RMN de la zona aromática (6–9 ppm) del complejo de $\text{Ni}(\text{L}_1)_2\text{Cl}_2$ a 25°C y 70°C comparado con su ligando respectivo a 25°C (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).	81
Figura 43. Espectro IR del complejo $\text{Ni}(\text{L}_1)_2\text{Cl}_2$	84
Figura 44. Espectro IR del complejo $\text{Ni}(\text{L}_2)_2\text{Cl}_2$	85
Figura 45. Estructura propuesta de los complejos de $\text{Ni}(\text{L}_n)_2\text{Cl}_2$	87

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Actividad antipalúdica de los compuestos (23) - (34) contra la cepa <i>P. falciparum</i> 3D7.....	14
Tabla 2. Valores de actividad antipalúdica para los compuestos (33) – (36).	16
Tabla 3. Datos calculados de FAAS del contenido de Cu(II) en las muestras de los complejos.	54
Tabla 4. Análisis termogravimétrico de los complejos $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_n)$	58
Tabla 5. Comparación del residuo metálico frente al residuo térmico para los complejos de Cu(II).	60
Tabla 6. Condiciones de la medición de la susceptibilidad magnética de los complejos de Cu(II).	70
Tabla 7. Datos calculados de FAAS del contenido de Ni(II) en las muestras de los complejos.	76
Tabla 8. Análisis termogravimétrico de los complejos $\text{Ni}(\text{L}_n)_2\text{Cl}_2$	79
Tabla 9. Comparación del residuo metálico frente al residuo térmico para los complejos de Ni(II).	80
Tabla 10. Condiciones de la medición de la susceptibilidad magnética de los complejos de Ni(II).	86

LISTA DE ABREVIATURAS

ACT	Terapia combinada basada en artemisinina
AL	Arteméter-lumefantrina
ARS	Artesunato
ASAQ	Artesunato-amodiaquina
ASMQ	Artesunato-mefloquina
ASSP	Artesunato-sulfadoxina-pirimetamina
CD	Clorproguanil-dapsona
CQ	Cloroquina
DHA	Dihidroartemisinina
DMSO- d_6	Dimetilsulfóxido deuterado
DP	Dihidroartemisinina-piperaquina
ED ₅₀	Dosis efectiva media
FAAS	Espectroscopía de absorción atómica por llama
Fc	Ferroceno
FQ	Ferroquina
HR-MS	Espectrometría de masas de alta resolución
IC ₅₀	Concentración inhibitoria máxima media
I β HF	Inhibición de la formación de la β -hematina
MF	Mefloquina
MeOH	Metanol
OMS	Organización Mundial de la Salud
PPIX	Protoporfirina IX
SP	Sulfadoxina-piperaquina
TGA	Análisis termogravimétrico

1. Marco teórico

1.1 Incidencia y prevalencia de la malaria

La malaria o paludismo constituye uno de los problemas de salud pública más graves a nivel global.¹ Esta es una enfermedad infecciosa y potencialmente mortal causada por el protozoario del género *Plasmodium*, siendo *P. falciparum* y *P. vivax* las cepas más letales.² Esta infección se propaga y prevalece principalmente en regiones tropicales, subtropicales y con bajos recursos económicos como África sub-Sahariana, América Latina, Asia y Oceanía.^{2,3} Los grupos de personas más vulnerables son aquellos con disminuida o nula inmunidad contra la enfermedad, como lo son las mujeres embarazadas y los niños menores de 5 años, respectivamente.¹ A nivel mundial en 2024, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que hubo 282 millones de casos clínicos (incremento de 7.2% con respecto al año anterior) y 610 mil defunciones (incremento de 2.2% respecto al 2023) reportados para esta enfermedad en 80 países endémicos.⁴ La incidencia de casos de malaria, expresada como el número de casos por cada 1 000 habitantes en riesgo, fue de 64 a finales del 2024; mientras que la tasa de mortalidad (número de defunciones por cada 100 mil habitantes en riesgo) disminuyó ligeramente de 14.9 a 13.8 en ese año.⁴ Asimismo, a nivel global el continente africano sigue liderando el número de casos y muertes, siendo Nigeria el país con las estadísticas más altas durante al menos los últimos 11 años.^{4,5} En particular, los países de Colombia, Brasil y Venezuela representan más del 75% del total de casos en el continente americano, mientras que Perú se encuentra en quinto lugar, siendo la cepa *P. vivax* la que más prevalece en esta región.⁴

La principal forma de transmisión a los humanos es por la picadura de una hembra del mosquito vector *Anopheles*, quien carga al parásito en sus glándulas salivales.⁶ Cuando el parásito infecta al huésped vertebrado, lo ataca en tres etapas. Primero ingresan los esporozoítos a las células hepáticas, los cuales son las formas infectantes del parásito, en la llamada etapa pre-eritrocítica, y dichos esporozoítos se multiplican y se desarrollan formando miles de merozoítos por medio de un proceso de división asexual llamado esquizogonia. Posteriormente, los merozoítos invaden los glóbulos rojos, iniciando así la etapa eritrocítica, en la que atraviesan diferentes fases evolutivas (anillo, trofozoíto, esquizonte y merozoíto), y producen miles de nuevos merozoítos. Es en esta etapa cuando se presencian las manifestaciones clínicas de esta infección.⁶ Por último, algunos merozoítos se diferencian sexualmente y producen gametocitos, que podrán ser ingeridos por un mosquito por medio de una segunda picadura. Dichas células madurarán en el interior del huésped invertebrado y ascenderán a sus glándulas salivales, completando así el ciclo de vida del parásito.⁶ Cabe mencionar que la malaria también puede transmitirse por transfusión sanguínea o el uso de agujas provenientes de una persona infectada, pero no se contagia de persona a persona.²

Los casos no complicados de malaria presentan síntomas como fiebre, escalofríos, cefaleas, diarrea, vómitos y anemia; mientras que los síntomas de malaria grave o severa incluyen fatiga general, convulsiones e hiperpnea, entre otros, como producto de una disfunción orgánica grave.⁷ Si no se trata a tiempo, los casos no complicados pueden evolucionar rápidamente hacia malaria severa y generar la muerte del paciente en menos de 24 horas. Se debe mencionar, además, que la malaria también impone costos sustanciales tanto a los individuos infectados como a los gobiernos.^{1,2} En ese sentido, una de las estrategias de control más efectivas para hacerle frente a esta

enfermedad consiste en el desarrollo y administración de fármacos como quimioprofilaxis y quimioterapia.⁸ A continuación, se describirán las principales familias de fármacos empleadas para este fin.

1.2 Principales familias de fármacos

Existen diversos fármacos de uso clínico contra la malaria desarrollados hasta la actualidad, los cuales pueden ser clasificados según su estructura, según su modo de acción sobre el parásito y según su acción durante la etapa evolutiva del parásito.⁹ En este trabajo se describirá la clasificación según su estructura (Figura 1).

En primer lugar, se encuentra la familia de las quinolinas, que presenta en su esqueleto el anillo heterocíclico de la quinolina (**1**). Estas se pueden dividir en tres subgrupos como se observa en la Figura 1: (i) *aril-aminoalcoholes*, tales como la quinina (**2**), la quinidina (**3**) y la mefloquina (MF, **4**), (ii) *4-aminoquinolinas*, como la cloroquina (CQ, **5**), la piperaquina (**6**) y la amodiaquina (**7**), y (iii) *8-aminoquinolinas* que incluyen a la primaquina (**8**), la pamaquina y la tafenoquina (**9**). Se sabe que esta familia afecta al parásito en la inhibición de la producción de hemozoína y en la modificación del ADN,¹⁰ y se caracterizan por ser compuestos de acción farmacológica prolongada.

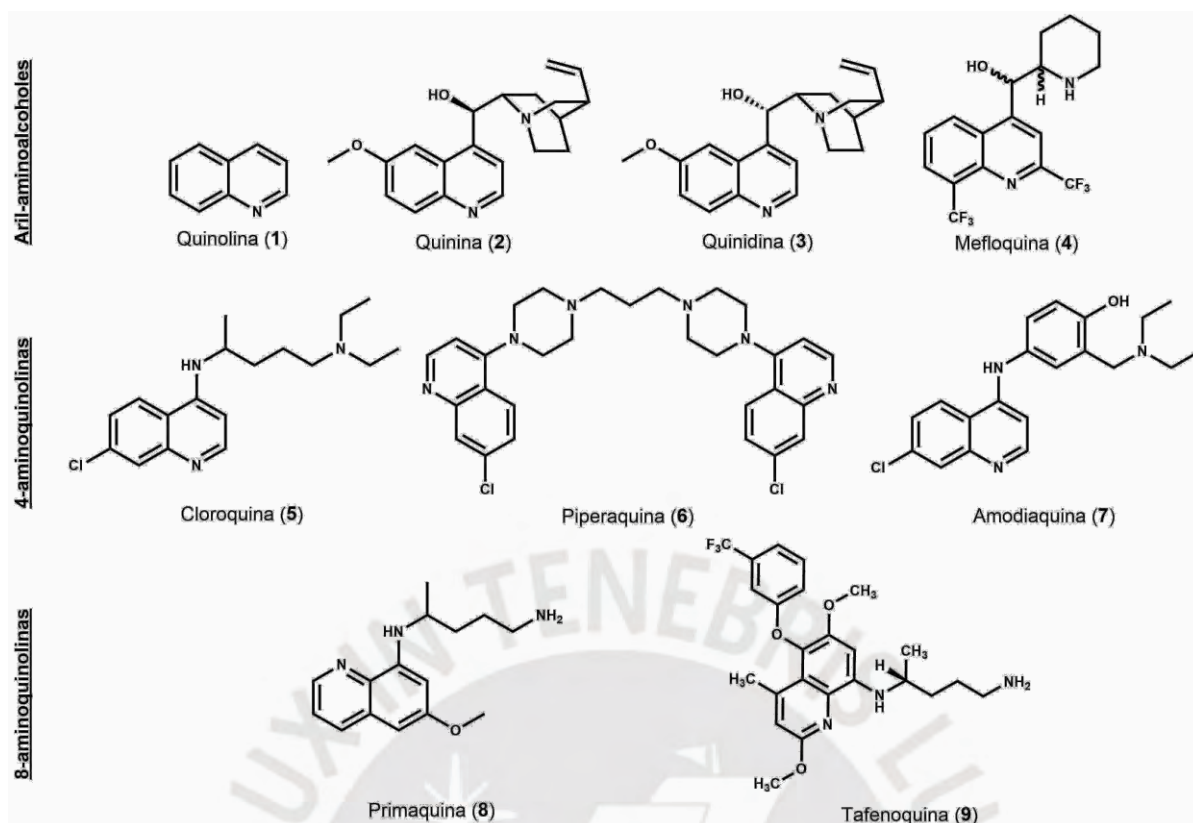


Figura 1. Estructura química de las quinolinas, compuestos de acción farmacológica prolongada.

El fármaco que más sobresale de este grupo es la cloroquina (CQ, **5**), debido a su buena tolerabilidad, su baja probabilidad de provocar efectos secundarios y su elevada potencia en su época de mayor apogeo.¹¹ Este fármaco presenta un tiempo de vida media de eliminación de 1 a 2 meses, y actualmente es prescrito como profilaxis y como tratamiento.^{12,13} Es activo contra la etapa sanguínea del parásito, en la cual ocurre el metabolismo de la hemoglobina humana por medio de la vacuola digestiva del parásito para obtener aminoácidos esenciales para su desarrollo.¹⁴ En el proceso de la degradación de la hemoglobina, se libera el grupo hemo (protoporfirina IX-Fe²⁺) como un sub-producto tóxico para el parásito.¹⁵ Por ello, dicho grupo es rápidamente oxidado a hematina y posteriormente cristalizado en hemozoina; y este último es un compuesto tóxico para el ser humano. En ese sentido, la cloroquina actúa interfiriendo en el proceso de detoxificación del grupo hemo.¹⁶ Gracias a que es una base débil, la cloroquina queda

atrapada como una forma protonada en la vacuola ácida del parásito.^{17,18} Se cree que dicha forma protonada puede unirse a la hematina y evitar así su posterior conversión en hemozoína, o unirse a los cristales de hemozoína e impedir su crecimiento (Figura 2).¹⁹

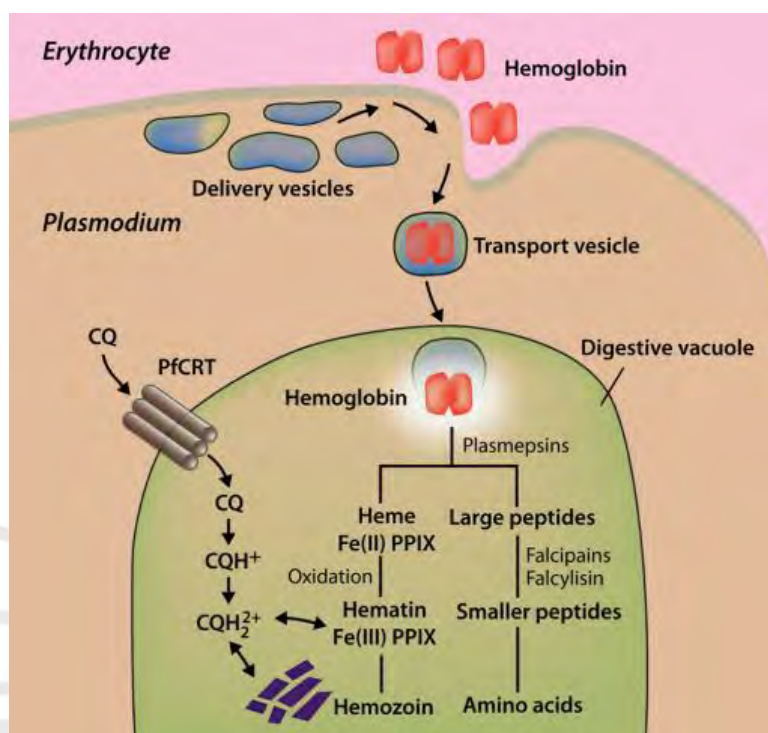


Figura 2. Esquema representativo del mecanismo de acción de la cloroquina. Reproducido con permiso de Salas, P. F.; Herrmann, C.; Orvig, C. Metalloantimalarials. *Chem. Rev.* **2013**, 113 (5), 3450–3492. © 2023 American Chemical Society.

En segundo lugar, se encuentra la familia de la artemisinina y sus derivados, como se muestra en la Figura 3. Esta familia presenta en su estructura una lactona sesquiterpénica con un puente endoperóxido, y se caracteriza por incluir compuestos altamente específicos, notablemente libres de toxicidad, efectivos en todas las etapas de la infección y por generar respuestas clínicas más rápidas que otros fármacos.^{17,20} Se sabe que el puente endoperóxido es el responsable de la actividad antipalúdica, aunque no se conoce el mecanismo de acción exacto.^{10,20} Es una de las familias más representativas y, desde el 2007, sus derivados se emplean en combinación con otros

fármacos de acción prolongada en la llamada Terapia Combinada basada en Artemisinina (ACT, por sus siglas en inglés).²¹ El uso de la artemisinina ha sido reemplazado por sus derivados semi-sintéticos como la dihidroartemisinina (DHA, **11**), el arteméter (**12**), el artemotil (o anteriormente llamado arteéter, **13**) y el artesunato (ARS, **14**), debido a que su manufactura es menos costosa, y muestran una actividad *in vitro* de 10 a 20 veces mayor. Además, algunos de estos derivados presentan ventajas como estar disponibles para administración por vía oral, intravenosa, intramuscular y/o rectal.^{17,20} Su tiempo de vida media de eliminación es corto, variando desde 0.5 hasta 5 horas.²⁰ Lamentablemente, el elevado costo de estos fármacos restringe su accesibilidad para los pacientes en países en vías de desarrollo, donde la enfermedad es endémica.²²

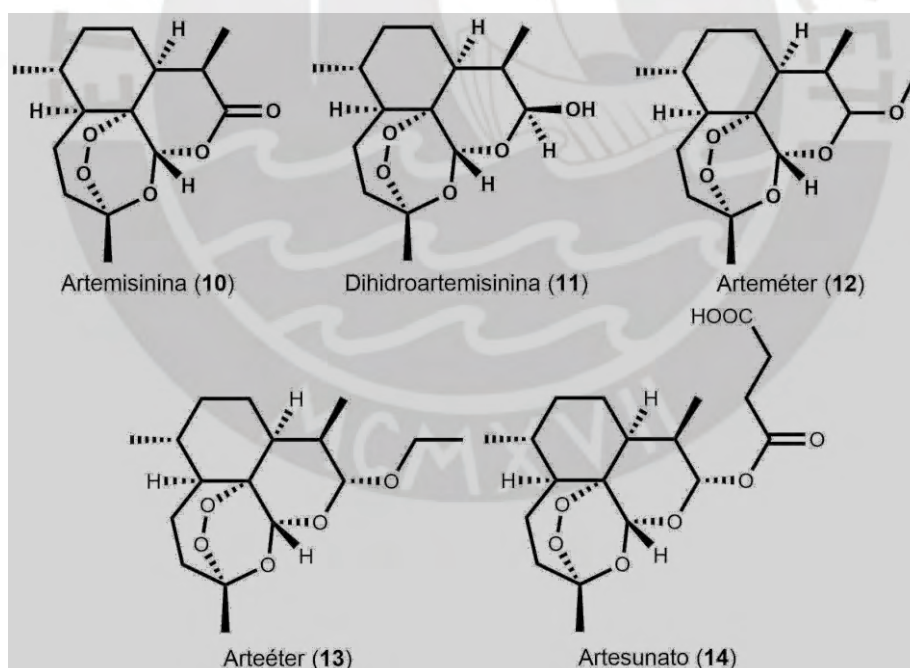


Figura 3. Estructura química de la artemisinina y derivados, compuestos de acción farmacológica rápida.

Adicionalmente, entre otras familias de fármacos destacadas (Figura 4) se encuentran las sulfonamidas, por ejemplo, la sulfadoxina (**15**), el sulfaleno (**16**) y la

dapsona (**17**); los fenantro-metanoles, por ejemplo, la halofantrina y la lumefantrina (**18**); las diaminopirimidinas, por ejemplo, la pirimetanina (**19**); las naftoquinonas, por ejemplo, la atovacuona (**20**) y la ubiquinona; y las biguanidas y derivados, por ejemplo, el proguanil y el clorproguanil. Todos estos grupos tienen en común que son fármacos de acción prolongada; es decir, poseen un tiempo de vida media de eliminación largo que oscila entre 1 y 15 días.¹⁰

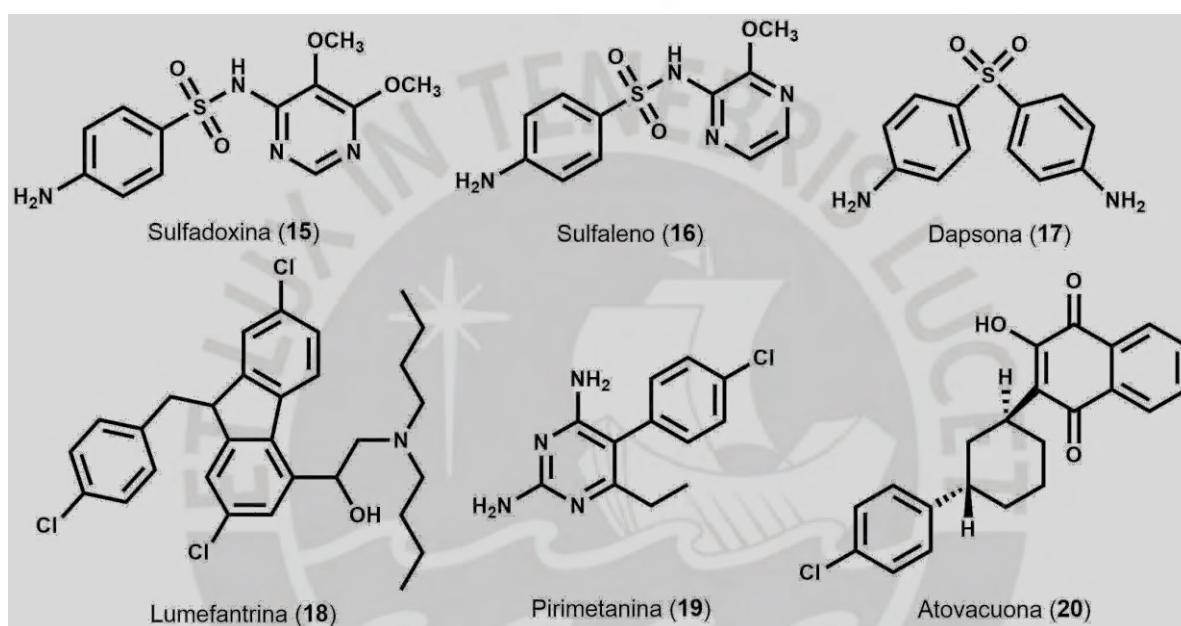


Figura 4. Estructura química de otras familias de compuestos de acción farmacológica prolongada.

Entre las causas que provocan la prevalencia y amenazan el control de esta enfermedad, se encuentran factores ambientales, como condiciones climáticas favorables para la propagación del mosquito vector.²³ También deben considerarse factores socioeconómicos y demográficos, como la edad, la exposición a la picadura del mosquito,²⁴ la inaccesibilidad a servicios básicos de salud, las condiciones de vivienda inadecuadas,^{25,26} la migración demográfica, la falta de implementación de estrategias de detección temprana, entre otros.²⁷ No obstante, uno de los factores más determinantes

es, sin duda, la resistencia generalizada por parte del parásito frente a los fármacos actualmente existentes, como se describirá en mayor detalle a continuación.

1.3 Desarrollo de resistencia

El uso extensivo e indiscriminado de los fármacos disponibles es un factor fundamental para el desarrollo de la resistencia generalizada por parte del parásito.⁹ Adicionalmente, se ha reportado que la generación de resistencia depende directamente del breve tiempo de reproducción del parásito, así como la existencia de una gran cantidad de agentes patógenos.²⁸ En particular, en el caso del *Plasmodium spp.*, una infección aguda puede producir aprox. 10^{11} parásitos.²⁸ Esta cifra, junto con la recombinación genética durante la reproducción sexual, proporcionan el caldo de cultivo ideal para generar combinaciones de genes que le confieran mayor tolerancia al parásito frente a los fármacos.²⁸ Tal es el caso de la cloroquina, cuyo uso se vio fuertemente incrementado en la década de 1940 luego de su descubrimiento, ayudando a tratar, prevenir y erradicar la malaria. Sin embargo, pronto la eficacia del fármaco, al igual que los progresos alcanzados en la erradicación de la infección, disminuyeron en gran medida debido a la resistencia a cloroquina.²⁹ Esta surgió primero en áreas de baja transmisión y luego se propagó a lugares de alta transmisión.¹⁰ Este fracaso conllevó al resurgimiento de la enfermedad, y la ausencia de un fármaco efectivo y asequible ocasionó la expansión del parásito resistente a lo largo del mundo, desencadenando un aumento de 2 a 3 veces en las muertes por malaria.²⁹ Posteriormente, se empezó a usar la sulfadoxina-pirimetamina (SP) como tratamiento de primera línea, pero pronto el parásito desarrolló resistencia a este. Pese a ello, se decidió seguir empleando la terapia combinada en lugar de monoterapia para lograr

potenciar los efectos de dos fármacos, como se explicará a continuación. Cabe mencionar que esta situación advierte de la importancia de vigilar constantemente el uso y la efectividad de los medicamentos, a medida que nuevas combinaciones se prueban en los diversos entornos demográficos, lo que a su vez permite tomar medidas oportunas para limitar el impacto en la salud pública.²⁸

1.4 Terapia combinada

La terapia combinada basada en artemisininas (ACT) es recomendada por la OMS como el tratamiento de primera y segunda línea para casos no complicados de malaria causada por *P. falciparum*.²¹ Esta terapia combina un fármaco derivado de la artemisinina con un fármaco de acción farmacológica prolongada. La función de los derivados de artemisinina es reducir en más del 90% la biomasa del parásito durante los tres primeros días de tratamiento, mientras que el fármaco asociado actúa eliminando los parásitos restantes.^{20,21} De esta forma se reducen las probabilidades del surgimiento de una mutación resistente durante el tratamiento, pues se evita la exposición del parásito a dosis sub-terapéuticas.^{20,21} Hoy en día se emplean principalmente cinco ACT: arteméter-lumefantrina (AL), artesunato-amodiaquina (ASAQ), artesunato-mefloquina (ASMQ), artesunato-sulfadoxina-pirimetamina (ASSP) y dihidroartemisinina-piperaquina (DP).³⁰ Cabe mencionar que el tratamiento de parásitos en etapa sanguínea en casos no complicados de otras especies de *Plasmodium* incluye cloroquina o una ACT en zonas con cepas resistentes a cloroquina.²¹ Lastimosamente, algunos estudios clínicos a mediados de la década pasada reportaron una disminución de la eficacia de AL, ASMQ y DP, lo que se refleja en una eliminación tardía de parásitos en Camboya, así como también en regiones vecinas como Tailandia, Myanmar y la gran región del

Mekong.^{18,31–33} Estos resultados son alarmantes, debido a que las estrategias de tratamiento actuales dependen fuertemente de las ACT.

En ese sentido, la resistencia generalizada de los parásitos a los antipalúdicos clásicos y la resistencia parcial a las ACT han promovido grandemente la búsqueda de nuevos medicamentos. En las últimas décadas, los compuestos basados en metales han demostrado jugar un papel importante en este contexto.³⁴ Dichos compuestos se consideran nuevos posibles agentes antipalúdicos muy atractivos, como se desarrollará en la siguiente sección.

1.5 Compuestos metálicos como potenciales agentes antipalúdicos

Una posible estrategia para generar nuevos fármacos antipalúdicos consiste en la modificación de la estructura de fármacos ya conocidos con un fragmento metálico. Esta estrategia tiene el potencial de producir un comportamiento sinérgico: el metal puede contribuir a mejorar la actividad biológica de la estructura orgánica ya existente modificando su absorción, asimilación, o incluso el modo de acción del compuesto original y, a su vez, el fragmento orgánico puede ayudar a reducir la toxicidad asociada al metal al permitir que el fármaco sea más específico en su biodistribución.³⁵

El desarrollo y empleo de complejos metálicos presenta beneficios que incluyen sintetizar compuestos estables con estructuras predecibles, así como el diseño de ligandos selectivos según la afinidad deseada, y los avances en la comprensión del comportamiento de estos en entornos biológicos que día a día prosperan. En otras palabras, permiten aplicar todo el conocimiento que se tiene de la química de coordinación para el desarrollo de ligandos, y por ende complejos, con la diana farmacológica esperada.⁹

Una de las estrategias más investigadas y exitosas en el desarrollo de potenciales agentes antipalúdicos en los últimos años es la modificación de la estructura de la cloroquina.¹⁸ Los resultados obtenidos en una investigación previa³⁶ impulsaron el interés por el desarrollo de compuestos que incorporen centros metálicos mediante coordinación. En este contexto, y con el objetivo de introducir modificaciones estructurales en la cloroquina, se llevaron a cabo estudios de relación estructura–actividad sobre más de 120 derivados de esta molécula, entre los cuales se descubrió uno de los compuestos organometálicos con mayor relevancia en el ámbito medicinal, la ferroquina (FQ, **21**, Figura 5).

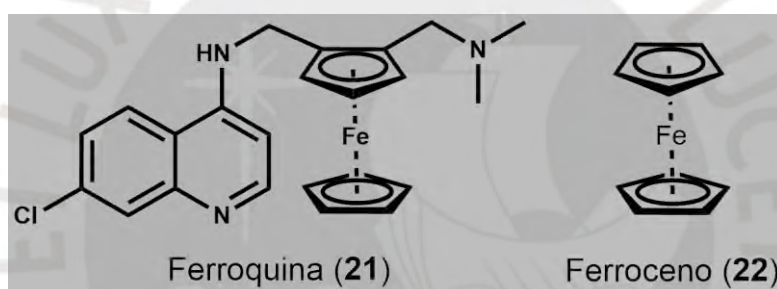


Figura 5. Estructuras químicas de la ferroquina (21) y del ferroceno (22).

Al ser comparado con el fármaco original, FQ presenta numerosas ventajas: es significativamente más activa que cloroquina frente a cepas resistentes a CQ de *P. falciparum* (hasta 20 veces más),¹⁸ muestra una toxicidad reducida,³⁷ exhibe una más rápida eficacia sobre los parásitos en etapa sanguínea³⁸ y actúa por medio de un mecanismo de acción diferente o más complejo que el de la CQ, lo que le permite superar los mecanismos de resistencia del parásito.³⁷ Por estas razones, FQ progresó a estudios clínicos de fase IIb en el 2015, evaluando su eficacia y tolerabilidad.^{39,40} En años recientes, su desarrollo clínico se ha enfocado en aplicarla en combinación con otros

compuestos antipalúdicos,⁴¹⁻⁴³ para desarrollar terapias combinadas más eficientes que contribuyan a frenar la resistencia cada vez más creciente.

Además, se ha encontrado que la FQ también presenta actividad anticancerígena, antibacteriana y antiparasitaria.^{37,39,40} En particular, el ferroceno (Fc, **22**, Figura 5) ha recibido atención desde su descubrimiento en la década de 1950 debido a que es estable al aire y al agua. Además, puede sufrir una oxidación reversible a Fc^+ y presenta una robustez tal que permite la funcionalización de sus anillos orgánicamente o su exposición a condiciones drásticas sin comprometer la estabilidad del compuesto, lo que le confiere propiedades únicas a la ferroquina.³⁹

Más allá del hierro, diversos metales de transición han sido investigados por su capacidad de potenciar la actividad biológica de ciertos fármacos. Por ejemplo, el Cu y el Ni son metales de la primera serie de transición y son elementos ya presentes en el cuerpo humano, esenciales para un desempeño adecuado de funciones diversas de organismo como la absorción de hierro, la producción de glóbulos rojos, la producción de neurotransmisores, el metabolismo energético, el metabolismo de hormonas y lípidos, entre otros.^{44,45} Por ello, los complejos de estos metales han despertado interés en la comunidad científica, pues han demostrado ser activos biológicamente y, además, dado que ambos metales están presentes fisiológicamente en el organismo, es plausible que sus complejos puedan degradarse intra o extracelularmente por rutas ya conocidas para el cuerpo humano, luego de su acción terapéutica.

El catión Cu(II) tiene una configuración electrónica d^9 , lo que le confiere paramagnetismo en todas sus conformaciones. Presenta mayormente números de coordinación desde 4 hasta 6, lo que le permite formar típicamente geometrías

octaédricas ligeramente distorsionadas (efecto Jahn-Teller) o cuadrado-planas con ligandos de campo fuerte.⁴⁶ Asimismo, el Ni(II) es un catión d^8 que puede encontrarse formando geometrías octaédricas con un comportamiento paramagnético, o complejos diamagnéticos con geometría cuadrado-plana.⁴⁷ De hecho, la química de coordinación de ambos metales se ve favorecida por ligandos donadores N y O por su dureza de Lewis, formando complejos altamente estables y con actividad biológica destacable.⁴⁶⁻⁴⁸

Un primer ejemplo de estos compuestos documentado en la literatura es el grupo de complejos de Cu(II) derivados de la estructura de la piridina-2-carboxamidrazona, sintetizados por Gokhale *et al.* en 2003 (Figura 6).⁴⁹

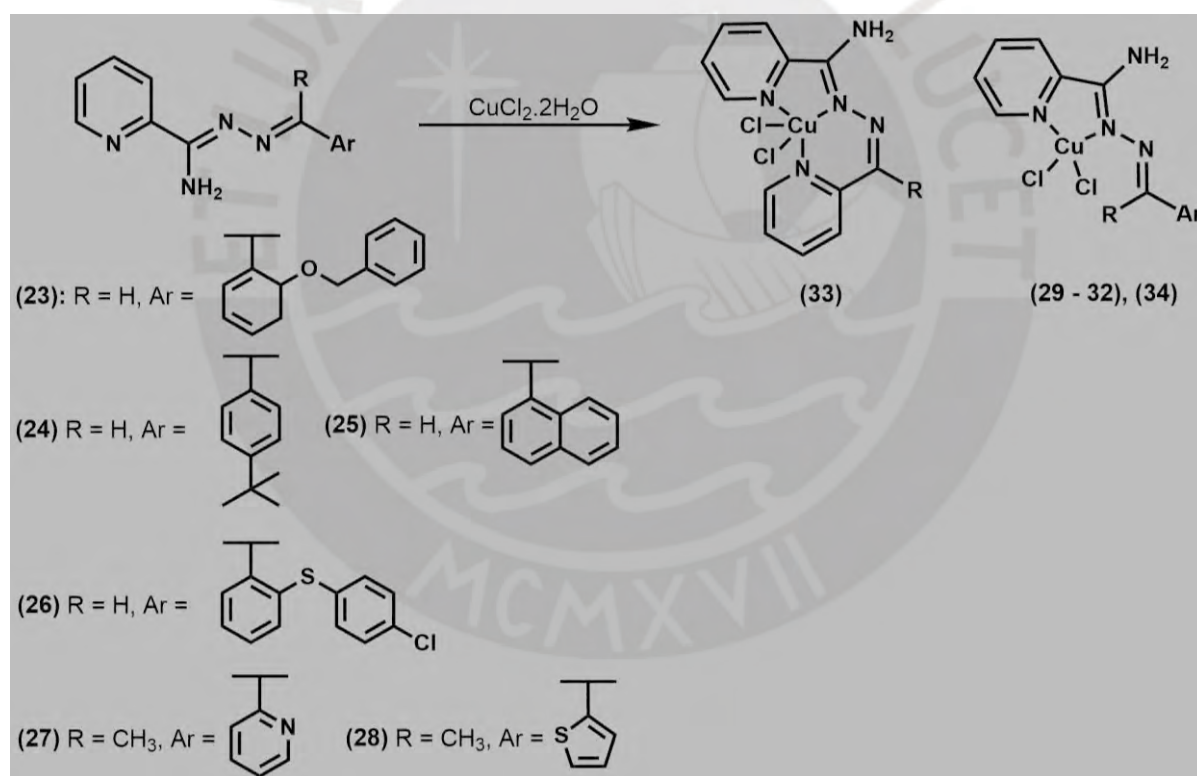


Figura 6. Complejos de Cu(II) de piridina-2-carboxamidrazona y su reacción de complejamiento.

Se evaluó la actividad antipalúdica tanto de los ligandos como de los seis complejos, contra la cepa *P. falciparum* 3D7, empleando la cloroquina como compuesto estándar. Como se presenta en la Tabla 1, entre los ligandos sintetizados,

se encontró que el compuesto (**27**) presentaba la mayor actividad de todos, y eso se atribuye a su semejanza con los antipalúdicos activos basados en el fragmento tiosemicarbazona heterocíclico.⁴⁹ En cuanto a los complejos formados con Cu(II), se destaca que, con excepción de (**33**), todos mejoraron significativamente su actividad como antipalúdicos al añadirles el centro metálico. El complejo más prometedor es el (**34**), con un valor de ED₅₀ (dosis efectiva que produce el 50% del efecto terapéutico máximo) igual a 0.13 µg/mL comparado con 0.01 µg/mL para el fármaco estándar cloroquina (**CQ**).⁴⁹

Tabla 1. Actividad antipalúdica de los compuestos (**23**) - (**34**) contra la cepa *P. falciparum* 3D7.⁴⁹

Compuesto	ED ₅₀ (µg/mL)	Compuesto	ED ₅₀ (µg/mL)
23	3.50	29	1.25
24	2.70	30	0.44
25	3.50	31	1.48
26	7.30	32	1.09
27	0.90	33	9.40
28	>30	34	0.13
		CQ	0.01

De la misma forma, otro ejemplo reportado es la síntesis de dos complejos de Cu(II) que contienen ligandos derivados del farmacóforo 7-cloroquinolina, llevada a cabo por Parra *et. al.* en 2019 (Figura 7).⁵⁰ En este estudio se evaluó la actividad antipalúdica *in vitro* tanto de los ligandos como de los complejos frente a la cepa *P. falciparum* W2 resistente a cloroquina, empleando CQ y artemisinina como fármacos de control.⁵⁰ Los resultados obtenidos en valores de IC₅₀ (concentración necesaria para inhibir el 50% de una respuesta biológica específica) en la escala micromolar (µM) se presentan en la Tabla 2. Adicionalmente, para los ligandos se evaluó la inhibición de la formación de la

β -hematina, usando CQ como estándar y se expresó en función del porcentaje de inhibición de la formación de esta (%I β HF).

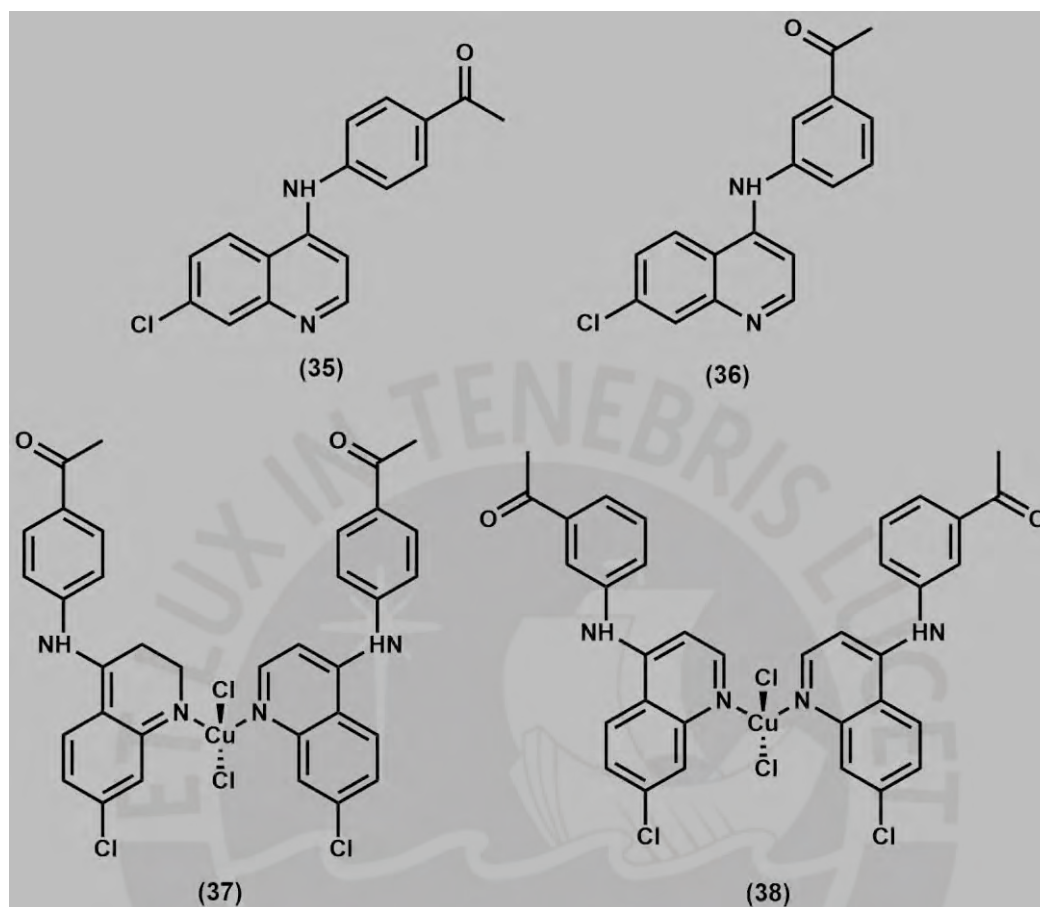


Figura 7. Complejos de Cu(II) derivados de la 7-cloroquina junto a sus respectivos ligandos.

Como se puede observar en la Tabla 2, todos los compuestos presentaron valores de IC₅₀ menores a 10 μ M, lo que representa una buena actividad antipalúdica contra la cepa W2, siendo el ligando (36) el más potente no solo en cuanto a actividad antipalúdica, sino también en cuanto al porcentaje de inhibición de β -hematina. Este último comportamiento se atribuye a una interacción más intensa con el núcleo de la hematina, que podría estar mediada por la posición 3 del grupo acetil en el anillo bencénico, bloqueando la biopolimerización de hematina en hemozoína.⁵⁰ En cuanto al ligando (35), su actividad aumentó notablemente luego de formar el complejo con el

centro metálico, por lo que se contempla otro posible mecanismo causante de la muerte del parásito. Este podría estar relacionado con la acumulación intraparasitaria de la forma quelada de Cu, la cual es muy activa bajo reacciones redox que promueven la muerte del protozoario debido a la ruptura oxidativa de las membranas celulares.⁵⁰

Tabla 2. Valores de actividad antipalúdica para los compuestos (33) – (36).⁵⁰

Compuesto	Cepa W2 IC ₅₀ (μM)	β-hematina %IβHF
35	6.17 ± 0.4038	15.55 ± 0.213
36	1.71 ± 0.0247	91.83 ± 0.105
37	1.95 ± 0.0283	—
38	1.23 ± 0.0643	—
CQ	0.16 ± 0.0107	91.44 ± 0.02
Artemisinina	0.018 ± 0.0106	—

Por último, otros derivados inorgánicos de la cloroquina que han sido reportados con diferente actividad biológica, no solo antipalúdica, incluyen complejos de coordinación de Ni, Os, Ru y Au.^{48,51,52} En el siguiente capítulo se presenta la propuesta de un grupo de complejos de Cu(II) y Ni(II) derivados del anillo de la cloroquina, similar a los descritos en la Figura 7, y que representan el trabajo de esta tesis.

2. Objetivos

En el capítulo anterior, se describieron complejos de Cu(II) con ligandos derivados de la 7-cloro-4-aminoquinolina reportados por Parra *et. al.*⁵⁰ Los resultados obtenidos por ellos sugieren que los complejos formados por este tipo de ligandos tienen potencial como agentes antipalúdicos.

En ese sentido, la intención del presente trabajo es continuar la exploración de complejos inorgánicos con derivados de la cloroquina, y en este caso se experimenta con dos metales de la primera línea de transición, Cu(II) y Ni(II). Así, se plantea como objetivo principal realizar la síntesis y caracterización de cuatro nuevos complejos de coordinación con ligandos derivados de la estructura de cloroquina, que se puedan evaluar como potenciales agentes antipalúdicos contra casos no complicados de malaria.

2.1 Objetivos específicos

- Sintetizar y caracterizar cuatro estructuras orgánicas derivadas de la estructura de la quinolina que actúen como ligandos bidentados capaces de acomplejar a un ion metálico.
- Sintetizar los complejos de coordinación de los cationes metálicos Cu(II) y Ni(II), a partir de los ligandos previamente obtenidos, en altos rendimientos y elevada pureza.
- Caracterizar los cuatro nuevos complejos de coordinación por medio de técnicas espectroscópicas como espectroscopía de absorción atómica, análisis termogravimétrico, FT-IR, absorción UV-Vis y espectrometría de masas.

3. Propuesta de diseño de síntesis de los complejos metálicos

El diseño de los ligandos propuestos L_{1-2} se basa en el esqueleto 7-cloro-4-aminoquinolina de la cloroquina, pues se ha reportado que este es el encargado de inhibir la formación de hemozoína, mientras que el nitrógeno básico de la quinolina ayuda a la acumulación de la molécula en la vacuola digestiva del parásito.⁵³ La cloroquina modificada se combina con un resto aromático para formar ligandos bidentados del tipo base de Schiff, que presentan átomos donadores de N,O. Estos ligandos se coordinan a dos metales altamente disponibles como el Cu(II) y el Ni(II). Este fragmento metálico permitiría la generación de complejos activos redox ricos en electrones, así como una posible mejora de la actividad antipalúdica, tal como se ha observado para complejos similares de diversos metales.^{49,50,54}

Los complejos propuestos representados en la Figura 8 no han sido reportados anteriormente en la literatura; sin embargo, su síntesis ha sido inspirada en complejos análogos de Cu como los anteriormente presentados.

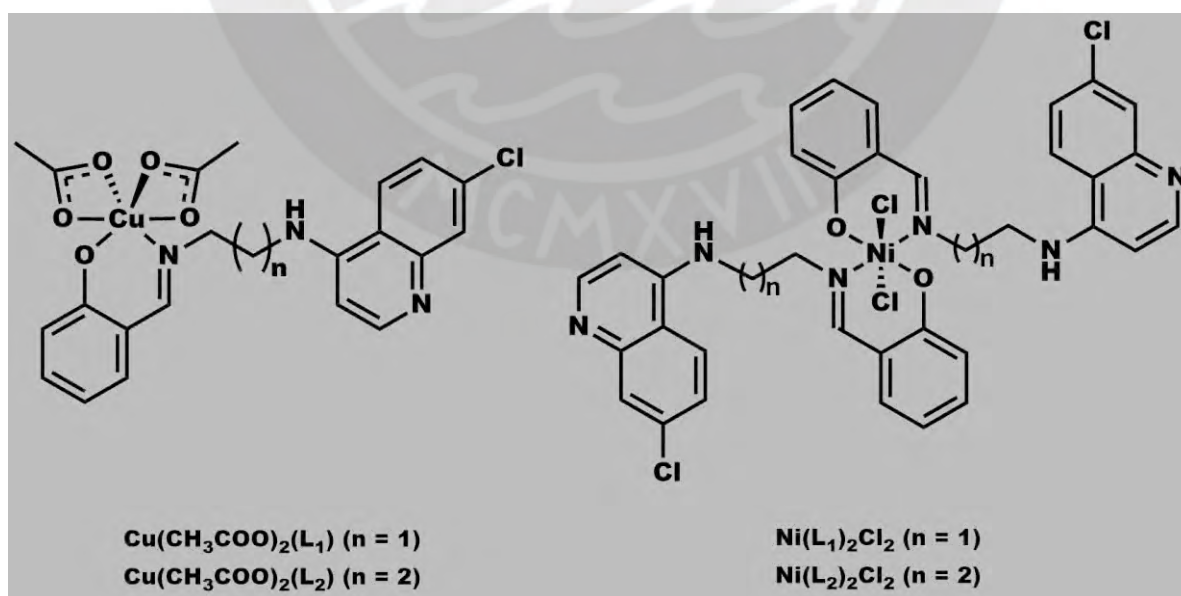


Figura 8. Estructura química propuesta de los nuevos complejos de Cu(II) y Ni(II).

En la Figura 9 se muestra la ruta sintética propuesta para llegar a dichos complejos. La síntesis de estos compuestos consta de tres etapas: (1) la formación de los intermediarios por medio de un ataque nucleofílico de una diamina al anillo de la quinolina (I_1 e I_2); (2) la reacción de condensación de cada intermediario con el salicilaldehído para dar lugar a los ligandos bidentados deseados (L_1 y L_2); y (3) la complejación de sales de Cu(II) y Ni(II) para formar los complejos $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{L}_n$ y $\text{Ni}(\text{L}_n)_2\text{Cl}_2$ (donde $n = 1, 2$). Los detalles de las rutas sintéticas seguidas, así como las técnicas de caracterización se discuten en el Capítulo 5 de esta tesis.

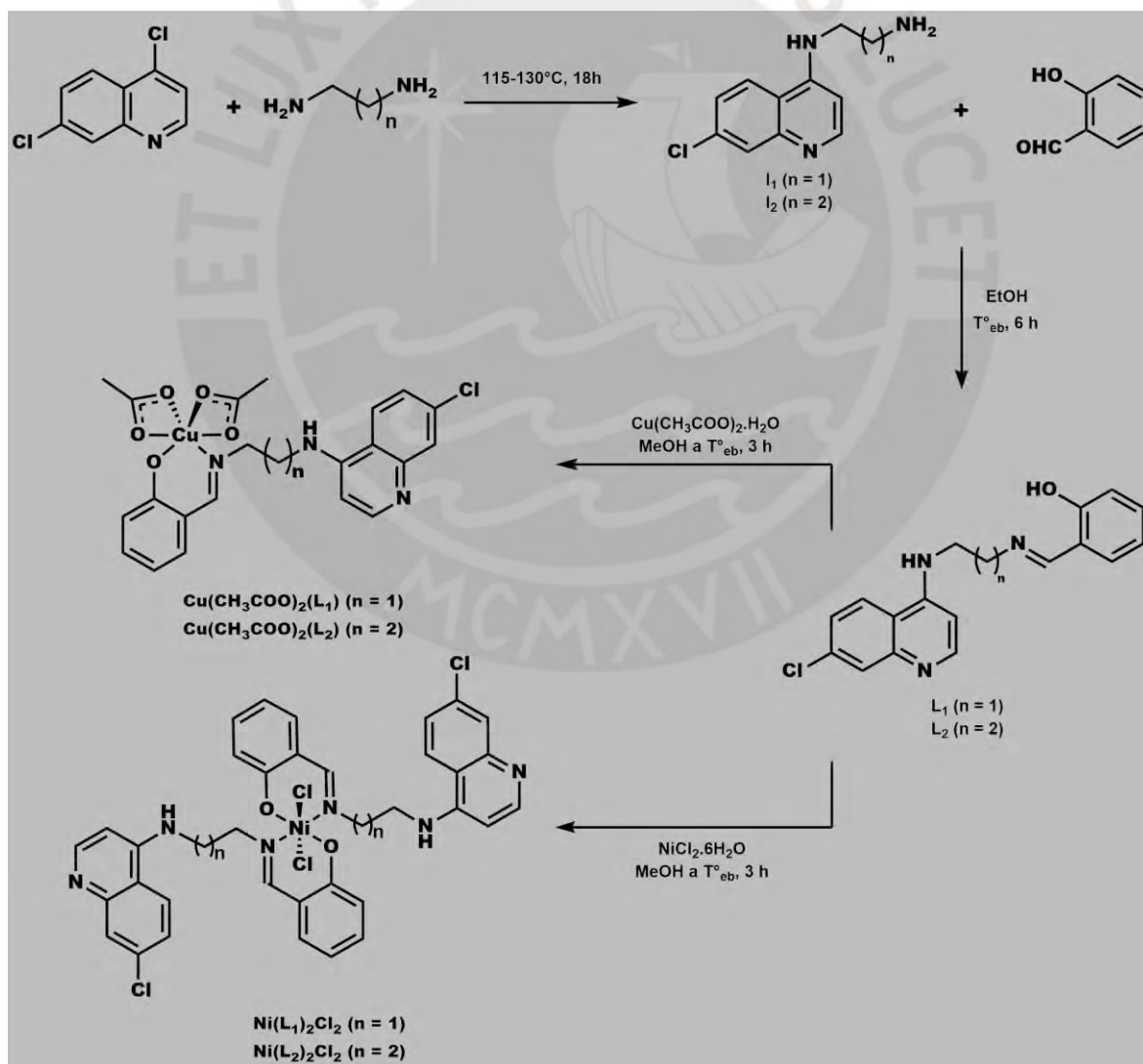


Figura 9. Esquema de la ruta de síntesis de los complejos $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_n)$ y $\text{Ni}(\text{L}_n)_2\text{Cl}_2$.

3.1 Primera etapa

En este primer paso se lleva a cabo la síntesis de los intermediarios I_1 e I_2 , derivados de la 4,7-dicloroquinolina, la cual cumple el rol de precursor de compuestos del tipo cloroquina, siguiendo las condiciones de reacción mostradas en la Figura 10. La reacción que se lleva a cabo es una sustitución nucleofílica aromática por parte de la amina sobre la posición 4-Cl del anillo de quinolina. Esta reacción ha sido ampliamente estudiada, por lo que se sabe que es específica para dicho átomo de Cl, y se realiza en presencia de un gran exceso de amina, la cual está presente desempeñando el rol de base y de solvente, lo que ayuda a evitar la formación de diaminas disustituidas terminalmente.⁵⁵ Se obtienen rendimientos variables entre el 60-90%.⁵⁶⁻⁵⁸ Esta sustitución se realizó con dos diaminas: etilendiamina ($n = 1$) y 1,3-diaminopropano ($n = 2$) para dar lugar a I_1 e I_2 , respectivamente (Figura 10).

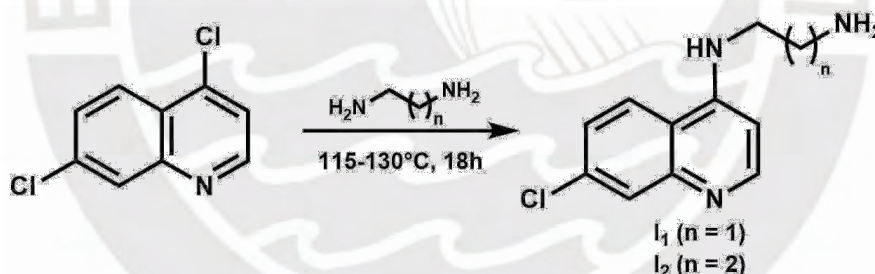


Figura 10. Reacción de síntesis de los intermediarios I_{1-2} .

3.2 Segunda etapa

En la segunda etapa se obtienen los ligandos bidentados L_{1-2} , al hacer reaccionar el intermediario respectivo I_{1-2} con el salicilaldehído, por medio de una reacción de condensación (Figura 11). Este tipo de reacción suele llevarse a cabo en un solvente alcohólico, como el metanol o etanol, bajo temperatura de ebullición y por un tiempo variable de 2 a 6 horas.⁵⁹⁻⁶¹ El monitoreo de la reacción se lleva a cabo por medio de

cromatografía de capa delgada (TLC) en un solvente altamente polar, debido a la presencia de la amina y su posibilidad de protonarse.

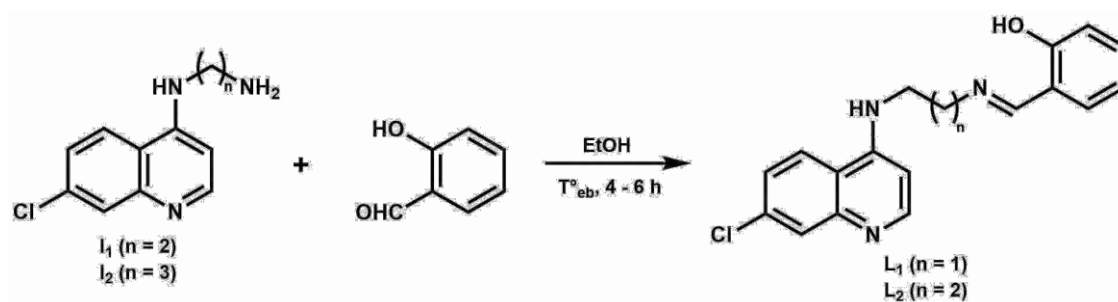


Figura 11. Reacción de síntesis de los ligandos L_1 y L_2 .

3.3 Tercera etapa

Finalmente, se lleva a cabo la reacción de complejamiento para formar los productos deseados. Para ello, el ligando correspondiente desprotonado por medio de una base suave, se deja reaccionar con la sal del metal correspondiente, $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ como fuente de Cu(II) y $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ como fuente de Ni(II) . Se emplea metanol como solvente, y se esperarí obtener los complejos deseados (Figura 12).⁶¹

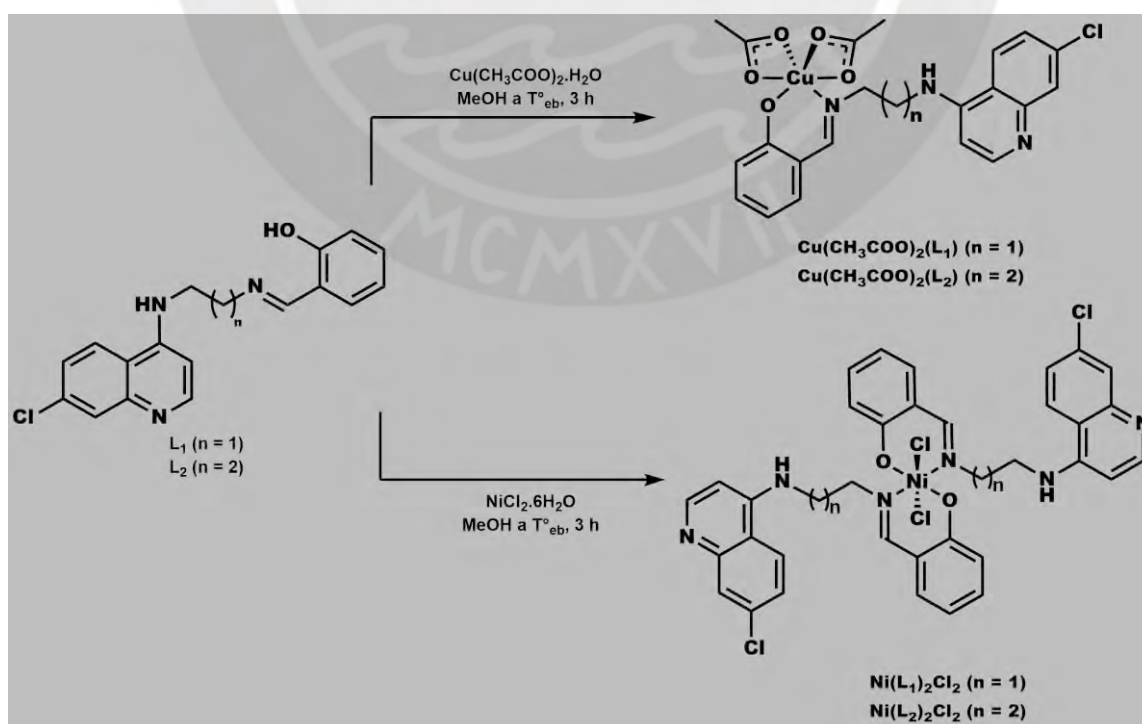


Figura 12. Síntesis de los complejos metálicos propuestos

4. Parte experimental

4.1 Equipos y reactivos

4.1.1 Equipos

Se empleó el método de reflectancia total atenuada (ATR) del espectrofotómetro Perkin-Elmer Frontier MIR/NIR para la medición de los espectros de infrarrojo, en un intervalo de $4000\text{--}3800\text{ cm}^{-1}$, y se realizaron cuatro barridos en cada medición. El análisis de los espectros se realizó con el software Perkin-Elmer Spectrum versión 10.4.

Los espectros de resonancia magnética nuclear fueron colectados con el espectrómetro Bruker Ascend 500 MHz-TCI-He-AVANCE III HD ubicado en el Centro de Espectroscopía por Resonancia Magnética Nuclear en la Sección Química de la PUCP (CERMN-PUCP). Se emplearon DMSO- d_6 y $CDCl_3$ como solventes para el análisis de las muestras a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. El procesamiento de los espectros fue llevado a cabo con el software TopSpin 4.2.0 de Bruker. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. La notación empleada para la multiplicidad de las señales es s: singlete; d: doblete; t: triplete; dd: doblete de dobletes; m: multiplete.

Adicionalmente, la medición de los espectros UV-Visible se realizó con el espectrofotómetro Agilent 8453, empleando DMSO como solvente. Por medio del software Perkin-Elmer Spectrum 10.4 se visualizaron los espectros, mientras que con el software Origin® 2018 se llevó a cabo el análisis y procesamiento de estos. Las mediciones de susceptibilidad magnética de las muestras en estado sólido se llevaron a cabo con la balanza Sherwood MK1. Las mediciones de FAAS fueron colectadas con el espectrómetro de absorción atómica PerkinElmer PinAAcle 900H. Se empleó una lámpara de cátodo hueco de Cu con una abertura de 0.7 nm , una corriente de

funcionamiento de 15 mA y una longitud de onda de 324.75 nm. Para el níquel se utilizó una lámpara de cátodo hueco de Ni con una abertura de 0.2 nm, con una corriente de 25 mA y una longitud de onda de 232.00 nm. Ambas lámparas emplearon aire (flujo de 10 L/min) y acetileno (flujo de 2.5 L/min) como gases combustibles para generar la llama. Todos los equipos anteriormente mencionados se encuentran ubicados en la Sección Química PUCP.

Los análisis termogravimétricos (TGA por sus siglas en inglés) se llevaron a cabo con el analizador térmico simultáneo STA 449 F3 Jupiter® ubicado en el Laboratorio CITE-Materiales de la PUCP. Las muestras se colocaron en un crisol de alúmina abierto de 85 µL con un incremento gradual de temperatura de 30 °C cada 5 minutos hasta alcanzar los 900 °C bajo una atmósfera de aire (O_2 (g) y N_2 (g)). El procesamiento de los datos y las gráficas obtenidos se llevó a cabo con el software Origin® 2018.

Por último, los espectros de masas de alta resolución (HR-MS) se midieron con el espectrómetro JEOL AccuTOF GCv 4G empleando un ionizador por electrospray (ESI), ubicado en el Departamento de Química de la Universidad de Saskatchewan en Canadá.

4.1.2 Reactivos y materiales

4,7-dicloroquinolina (Sigma-Aldrich®)

1,3-diaminopropano grado p.a. (Merck®)

1,2-diaminoetano grado p.a. (Merck®)

Hidróxido de sodio en pellets (Merck®)

Cloruro de sodio al 99.9% (Sigma-Aldrich®)

Sulfato de magnesio anhidro (Scharlau®)

Acetato de cobre (II) monohidrato (Merck®)

Cloruro de níquel (II) hexahidrato (Sigma-Aldrich®)

Solución stock estándar de Cu 1000 µg/mL (Inorganic Ventures)

Trietilamina (Merck®)

Papel de filtrado rápido

4.1.3 Solventes

Acetato de etilo al 99.9% (J. T. Baker®)

Éter etílico al 99.9% (J. T. Baker®)

Hexano grado p.a. (J. T. Baker®)

Alcohol etílico absoluto (J. T. Baker®)

Metanol al 99.5% (J. T. Baker®)

4.2 Metodología

4.2.1 Síntesis de los intermediarios I₁ e I₂

Se realizó la síntesis de los intermediarios con algunas modificaciones a los procedimientos previamente reportados en la literatura.^{56,57} En un balón de 50 mL, equipado con un agitador magnético, se disolvieron 0.4919 g (2.48 mmol) de 4,7-dicloroquinolina en 2.5 mL de la amina correspondiente (1,2-diaminoetano: 37.40 mmol; 1,3-diaminopropano: 29.68 mmol). La mezcla homogénea obtenida, incolora para el 1,2-diaminoetano, y de color amarillo claro para el 1,3-diaminopropano, se mantuvo a 85°C por 60 minutos. Seguido de esto, se incrementó la temperatura hasta alcanzar el reflujo y se dejó reaccionar por 18 horas, al final de las cuales se obtuvo una mezcla color marrón rojizo en el primer caso y amarillo naranja en el segundo. A temperatura ambiente se agregaron 20 mL de acetato de etilo, y se dejó agitando por 10

minutos. Pasado este tiempo, se añadieron 20 mL de solución NaOH 1M, y luego se extrajo la fase orgánica con una pera de separación. Se realizaron tres extracciones más con 15 mL de acetato de etilo cada una. La fase orgánica obtenida de color ámbar claro se lavó con agua (4x15 mL), luego con una solución saturada de NaCl (2x15 mL), y posteriormente se secó con MgSO₄ anhidro. El agente desecante se descartó por filtración y el solvente se evaporó a presión reducida, lo que resultó en un sólido color amarillo para el intermediario I₁, y color crema para el intermediario I₂. Se hizo seguimiento a la reacción por cromatografía de capa fina (TLC) empleando el sistema CH₂Cl₂:MeOH (9:1) con gotas de trietilamina.

***N*-(7-cloroquinolin-4-il)-etano-1,2-diamina (I₁)**

Este compuesto se obtuvo como un sólido color amarillo (Rendimiento: 70%). **ATR-IR** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3355 ($\nu_{\text{N-H}}$ amina sec.); 3250 ($\nu_{\text{N-H}}$ amina prim.); 3060 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromáticos); 2965, 2933, 2894, 2853 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifáticos); 1580 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1428 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromáticos); 1368 ($\delta_{\text{C-H}}$ alifáticos); 1329 ($\nu_{\text{C-N}}$ amina aromática); 1142 ($\nu_{\text{C-N}}$ amina alifática); 1076, 801 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromáticos). **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 3.12–3.14 (m, 2H, H₈), 3.32–3.36 (m, 2H, H₇), 5.79 (br s, 1H, H_{NH sec}), 6.41 (d, 1H, J = 5.36 Hz, H₃), 7.36 (dd, 1H, J = 2.17, 8.91 Hz, H₅), 7.74 (d, 1H, J = 8.94 Hz, H₄), 7.95 (d, 1H, J = 2.15 Hz, H₆), 8.52 (d, 1H, J = 5.34 Hz, H₂).

***N*-(7-cloroquinolin-4-il)-propano-1,3-diamina (I₂)**

Este compuesto se obtuvo como un sólido crema (Rendimiento: 54%). **ATR-IR** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3351 ($\nu_{\text{N-H}}$ amina sec.); 3237 ($\nu_{\text{N-H}}$ amina prim.); 3065 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromáticos); 2932, 2868 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifáticos); 1583 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1436 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromáticos); 1368 ($\delta_{\text{C-H}}$ alifáticos); 1332, 1286 ($\nu_{\text{C-N}}$ amina aromática); 1138 ($\nu_{\text{C-N}}$ amina alifática); 1078, 803 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromáticos). **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 1.89 (m, 2H, J = 5.91, H₈), 3.04 (t, 2H, J = 5.70 Hz, H₉), 3.41 (t, 2H, J = 4.79 Hz, H₇), 6.32 (1H, d, J = 5.40 Hz, H₃), 7.30 (dd, 1H, J = 2.17, 8.91 Hz, H₅), 7.42 (br s, 1H, H_{NH sec}), 7.71 (d, 1H, J = 8.91 Hz, H₄), 7.92 (d, 1H, J = 2.13 Hz, H₆), 8.49 (d, 1H, J = 5.35 Hz, H₂).

4.2.2 Síntesis de L₁ y L₂

En un balón de 25 mL, se disolvió 1 equivalente del intermediario respectivo (I₁: 0.2306 g, 1.04 mmol; I₂: 0.3590 g, 1.52 mmol) en 4 mL de alcohol etílico absoluto. Luego, se añadió gota a gota una solución de 1.2 equivalentes de saliciladehído en 3 mL del mismo alcohol. Se colocó bajo reflujo con agitación constante por 6 horas, mientras se monitoreó el progreso de la reacción por TLC con una fase móvil de CH₂Cl₂:MeOH (95:5) con algunas gotas de trietilamina. Una vez concluido este tiempo se filtró el producto formado, y se obtuvo un sólido de color amarillo mostaza tenue para el ligando L₁, y amarillo pálido para L₂. Finalmente, se lavó con pocos mililitros de etanol helado y luego con abundante éter etílico. Los productos no requirieron mayor purificación.

2-[[[2-[(7-cloro-4-quinolinil)amino]etil]imino]metil]fenol (L₁)

Este compuesto se obtuvo como un polvo de color amarillo mostaza tenue (Rendimiento: 78%). **ATR-IR** $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3255 ($\nu_{\text{N-H}}$ amina sec.); 3064 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromáticos); 2955, 2869 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifáticos); 1634 ($\nu_{\text{C=N}}$ imina); 1612, 1578 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromáticos); 1360 ($\delta_{\text{C-H}}$ alifáticos); 1331 ($\nu_{\text{C-N}}$ amina aromática); 1279 ($\nu_{\text{C-O}}$); 1208, 1141 ($\nu_{\text{C-N}}$ amina alifática); 1080, 803, 755 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromáticos). **¹H-RMN** (500 MHz, DMSO-*d*₆, 25°C): δ 3.63 (m, 2H, $J = 5.92$, H₁₁), 3.87 (t, 2H, $J = 5.96$ Hz, H₁₂), 6.60 (1H, d, $J = 5.46$ Hz, H₃), 6.86 (m, 2H, H₁₇ y H₁₈), 7.31 (dt, 1H, $J = 1.67, 7.98$ Hz, H₁₆), 7.38 (dd, 1H, $J = 1.60, 7.98$ Hz, H₁₅), 7.44 (dd, 1H, $J = 2.25, 9.00$ Hz, H₇), 7.48 (br t, 1H, H_{N sec.}), 7.92 (d, 1H, $J = 2.22$ Hz, H₉), 8.24 (d, 1H, $J = 9.05$ Hz, H₆), 8.40 (d, 1H, $J = 5.39$ Hz, H₂), 8.53 (s, 1H, H₁₃), 13.39 (br s, 1H, H_{fenol}). **¹³C-RMN** (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 166.9 (C₁₃), 160.6 (C₁₉), 151.9 (C₂), 149.9 (C₁₀), 149.1 (C₄), 133.4 (C₈), 132.3 (C₁₆), 131.6 (C₁₅), 127.5 (C₉), 124.1 (C₇), 123.9 (C₆), 118.7 (C₁₄), 118.5 (C₁₇), 117.5 (C₅), 116.4 (C₁₈), 98.9 (C₃), 56.6 (C₁₂), 42.9 (C₁₁). **UV-Vis** (DMSO) $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ (cm^{-1}): 329 (30395).

2-[[[3-[(7-cloro-4-quinolinil)amino]propil]imino]metil]fenol (L₂)

Este compuesto se obtuvo como un polvo amarillo pálido (Rendimiento: 80%). **ATR-IR** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3404 ($\nu_{\text{O-H}}$); 3234 ($\nu_{\text{N-H}}$ amina sec.); 3064 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromáticos); 2956, 2858 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifáticos); 1634 ($\nu_{\text{C=N}}$ imina); 1614, 1578 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromáticos); 1356 ($\delta_{\text{C-H}}$ alifáticos); 1336 ($\nu_{\text{C-N}}$ amina aromática); 1275 ($\nu_{\text{C-O}}$); 1216, 1142 ($\nu_{\text{C-N}}$ amina alifática); 1083, 803, 747 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromáticos). **¹H-RMN** (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.04 (m, 2H, H₁₂), 3.36 (t, *J* = 6.24 Hz, 2H, H₁₁), 3.72 (t, *J* = 6.60 Hz, 2H, H₁₃), 6.48 (d, 1H, *J* = 5.45 Hz, H₁), 6.88 (m, 2H, *J* = 7.5 Hz, H₂₀ y H₁₉), 7.31 (m, 1H, H₁₈), 7.36 (br t, 1H, *J* = 5.18, H₁₀), 7.42 (m, 2H, H₁₇ y H₆), 7.77 (d, 1H, *J* = 2.21 Hz, H₄), 8.27 (d, 1H, *J* = 9.05 Hz, H₇), 8.38 (d, 1H, *J* = 5.37 Hz, H₂), 8.58 (s, 1H, H₁₅), 13.55 (br s, 1H, H₂₂). **¹³C-RMN** (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 166.2 (C₁₄), 160.7 (C₂₀), 151.9 (C₂), 150.0 (C₁₀), 149.1 (C₄), 133.4 (C₈), 132.2 (C₁₇), 131.6 (C₁₆), 127.5 (C₉), 124.1 (C₇), 124.0 (C₆), 118.6 (C₁₅), 118.5 (C₁₉), 117.5 (C₅), 116.5 (C₁₈), 98.7 (C₃), 56.0 (C₁₃), 40.1 (C₁₁), 29.0 (C₁₂). **UV-Vis** (DMSO) $\lambda_{\max}/\text{nm}$ (cm^{-1}): 329 (30395).

4.2.3 Síntesis de complejos metálicos

El ligando correspondiente (1 equivalente; L₁: 0.10 g, 0.306 mmol; L₂: 0.10 g, 0.294 mmol) se disolvió en 5 mL de metanol en un balón de 50 mL y a esta solución se le añadió trietilamina, N(Et)₃, en la misma proporción (1 equivalente). La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, a la mezcla resultante se le añadió gota a gota una solución de 7 mL de la sal del metal correspondiente. Se empleó 1 equivalente de CuCH₃COO·H₂O (0.0613 g, 0.306 mmol para L₁; 0.0588 g, 0.294 mmol para L₂) y 0.5 equivalentes de NiCl₂·6H₂O (0.042 g, 0.153 mmol para L₁; 0.0403 g, 0.147 mmol para L₂) para acomplejar a los ligandos respectivos, y se agitó por 3 horas bajo reflujo. Inmediatamente después de adicionar la sal metálica, se observó la formación progresiva de un precipitado, que tomaba un determinado color dependiendo del metal y/o del ligando empleado. El sólido obtenido

se filtró y se lavó con abundante etanol medianamente caliente, éter etílico y agua. Los complejos de Cu se obtuvieron como sólidos en polvo, de color beige para el caso de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_1)$, y verde pastel para el caso de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_2)$. Los complejos de Ni(II) se obtuvieron como sólidos de color verde pastel para ambos casos.

Complejo 1 de cobre. $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_1)$

Este compuesto se obtuvo como un polvo de color beige (Rendimiento: 79%). **IR-ATR** $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3302 ($\nu_{\text{N-H}}$ secundaria); 1612 ($\nu_{\text{C=N}}$ imina); 1599, 1576 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromáticos); 1399 ($\delta_{\text{C-H}}$ alifáticos); 1326 ($\nu_{\text{C-N}}$ amina aromática); 1077, 808 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromáticos). **ESI-(+)-HR-MS** (m/Z, [assign]): 505.0867 $[\text{M}]^{+}$, 506.0959 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$; 507.0867 $[\text{M}_{\text{Cu-65}} \text{ o } \text{M}_{\text{Cl-37}}]^{+}$, 508.0889 $[\text{M}_{\text{Cu-65}}+\text{H}]^{+}$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClCuN}_3\text{O}_5$; PM: 505.0466 g/mol). **UV-Vis** (DMSO) $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ (cm^{-1}): 339 (29499), 387 (25840). μ_{eff} (μ_{B}): 1.70.

Complejo 2 de cobre. $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_2)$

Este compuesto se obtuvo como un polvo verde pastel (Rendimiento: 81%). **ATR-IR** $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3242 ($\nu_{\text{N-H}}$ amina sec.); 3063 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromáticos); 2956, 2878 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifáticos); 1627 ($\nu_{\text{C=N}}$ imina); 1578 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromáticos); 1360 ($\delta_{\text{C-H}}$ alifáticos); 1332 ($\nu_{\text{C-N}}$ amina aromática); 1280 ($\nu_{\text{C-O}}$); 1207, 1142 ($\nu_{\text{C-N}}$ amina alifática). μ_{eff} (μ_{B}): 1.81.

Complejo 1 de níquel. $\text{Ni}(\text{L}_1)_2\text{Cl}_2$

Este compuesto se obtuvo como un polvo verde pastel (Rendimiento: 89%). **ATR-IR** $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3297 ($\nu_{\text{N-H}}$ amina sec.); 1611 ($\nu_{\text{C=N}}$ imina); 1583 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromáticos); 1327, 1306 ($\nu_{\text{C-N}}$ amina aromática); 11153, 1140 ($\nu_{\text{C-N}}$ amina alifática); 1078, 809, 757 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromáticos). μ_{eff} (μ_{B}): 1.38.

Complejo 2 de níquel. $\text{Ni}(\text{L}_2)_2\text{Cl}_2$

Este compuesto se obtuvo como un polvo verde pastel (Rendimiento: 80%). **ATR-IR** $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3255 ($\nu_{\text{N-H}}$ amina sec.); 1616 ($\nu_{\text{C=N}}$ imina); 1579 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromáticos); 1353 ($\delta_{\text{C-H}}$ alifáticos); 1332 ($\nu_{\text{C-N}}$ amina aromática); 1280 ($\nu_{\text{C-O}}$); 1145, 1132 ($\nu_{\text{C-N}}$ amina alifática); 803, 747 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromáticos). μ_{eff} (μ_{B}): 1.39.

5. Resultados y discusiones

5.1 Síntesis y caracterización de I₁₋₂

5.1.1 Síntesis

La síntesis de estos intermediarios se da a partir de la 4,7-dicloroquinolina, ya que es un reactivo de partida comercialmente disponible y también relativamente económico. Además, esta primera etapa de la síntesis ha sido ampliamente estudiada porque constituye uno de los primeros pasos en la síntesis del fármaco cloroquina.⁵⁵ La reacción que se lleva a cabo, como se observa en la Figura 13, es una sustitución nucleofílica aromática sobre la posición 4-Cl del esqueleto de la quinolina, en la que la diamina correspondiente actúa como nucleófilo y como solvente. Es necesaria la presencia de un gran exceso de amina para evitar la formación de diaminas disustituidas terminalmente.⁵⁵ Además, se obtiene HCl como subproducto, por lo que se agrega NaOH durante el *work-up* para neutralizarlo y obtener el producto deseado en su forma neutra.

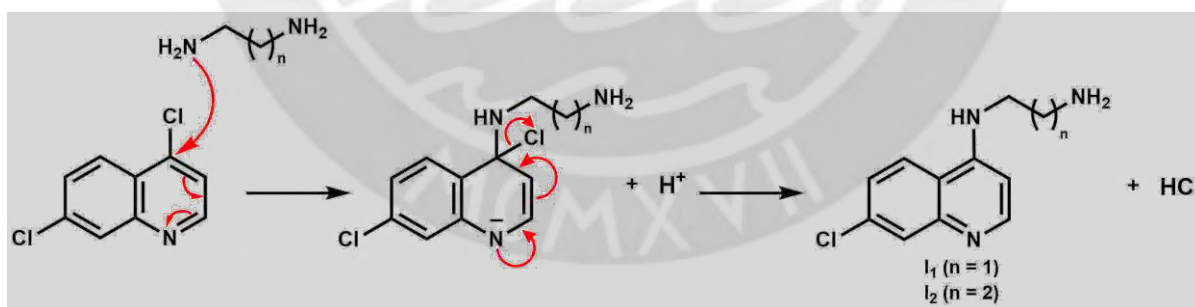


Figura 13. Mecanismo de reacción propuesto de la sustitución nucleofílica aromática para la síntesis de I₁₋₂.

El rendimiento obtenido sin ninguna purificación fue del 70% para I₁ y del 54% para I₂. El análisis por TLC en sílica gel con una fase móvil de CH₂Cl₂:MeOH (9:1) (R_f = 0.40 para I₁, R_f = 0.23 para I₂) mostró que la pureza lograda fue suficiente para proceder al siguiente paso de síntesis.

En artículos en los que se reporta previamente esta síntesis, se emplean entre 3 a 8 horas de reacción a temperatura de reflujo;⁵⁶⁻⁵⁸ sin embargo, al reproducir estas condiciones, se obtuvieron rendimientos bajos. Por esta razón, se incrementó el tiempo hasta las 18 horas de reacción, con lo cual se obtuvieron los mejores rendimientos.

5.1.2 Caracterización

Ambos compuestos han sido caracterizados mediante espectroscopía infrarroja por ATR y espectroscopía de ^1H -RMN.

5.1.2.1 Espectroscopía infrarroja

Los espectros de infrarrojo de los intermediarios I_1 e I_2 se presentan en la Figura 14 y la Figura 15, respectivamente. Lo primero que destaca es la presencia de la señal alrededor de 3350 cm^{-1} en ambos intermediarios, que corresponde al estiramiento del grupo N-H proveniente de la amina secundaria. Asimismo, a 3250 cm^{-1} para I_1 y 3237 cm^{-1} para I_2 se observa una señal ligeramente ancha que corresponde al estiramiento del enlace N-H de la amina primaria terminal, es decir, aquella que está en el extremo de la cadena alifática. Seguido de esto, se asigna la señal cerca de 3060 cm^{-1} al estiramiento de los enlaces C-H proveniente del anillo aromático, ya que es una banda angosta y de intensidad media. Adicionalmente, entre los $3000\text{--}2840\text{ cm}^{-1}$ se pueden observar señales de mediana a baja intensidad, aunque bien definidas, que corresponderían al estiramiento de los enlaces C-H de la cadena alifática.

Asimismo, la señal intensa y aguda centrada en 1580 cm^{-1} corresponde al estiramiento de los enlaces dobles C=C provenientes de la estructura aromática conjugada. También se observa una señal a 1428 cm^{-1} para I_1 y 1436 cm^{-1} para I_2 de intensidad media que puede ser asignada a la flexión de los enlaces C-H de la estructura

de la quinolina. De la misma forma, la banda aguda de intensidad media en 1368 cm^{-1} se puede atribuir a la flexión de los enlaces C–H de la estructura alifática.

Por otro lado, se puede determinar la presencia de la amina secundaria en la estructura cíclica conjugada por las señales alrededor de 1330 cm^{-1} , pues en esta región se observa el estiramiento del enlace C–N, en el que el nitrógeno proviene de una amina aromática. Asimismo, la señal de intensidad media alrededor de 1140 cm^{-1} corresponderían al estiramiento de los enlaces C–N de la amina alifática. Por último, la vibración originada por la flexión de los enlaces C–H de la estructura aromática pueden atribuirse a las señales en 1077 y 800 cm^{-1} , ya que aparecen en esta zona de bajos números de onda.

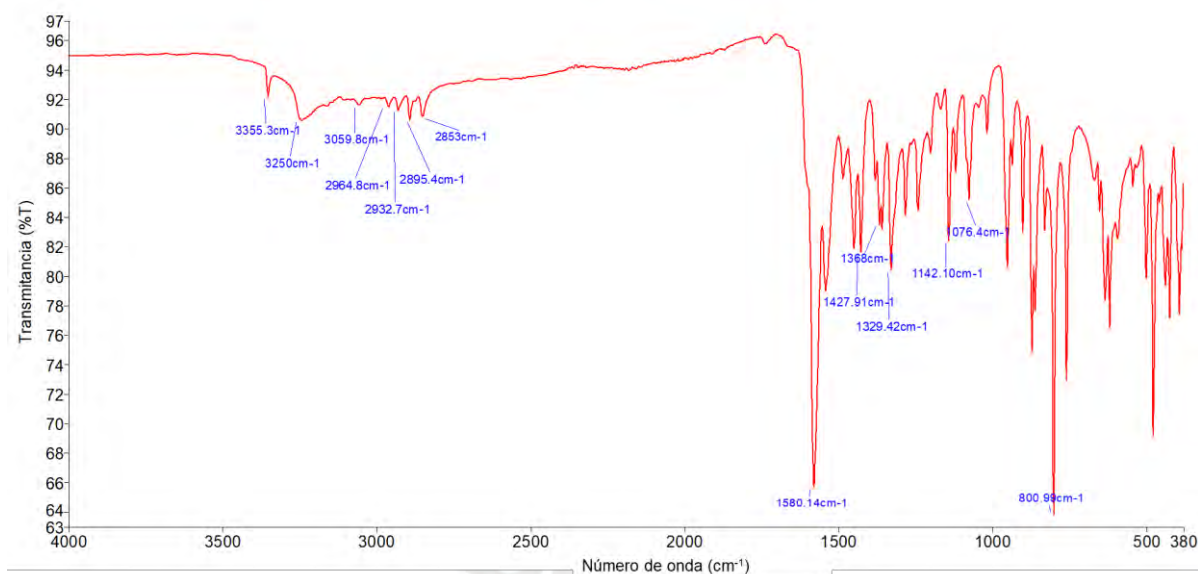


Figura 14. Espectro IR del intermediario I₁.

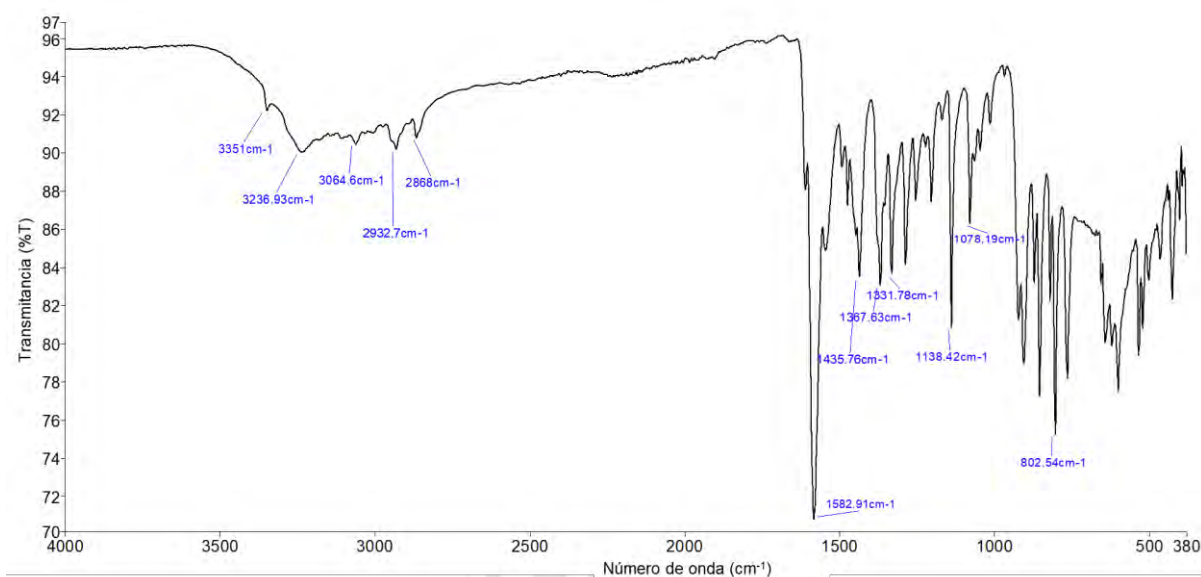


Figura 15. Espectro IR del intermediario I₂.

5.1.2.2 Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

Para una mejor comprensión de la asignación de señales en los espectros RMN, se enumeraron los átomos de las estructuras de ambos intermediarios, las cuales se muestran en la Figura 16. De la misma forma, en la Figura 17 y la Figura 18 se muestran los espectros de RMN de protón de los intermediarios I₁ e I₂, respectivamente.

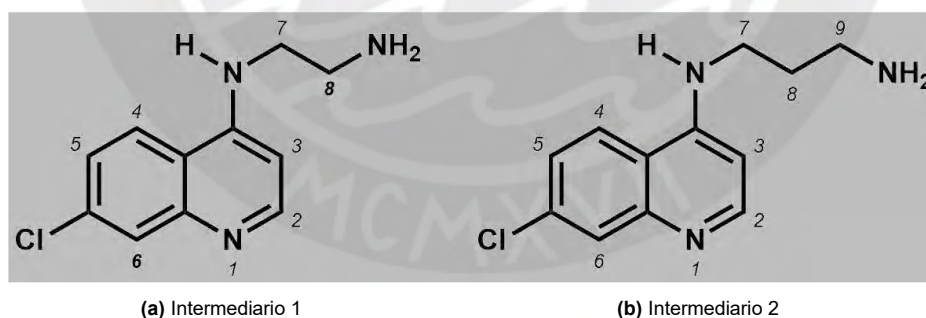


Figura 16. Estructuras enumeradas de los intermediarios I₁ e I₂.

A continuación, se discutirá el espectro del compuesto I₁ (Figura 17). Es importante resaltar que los protones alifáticos suelen aparecer en campos altos, alrededor de 1–2 ppm; sin embargo, su cercanía al átomo de nitrógeno los desprotege electrónicamente, por lo que se desplazan hasta los 3.5 ppm. En ese sentido, para I₁ la

señal del H₇ es un multiplete centrado en 3.34 ppm que integra por dos unidades. Ya que estos hidrógenos son los más desprotegidos electrónicamente por su cercanía a la estructura aromática, esta señal es la más desplazada de esta zona. Asimismo, la señal del H₈ es el multiplete centrado en 3.13 ppm que también integra por dos unidades. Seguido de esto, se puede asignar el singlete ancho en 5.79 ppm que integra aproximadamente por uno al protón de la amina secundaria aromática. Esta señal se ensancha debido al intercambio de protones con las moléculas de agua residuales y con el deuterio. Asimismo, según la literatura se esperaba una señal singlete ancha alrededor de 4.70 ppm que correspondería a los protones de la amina terminal, pero no se observan debido a que el fenómeno anteriormente descrito se intensifica aún más, provocando que se pierda la señal.

Las señales entre 6–9 ppm corresponden a los protones del sistema aromático. La primera señal observada es el doblete centrado en 6.41 ppm con un $J = 5.36$ Hz. Este último valor corresponde a un acoplamiento *orto*, por lo que podría pertenecer a H₂ o H₃. Sin embargo, se observa ese mismo valor de J para el doblete centrado en 8.52 ppm, la señal más desplazada, por lo que se deduce que esta última señal debe corresponder a H₂, ya que está enlazada a un carbono enlazado a un heteroátomo. Esto deja como única opción que la señal a 6.41 ppm le corresponda a H₃. La siguiente señal que puede ser asignada es la del H₅ a 7.36 ppm, ya que este protón acopla con H₄ y H₆, por lo que se presenta como un doblete de dobletes. Por último, el doblete centrado en 7.74 ppm corresponde a H₄, debido a que se observa un $J = 8.94$ Hz que indica un acoplamiento *orto* con H₅; mientras que el doblete centrado en 7.95 ppm corresponde a H₆ porque presenta un acoplamiento *para* ($J = 2.15$ Hz) con este mismo protón.

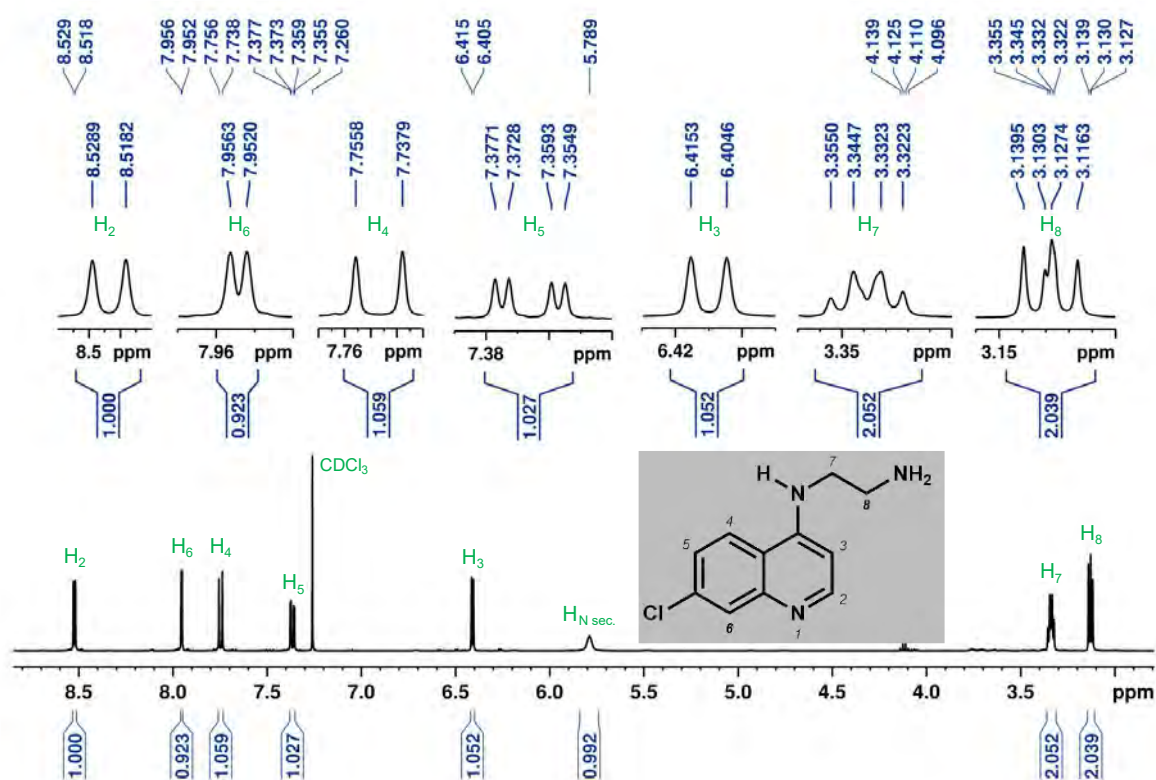


Figura 17. Espectro ^1H -RMN del intermediario I_1 (500 MHz, CDCl_3).

De la misma forma, para el intermediario I_2 se puede aplicar la misma lógica seguida en la asignación de señales anteriormente, ya que presentan estructuras bastante similares. En ese sentido, las señales en la zona aromática se establecen como sigue: el doblete situado en 6.32 ppm corresponde a H_3 , así como el doblete ubicado en 8.49 corresponde a H_2 , el doblete de dobletes centrado en 7.30 ppm es asignado a H_5 , mientras que los dobletes en 7.71 y 7.92 ppm son asignados a H_4 y H_6 , respectivamente. Adicionalmente, se observa un singlete ancho en 7.42 ppm que corresponde al protón de la amina secundaria aromática, pese a que en I_1 aparece a campos más altos (5.79 ppm). En cuanto a la cadena alifática, se tiene que el multiplete en 1.89 ppm le corresponde al hidrógeno más protegido, H_8 , que acopla con H_7 y H_9 . La señal de H_7 se encuentra en 3.41 ppm, puesto que es el protón más desprotegido electrónicamente. Finalmente, la señal de H_9 es el triplete situado en 3.04 ppm.

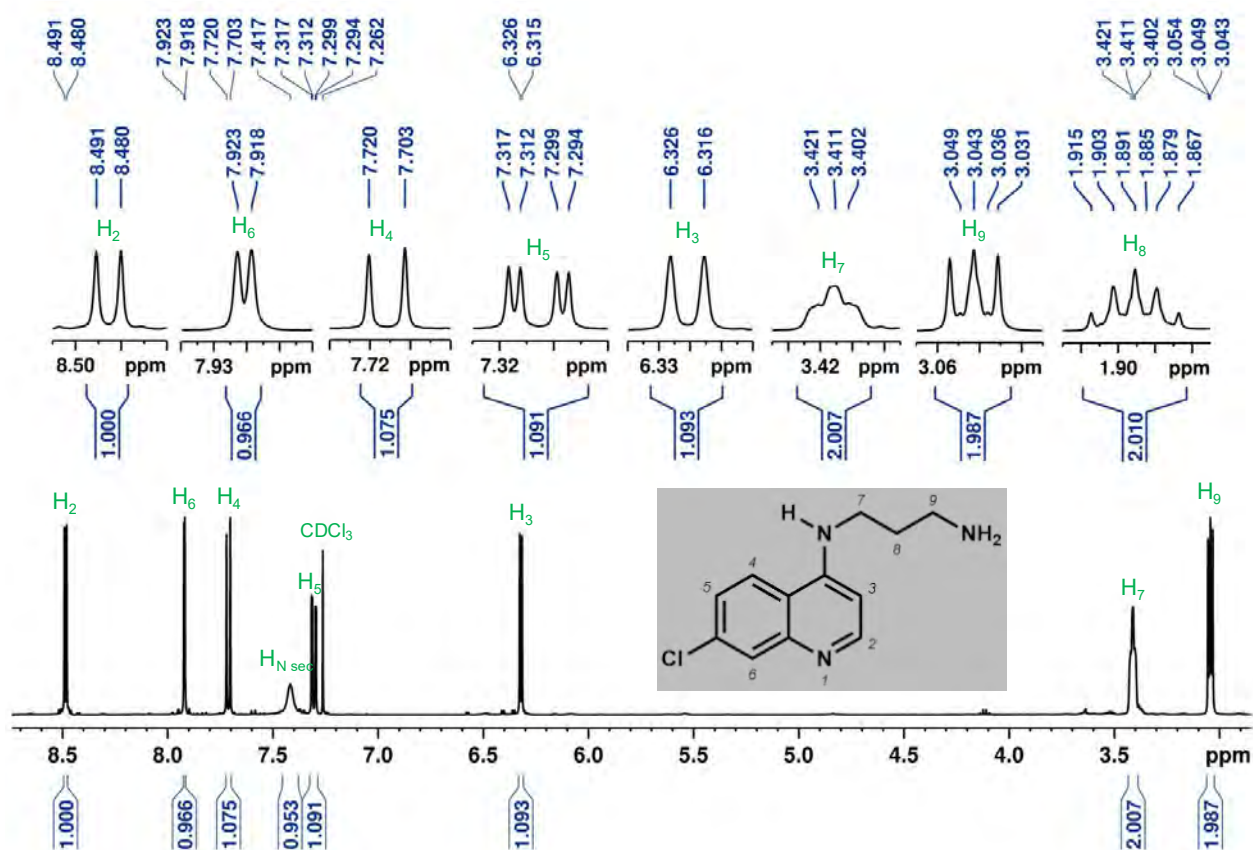


Figura 18. Espectro ^1H -RMN del intermediario I_2 (500 MHz, CDCl_3).

5.2 Síntesis y caracterización de L_{1-2}

5.2.1 Síntesis

El segundo paso en la síntesis involucra la reacción entre el intermediario correspondiente y el salicilaldehído. Como se observa en el mecanismo de reacción en la Figura 19, la amina primaria terminal ataca al carbono del aldehído por medio de una adición nucleofílica, dando lugar a un intermediario conocido como carbinolamina, el cual elimina una molécula de agua como grupo saliente. Es decir, se trata de una reacción de condensación en la que se forma una base de Schiff, que se caracteriza por presentar un doble enlace $\text{C}=\text{N}$ y por actuar como base de Lewis. De esta forma, se logra diseñar un ligando capaz de coordinar bidentadamente un centro metálico a través de los átomos de nitrógeno del grupo imino y oxígeno del grupo fenólico.

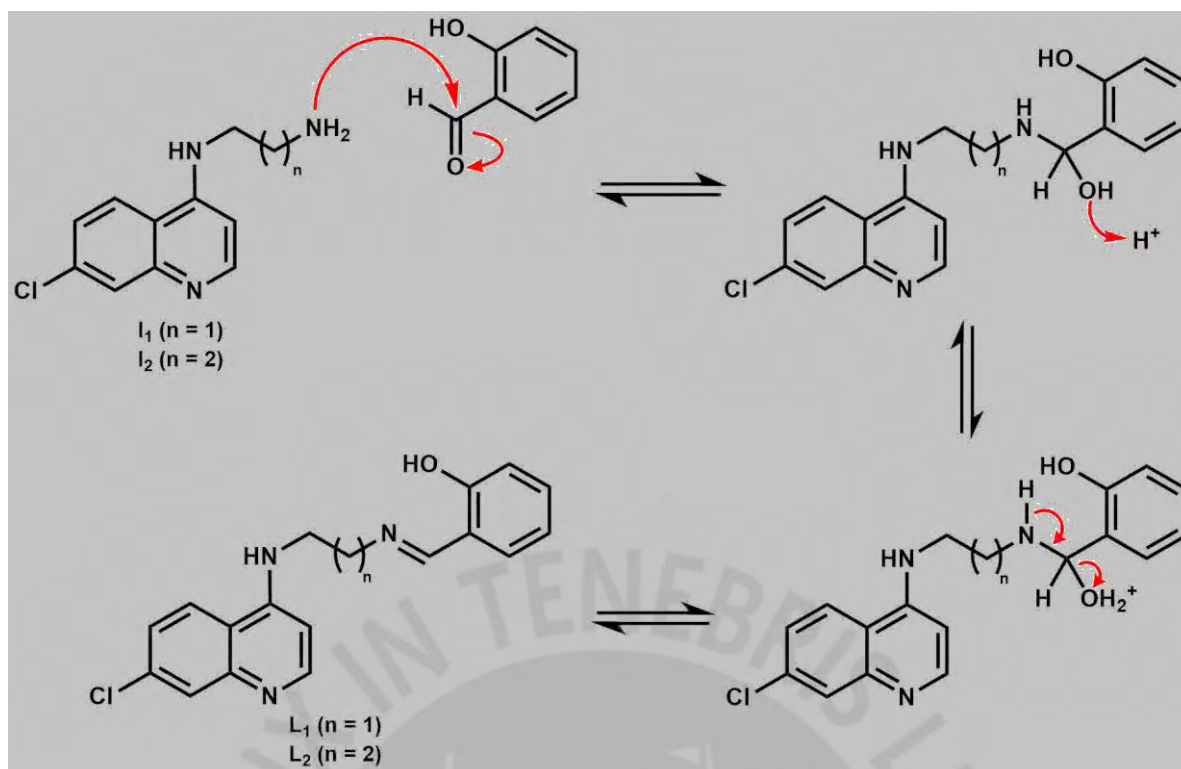


Figura 19. Mecanismo de reacción propuesto de la condensación para la síntesis de L_{1-2} .

Esta reacción de condensación requiere calentamiento a reflujo durante varias horas con el fin de superar la elevada energía de activación asociada a la formación del nuevo enlace covalente, lo que permite incrementar la velocidad de reacción. Además, al tratarse de un equilibrio químico, se procura un ambiente anhidro para evitar revertir la formación de la imina, así como se busca que el ligando precipite en la mezcla de reacción para desplazar el equilibrio a los productos y lograr mayores rendimientos. Por esta razón, se fueron probando diferentes condiciones, entre ellas se realizó el cambio de solvente a éter etílico, logrando un rendimiento de 70% aunque con un tiempo de 28 horas de reacción bajo reflujo. Asimismo, se fue reduciendo la cantidad de etanol como solvente hasta lograr un mínimo de volumen posible que favorezca al máximo la precipitación espontánea del ligando, mientras se mantenía el tiempo de reacción inicial de 6 horas, obteniendo rendimientos de 78–80%. Al comparar ambas condiciones, se

optó por la segunda opción, pues se obtenían mejores resultados en menos tiempo. En cuanto al tiempo de reacción, se inició probando un tiempo de 3 horas, obteniendo rendimientos cercanos al 30%; por lo que se probó con 6 horas y el rendimiento mejoró a 65% o más en algunos casos. También se realizaron ensayos con un tiempo de reacción de 24 horas, pero por TLC se observó que el progreso de la reacción se mantuvo igual después de las seis horas iniciales. Los rendimientos optimizados son de 78% para L_1 y 80% para L_2 . Adicionalmente, el análisis por TLC permitió determinar valores de $R_f = 0.50$ para L_1 y $R_f = 0.61$ para L_2 (sílica gel en fase móvil de CH_2Cl_2 :MeOH 95:5 con gotas de trietilamina). El análisis de los cromatogramas confirmó que la pureza del producto tras el proceso de lavado fue suficiente para continuar con la siguiente etapa.

5.2.2 Caracterización

Ambos ligandos han sido caracterizados mediante espectroscopía infrarroja por ATR, espectroscopía UV-Vis y espectroscopía de RMN de ^1H , ^{13}C , COSY y HSQC.

5.2.2.1 Espectroscopía infrarroja

El espectro infrarrojo de los ligandos L_1 y L_2 se presenta en la Figura 20 y la Figura 21, respectivamente. La primera observación que destaca es que en el espectro debería presentarse una banda ancha entre $3700\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$ debido al estiramiento del enlace O-H; sin embargo, debido a interacciones intramoleculares de puente de hidrógeno entre los átomos de N y H que dan lugar a la formación un anillo de seis miembros, se reduce su ensanchamiento y puede generar un desplazamiento de la señal hacia un menor número de onda (centrada en 3404 cm^{-1} como es el caso de L_1), o incluso no observarse ninguna señal (como para L_2). Asimismo, se vuelve a observar la señal cerca

de los 3250 cm^{-1} en ambos intermediarios, que corresponde al estiramiento $\nu_{(\text{N-H})}$ proveniente de la amina secundaria. Del mismo modo, en la zona de $3100 - 3000\text{ cm}^{-1}$ se pueden asignar las señales pequeñas a los estiramientos $\nu_{(\text{C-H})}$ aromáticos. Esto se confirma con las bandas intensas y agudas alrededor de 1610 y 1580 cm^{-1} que resultan del estiramiento de los dobles enlaces $\text{C}=\text{C}$ de las estructuras aromáticas. También se pueden observar señales bien definidas de media a baja intensidad entre $3000-2840\text{ cm}^{-1}$, que se originan por el estiramiento de los enlaces C-H de la cadena alifática.

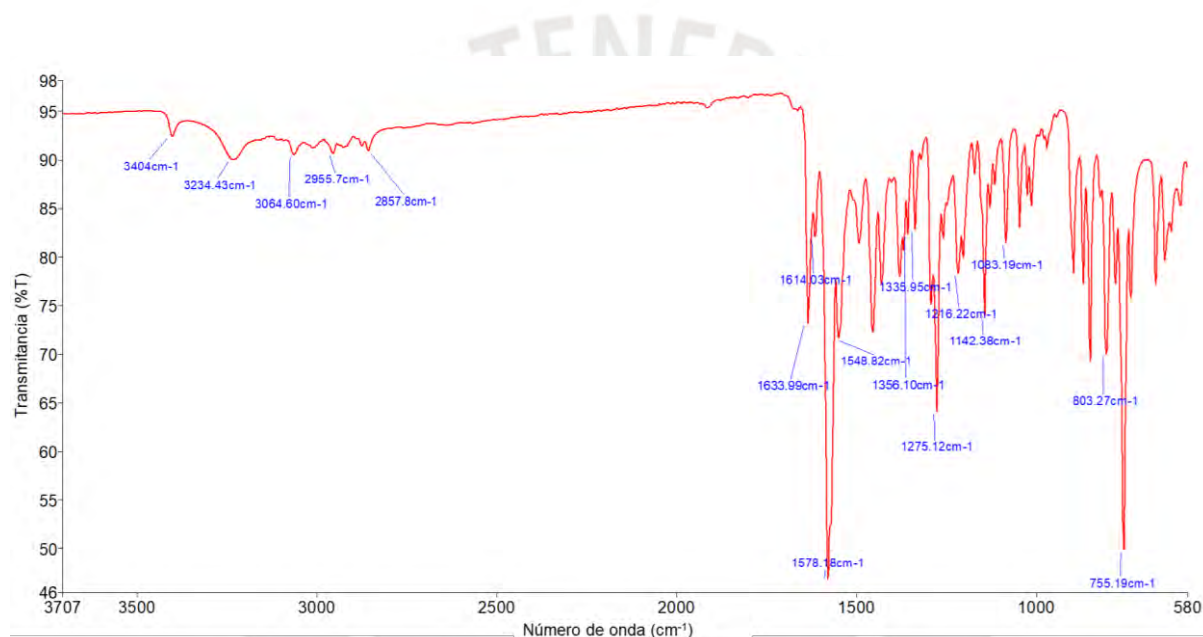


Figura 20. Espectro IR del ligando L₁.

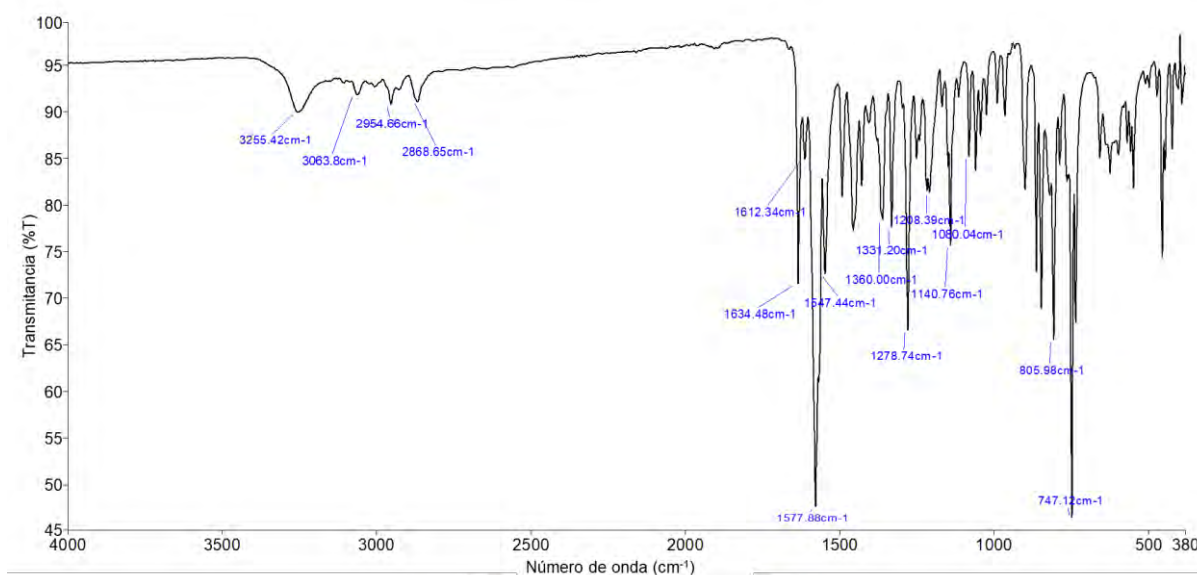


Figura 21. Espectro IR del ligando L₂.

Una diferencia significativa con los intermediarios es la señal aguda de mediana intensidad en 1634 cm^{-1} para ambos ligandos, pues esta proviene del estiramiento del nuevo enlace imina $\text{C}=\text{N}$. La banda aguda de intensidad media alrededor de 1356 cm^{-1} se puede atribuir a la flexión de los enlaces $\text{C}-\text{H}$ de la estructura alifática. Por otro lado, también se observa la presencia de la amina en el anillo aromático por la señal alrededor de 1330 cm^{-1} , pues en esta región se observa el estiramiento del enlace $\text{C}-\text{N}$. Finalmente, la flexión de los enlaces $\text{C}-\text{H}$ de la estructura aromática pueden atribuirse a las señales alrededor de 1080 , 800 y 750 cm^{-1} .

5.2.2.2 Espectroscopía UV-Vis

Los espectros UV-Vis de los ligandos L₁ y L₂ medidos en DMSO se muestran en la Figura 22. Se puede observar que ambos presentan perfiles muy similares, lo cual es de esperarse debido a su estrecha relación estructural y la presencia de zonas cromóforas análogas en ambas moléculas.

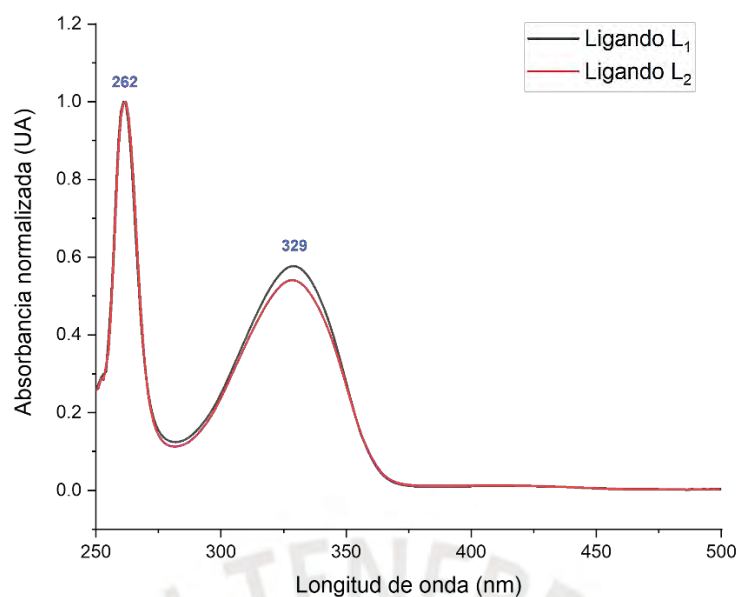


Figura 22. Espectros UV-Vis de los ligandos L₁ y L₂.

La primera banda intensa, centrada alrededor de 262 nm, corresponde principalmente al solvente utilizado (DMSO), sin embargo, esta podría estar enmascarando una banda de transición electrónica del tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, las cuales están asociadas a los sistemas aromáticos conjugados presentes en los ligandos, tales como los anillos fenilo y heteroaromáticos. Este tipo de transición es característica en sistemas con electrones π deslocalizados y suele presentar una alta intensidad molar,^{62,63} lo cual concuerda con la elevada absorbancia observada. Asimismo, se observa que la segunda banda situada en 329 nm aprox. es de menor energía y puede corresponder a una transición del tipo $n \rightarrow \pi^*$ originada en los pares solitarios del heteroátomo nitrógeno del grupo imina que participa en los sistemas conjugados del ligando.⁶² La menor intensidad asociada a esta señal también sería un indicador de la correspondencia con este tipo de transición, dado que su probabilidad es menor en comparación con las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$, y por ello presentan absorbancias reducidas.

Ambos ligandos presentan su máximo de absorción en la zona del violeta (~350 nm), por lo que se espera un color amarillo tenue. Esto es coherente con los colores observados experimentalmente, puesto que ambos ligandos se presentan como polvos de color amarillo pálido con una ligera diferencia de intensidad entre sí.

5.2.2.3 Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

En la Figura 23 se presentan las estructuras numeradas de ambos ligandos para una mejor comprensión de la dilucidación de las señales. Los espectros de ^1H -RMN de L_1 y L_2 se muestran en la Figura 24 y la Figura 27, respectivamente. Se puede observar que, a diferencia de los intermediarios, los espectros de ^1H de los ligandos finales L_1 y L_2 presentan un mayor número de señales, lo cual resulta consistente con la incorporación de un segundo sistema aromático en la estructura molecular, proveniente del salicilaldehído.

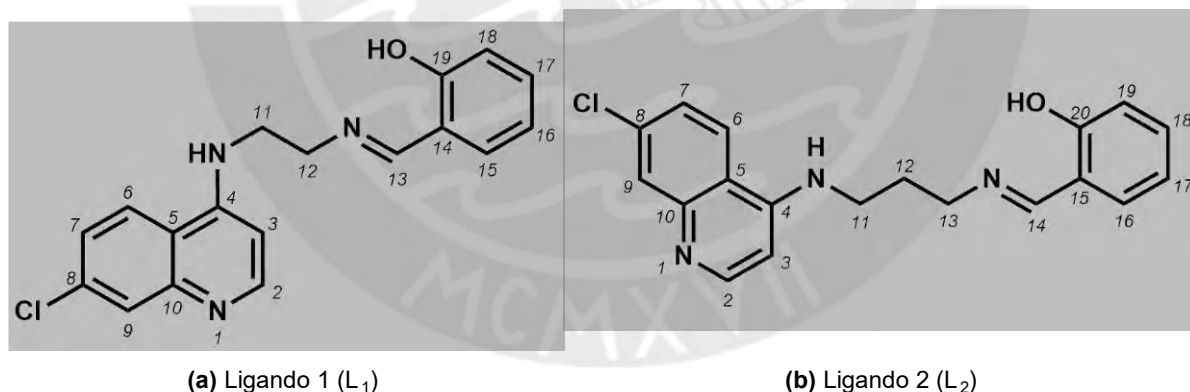


Figura 23. Estructuras de los ligandos L_1 y L_2 enumeradas para la identificación de señales en RMN.

La distinción más importante en ambos espectros es la aparición de una señal singlete en la zona de campo bajo, centrada alrededor de 8.55 ppm, la cual corresponde a los protones imínicos H_{13} en L_1 y H_{14} en L_2 . La presencia de esta señal evidencia la formación del enlace imina, confirmando la obtención del ligando final a través de la

reacción de condensación tipo base de Schiff. Adicionalmente, una señal ancha de tipo singlete alrededor de 13 ppm se puede asignar al protón intercambiable del grupo fenol, cuyo desplazamiento fuertemente desprotegido indica la presencia de puente de hidrógeno intramolecular, probablemente con el átomo de nitrógeno imínico.

En específico, para el ligando L₁ las señales correspondientes a los protones de la cadena alifática pueden identificarse con claridad en la zona de campo alto del espectro, comprendida entre 0–4 ppm. En ese sentido, el cuadruplete centrado en 3.63 ppm, que integra para dos protones y presenta una constante de acoplamiento $J = 5.92$ Hz, corresponde a los protones asignados como H₁₁, los cuales se encuentran más protegidos electrónicamente al estar alejados de los centros insaturados. Asimismo, el triplete centrado en 3.88 ppm, con una integración de dos unidades y un valor de $J = 5.96$ Hz, se atribuye a los protones nombrados como H₁₂, cuya mayor desprotección relativa se explica por su proximidad directa al grupo imina. La relación de acoplamiento entre ambos protones es confirmada por la presencia de correlaciones cruzadas intensas en el espectro ¹H-¹H COSY (Figura 25), lo cual valida su conectividad directa.

En la región de los protones del anillo quinolina, se identifica como el protón H₂ al doblete con $J = 5.39$ Hz ubicado en 8.40 ppm, ya que es el protón de la estructura aromática más desprotegido electrónicamente debido al fuerte efecto anisotrópico del átomo de nitrógeno. De la misma manera, se puede asignar al doblete en 6.60 ppm a H₃, por la correlación observada en el espectro ¹H-¹H COSY, lo cual es adicionalmente confirmado por la constante $J = 5.48$ Hz, correspondiente a su acoplamiento *orto* con H₂. Ahora bien, el protón H₆ debería observarse como un doblete de dobletes, ya que acopla de manera *orto* con H₇ y de manera *para* con H₉; sin embargo, el acoplamiento *para* es

muy pequeño y no suele manifestarse en los espectros. Por esta razón, solo se observa el acoplamiento *orto* ($J = 9.05$ Hz) de su señal centrada en 8.25 ppm. En los 7.92 ppm se distingue un doblete con acoplamiento *meta* ($J = 2.22$ Hz), que corresponde a H_9 , el cual coincide con la señal observada para H_7 en el espectro ^1H - ^1H COSY. De la misma forma, se puede asignar a la señal H_7 como el doblete de dobletes centrado en 7.44 ppm, pues se observa la misma constante de acoplamiento *orto* que presenta H_6 y, además, se el acoplamiento *meta* que coincide con H_9 .

Debido a la gran superposición de señales ocasionadas por la mayor cantidad de protones aromáticos, se recurre necesariamente al análisis de los espectros bidimensionales tanto de ^1H - ^1H COSY (Figura 25) como de ^1H - ^{13}C HSQC (Figura 26).

En relación con los protones correspondientes al anillo fenólico, se espera que H_{15} y H_{18} se manifiesten como dobletes de dobletes, mientras que H_{16} y H_{17} deberían aparecer como tripletes de dobletes, de acuerdo con el patrón de sustitución del anillo. En este contexto, el doblete de dobletes observado entre 7.36–7.38 ppm se puede asignar a H_{15} , mientras que la señal adyacente entre 7.28–7.33 ppm, con multiplicidad de triplete de dobletes, se atribuye a H_{16} . Esta asignación se ve respaldada por las correlaciones de acoplamiento homonuclear observadas en el espectro ^1H - ^1H COSY, donde se evidencian las interacciones esperadas entre protones vecinos. Este comportamiento es coherente con el entorno electrónico de dichos protones, ya que la presencia del grupo hidroxilo favorece la deslocalización de los pares libres del oxígeno dentro del sistema π del anillo aromático, incrementando la densidad electrónica local. Como consecuencia, los protones H_{15} y H_{16} experimentan un mayor apantallamiento, lo que explica su desplazamiento químico hacia campos ligeramente más altos.

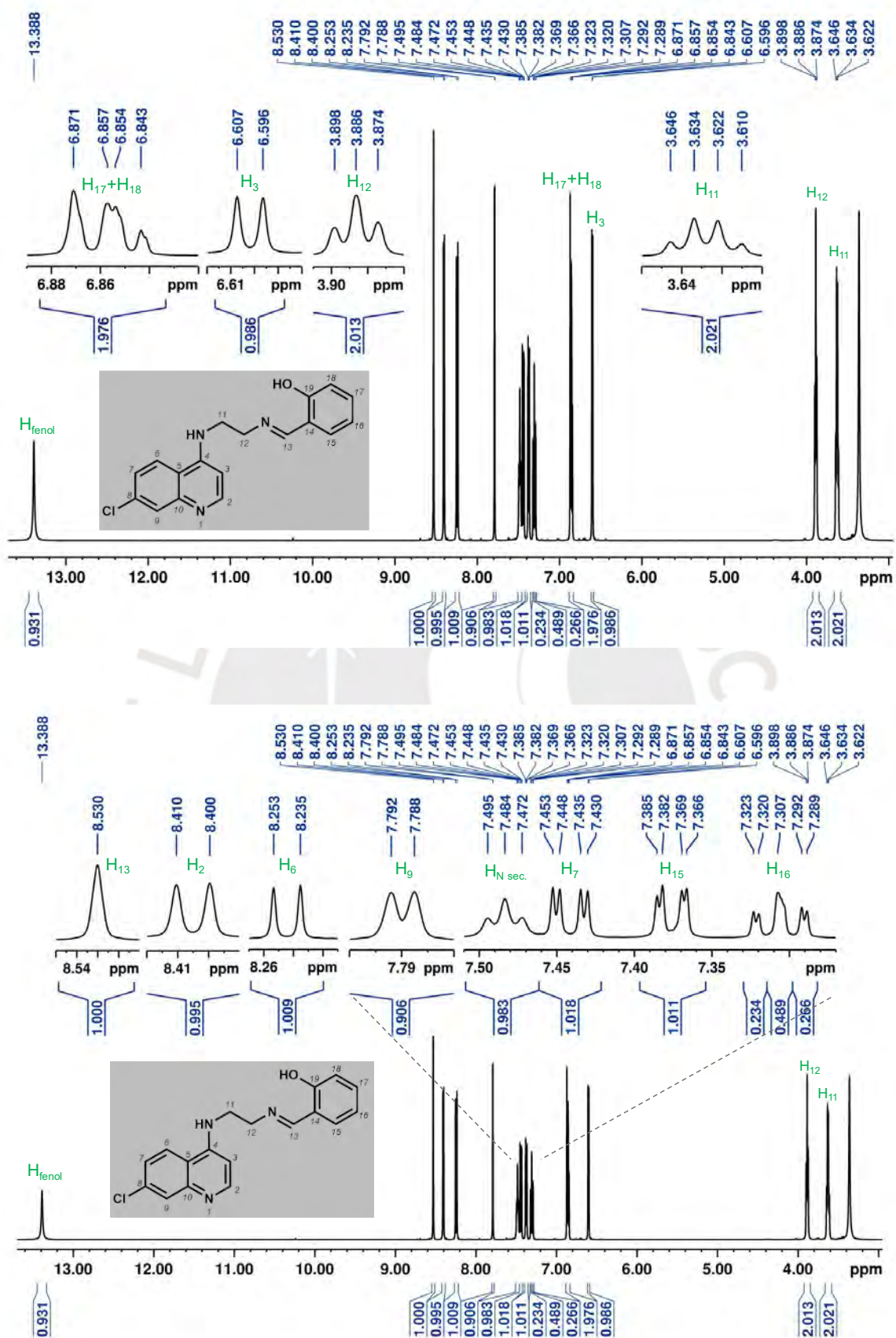


Figura 24. Espectro ^1H -RMN del ligando L_1 (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).

Finalmente, la señal superpuesta centrada en 6.85 ppm, con una integración correspondiente a dos protones, se asigna a H₁₈ y H₁₉. Tal como se aprecia en la Figura 25, ambos protones acoplan únicamente con H₁₆ y H₁₇, en concordancia con el patrón esperado para este sistema aromático. Adicionalmente, esta señal se correlaciona con dos señales distintas de carbono, como se discute más adelante, lo cual se evidencia en el espectro HSQC (Figura 26), donde se observan correlaciones directas ¹H-¹³C a través de un enlace. Este conjunto de observaciones permite confirmar de manera consistente la asignación propuesta.

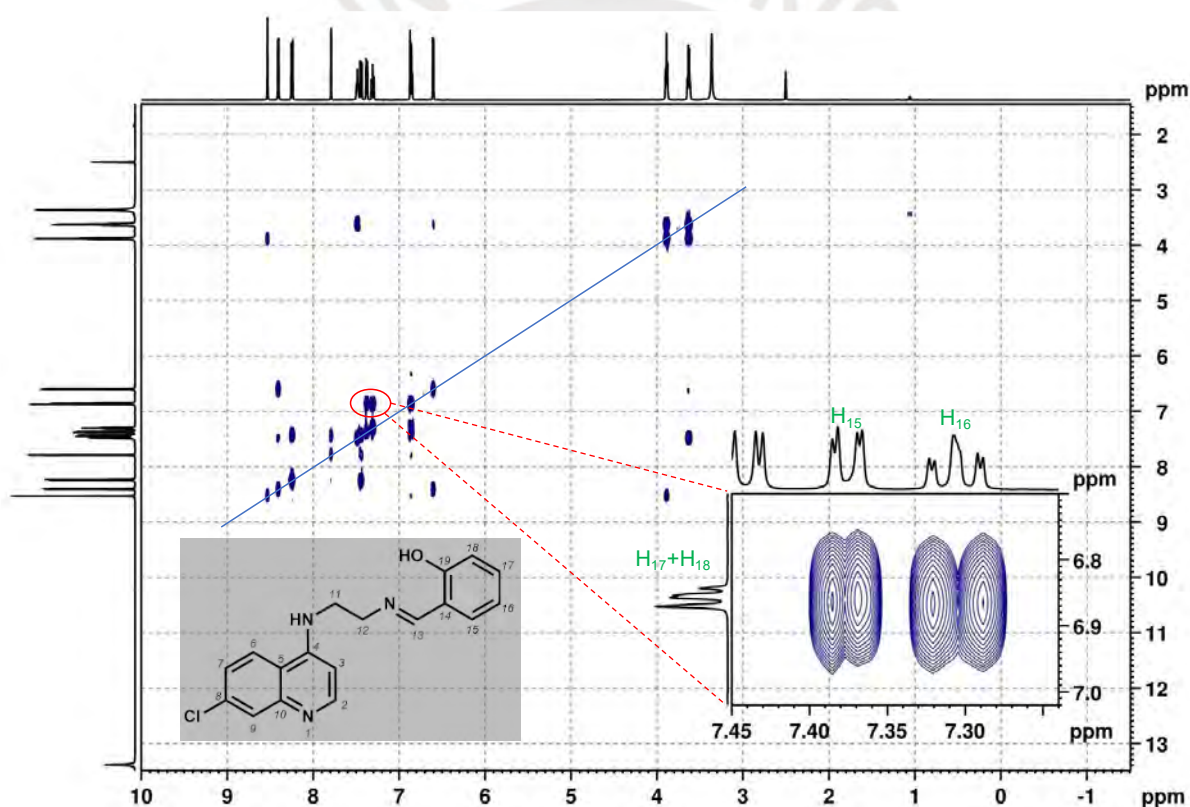


Figura 25. Espectro ¹H-¹H COSY de L₁ (500 MHz, DMSO-*d*₆).

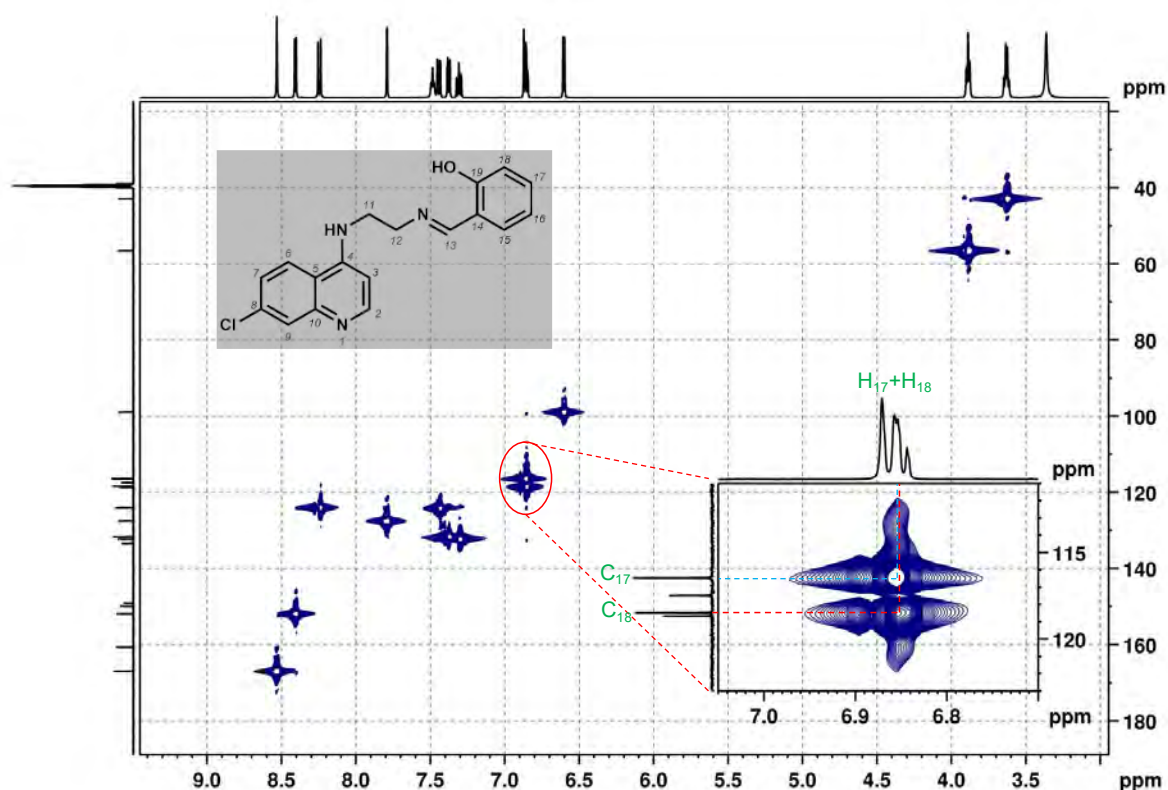


Figura 26. Espectro ^1H - ^{13}C HSQC de L_1 (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).

La asignación de las señales de L_2 es análoga a las de L_1 , ya que la zona aromática no se ha visto alterada, sino solamente la extensión de la cadena alifática que conecta ambos sistemas π . En la Figura 27 se presenta el espectro de RMN de protón de L_2 . Al compararlo con su intermediario correspondiente I_2 , la diferencia más significativa es la aparición de un singlete bien definido a 8.57 ppm, el cual confirma la formación del enlace imina en la base de Schiff. Además, el singlete ancho observado a 13.56 ppm se asigna al protón fenólico, cuya marcada desprotección ya ha sido explicada. En la región alifática, el quintuplete centrado en 2.04 ppm, que integra por dos protones, corresponde a H_{12} , cuya multiplicidad coincide con sus protones vecinos. Los tripletes centrados en 3.35 ppm y 3.72 ppm se atribuyen a H_{11} y H_{13} , respectivamente, en concordancia con el mayor desplazamiento de H_{13} con su proximidad al átomo de

nitrógeno. Finalmente, la señal parcialmente superpuesta cercana a H_{11} corresponde al agua residual presente proveniente del DMSO altamente higroscópico.

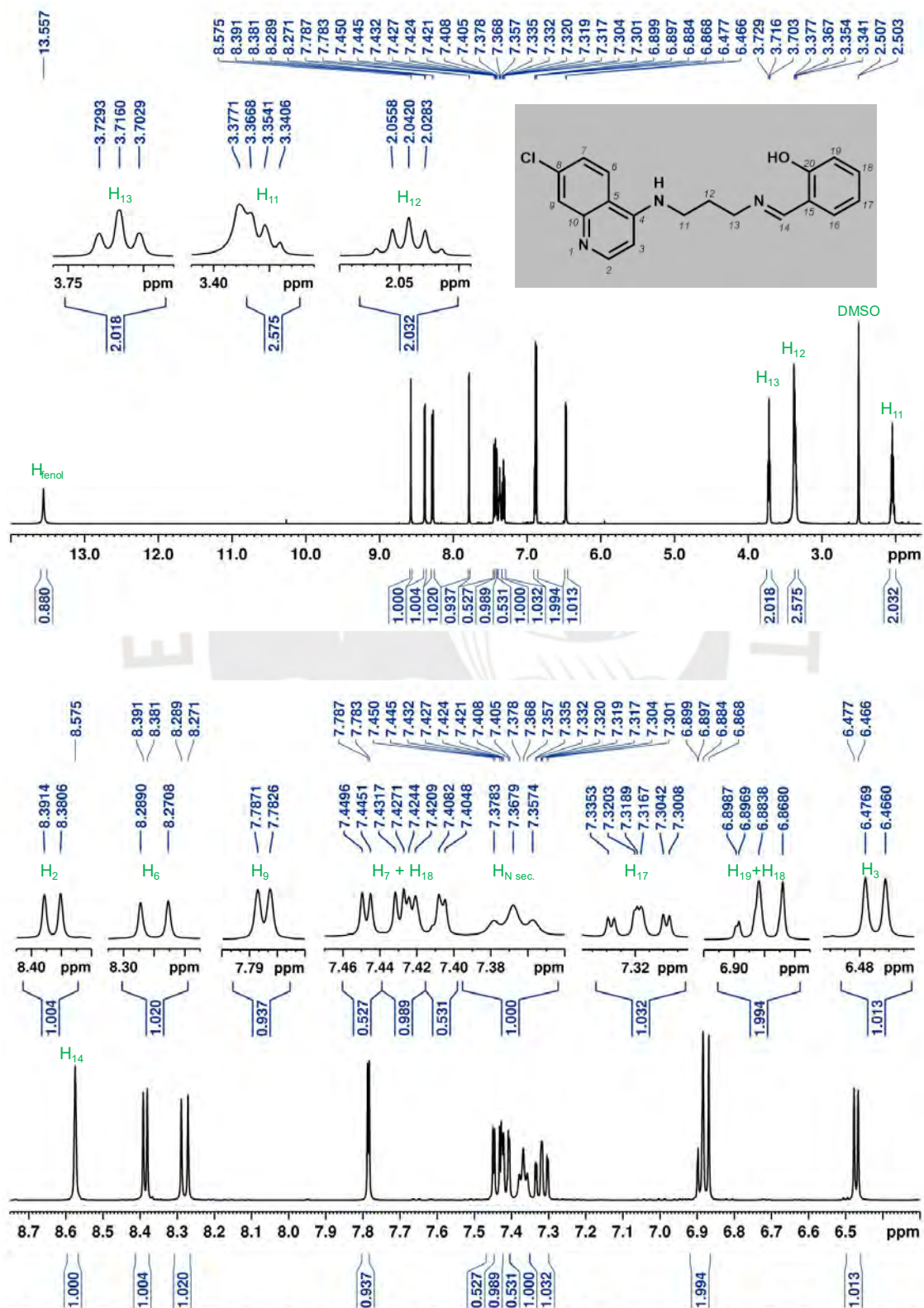


Figura 27. Espectro ^1H -RMN del ligando L_2 (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).

Nuevamente, la asignación de las señales restantes de la zona aromática se logra con el análisis detallado de los espectros bidimensionales de ^1H - ^{13}C HSQC (Anexo IV-Anexo V).

Por otro lado, los espectros de ^{13}C -RMN de L_1 y L_2 se muestran en la Figura 28 y Figura 29, respectivamente. En ambos casos se observa el número de señales esperado, con 19 picos para L_1 y 20 para L_2 , lo cual concuerda con la cantidad total de carbonos presentes en cada estructura.

Se puede notar que el carbono imínico $\text{C}=\text{N}$ (C_{13} para L_1 y C_{14} para L_2), en ambos casos, aparece como un singlete en la zona de campo más bajo alrededor de 166 ppm, un desplazamiento característico de carbonos sp^2 doblemente enlazados a nitrógeno. De manera similar, el carbono fenólico (C_{19} para L_1 y C_{20} para L_2) aparece cerca de 160 ppm, lo que refleja su carácter cuaternario y la influencia del grupo hidroxilo, así como su participación en interacciones intramoleculares por puente de hidrógeno. La ausencia de correlaciones en el espectro HSQC para estas señales confirma su naturaleza no protonada. A continuación se identifican los carbonos aromáticos más desprotegidos, enlazados a heteroátomos como N y Cl (C_2 , C_4 , C_8 , C_{10}), cuyos desplazamientos químicos se muestran hacia campo bajo, en concordancia con el efecto inductivo y desactivante ejercido por dichos sustituyentes. Por su parte, el carbono C_3 aparece desplazado hacia campo más alto respecto al intervalo típico de los carbonos aromáticos (120–150 ppm), lo cual puede atribuirse a la presencia en posición *orto* de un grupo donador de electrones, específicamente el grupo $-\text{NH}$ unido a la cadena alifática. Este sustituyente incrementa la densidad electrónica local y genera un efecto de protección electrónica en dicha posición. Asimismo, los carbonos aromáticos restantes, directamente protonados, aparecen en la región de 115–135 ppm y presentan

Los carbonos alifáticos C₁₁ y C₁₂ aparecen a 43 y 56 ppm, respectivamente, siendo el carbono adyacente al nitrógeno imínico el más desprotegido. Estas asignaciones fueron confirmadas por correlaciones directas en el espectro HSQC con los protones H₁₁ y H₁₂.



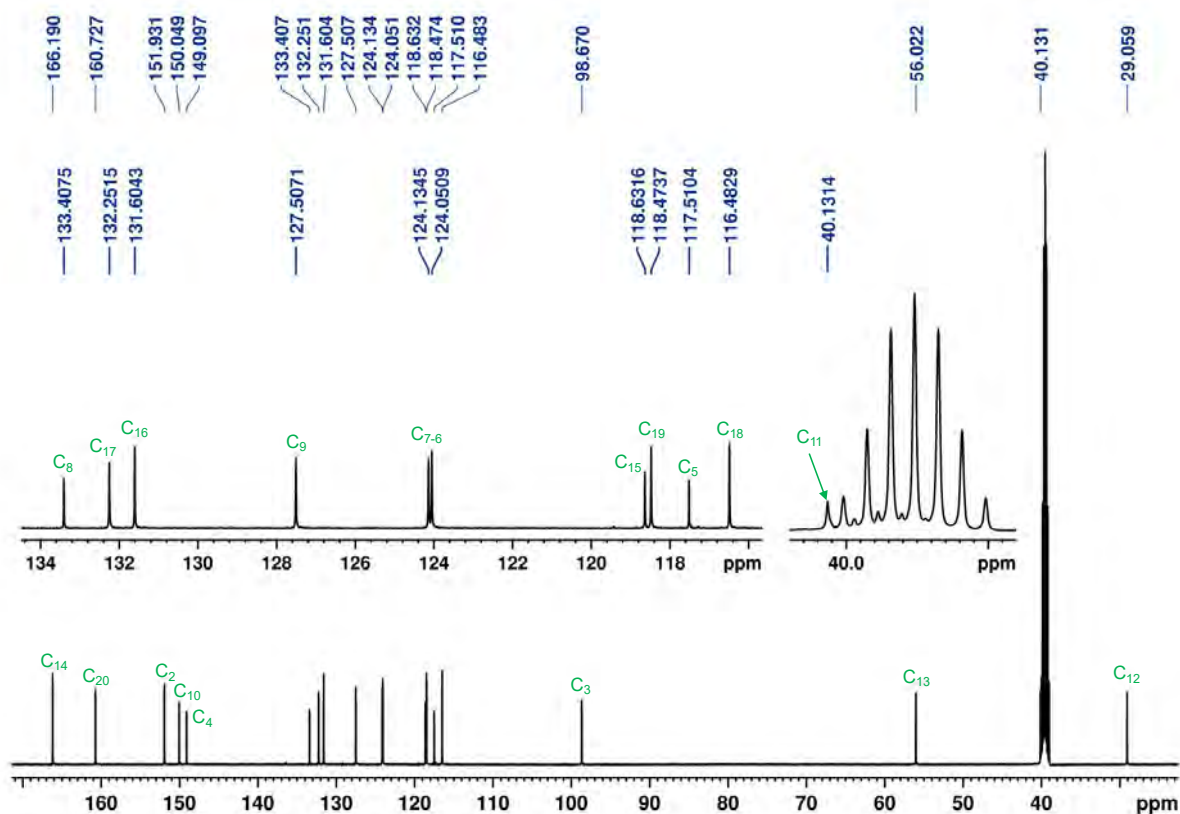


Figura 29. Espectro ^{13}C -RMN de L_2 (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).

5.3 Síntesis y caracterización de los complejos metálicos

5.3.1 Síntesis de los complejos de Cu(II)

El último paso de esta síntesis se basó en la complejación del ion metálico Cu(II) por los ligandos previamente sintetizados, por medio de una reacción de sustitución de ligandos. La reacción tiene como reactivo de partida a la sal acetato de Cu(II) monohidratada, $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, al cual se le añade el ligando respectivo (L_1 o L_2) previamente desprotonado. La reacción de formación, así como la estructura propuesta para los complejos de Cu(II) se muestran en la Figura 30.

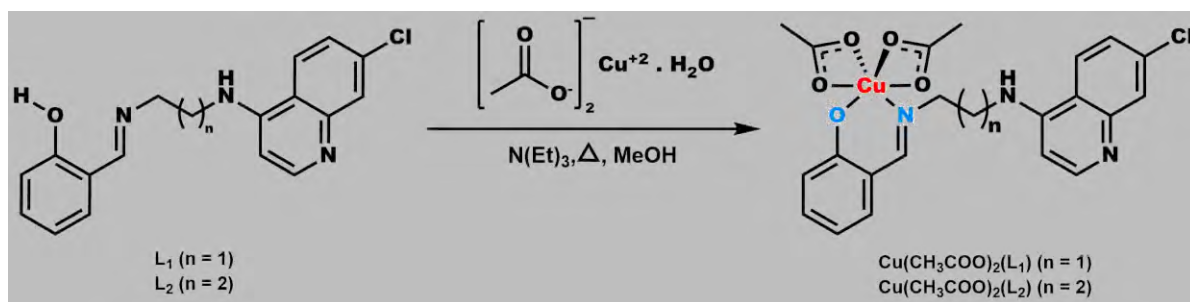


Figura 30. Mecanismo de complejamiento propuesto para la síntesis de $Cu(CH_3COO)_2(L_n)$.

La reacción se llevó a cabo en metanol y se inició disolviendo el ligando en la mínima cantidad posible de solvente, bajo calentamiento suave. Posteriormente, se añadió trietilamina al balón de reacción en una proporción molar 1:1 con respecto al ligando, y la mezcla se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Esta etapa tiene como finalidad favorecer la desprotonación y activación de los sitios donadores del ligando, facilitando así su coordinación al centro metálico. Transcurrido este tiempo, se adicionó gota a gota una solución de la sal de cobre, previamente disuelta en una cantidad suficiente de metanol y en proporción equimolar con el ligando. La mezcla se dejó reaccionar bajo calentamiento a temperatura de reflujo durante 3 horas. Se observó un cambio de color inmediato, acompañado de la precipitación de un sólido, lo cual se ve favorecido por el empleo de una cantidad mínima de solvente en la mezcla de reacción.

En las primeras pruebas de síntesis, se disolvió la misma cantidad de ligando en un mayor volumen de solvente (0.1 g en 10–15 mL de metanol); sin embargo, en estos casos solo se evidenció un cambio de color gradual, sin formación de precipitado. Por esta razón, se estableció como condición óptima el uso de la mínima cantidad de solvente. Asimismo, se realizaron ensayos variando los tiempos de reacción entre 45 minutos, 3 horas, 6 horas y 12 horas. Se concluyó por el monitoreo mediante cromatografía de capa fina (fase móvil de CH_2Cl_2 :MeOH 9:1 con gotas de trietilamina)

que la reacción no progresaba luego de las 3 horas, observándose el consumo completo del reactivo de partida. Luego de haber filtrado, se lavó con etanol ligeramente caliente para retirar residuos de ligando que quedaran sin reaccionar, y con agua, para asegurar la remoción de sal de cobre remanente. El complejo $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_1)$ se obtuvo como un sólido color beige con un rendimiento del 79%, mientras que el complejo $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_2)$ se obtuvo como un sólido color verde pastel con un rendimiento del 81%. Los colores de estos productos pueden apreciarse en los Anexo VI y Anexo VII.

5.3.2 Caracterización de los complejos de Cu(II)

Los complejos de Cu(II) han sido caracterizados mediante espectroscopía de absorción atómica (FAAS), análisis termogravimétrico (TGA), espectrometría de masas de alta resolución (HR-MS), espectroscopía infrarroja por ATR, espectroscopía UV-Vis, y susceptibilidad magnética. Ya que el Cu(II) es un núcleo paramagnético, no fue posible caracterizarlo por medio de espectroscopía de RMN.

5.3.2.1 Espectroscopía de absorción atómica (FAAS)

Esta técnica permite determinar la concentración de un elemento químico, a partir de la medición de la radiación electromagnética absorbida por sus átomos en estado gaseoso. Para ello, se mide la absorbancia de una serie de soluciones de concentración conocida, con el fin de establecer una relación cuantitativa entre la concentración del analito y la señal instrumental, que sirva como referencia para la cuantificación de las muestras problema, complementando la calibración interna del instrumento. En este contexto, se construyó una curva de calibración a partir de cinco diluciones sucesivas de una solución stock estándar de Cu(II) de 1000 mg/L, cuyos

resultados se muestran en la Figura 31. La curva obtenida en el rango de 2–12 mg/L de concentración mostró un buen ajuste lineal, evidenciado por un coeficiente de determinación (R^2) con un valor cercano a la unidad, lo que indica una adecuada correlación entre la concentración establecida y la señal analítica. Asimismo, se incluyó la medición de un blanco analítico consistente en una solución acuosa de 100 mL con la misma cantidad de ácido nítrico concentrado que las muestras problema, de modo que se mantuvo la misma matriz, pero sin la presencia del analito.

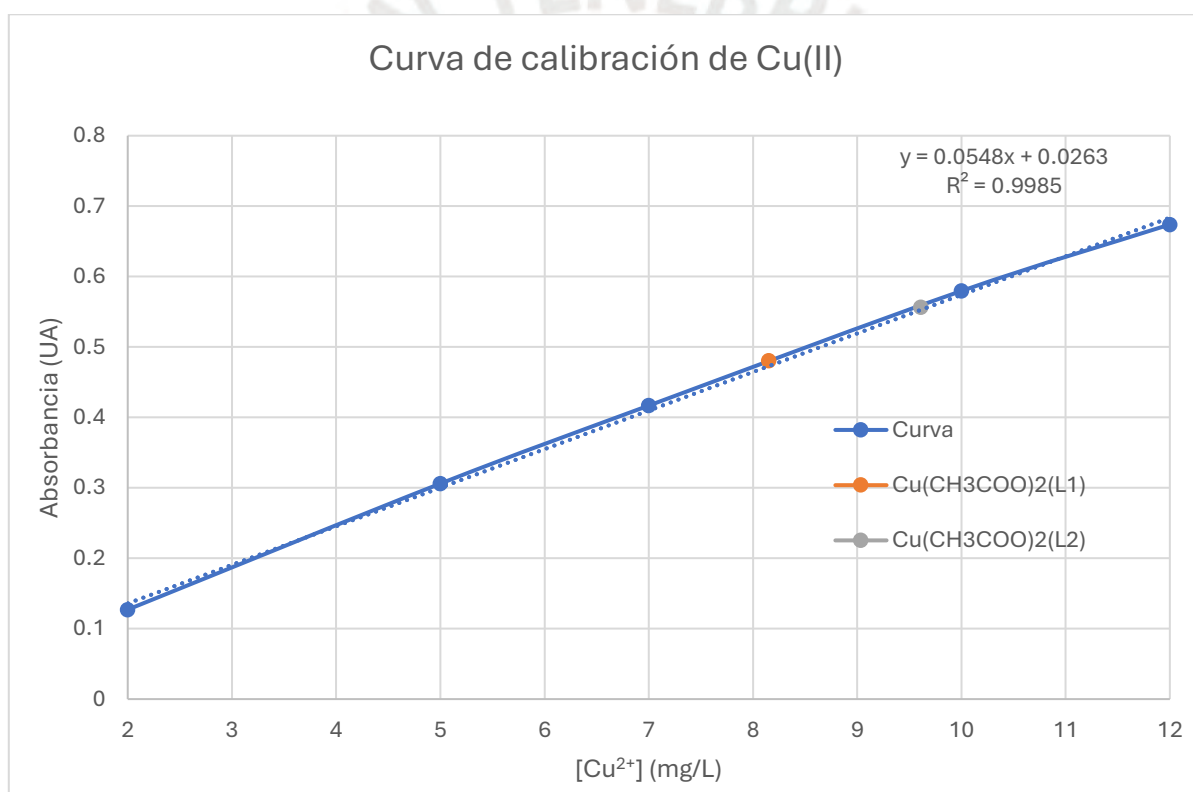


Figura 31. Curva de calibración para Cu(II) en FAAS junto con los valores correspondientes a las muestras problema.

Asimismo, las muestras previamente secadas en línea de vacío fueron sometidas a un proceso de digestión ácida con el fin de lograr la oxidación completa de la fracción orgánica. En el caso del primer complejo, $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_1)$, se disolvieron 6.4 mg del sólido en 5.5 mL de ácido nítrico concentrado, completando posteriormente

el volumen hasta 50 mL con agua. No obstante, debido a que la señal obtenida se encontraba fuera del rango lineal de la calibración, fue necesario realizar una dilución adicional, tomando 12.5 mL de esta solución y llevándolos hasta 25 mL para la medición final. De manera análoga, la segunda muestra problema se preparó mediante la digestión de 4.3 mg de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_2)$ en 2.5 mL de ácido nítrico concentrado, completando el volumen hasta 50 mL con agua, sin que fuera necesaria una dilución extra. En todos los casos, las soluciones se prepararon empleando agua ultrapura y cada medición se realizó por triplicado, reportándose el valor promedio.

Esta técnica permitió cuantificar el contenido de $\text{Cu}(\text{II})$ en los complejos sintetizados, proporcionando una base sólida para proponer su estequiometría. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 3, donde se contrastan los valores experimentales con los teóricos calculados para una relación metal:ligando 1:1 de fórmula $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_n)$. Se refiere al lector al Anexo X, donde se presentan los datos obtenidos de las mediciones para la curva de calibración y las muestras problema.

Tabla 3. Datos calculados de FAAS del contenido de $\text{Cu}(\text{II})$ en las muestras de los complejos.

Masa inicial de la muestra	Masa de $\text{Cu}(\text{II})$ en la muestra (mg)	%Cu experimental (FAAS)	%Cu teórico (fórmula)	Error relativo (%)
6.4 mg de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_1)$	0.8152	12.73%	12.55% ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClCuN}_3\text{O}_5$)	1.43%
4.3 mg de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_2)$	0.4806	11.18%	12.21% ($\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClCuN}_3\text{O}_5$)	8.44%

A partir de las concentraciones determinadas por FAAS y de la masa inicial de cada muestra analizada, se calculó el porcentaje en masa de cobre presente en los complejos, obteniéndose valores de 12.73% para $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_1)$ y 11.18% para $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_2)$. En ese sentido, de acuerdo con la fórmula propuesta, para el primer

complejo $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClCuN}_3\text{O}_5$, el porcentaje experimental de Cu (12.73%) presenta una elevada concordancia con el valor teórico de 12.55%, representando un error relativo de 1.43%. Este bajo margen de error confirma la formación del complejo con la estequiometría propuesta. Además, sugiere una alta pureza en la muestra y que la esfera de coordinación no contiene moléculas de solvente que alteren significativamente la masa molar.

En el caso del segundo complejo $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClCuN}_3\text{O}_5$, se observa una desviación de 8.44% respecto al valor teórico calculado para la estructura anhidra. Mientras que el valor teórico de porcentaje en masa de cobre es de 12.21%, el análisis por FAAS arroja un valor de 11.18%. Cuando el porcentaje experimental de metal es menor al teórico, generalmente indica que la masa molar real del complejo es superior a la supuesta en el cálculo. Asumiendo que el compuesto analizado estaba puro, esto podría sugerir la presencia de moléculas de hidratación o solvente atrapadas en la red cristalina o coordinadas al centro metálico.

Finalmente, en general la buena concordancia entre los valores teóricos y experimentales muestra una alta compatibilidad con la estequiometría propuesta para complejos mononucleares de Cu(II) coordinados a un único ligando por unidad estructural, lo que es consistente con la estructura planteada para ambos sistemas y confirman la adecuada incorporación del metal en la estructura.

5.3.2.2 Análisis termogravimétrico (TGA)

El análisis termogravimétrico de los complejos de Cu(II) se realizó con el objetivo de evaluar su comportamiento térmico y las etapas de descomposición

asociadas a la fracción orgánica del ligando para confirmar su estructura; así como intentar estimar la cantidad de metal presente a partir del residuo.

El análisis se realizó sobre muestras previamente secadas al vacío, colocadas en un crisol de alúmina y sometidas a calentamiento bajo una atmósfera de aire (mezcla de O₂ y N₂), con un incremento gradual de temperatura de 30 °C cada 5 minutos hasta alcanzar los 900 °C. En la Figura 32 se presentan las curvas termogravimétricas correspondientes a la combustión completa de ambas muestras en el rango de temperatura mencionado.

De manera general, se pueden distinguir tres etapas principales de descomposición asociadas a la pérdida progresiva de masa en función del aumento de la temperatura, las cuales se detallan en la Tabla 4. Esta tabla presenta una comparación entre los valores experimentales y la masa teórica calculada esperable según la estequiometría y la asignación estructural propuestas. Ambas curvas evidencian una estabilidad térmica inicial hasta aproximadamente 250 °C, región en la cual no se observa una pérdida de masa significativa (alrededor de 2%). Esta leve disminución sugiere la desorción de moléculas de solvente adsorbidas físicamente sobre la superficie del sólido, lo cual indica la presencia de complejos bien definidos.

Adicionalmente, para el primer complejo **Cu(CH₃COO)₂(L₁)** se ratifica la pureza y estequiometría propuesta mediante FAAS, ya que la estabilidad térmica hasta los 258.3 °C, con una pérdida de masa mínima inicial (2.27%), es congruente con el bajo error relativo (1.43%) hallado en la cuantificación por la técnica anterior.

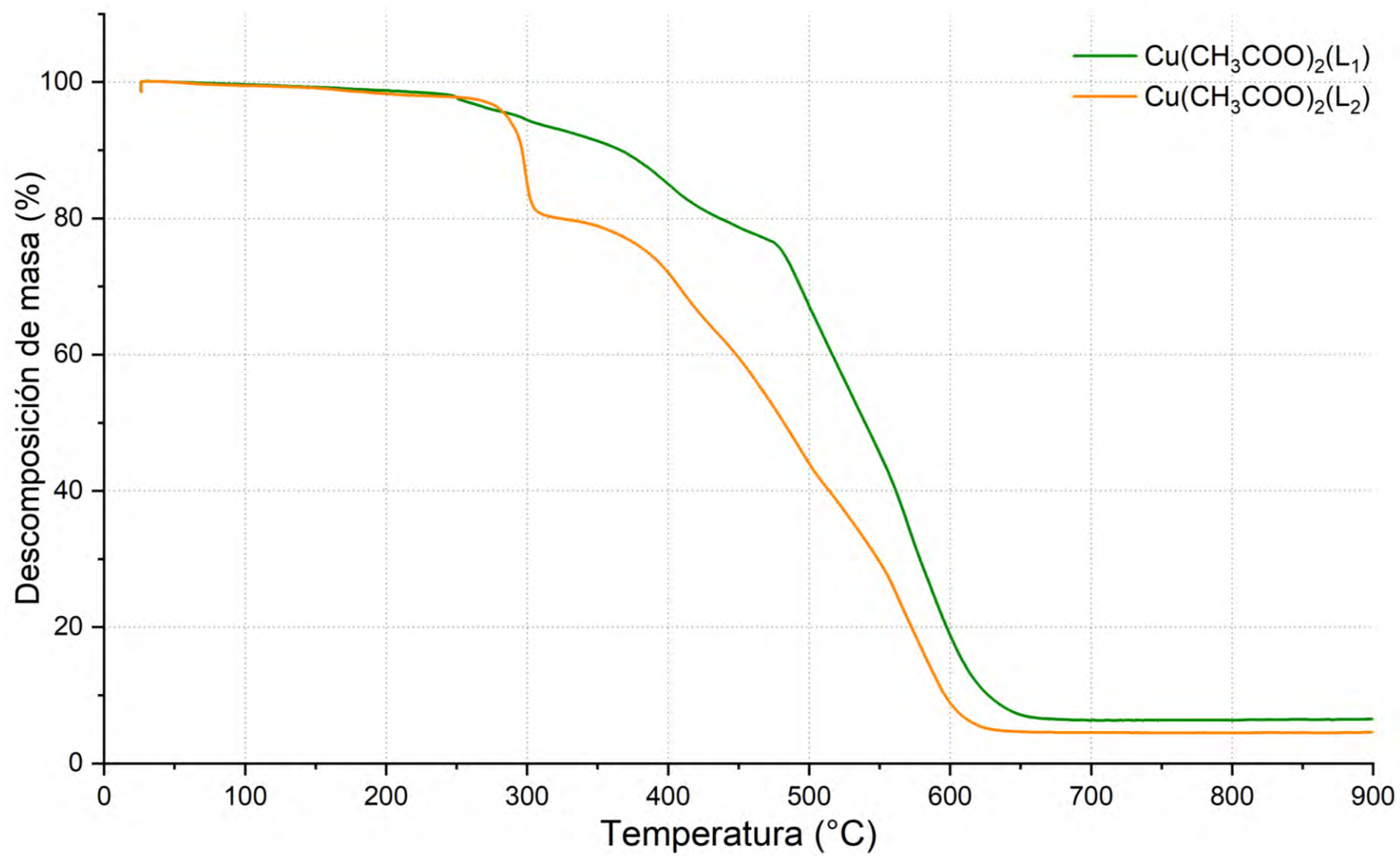


Figura 32. Curvas de análisis TG para los complejos $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_n)$.

Tabla 4. Análisis termogravimétrico de los complejos $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_n)$.

Complejo	Rango de temperatura (°C)	Asignación estructural	Masa calculada (%)	Masa encontrada (%)
$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_1)$	26.2 – 258.3	Desorción de solvente residual	–	2.27
	258.3 – 473.6	Descomposición de los ligandos $-(\text{CH}_3\text{COO})_2$	23.31	20.41
	473.6 – 659.1	Descomposición del ligando $(-\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ON}_3\text{Cl})$	64.14	70.10
	Residuo	Mezcla de óxidos ($\text{CuO}/\text{Cu}_2\text{O}$)	≥ 15.71	6.51
$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_2)$	26.5 – 249.8	Desorción de solvente residual	–	2.28
	249.8 – 342.6	Descomposición de los ligandos $-(\text{CH}_3\text{COO})_2$	22.69	18.48
	342.6 – 625.3	Descomposición del ligando $(-\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ON}_3\text{Cl})$	65.10	74.71
	Residuo	Mezcla de óxidos ($\text{CuO} + \text{Cu}_2\text{O}$)	≥ 15.28	4.58

A temperaturas superiores, se observa una primera etapa de descomposición térmica, comprendida entre 250–470 °C para el complejo $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_1)$ y entre 250–343 °C para $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_2)$. Esta pérdida de masa, cercana al 20%, puede atribuirse a la descomposición de los ligandos acetato, asociada a la ruptura de los enlaces coordinativos Cu-O, la misma que tiene concordancia con la fracción másica esperada dentro de la composición los complejos.

No obstante, es importante señalar que la gráfica del segundo complejo **$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_2)$** presenta una caída de masa temprana y mucho más pronunciada que la del primer ejemplar. Este perfil sugiere una mayor capacidad de este complejo para retener moléculas de solvente o agua en su red cristalina, puesto que se observa una pérdida de masa acumulada que podría estar superponiéndose con la pérdida de los ligandos acetato.

Posteriormente, se registra una segunda etapa de pérdida de masa más pronunciada, correspondiente a aproximadamente el 70% de la masa total, la cual se asocia a la degradación térmica completa del ligando orgánico principal. Este proceso ocurre en el rango de 470–660 °C para el primer complejo y entre 343–620 °C para el segundo, lo que sugiere diferencias en la estabilidad térmica de los sistemas, posiblemente relacionadas con su modo de coordinación al centro metálico, la longitud del segmento alifático y/o la rigidez global del sistema. Por último, a temperaturas superiores a 660 °C, la masa remanente (4–6%) se estabiliza, indicando la formación de un residuo inorgánico térmicamente estable.

Bajo la atmósfera oxidante empleada en el análisis TG conducido, el residuo final debería corresponder a una mezcla de óxidos de cobre ($\text{CuO}/\text{Cu}_2\text{O}$). Si se asume que se forma predominantemente CuO , esto representaría teóricamente un 15.71% de la masa total para el complejo $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_1)$ y un 15.28% para $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_2)$. Estos valores corresponden, como se señaló anteriormente, a un porcentaje en masa teórico de Cu igual a 12.55% para el primer complejo con fórmula global $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClCuN}_3\text{O}_5$, frente a un 12.21% de Cu para el segundo complejo con fórmula global $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClCuN}_3\text{O}_5$. Sin embargo, los porcentajes de Cu experimentales obtenidos (5.20% y 3.66%, respectivamente) son considerablemente inferiores a los esperados, y arrojan errores relativos de aproximadamente 58% y 70% respecto al valor teórico del metal (Tabla 5). Esta marcada diferencia, que contrasta con los resultados obtenidos mediante FAAS, podría atribuirse a la pérdida parcial del centro metálico durante la combustión, asociada a la formación de especies volátiles de cobre, como CuCl_2 , generadas a partir del Cl presente en el ligando.⁶⁴ Adicionalmente, la sublimación parcial

de los complejos también puede haber contribuido a una subestimación de la masa residual registrada.

Tabla 5. Comparación del residuo metálico frente al residuo térmico para los complejos de Cu(II).

	%Residuo teórico (CuO)	%Residuo experimental	%Cu teórico (fórmula)	%Cu experimental	Error relativo (%)
Cu(CH₃COO)₂(L₁)	15.71%	6.51%	12.55% (C ₂₂ H ₂₁ ClCuN ₃ O ₅)	5.20%	58.56%
Cu(CH₃COO)₂(L₂)	15.28%	4.58%	12.21% (C ₂₃ H ₂₃ ClCuN ₃ O ₅)	3.66%	70.02%

5.3.2.3 Espectrometría de masas de alta resolución (HR-MS)

El espectro HR-MS del complejo **Cu(CH₃COO)₂(L₁)**, obtenido mediante ionización por electrospray (ESI) en modo positivo, se muestra en la Figura 33. En este espectro se observa una señal de mediana intensidad, cuya ampliación se muestra en la Figura 34, permitiendo una visualización del patrón isotópico asociado. En dicha región se distinguen dos señales principales, en 505.0903 y 507.0867 m/Z, acompañadas de señales satélite de menor intensidad. Estas dos señales son consistentes con la detección del ion molecular [M]⁺⁺ correspondiente a un complejo con fórmula C₂₂H₂₁ClCuN₃O₅, cuya masa isotópica exacta calculada es 505.0466 g/mol. Esta concordancia entre los valores experimentales y teóricos respalda la formulación estequiométrica 1:1 metal:ligando, previamente inferida a partir del análisis por absorción atómica. En conjunto, estos resultados confirman que el complejo de Cu(II) está conformado por un ligando L₁ y dos iones acetato, con una fórmula general **Cu(CH₃COO)₂(L₁)**.

Se estima que el patrón isotópico observado puede explicarse por la contribución de dos factores. El primero corresponde al comportamiento isotópico

característico del cobre, cuyos isótopos naturales ^{63}Cu y ^{65}Cu presentan abundancias relativas aproximadas de 0.69 y 0.31 respectivamente.⁶⁵ Esta distribución genera la separación observada entre las señales principales, lo cual constituye una evidencia adicional de la formación del complejo. El segundo factor presente está asociado al sistema isotópico dual que presenta el átomo de cloro, cuyo isótopo ^{37}Cl aporta al incremento de la señal más pesada en un 32.50%⁶⁶ y, por ende, esta crece ligeramente más que la señal en 505.0903 m/Z.

En ese sentido, las señales centradas en 506.0959 y 508.0889 m/Z pueden asignarse a los iones $[\text{M}+\text{H}]^+$ y $[\text{M}_{\text{Cu-65}}+\text{H}]^+$, respectivamente. Además, la señal ubicada en 509.0844 m/Z podría estar asociada con la concurrencia de ambos factores mencionados; es decir, la manifestación de los isótopos más pesados tanto del Cu como del Cl en una misma especie iónica. Asimismo, se detecta una señal intensa en 222.0881 m/Z, la cual se corresponde con la fragmentación del complejo que conduce a la formación del intermediario I_1 cargado positivamente, $[\text{I}_1+\text{H}]^+$. La elevada intensidad de esta señal puede explicarse por la alta estabilidad del fragmento aromático resultante, favorecida por la deslocalización electrónica del sistema conjugado.

El espectro HR-MS del complejo $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_2)$ no pudo obtenerse debido a la baja solubilidad del compuesto en los solventes compatibles con la técnica. No obstante, considerando su estrecha similitud estructural y los resultados obtenidos mediante otras técnicas de caracterización previamente discutidos, es razonable suponer que hubiera presentado un espectro análogo.

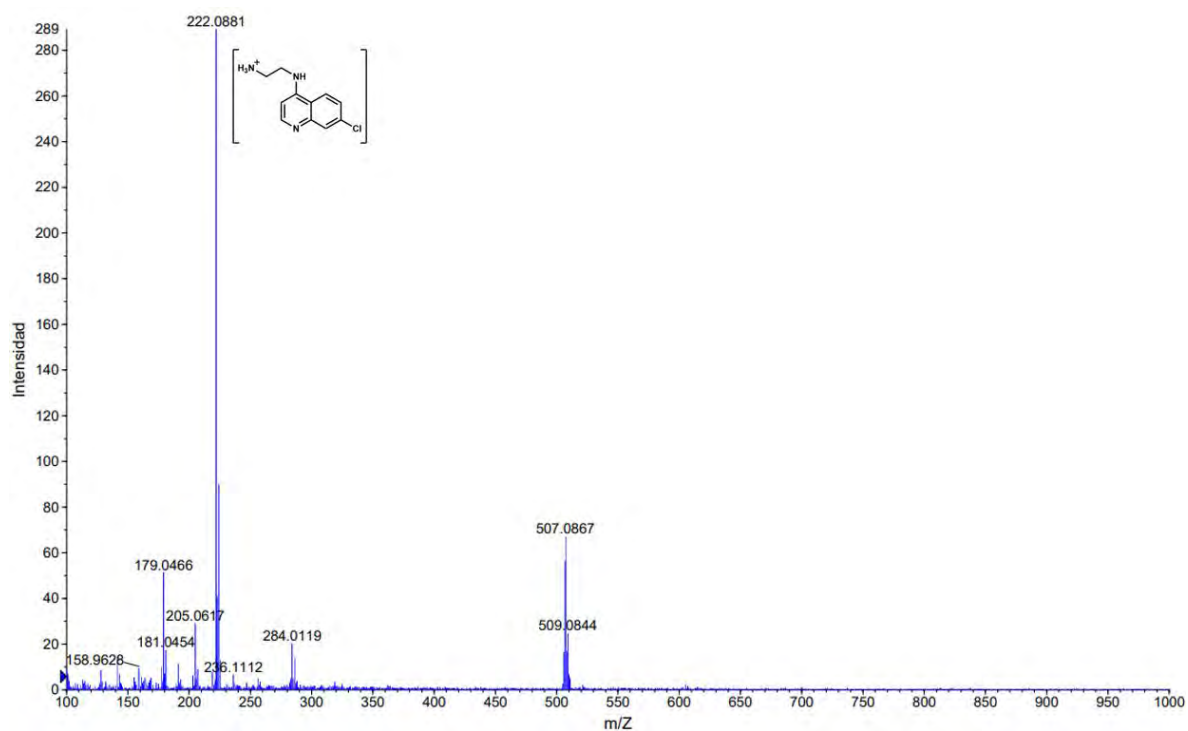


Figura 33. Espectro de ESI-MS en modo positivo de $Cu(CH_3COO)_2(L_1)$.

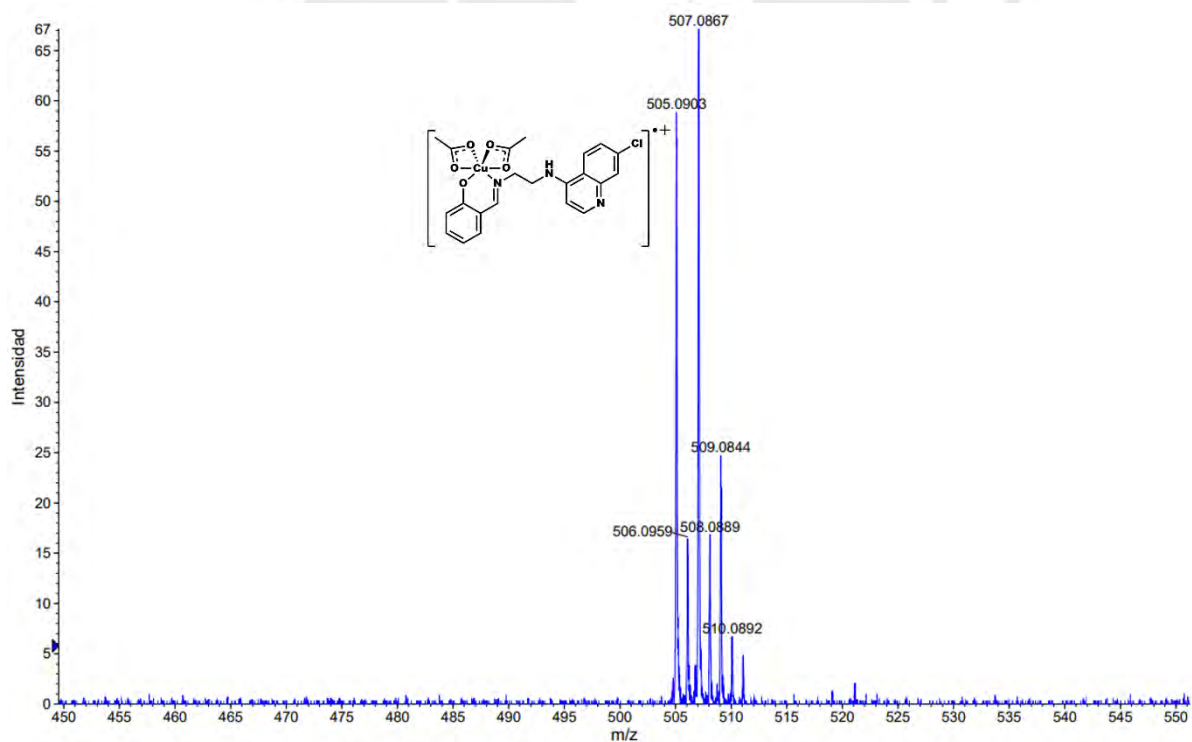


Figura 34. Espectro de ESI-MS del complejo $Cu(CH_3COO)_2(L_1)$ en el rango de 450 - 550 m/Z.

5.3.2.4 Espectroscopía infrarroja

Los espectros de FT-IR de los complejos **Cu(CH₃COO)₂(L₁)** y **Cu(CH₃COO)₂L₂)**, comparados con sus respectivos ligandos, se presentan en la Figura 35 y la Figura 36, respectivamente. Al analizar ambos juegos de espectros, se observan cambios específicos respecto a los ligandos libres que confirman su coordinación al centro metálico.

En primer lugar, para el complejo **Cu(CH₃COO)₂(L₁)**, en la región de 3300–3200 cm⁻¹ se observa una banda alrededor de 3302 cm⁻¹, atribuible al estiramiento $\nu_{(N-H)}$ de la amina secundaria presente. Las vibraciones aromáticas $\nu_{(C-H)}$ aparecen débilmente en el intervalo 3100–3000 cm⁻¹, al igual que los estiramientos $\nu_{(C-H)}$ de la cadena alifática y de los grupos acetato entre 2950 y 2850 cm⁻¹.

En la región 1650–1500 cm⁻¹ se identifican varias bandas intensas. La principal señal identificada en 1612 cm⁻¹ puede asignarse a la vibración $\nu_{(C=N)}$, la cual se encuentra desplazada en 22 cm⁻¹ a menor número de onda respecto al ligando libre. Dicho fenómeno confirmaría la coordinación mediante el N de la imina, y se explica por la retrodonación de densidad electrónica por parte de los orbitales *d* del metal hacia los orbitales π^* del enlace imina del ligando, ya que esto representa el debilitamiento de dicho enlace y, por ende, el descenso observado en el número de onda. Cabe mencionar que para que ocurra este fenómeno de retrodonación π es necesario un traslape efectivo entre los orbitales HOMO del metal y los orbitales LUMO del ligando. Esto se logra con buenos grupos aceptores π ; es decir, aquellos que poseen orbitales antienlazantes desocupados similares en tamaño y forma, y cercanos en energía a los del metal, capaces de recibir dicha densidad electrónica.

Asimismo, las bandas centradas en 1581 y 1542 cm^{-1} corresponden a vibraciones $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$ del anillo aromático, parcialmente solapadas con contribuciones del acetato. Las señales características del grupo acetato coordinado se observan en forma de dos bandas principales: una banda intensa alrededor de 1581 cm^{-1} , atribuible al estiramiento asimétrico $\nu_{\text{as}(\text{COO}^-)}$, y otra en 1444 cm^{-1} , correspondiente al estiramiento simétrico $\nu_{\text{s}(\text{COO}^-)}$.

Ahora bien, la comparación de las frecuencias del estiramiento antisimétrico ($\nu_{\text{as}(\text{COO}^-)}$) y simétrico ($\nu_{\text{s}(\text{COO}^-)}$) en espectros IR se puede emplear como criterio para determinar el modo de enlace de un grupo carboxilato a un centro metálico. De acuerdo con los criterios clásicos establecidos por Deacon y Philips,⁶⁷ la magnitud de esta diferencia, definida como $\Delta\nu = \nu_{\text{as}(\text{COO}^-)} - \nu_{\text{s}(\text{COO}^-)}$, es un indicador sensible del modo de coordinación: una coordinación monodentada se caracteriza por valores de $\Delta\nu$ significativamente elevados, por lo general, superiores a los 200 cm^{-1} ; mientras que valores de $\Delta\nu$ menores a la magnitud del acetato de sodio libre (164 cm^{-1}) sugieren una coordinación bidentada quelante. Específicamente, en el espectro de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_1)$, las bandas características de $\nu_{\text{as}(\text{COO}^-)}$ y $\nu_{\text{s}(\text{COO}^-)}$ se localizan en regiones cercanas y su $\Delta\nu$ calculado igual a 137 cm^{-1} sugiere un modo de coordinación del acetato de tipo bidentado.

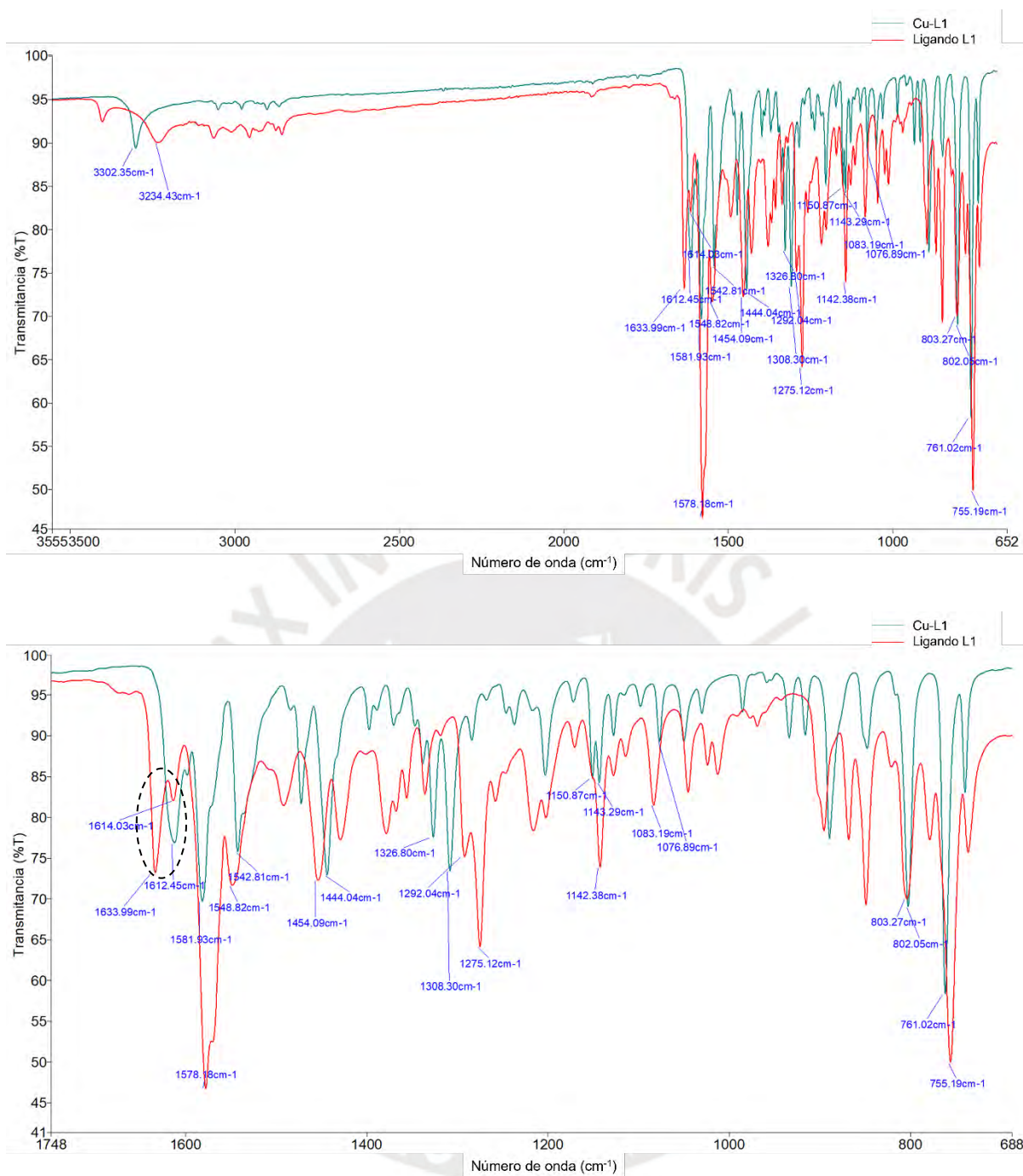
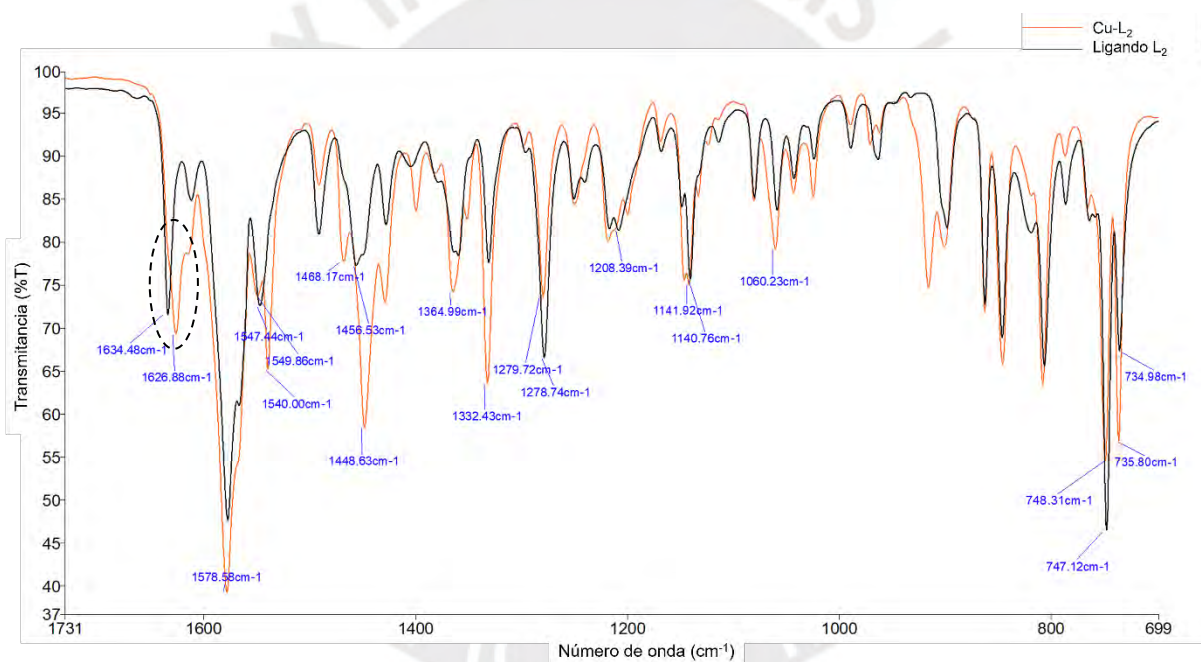


Figura 35. Espectro FT-IR de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_1)$ comparado con su respectivo ligando L_1 .

Por otro lado, el espectro IR del complejo **Cu(CH₃COO)₂(L₂)**, presenta un patrón general similar al del complejo con (**L₁**), aunque con diferencias atribuibles a la mayor longitud del ligando (**L₂**). En particular, las vibraciones $\nu_{(C-H)}$ aromáticas y alifáticas presentes en la región desde 3100 a 2850 cm⁻¹ se hacen más evidentes, destacando varias bandas como 3063, 2957, 2879 y 2795 cm⁻¹, debido a su cadena alifática más larga en este último ligando. También, la banda en 1627 cm⁻¹ se asigna al estiramiento $\nu_{(C=N)}$ del enlace imina, desplazada nuevamente a menores números de onda en comparación con el ligando libre, lo que confirma la coordinación por medio del N. Las bandas distintivas del grupo acetato se identifican en 1579 cm⁻¹ ($\nu_{as(COO^-)}$) y en 1448 cm⁻¹ ($\nu_{s(COO^-)}$). La separación entre estas bandas ($\Delta\nu = 131$ cm⁻¹) es consistente con una coordinación bidentada del acetato, similar a la observada en el complejo con (**L₁**). Cabe señalar que en ninguno de los espectros se observa una banda intensa y definida alrededor de 1700 cm⁻¹, lo cual descarta la presencia de grupos carboxílicos no coordinados y respalda la coordinación del acetato al Cu(II).

En consecuencia, los datos obtenidos permiten proponer un número de coordinación igual a seis para ambos centros metálicos. Los dos grupos acetato actúan como ligandos bidentados quelantes, aportando un total de cuatro átomos de oxígeno a la esfera de coordinación, mientras que el ligando orgánico (**L_n**) completa el entorno octaédrico mediante la coordinación bidentada de sus dos sitios donadores N,O.

Por último, se aprecia que las señales anteriormente identificadas para los ligandos también se encuentran presentes en frecuencias e intensidades muy similares para los complejos, lo que permite confirmar que el ligando mantiene su estructura y la complejación no ha afectado al mismo en otra forma.



ligando en la Figura 37, aunque a una concentración reducida por limitaciones de solubilidad, lo que impidió la obtención de señales definidas en la región del visible.

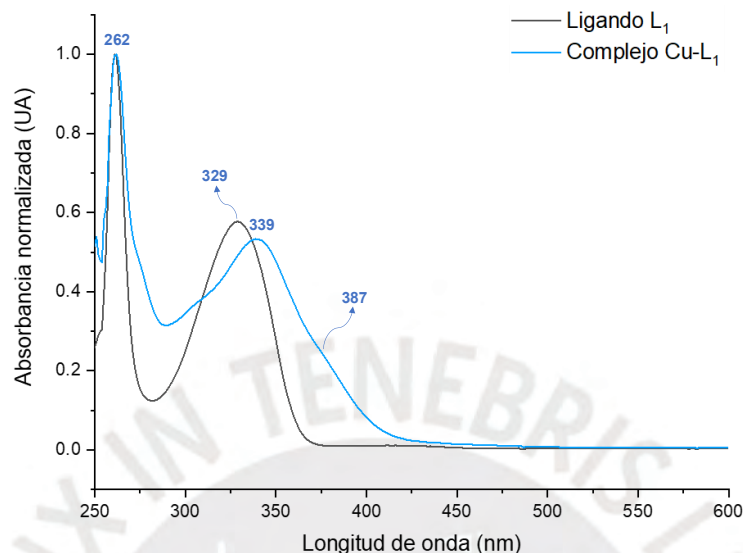


Figura 37. Espectros de absorción del complejo $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_1)$ y su respectivo ligando L_1 .

La banda intensa alrededor de 262 nm se conserva igual que en el ligando, lo que indica que el sistema π de este permanece estructuralmente intacto tras la coordinación. Sin embargo, la banda situada originalmente en 329 nm experimenta un corrimiento batocrómico, desplazándose hacia aproximadamente 339 nm, lo cual sugiere una estabilización de los orbitales π^* del ligando al interactuar con el centro metálico.

Adicionalmente, el complejo presenta una banda ancha y poco definida centrada aproximadamente en 387 nm, ausente en el espectro del ligando libre. Esta aparición puede atribuirse a una transición de transferencia de carga ligando-metal (LMCT), en la que los electrones localizados en orbitales del ligando con carácter donador son promovidos hacia orbitales parcialmente vacíos del $\text{Cu}(\text{II})$. Este tipo de

transición suele manifestarse como bandas de intensidad moderada en la región UV-visible cercana.⁶²

En conjunto, los cambios espectrales observados confirman la formación del complejo metálico y evidencian la participación del ligando en procesos de transferencia de carga, lo que refuerza la naturaleza coordinativa inferida previamente a partir de otras técnicas.

Por otro lado, debido a inconvenientes con la solubilidad de **Cu(CH₃COO)₂(L₂)**, no fue posible analizar este complejo.

5.3.2.6 Susceptibilidad magnética

La susceptibilidad magnética total medida (χ_{complejo}) se define como la suma de las contribuciones diamagnéticas (χ_D) y paramagnéticas (χ_P) que aporta cada componente del complejo en estudio y se determina a partir de la Ecuación 1,⁶⁸ cuyos datos se obtienen experimentalmente. La contribución diamagnética se puede estimar a partir de valores presentados en tablas en la literatura,⁶⁸ mientras que la segunda se puede determinar por la resta aritmética entre los otros dos valores ($\chi_{\text{complejo}} - \chi_D$). De esta forma, la contribución paramagnética se puede relacionar con el número de electrones desapareados mediante la Ecuación 2 y la Ecuación 3, y así ayudar a estimar o confirmar la geometría del complejo.

$$\chi_{\text{complejo}} = \frac{l \times (R - R_0)}{m_{\text{compuesto}} \times 10^9} \quad (\text{Ecuación 1})$$

$$\mu_{\text{eff}} = 2.828 \times \sqrt{\chi_P \times T} \quad (\text{Ecuación 2})$$

$$\mu_{\text{so}} = 2 \times \sqrt{\frac{n}{2} \times \left(\frac{n}{2} + 1\right)} \quad (\text{Ecuación 3})$$

Es importante resaltar que previamente se llevó a cabo la medición de la susceptibilidad magnética del acetilacetato de cromo (III), $\text{Cr}(\text{acac})_3$, el cual es comúnmente utilizado como compuesto patrón debido a su comportamiento magnético bien definido y a su momento magnético efectivo reportado en la literatura, de $3.87 \mu_B$. Este procedimiento permite verificar que no se han introducido errores sistemáticos asociados a una posible descalibración de la balanza, a imperfecciones en el empaquetamiento de la muestra o a variaciones experimentales no controladas.

En ese sentido, a partir de los datos experimentales y tras efectuar los cálculos correspondientes, se determinó un valor de momento magnético efectivo de $3.70 \mu_B$ para $\text{Cr}(\text{acac})_3$, lo que representa un margen de error del 4.91% respecto al valor teórico. Esta desviación se considera aceptable dentro del contexto de mediciones magnéticas, por lo que se puede afirmar que el procedimiento experimental y los resultados obtenidos para los complejos presentan un buen grado de validez.

Las mediciones de la susceptibilidad magnética de los complejos **$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_1)$** y **$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_2)$** bajo las condiciones experimentales detalladas en la Tabla 6, permitieron determinar los valores de momento magnético efectivo.

Tabla 6. Condiciones de la medición de la susceptibilidad magnética de los complejos de Cu(II).

	T° (K)	m_{sólido} (g)	l (cm)	R₀	R	μ_{eff}
$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{L}_1$	301.05	0.0663	2.0	-34	30	1.70
$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{L}_2$	302.45	0.0616	2.1	-34	33	1.81

Para el primer ejemplar de los complejos, **$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_1)$** , se calculó una masa molecular de 506.4220 g/mol, con lo cual se puede determinar el valor de χ_{complejo} según la Ecuación 1 como sigue:

$$\chi_{\text{complejo}} = 1.92 \times 10^{-6} \text{ cm}^3/\text{g}$$

$$\chi_{\text{complejo}} = 9.7624 \times 10^{-4} \text{ cm}^3/\text{mol}$$

Luego, se estima la contribución diamagnética, χ_D , por medio del valor que aporta cada parte de la molécula, ya sean átomos o enlaces.

$$\begin{aligned} \chi_D = & \chi_D[\text{Cu}^{2+}] + 2\chi_D[\text{OAc}^-] + \chi_D[\text{Cl}] + \lambda_D[\text{Ar} \cdots \text{Cl}] + \chi_D[\text{O}] + \lambda_D[\text{Ar} \cdots \text{OH}] \\ & + 9\chi_D[\text{C}_{ring}] + 6\chi_D[\text{C}_{ring}] + 2\lambda_D[\text{benzene}] + \chi_D[\text{N}_{ring}] + \lambda_D[\text{pyridine}] \\ & + 2\chi_D[\text{N}_{open}] + 3\chi_D[\text{C}] + \lambda_D[\text{Ar} \cdots \text{NR}_2] + \lambda_D[\text{C} = \text{N}] \\ \chi_D = & -222.7 \times 10^{-6} = -2.227 \times 10^{-4} \text{ cm}^3/\text{mol} \end{aligned}$$

Por último, se calcula la contribución paramagnética y con ello, el momento magnético efectivo (μ_{eff}) y de solo espín (μ_{so}) con la Ecuación 2 y Ecuación 3:

$$\chi_P = 11.9894 \times 10^{-4} \text{ cm}^3/\text{mol}$$

$$\mu_{\text{eff}} = 1.6990$$

$$\mu_{\text{so}} = 2 \times \sqrt{\frac{n}{2} \times \left(\frac{n}{2} + 1\right)} \quad (\text{Ecuación 3})$$

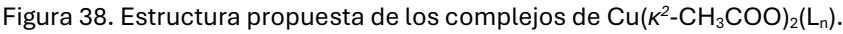
$$\mu_{\text{so}} = 1.73 \mu_B \text{ para } \text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_1)$$

De manera análoga, al considerar el valor de χ_D correspondiente a su estructura, se determinó un momento magnético efectivo de 1.81 para el complejo **Cu(CH₃COO)₂(L₂)**, tal como se resume en la Tabla 6. Estos valores obtenidos para ambos complejos se encuentran dentro del intervalo esperado para centros mononucleares de Cu(II), los cuales presentan una configuración electrónica d^9 con un solo electrón desapareado ($S = 1/2$). Asumiendo una contribución exclusiva de espín y un factor g de

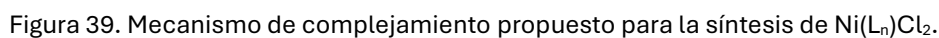
2.00, el valor teórico esperado es de $1.73 \mu_B$. La estrecha concordancia de los datos experimentales con este valor teórico, con una desviación de 1.73% para el primer complejo y 4.62% para el segundo, respectivamente, indica un acoplamiento espín-órbita despreciable a temperatura ambiente. Por consiguiente, se confirma la presencia de un centro mononuclear de Cu(II) con configuración d^9 , y confirmando una geometría de un octaedro distorsionado.

Cabe señalar, además, que los valores obtenidos de momento magnético efectivo descartan la formación de estructuras diméricas, las cuales presentarían un acoplamiento antiferromagnético y, por ende, una disminución marcada del momento magnético.⁶⁹ Esta evidencia magnética, en conjunto con la diferencia de frecuencias observada en el IR ($\Delta\nu = 131$ y 137 cm^{-1}), confirma que los grupos acetato actúan como ligandos bidentados quelantes sobre un único centro metálico.

La caracterización por las técnicas de FAAS, análisis TG, HR-MS, espectroscopía IR, UV-Vis y susceptibilidad magnética permite concluir que los complejos sintetizados corresponden a especies mononucleares de Cu(II) con una estequiometría metal:ligando 1:1. Estructuralmente, se propone un número de coordinación igual a seis, cuya esfera de coordinación posee cuatro átomos de oxígeno provenientes de dos grupos acetato que actúan como ligandos bidentados quelantes y dos átomos donadores N,O provenientes del ligando (L_n) sintetizado. Estos seis puntos de coordinación estarían ordenados en una geometría octaédrica (Figura 38) con una distorsión Jahn-Teller.



Este paso corresponde a la complejación del ion Ni(II) con los ligandos L_1 y L_2 mediante una reacción de sustitución de ligandos para dar lugar a los complejos $Ni(L_n)_2Cl_2$. El procedimiento experimental fue análogo al empleado para la síntesis de los complejos de Cu(II), con la diferencia de que se utilizó una relación molar ligando:metal de 2:1, empleando $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ como reactivo de partida. La reacción se llevó a cabo bajo condiciones de reflujo durante 3 horas, obteniéndose un cambio de color y precipitación de sólido inmediatos. El esquema de síntesis y la estructura propuesta de los complejos de Ni(II) se presentan en la Figura 39.



73

También se concluyó que, transcurridas las 3 horas, la reacción no presentaba mayor progreso y que el ligando había sido consumido casi en su totalidad. Adicionalmente, se evaluó el efecto de diferentes volúmenes de metanol empleados para disolver la sal metálica; sin embargo, debido a la baja solubilidad de estos complejos, en todos los casos se produjo un cambio de color y la precipitación inmediata del sólido tras la adición de la solución metálica. Por esta razón, se optó por añadir suficiente volumen de metanol con el fin de minimizar la coprecipitación del ligando libre y mejorar la pureza del producto final. Ambos complejos $\text{Ni}(\text{L}_n)_2\text{Cl}_2$ presentan una coloración verde pastel en estado sólido, con un rendimiento del 89% para $\text{Ni}(\text{L}_1)_2\text{Cl}_2$ (ver Anexo VIII) y del 80% para $\text{Ni}(\text{L}_2)_2\text{Cl}_2$ (ver Anexo IX).

5.3.4 Caracterización de los complejos de Ni(II)

Ambos complejos de Ni(II) fueron caracterizados por medio de FAAS, TGA, FT-IR y susceptibilidad magnética, así como el primer complejo fue analizado por RMN de protones. Cabe señalar que no fue posible obtener espectros de masas de alta resolución (HR-MS) para ninguno de los complejos debido a su baja solubilidad. Ambos complejos fueron analizados mediante espectroscopía UV-Vis. Sin embargo, la presencia de una dispersión significativa en las soluciones, debido a su limitada solubilidad, impidió la obtención de espectros confiables.

5.3.4.1 Espectroscopía de absorción atómica (FAAS)

De manera similar a la de los complejos de Cu(II), se empleó esta técnica para la cuantificación del contenido de Ni(II) en los complejos. Se prepararon soluciones patrón de Ni(II) a partir de diluciones de una solución stock de 1000 mg/mL, obtenida

mediante la disolución de 0.4050 g de $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ en 100 mL de una solución diluida de HNO_3 (2.5 mL de ácido nítrico concentrado diluidos hasta completar el volumen total).

Los datos experimentales presentados en la Figura 40 muestran un incremento progresivo de la absorbancia con la concentración de Ni(II) dentro del intervalo 2–14 mg/L. El buen ajuste de la curva de calibración ($R^2 = 0.9998$) valida su uso para la cuantificación del metal en las muestras problema. Adicionalmente, se analizó un blanco preparado en la misma matriz ácida que las muestras problema, con el fin de descartar contribuciones del medio a la señal instrumental. Puede referirse al Anexo XI para encontrar las lecturas de las mediciones de la curva de calibración y las muestras problema.

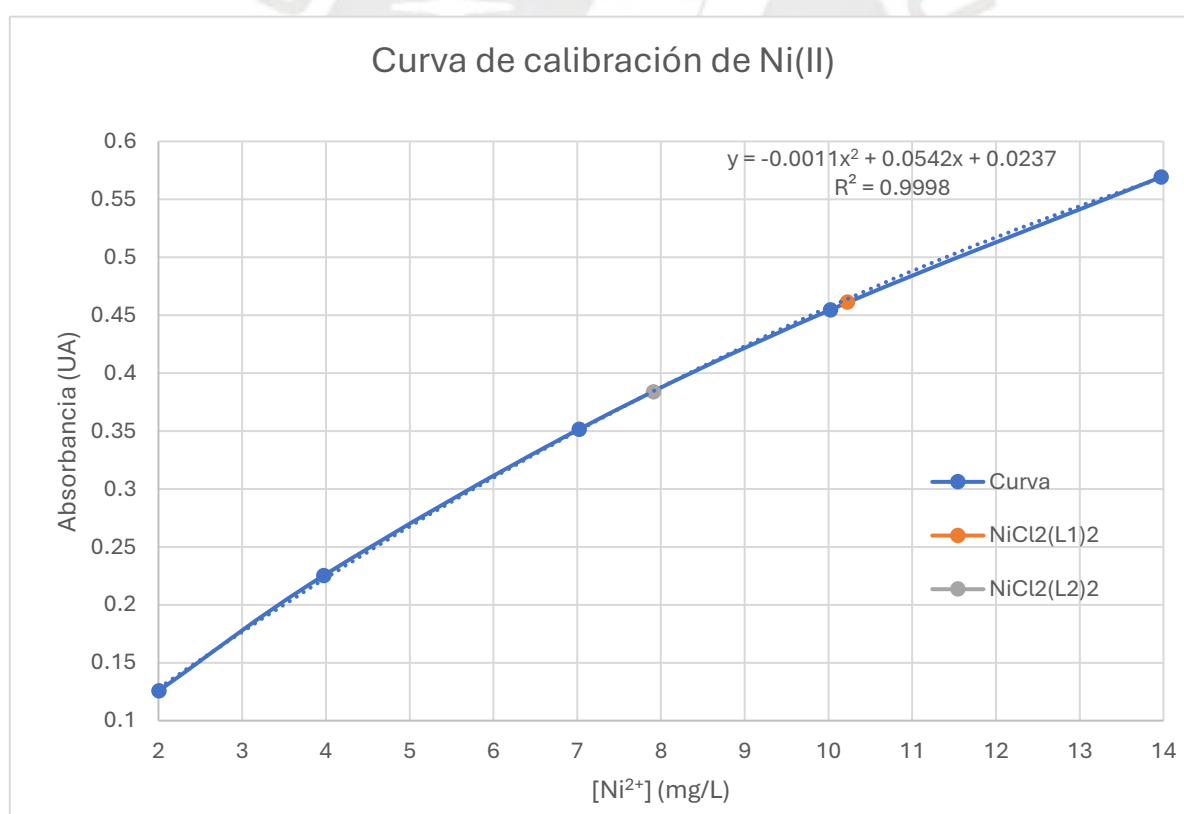


Figura 40. Curva de calibración para Ni(II) en FAAS junto con los valores correspondientes a las muestras problema.

Así pues, la determinación del contenido de níquel mediante FAAS permitió validar la estequiometría metal:ligando 1:2 propuesta para los complejos. Como se resume en la Tabla 7, para el primer ejemplar, cuya fórmula global se determinó como $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{Cl}_4\text{N}_6\text{NiO}_2$, se obtuvo un porcentaje en masa de níquel experimental de 7.95%, el cual representa un error relativo de 5.52% al compararse con el valor teórico de 7.53%. En el caso del segundo complejo, con fórmula global $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{Cl}_4\text{N}_6\text{NiO}_2$, el porcentaje en masa de níquel experimental de 7.61% frente al 7.27% teórico mostró un error relativo de 4.68%. Esta cercana concordancia, con errores relativos significativamente bajos para este tipo de síntesis, valida la coordinación de dos unidades de ligando por cada centro metálico de níquel, lo que permite formular a los complejos como $\text{Ni}(\text{L}_n)_2\text{Cl}_2$, así como también refuerzan la pureza de las muestras.

Tabla 7. Datos calculados de FAAS del contenido de Ni(II) en las muestras de los complejos.

Masa inicial de la muestra	Masa de Ni(II) en la muestra (mg)	%Ni experimental (FAAS)	%Ni teórico (fórmula)	Error relativo (%)
6.4 mg de $\text{Ni}(\text{L}_1)_2\text{Cl}_2$	0.5115	7.95%	7.53% ($\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{Cl}_4\text{N}_6\text{NiO}_2$)	5.52%
5.2 mg de $\text{Ni}(\text{L}_2)_2\text{Cl}_2$	0.3956	7.61%	7.27% ($\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{Cl}_4\text{N}_6\text{NiO}_2$)	4.75%

5.3.4.2 Análisis termogravimétrico

La Figura 41 muestra las curvas TG correspondientes a los complejos $\text{Ni}(\text{L}_1)_2\text{Cl}_2$ y $\text{Ni}(\text{L}_2)_2\text{Cl}_2$, respectivamente, registrados bajo atmósfera de aire con un incremento paulatino de temperatura de 30 °C cada 5 minutos hasta alcanzar los 900 °C. En ambos casos se observa un patrón de descomposición gradual, característico de complejos de coordinación con ligandos orgánicos, que permite inferir información tanto sobre su estabilidad térmica como aspectos relevantes de su estructura.

En términos generales, se observan perfiles escalonados en ambos casos, lo que refleja una pérdida gradual de masa conforme se aumenta la temperatura, y una estabilidad térmica hasta temperaturas moderadamente elevadas, como se detalla en la Tabla 8. Ambos complejos presentan una pequeña pérdida de masa por debajo de los 300 °C (2.73% para $\text{Ni}(\text{L}_1)_2\text{Cl}_2$ y 3.01% para $\text{Ni}(\text{L}_2)_2\text{Cl}_2$). Esta primera etapa puede atribuirse a la eliminación de trazas de solvente físicamente adsorbido o humedad residual, lo cual es consistente con la ausencia de moléculas de solvente coordinadas en la esfera de coordinación del Ni(II).

A temperaturas intermedias, ambos complejos presentan etapas de degradación progresiva del ligando. En el caso de $\text{Ni}(\text{L}_1)_2\text{Cl}_2$, la pérdida observada entre 288.5–385.2 °C puede corresponder a la deshalogenación de los ligandos cloruro o a una fragmentación inicial del ligando, asociada probablemente a la ruptura de enlaces debilitados por la coordinación al centro metálico. Este comportamiento es consistente con la posterior descomposición asignada al fragmento aromático ($-\text{C}_9\text{H}_5\text{NCl}$ o 7-cloroquinolina), observada entre 385.2–484.3 °C, cuya masa experimental (18.18%) es cercana al valor calculado (20.14%).

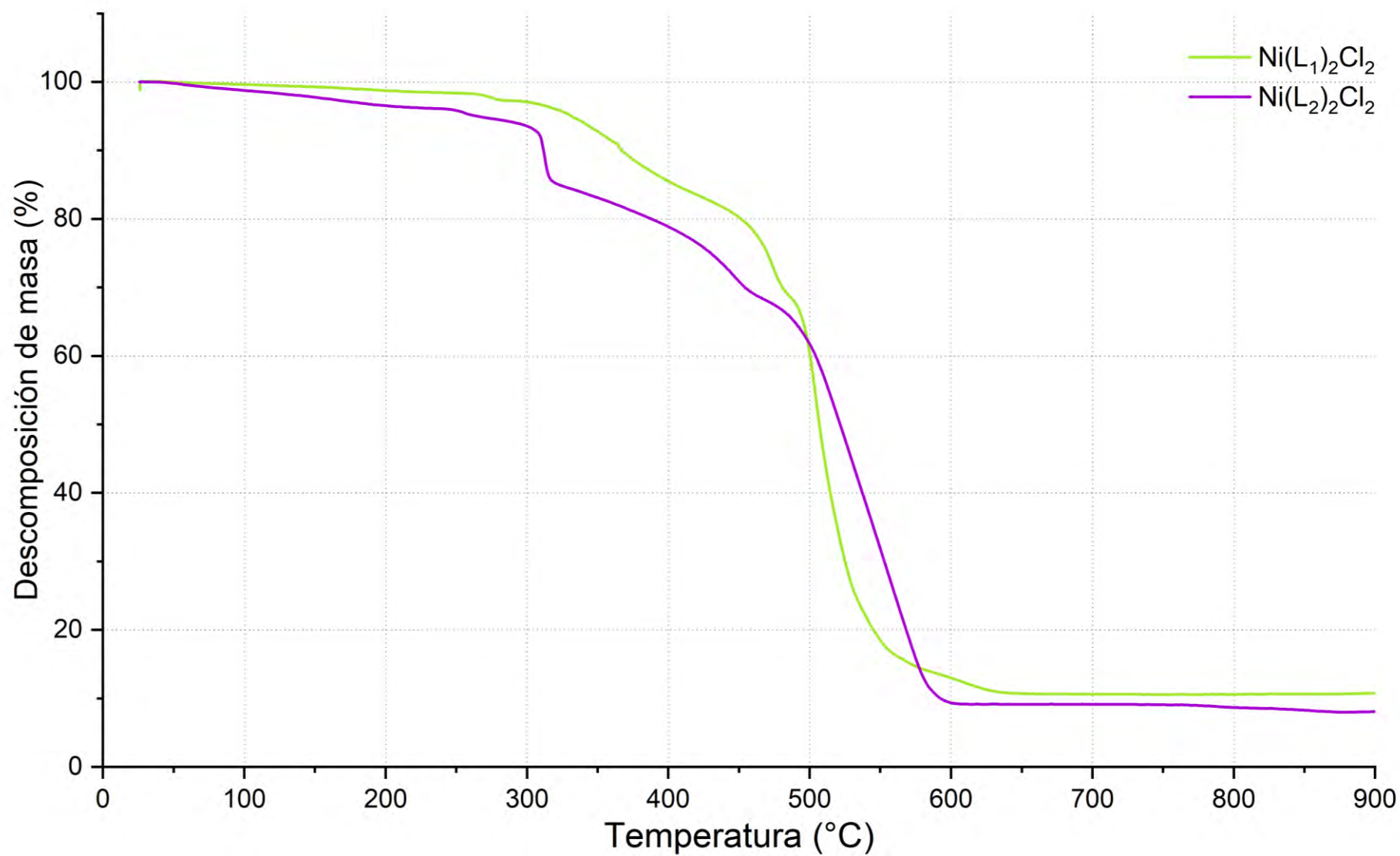


Figura 41. Curvas de análisis TG para los complejos $\text{Ni}(\text{L}_n)_2\text{Cl}_2$.

Tabla 8. Análisis termogravimétrico de los complejos $\text{Ni}(\text{L}_n)_2\text{Cl}_2$.

Complejo	Rango de temperatura (°C)	Asignación estructural	Masa calculada (%)	Masa encontrada (%)
$\text{Ni}(\text{L}_1)_2\text{Cl}_2$	26.2 – 288.5	Desorción de solvente residual	–	2.73
	288.5 – 385.2	Deshalogenación y/o fragmentación inicial del ligando	9.10	10.00
	385.2 – 484.3	Descomposición del fragmento aromático ($-\text{C}_9\text{H}_5\text{NCl}$)	20.14	18.18
	484.3 – 649.8	Descomposición del ligando ($-\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ON}_4\text{Cl}$)	56.98	58.30
	Residuo	Formación de NiO	9.59	10.79
$\text{Ni}(\text{L}_2)_2\text{Cl}_2$	25.8 – 179.7	Desorción de solvente residual	–	3.01
	179.7 – 273.2	Degradación de la cadena alifática	3.75	2.32
	273.2 – 312.4	Deshalogenación o descomposición parcial del ligando	8.79	7.60
	312.4 – 469.9	Descomposición del fragmento aromático ($-\text{C}_9\text{H}_5\text{NCl}$)	20.14	19.03
	469.9 – 639.5	Descomposición de ligando remanente ($-\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ON}_4\text{Cl}$)	58.14	58.87
	Residuo	Formación de NiO	9.25	8.10

De manera análoga, el complejo **$\text{Ni}(\text{L}_2)_2\text{Cl}_2$** presenta una etapa temprana de degradación adicional. La posterior pérdida de masa del 7.60% se puede asociar a una fragmentación parcial del ligando coordinado o a la eliminación de fragmentos clorados, precediendo a la descomposición del fragmento aromático ($-\text{C}_9\text{H}_5\text{NCl}$), nuevamente en buena concordancia con los valores teóricos.

Las etapas finales de ambos complejos, con pérdidas de masa cercanas al 58%, corresponden a la descomposición completa del ligando orgánico remanente, conduciendo a la formación de un residuo inorgánico estable, con una masa remanente de 10% aproximadamente en ambas muestras.

Dado que el producto final de la combustión es NiO, esto representaría teóricamente un 9.59% de la masa total para el complejo Ni(L₁)₂Cl₂ y un 9.25% para Ni(L₂)₂Cl₂. Estos valores corresponden a un porcentaje en masa teórico de Ni igual a 7.53% para el primer complejo con fórmula global **C₃₆H₃₀Cl₄N₆NiO₂**, frente a un 7.27% de Ni para el segundo complejo con fórmula global **C₃₈H₃₄Cl₄N₆NiO₂**. A diferencia de los complejos de Cu(II), donde se observaron desviaciones mayores al 50%, los complejos de Ni(II) presentan errores relativos de 12.60% (respecto a un %Ni experimental de 8.48%) y 12.45% (respecto a un %Ni experimental de 6.36%) para el primer y segundo complejo, respectivamente (Tabla 9). Estos valores, significativamente más bajos, indican que los complejos de níquel poseen una mayor estabilidad térmica y que la formación de NiO como residuo final de la ignición es mucho más cuantitativa bajo las condiciones del análisis.

La convergencia de los resultados de ambas técnicas analíticas permite validar la estequiometría metal:ligando 1:2 propuesta para los complejos de Ni. Por un lado, el análisis por FAAS proporciona una evidencia elemental directa del contenido metálico con bajos márgenes de error (< 7%) y, por otro lado, el análisis termogravimétrico complementa esta perspectiva al validar la proporción de la fracción orgánica en la molécula.

Tabla 9. Comparación del residuo metálico frente al residuo térmico para los complejos de Ni(II).

	%Residuo teórico (NiO)	%Residuo experimental	%Ni teórico (fórmula)	%Ni experimental	Error relativo (%)
Ni(L₁)₂Cl₂	9.56%	10.79%	7.53% (C₃₆H₃₀Cl₄N₆NiO₂)	8.48%	12.60%
Ni(L₂)₂Cl₂	9.23%	8.10%	7.27% (C₃₈H₃₄Cl₄N₆NiO₂)	6.36%	12.45%

5.3.4.3 Espectroscopía de RMN

El espectro de ^1H -RMN se obtuvo únicamente para el primer complejo de Ni debido a su baja solubilidad. En la Figura 42 se presenta la comparación de la región aromática del espectro del ligando L_1 , registrado a 25°C , con los espectros del complejo $\text{Ni}(\text{L}_1)_2\text{Cl}_2$ obtenidos a 25°C y 70°C , respectivamente.

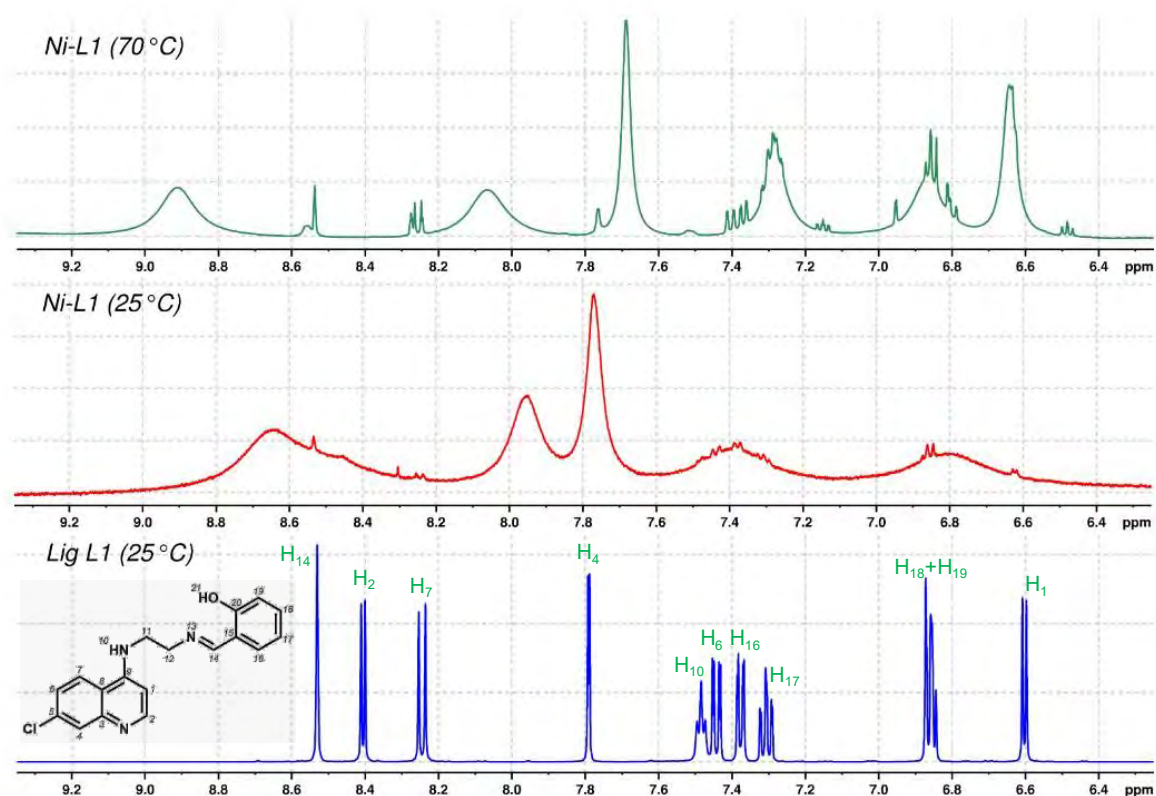


Figura 42. Espectros de ^1H -RMN de la zona aromática (6–9 ppm) del complejo de $\text{Ni}(\text{L}_1)_2\text{Cl}_2$ a 25°C y 70°C comparado con su ligando respectivo a 25°C (500 MHz, DMSO-d_6).

El espectro del complejo $\text{Ni}(\text{L}_1)_2\text{Cl}_2$ medido a temperatura ambiente presenta señales ensanchadas y dispersas con desplazamientos químicos diferentes respecto al ligando libre, lo cual suele ser característico de sistemas con contribución paramagnética. Este comportamiento se debe a que el tiempo de relajación longitudinal T_1 del espín de los electrones desapareados del metal tiende a valores muy pequeños, lo que resulta en un ensanchamiento de las señales hacia la línea base. Este efecto se manifiesta en mayor intensidad en los núcleos cercanos al ion metálico, como se puede

observar en los protones que se encuentran en la zona aromática.⁷⁰ Este comportamiento paramagnético resulta llamativo considerando que, como se discutirá más adelante, la evidencia de susceptibilidad magnética apunta hacia una geometría predominantemente cuadrado planar para el Ni(II) en estos complejos, geometría que correspondería a un estado de bajo espín ($S = 0$) y por tanto diamagnético. La presencia simultánea de características paramagnéticas en el RMN y evidencia de geometría cuadrado planar sugiere la coexistencia dinámica de dos formas en solución, cuya naturaleza será analizada en detalle al discutir los resultados de susceptibilidad magnética.

No obstante, al incrementar la temperatura, como se observa en el espectro medido a 70 °C, se aprecia una mejora notable en la definición de las señales, lo que implica que la mayor movilidad molecular atenúa parcialmente las tasas de relajación, disminuyendo el ensanchamiento en las señales.⁷¹

Es importante señalar que, a pesar de la mejora en la resolución a temperatura elevada, el espectro del complejo continúa siendo distinto al del ligando libre, tanto en términos de anchura de las señales como de desplazamientos químicos. Esto refuerza la evidencia de que el ligando permanece coordinado al Ni(II) incluso a temperaturas elevadas, descartando una disociación significativa en solución bajo las condiciones experimentales empleadas.

5.3.4.4 Espectroscopía infrarroja

Los espectros FT-IR de los complejos de níquel, **Ni(L₁)₂Cl₂** y **Ni(L₂)₂Cl₂**, comparados con sus correspondientes ligandos se presentan en la Figura 43 y la Figura 44, respectivamente. En primera instancia, en la zona de altos números de onda entre

3600–3000 cm^{-1} , se observa la disminución significativa de la señal correspondiente al estiramiento $\nu_{(\text{O-H})}$, presente en 3297 cm^{-1} para L_1 y en 3234 cm^{-1} para L_2 , lo que es consistente con su participación en la formación del enlace coordinado con el metal. Asimismo, se resalta el desplazamiento hacia el rojo de 22 cm^{-1} para L_1 y de 18 cm^{-1} para L_2 de la señal ubicada en 1634 cm^{-1} correspondiente al enlace imina en el ligando cuando este se acompleja al centro metálico. Esto ocurre por la misma razón descrita para los complejos de Cu: una alteración en la densidad electrónica del sistema aromático debido a la retrodonación de densidad electrónica desde el metal hacia el ligando que ocasiona el debilitamiento del enlace. Tal comportamiento confirma la coordinación mediante el nitrógeno de la base de Schiff al centro metálico.

Posteriormente, la región de huella digital (por debajo de 1500 cm^{-1}) muestra cambios más sutiles pero coherentes con la formación del complejo. Las bandas correspondientes a vibraciones $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$ aromáticas, observadas entre 1454–1440 cm^{-1} , se conservan en el complejo, aunque con ligeras variaciones de intensidad. Bandas adicionales en la región 1153–1078 cm^{-1} , posiblemente asociadas a vibraciones $\nu_{(\text{C}-\text{O})}$ también muestran alteraciones atribuibles a cambios en el entorno químico del ligando.

Las variaciones menores observadas en las posiciones exactas de algunas bandas pueden atribuirse a efectos electrónicos y estéricos propios de cada ligando, aunque sin alterar el patrón general de coordinación. Estos resultados respaldan la propuesta de complejos mononucleares de Ni(II) con ligandos bidentados N,O y complementan la información obtenida por otras técnicas de caracterización.

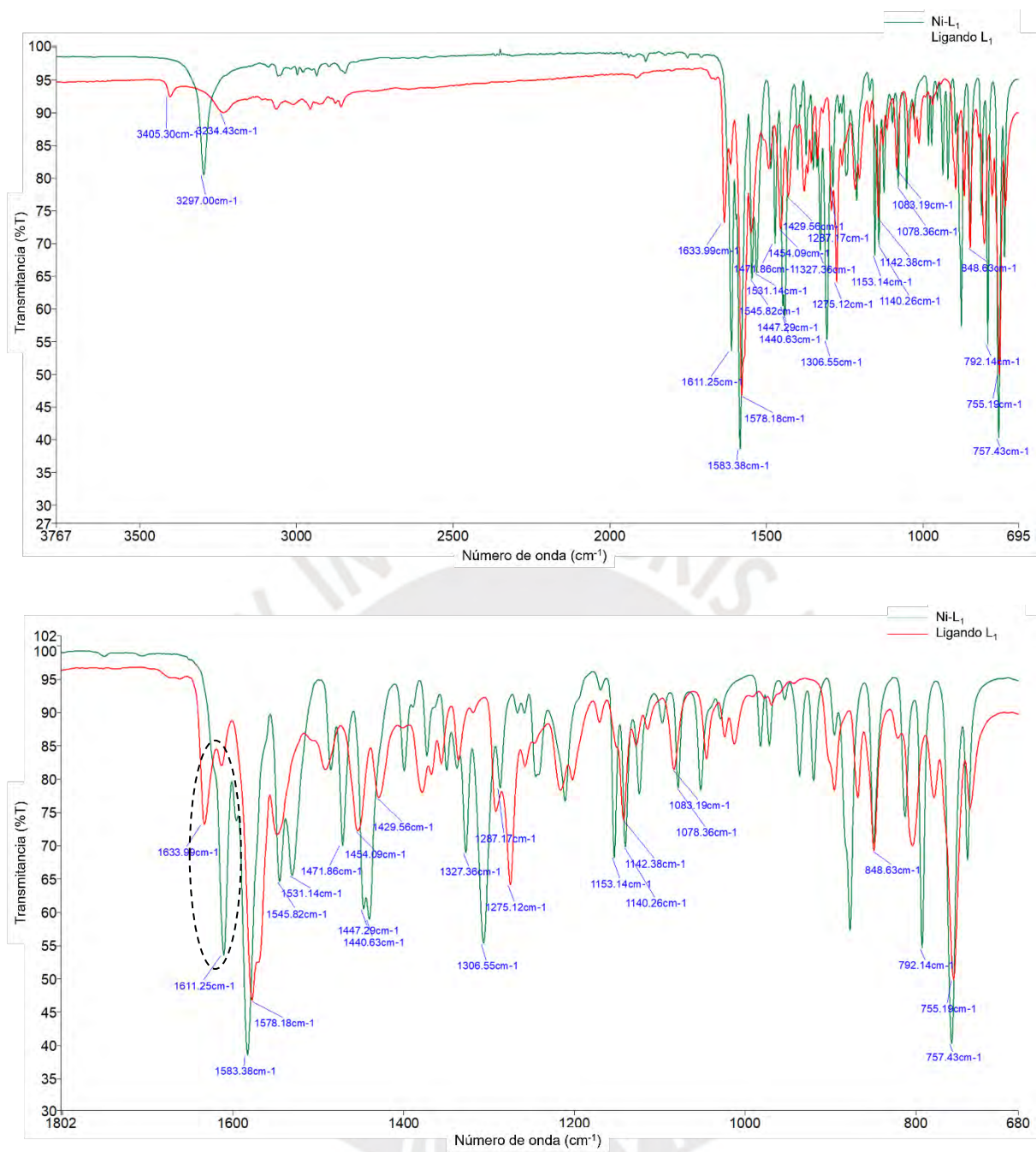


Figura 43. Espectro IR del complejo Ni(L₁)₂Cl₂

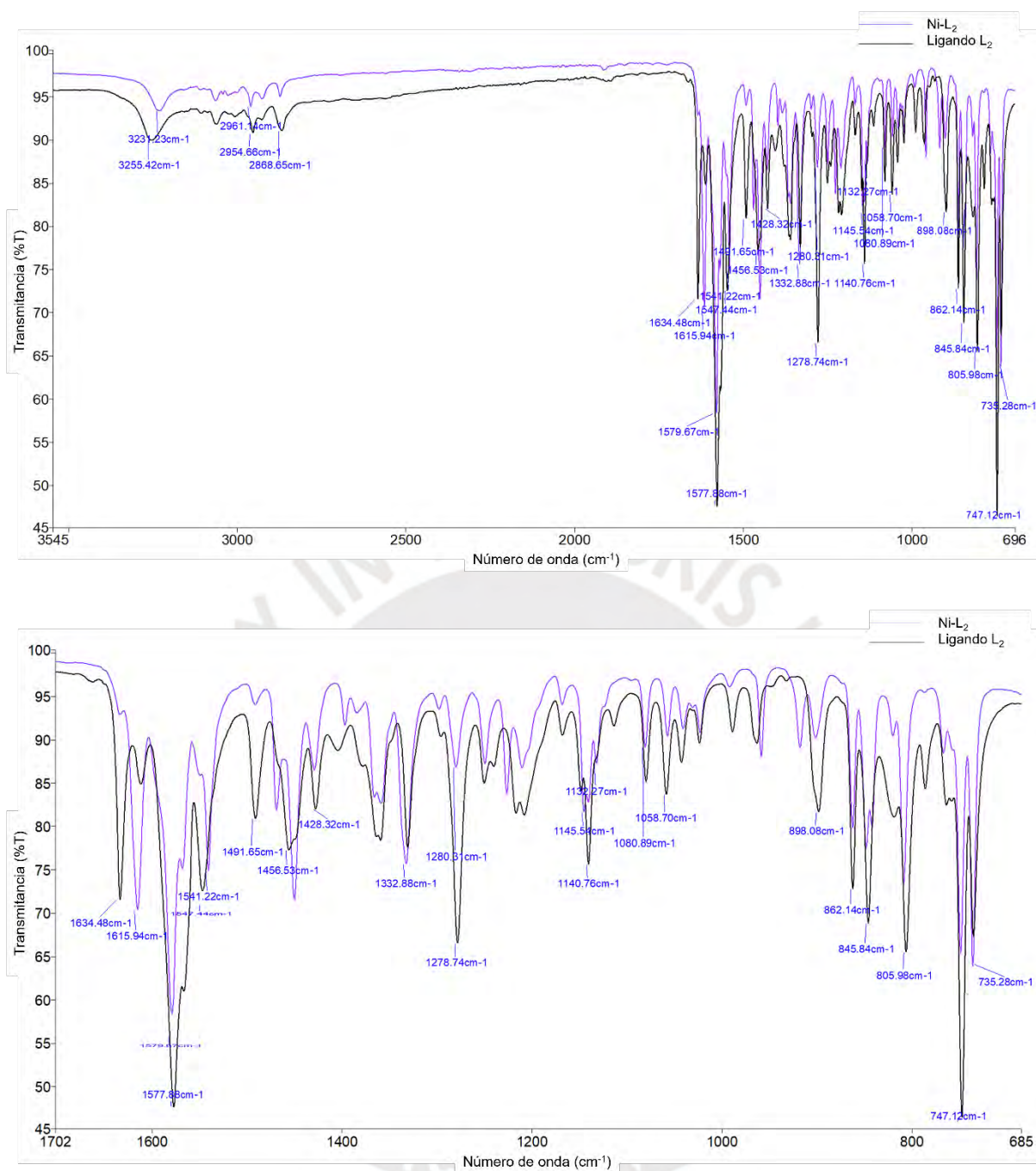


Figura 44. Espectro IR del complejo $\text{Ni}(\text{L}_2)_2\text{Cl}_2$

5.3.4.5 Susceptibilidad magnética

Los valores medidos experimentalmente de susceptibilidad magnética a 300 K exhiben valores de μ_{eff} iguales a 1.38 y 1.39 μ_B para $\text{Ni}(\text{L}_1)_2\text{Cl}_2$ y $\text{Ni}(\text{L}_2)_2\text{Cl}_2$, respectivamente (Tabla 10), al considerar la masa molar de los complejos octaédricos. Estos valores son

significativamente inferiores al valor teórico esperado para un ion Ni(II) de configuración electrónica d^8 en un entorno octaédrico de alto espín, cuyo momento magnético efectivo (correspondiente a un sistema con dos electrones desapareados, $S = 1$) suele encontrarse entre 2.8 y 3.2 μ_B .

Los resultados de FAAS confirmaron la estequiometría de los complejos con errores relativos menores al 5.52%, y el perfil termogravimétrico mostró residuos finales de NiO consistentes con las fórmulas moleculares propuestas, descartando la presencia de impurezas paramagnéticas que pudieran distorsionar la medición.

La similitud entre los valores de μ_{eff} obtenidos para ambos complejos sugiere que estos comparten un entorno electrónico y geométrico análogo alrededor del centro metálico. En ese sentido, al considerar las posibles geometrías de coordinación para una configuración d^8 en Ni(II) con ligandos de campo de intensidad intermedia, como los generados por ligandos con dadores N,O del tipo base de Schiff, el catión Ni(II) puede adoptar tanto geometría octaédrica de alto espín ($S = 1$, $\mu_{\text{SO}} = 2.83 \mu_B$) como geometría cuadrado planar de bajo espín ($S = 0$, $\mu_{\text{eff}} = 0 \mu_B$), siendo la diferencia de energía entre ambos estados del orden de la energía térmica ($k.T$) disponible a temperatura ambiente. En este contexto, los valores de μ_{eff} de 1.38 – 1.39 μ_B observados no corresponden a ninguna de estas geometrías puras, sino que son consistentes con la coexistencia de ambas fases en equilibrio, fenómeno conocido como equilibrio de espín o *spin equilibrium*.⁷³

Tabla 10. Condiciones de la medición de la susceptibilidad magnética de los complejos de Ni(II).

	T° (K)	m _{sólido} (g)	l (cm)	R ₀	R	μ_{eff}
Ni(L ₁) ₂ Cl ₂	300.65	0.0612	2.1	-34	-17	1.38
Ni(L ₂) ₂ Cl ₂	300.15	0.0670	2.1	-34	-16	1.39

El análisis integral de los resultados obtenidos de las técnicas previas permite confirmar la propuesta estructural de especies mononucleares con una estequiometría metal-ligando 1:2, representadas por las fórmulas globales $\text{Ni}(\text{L}_1)_2\text{Cl}_2$ ($\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{Cl}_4\text{N}_6\text{NiO}_2$) para el primer complejo y $\text{Ni}(\text{L}_2)_2\text{Cl}_2$ ($\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{Cl}_4\text{N}_6\text{NiO}_2$) para el segundo. Desde el punto de vista estructural, se propone un número de coordinación igual a seis, conformado por una esfera de coordinación $[\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2]$ (Figura 45). La espectroscopía IR evidencia la coordinación de los ligandos a través de los átomos de nitrógeno imínico y oxígeno fenólico, lo que confirma su comportamiento bidentado; y los perfiles termogravimétricos apoyan la presencia de una estructura bien definida y térmicamente estable.

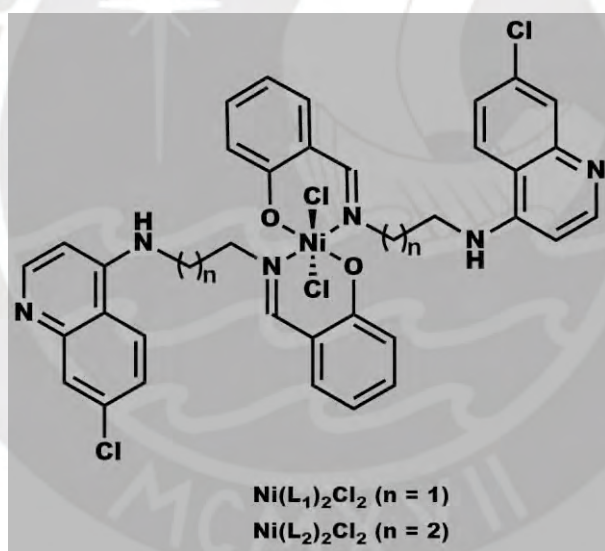


Figura 45. Estructura propuesta de los complejos de $\text{Ni}(\text{L}_n)_2\text{Cl}_2$.

6. Conclusiones y perspectivas

A partir de la discusión de los resultados obtenidos se puede concluir lo siguiente:

- Se ha logrado sintetizar exitosamente los intermediarios I_1 e I_2 , los cuales se diferencian entre sí por la longitud de la cadena alifática, a partir de la 4,7-dicloroquinolina, mediante una reacción de sustitución nucleofílica aromática. Estos productos pudieron ser obtenidos con un rendimiento de hasta 70%, y no necesitó posterior purificación.
- Se pudo llevar a cabo la síntesis de los ligandos L_1 y L_2 a partir de los intermediarios correspondientes mediante una reacción de condensación para dar lugar a la formación de bases de Schiff, con rendimientos alrededor del 78%.
- Se consiguió caracterizar tanto a los intermediarios como a los ligandos y a la mayoría de los complejos obtenidos por medio de técnicas espectroscópicas como FAAS, TGA, FT-IR, UV-Vis, RMN, HR-MS y susceptibilidad magnética.
- Se logró sintetizar satisfactoriamente cuatro complejos de coordinación de los metales Cu(II) y Ni(II), a partir de los ligandos L_1 y L_2 previamente sintetizados, con rendimientos alrededor del 80%.
- Los resultados obtenidos con las técnicas utilizadas señalan que los complejos de Cu(II) se obtuvieron con fórmulas estructurales $Cu(\kappa^2-OAc)_2(L_n)$ (con $n = 1, 2$), donde el ligando bidentado (L_n) se encuentra en proporción equimolar con el centro metálico, con una geometría octaédrica mononuclear con distorsión Jahn-Teller.
- El análisis comparativo llevado a cabo para los complejos de Ni(II) (con $n = 1, 2$) indica que estos se obtuvieron con fórmulas estructurales $Ni(L_n)_2Cl_2$, en las que

el ligando bidentado está coordinado en proporción 2:1 con el metal, formando geometrías octaédricas distorsionadas.

Asimismo, a partir de los hallazgos y conclusiones obtenidos en este trabajo, se plantean las siguientes propuestas de investigación para el desarrollo de estudios futuros:

- Se propone realizar estudios de susceptibilidad magnética en función de la temperatura, así como llevar a cabo espectroscopía de resonancia paramagnética electrónica (EPR) a los complejos para profundizar en el comportamiento electrónico.
- Se plantea evaluar la potencial actividad antipalúdica contra cepas de *P. falciparum* y determinar el perfil de citotoxicidad de los complejos, estableciendo su posible carácter terapéutico.
- Se sugiere sintetizar nuevos ligandos empleando derivados del salicilaldehído con sustituyentes que modifiquen propiedades fisicoquímicas relevantes, como el carácter lipofílico y la solubilidad, con el fin de mejorar tanto la caracterización como la biodisponibilidad y desempeño en entornos biológicos.

7. Referencias

- (1) Centers for Disease Control and Prevention. *Malaria's Impact Worldwide*. https://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/impact.html (accedido 2023-05-21).
- (2) World Health Organization. *Malaria*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria> (accedido 2023-05-21).
- (3) Fairhurst, R. M.; Wellems, T. E. Malaria (Plasmodium Species). En *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*; Bennett, J. E., Dolin, R., Blaser, M. J., Eds.; W.B. Saunders: Philadelphia, 2015; Vol. 2, pp 3070-3090.e9. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00276-9>.
- (4) World Health Organization. *World Malaria Report 2025*; 2025.
- (5) World Health Organization. *World Malaria Report 2015*; 2015. <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2015/report/en/>.
- (6) Ngotho, P.; Soares, A. B.; Hentzschel, F.; Achcar, F.; Bertuccini, L.; Marti, M. Revisiting Gametocyte Biology in Malaria Parasites. *FEMS Microbiol. Rev.* **2019**, *43* (4), 401–414. <https://doi.org/10.1093/FEMSRE/FUZ010>.
- (7) Medicines for Malaria Venture. *Definitions and symptoms*. <https://www.mmv.org/malaria/definitions-and-symptoms> (accedido 2023-05-22).
- (8) Winstanley, P.; Ward, S. Malaria Chemotherapy. *Adv. Parasitol.* **2006**, *61*, 47–76. [https://doi.org/10.1016/S0065-308X\(05\)61002-0](https://doi.org/10.1016/S0065-308X(05)61002-0).
- (9) Marcelino, P. R. F.; Moreira, M. B.; Lacerda, T. M.; da Silva, S. S. Metal-Based Drugs for Treatment of Malaria. *Biomed. Appl. Met.* **2018**, 167–193. https://doi.org/10.1007/978-3-319-74814-6_8.
- (10) Menard, D.; Dondorp, A. Antimalarial Drug Resistance: A Threat to Malaria Elimination. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2017**, *7* (7), 1–24. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025619>.
- (11) Foley, M.; Tilley, L. Quinoline Antimalarials: Mechanisms of Action and Resistance and Prospects for New Agents. *Pharmacol. Ther.* **1998**, *79* (1), 55–87. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(98\)00012-6](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(98)00012-6).
- (12) Aghahowa, S. E., Obianwu, H.O., Isah, A. O., Arhewoh, I. M. Chloroquine-Induced

- Pruritus. *Indian J. Pharm. Sci.* **2010**, 72 (3), 283–289. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.70471>.
- (13) Centers for Disease Control and Prevention. *Medicines for the Prevention of Malaria While Traveling Chloroquine*; 2007.
 - (14) Olafson, K. N.; Ketchum, M. A.; Rimer, J. D.; Vekilov, P. G. Mechanisms of Hematin Crystallization and Inhibition by the Antimalarial Drug Chloroquine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2015**, 112 (16), 4946–4951. <https://doi.org/10.1073/pnas.1501023112>.
 - (15) Goldberg, D. E.; Slater, A. F. G.; Cerami, A.; Henderson, G. B. Hemoglobin Degradation in the Malaria Parasite Plasmodium Falciparum: An Ordered Process in a Unique Organelle. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1990**, 87 (8), 2935. <https://doi.org/10.1073/PNAS.87.8.2931>.
 - (16) Daily, J. P. Antimalarial Drug Therapy: The Role of Parasite Biology and Drug Resistance. *J. Clin. Pharmacol.* **2006**, 46 (12), 1487–1497. <https://doi.org/10.1177/0091270006294276>.
 - (17) McCarthy, J. S.; Price, R. N. Antimalarial Drugs. En *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*; Bennett, John E.; Dolin, Raphael; Blaser, M. J., Ed.; W.B. Saunders: Philadelphia, 2019; pp 519–534.e5.
 - (18) Salas, P. F.; Herrmann, C.; Orvig, C. Metalloantimalarials. *Chem. Rev.* **2013**, 113 (5), 3450–3492. <https://doi.org/10.1021/cr3001252>.
 - (19) Waller, D. G.; Sampson, A. P. Chemotherapy of Infections. En *Medical Pharmacology and Therapeutics*; Elsevier, 2018; pp 581–629. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-7167-6.00051-8>.
 - (20) Price, R. N. Artemisinin Drugs: Novel Antimalarial Agents. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2000**, 9 (8), 1815–1827. <https://doi.org/10.1517/13543784.9.8.1815>.
 - (21) World Health Organization. *Report on Antimalarial Drug Efficacy, Resistance and Response: 10 Years of Surveillance*; 2020.
 - (22) Hale, V.; Keasling, J. D.; Renninger, N.; Diagana, T. T. Microbially Derived Artemisinin: A Biotechnology Solution to the Global Problem of Access to Affordable Antimalarial Drugs. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2007**, 77 (6), 198–202. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2007.77.198>.
 - (23) Wickremasinghe, R.; Wickremasinghe, A. R.; Fernando, S. D. Climate Change and

- Malaria a Complex Relationship. *UN Chron.* **2012**, 47 (2), 21–25. <https://doi.org/10.18356/2374A00E-EN>.
- (24) Centers for Disease Control and Prevention. *CDC - Malaria - FAQs*. <https://www.cdc.gov/malaria/about/faqs.html> (accedido 2023-05-26).
- (25) Rejeki, D. S. S.; Solikhah, S.; Wijayanti, S. P. M. Risk Factors Analysis of Malaria Transmission at Cross-Boundaries Area in Menoreh Hills, Java, Indonesia. *Iran. J. Public Health* **2021**, 50 (9), 1824. <https://doi.org/10.18502/IJPH.V50I9.7054>.
- (26) Mosha, J. F.; Lukole, E.; Charlwood, J. D.; Wright, A.; Rowland, M.; Bullock, O.; Manjurano, A.; Kisinza, W.; Mosha, F. W.; Kleinschmidt, I.; Protopopoff, N. Risk Factors for Malaria Infection Prevalence and Household Vector Density between Mass Distribution Campaigns of Long-Lasting Insecticidal Nets in North-Western Tanzania. *Malar. J.* **2020**, 19, 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12936-020-03369-4>.
- (27) Castro, M. C. Malaria Transmission and Prospects for Malaria Eradication: The Role of the Environment. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2017**, 7 (10), 1–12. <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A025601>.
- (28) Sibley, C. H.; Ringwald, P. A Database of Antimalarial Drug Resistance. *Malar. J.* **2006**, 5 (48). <https://doi.org/10.1186/1475-2875-5-48>.
- (29) Antony, H. A.; Parija, S. C. Antimalarial Drug Resistance: An Overview. *Trop. Parasitol.* **2016**, 6 (1), 41. <https://doi.org/10.4103/2229-5070.175081>.
- (30) Hernandez Maldonado, J.; Grundmann, O. Drug-Drug Interactions of Artemisinin-Based Combination Therapies in Malaria Treatment: A Narrative Review of the Literature. *J. Clin. Pharmacol.* **2022**, 62 (10), 1197–1205. <https://doi.org/10.1002/JCPH.2073>.
- (31) Denis, M. B.; Tsuyuoka, R.; Lim, P.; Lindegardh, N.; Yi, P.; Top, S. N.; Socheat, D.; Fandeur, T.; Annerberg, A.; Christophel, E. M.; Ringwald, P. Efficacy of Artemether-Lumefantrine for the Treatment of Uncomplicated Falciparum Malaria in Northwest Cambodia. *Trop. Med. Int. Health* **2006**, 11 (12), 1800–1807. <https://doi.org/10.1111/J.1365-3156.2006.01739.X>.
- (32) Dondorp, A. M.; Nosten, F.; Yi, P.; Das, D.; Phyo, A. P.; Tarning, J.; Lwin, K. M.; Arie, F.; Hanpithakpong, W.; Lee, S. J.; Ringwald, P.; Silamut, K.; Imwong, M.; Chotivanich, K.; Lim, P.; Herdman, T.; An, S. S.; Yeung, S.; Singhasivanon, P.; Day, N. P. J.; Lindegardh, N.; Socheat, D.; White, N. J. Artemisinin Resistance in

- Plasmodium Falciparum Malaria. *N. Engl. J. Med.* **2009**, 361 (5), 455.
<https://doi.org/10.1056/NEJMOA0808859>.
- (33) Taft, B. R.; Yokokawa, F.; Kirrane, T.; Mata, A. C.; Huang, R.; Blaquiere, N.; Waldron, G.; Zou, B.; Simon, O.; Vankadara, S.; Chan, W. L.; Ding, M.; Sim, S.; Straimer, J.; Guiguemde, A.; Lakshminarayana, S. B.; Jain, J. P.; Bodenreider, C.; Thompson, C.; Lanshoeft, C.; Shu, W.; Fang, E.; Qumber, J.; Chan, K.; Pei, L.; Chen, Y. L.; Schulz, H.; Lim, J.; Abas, S. N.; Ang, X.; Liu, Y.; Angulo-Barturen, I.; Jiménez-Díaz, M. B.; Gamo, F. J.; Crespo-Fernandez, B.; Rosenthal, P. J.; Cooper, R. A.; Tumwebaze, P.; Aguiar, A. C. C.; Campo, B.; Campbell, S.; Wagner, J.; Diagana, T. T.; Sarko, C. Discovery and Preclinical Pharmacology of INE963, a Potent and Fast-Acting Blood-Stage Antimalarial with a High Barrier to Resistance and Potential for Single-Dose Cures in Uncomplicated Malaria. *J. Med. Chem.* **2022**, 65 (5), 3798–3813.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01995>.
- (34) Lawrance, G. A. Complexes and Commerce. En *Introduction to Coordination Chemistry*; John Wiley & Sons, Ltd, 2009; pp 251–267.
<https://doi.org/10.1002/9780470687123.ch9>.
- (35) Sanchez-Delgado, R. A.; Anzellotti, A. Metal Complexes as Chemotherapeutic Agents Against Tropical Diseases: Trypanosomiasis, Malaria and Leishmaniasis. *Mini-Reviews Med. Chem.* **2004**, 4 (1), 23–30.
<https://doi.org/10.2174/1389557043487493>.
- (36) Sánchez-Delgado, R. A.; Navarro, M.; Pérez, H.; Urbina, J. A. Toward a Novel Metal-Based Chemotherapy against Tropical Diseases. 2. Synthesis and Antimalarial Activity in Vitro and in Vivo of New Ruthenium- and Rhodium-Chloroquine Complexes. *J. Med. Chem.* **1996**, 39 (5), 1095–1099.
<https://doi.org/10.1021/JM950729W>.
- (37) Peter, S.; Aderibigbe, B. A. Ferrocene-Based Compounds with Antimalaria/Anticancer Activity. *Molecules* **2019**, 24 (19), 1–27.
<https://doi.org/10.3390/MOLECULES24193604>.
- (38) Dubar, F.; Khalife, J.; Brocard, J.; Dive, D.; Biot, C. Ferroquine, an Ingenious Antimalarial Drug –Thoughts on the Mechanism of Action. *Molecules* **2008**, 13 (11), 2907. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES13112900>.
- (39) Patra, M.; Gasser, G. The Medicinal Chemistry of Ferrocene and Its Derivatives.

- Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1* (006), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41570-017-0066>.
- (40) Dubar, F.; Egan, T. J.; Pradines, B.; Kuter, D.; Ncokazi, K. K.; Forge, D.; Paul, J. F.; Pierrot, C.; Kalamou, H.; Khalife, J.; Buisine, E.; Rogier, C.; Vezin, H.; Forfar, I.; Slomianny, C.; Trivelli, X.; Kapishnikov, S.; Leiserowitz, L.; Dive, D.; Biot, C. The Antimalarial Ferroquine: Role of the Metal and Intramolecular Hydrogen Bond in Activity and Resistance. *ACS Chem. Biol.* **2011**, *6* (3), 275–287. <https://doi.org/10.1021/cb100322v>.
- (41) Malaria Eradication Scientific Alliance (MESA). *Phase II multicenter clinical trial of a Ferroquine + MMV253 short regimen for the treatment of malaria (SINDOFO)*. <https://mesamalaria.org/mesa-track/phase-ii-multicenter-clinical-trial-ferroquine-mm253-short-regimen-treatment-malaria/> (accedido 2026-01-17).
- (42) Center for Research Innovation in Biotechnology. *Trial | NCT05911828*. https://cdek.pharmacy.purdue.edu/trial/NCT05911828/?utm_source=chatgpt.com (accedido 2026-01-17).
- (43) Held, J.; Supan, C.; Salazar, C. L. O.; Tinto, H.; Bonkian, L. N.; Nahum, A.; Moulero, B.; Sié, A.; Coulibaly, B.; Sirima, S. B.; Siribie, M.; Otsyula, N.; Otieno, L.; Abdallah, A. M.; Kimutai, R.; Bouyou-Akotet, M.; Kombila, M.; Koiwai, K.; Cantalloube, C.; Din-Bell, C.; Djeriou, E.; Waitumbi, J.; Mordmüller, B.; Ter-Minassian, D.; Lell, B.; Kremsner, P. G. Ferroquine and Artesunate in African Adults and Children with Plasmodium Falciparum Malaria: A Phase 2, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Dose-Ranging, Non-Inferiority Study. *Lancet Infect. Dis.* **2015**, *15* (12), 1409–1419. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00079-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00079-1).
- (44) Collins, J. F. Chapter Nine - Copper Nutrition and Biochemistry and Human (Patho)Physiology. En *The Latest Research and Development of Minerals in Human Nutrition*; Eskin, N. A. M., Ed.; Advances in Food and Nutrition Research; Academic Press, 2021; Vol. 96, pp 311–364. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2021.01.005>.
- (45) Zdrojewicz, Z.; Popowicz, E.; Winiarski, J. [Nickel - Role in Human Organism and Toxic Effects]. *Pol. Merkur. Lekarski* **2016**, *41* (242), 115–118.
- (46) Modéc, B.; Podjed, N.; Lah, N. Beyond the Simple Copper(II) Coordination Chemistry with Quinaldinate and Secondary Amines. *Molecules* **2020**, *25* (7), 1596. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25071573>.

- (47) Kumar, V.; Singh, R. K.; Kumari, V.; Kumar, B.; Sharma, S. Studies of Distorted Octahedral Complexes of Cobalt, Nickel and Copper and Their Antibacterial Properties. *Orient. J. Chem.* **2018**, *34* (4), 1937–1944. <https://doi.org/10.13005/OJC/3404030>.
- (48) Damena, T.; Demissie, T. B.; Bitew Alem, M.; Zeleke, D.; Desalegn, T. In Vitro Biological Activities of Novel Ni(II)-2-Chloroquinoline Derivative Complex: Synthesis, Characterization and Computational Studies. *Results Chem.* **2023**, *6*, 1–10. <https://doi.org/10.1016/J.RECHEM.2023.101090>.
- (49) Gokhale, N. H.; Padhye, S. B.; Billington, D. C.; Rathbone, D. L.; Croft, S. L.; Kendrick, H. D.; Anson, C. E.; Powell, A. K. Synthesis and Characterization of Copper(II) Complexes of Pyridine-2-Carboxamidrazones as Potent Antimalarial Agents. *Inorganica Chim. Acta* **2003**, *349*, 23–29. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(03\)00047-1](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(03)00047-1).
- (50) Parra, Y. de J.; Andueza L, F. D.; Ferrer M, R. E.; Colmenarez, J. B.; Acosta, M. E.; Charris, J.; Rosenthal, P. J.; Gut, J. [(7-Chloroquinolin-4-YL)Amino]Acetophenones and Their Copper(II) Derivatives: Synthesis, Characterization, Computational Studies and Antimalarial Activity. *EXCLI J.* **2019**, *18*, 962–987. <https://doi.org/10.17179/EXCLI2019-1805>.
- (51) Ekengard, E.; Glans, L.; Cassells, I.; Fogeron, T.; Govender, P.; Stringer, T.; Chellan, P.; Lisensky, G. C.; Hersh, W. H.; Doverbratt, I.; Lidin, S.; De Kock, C.; Smith, P. J.; Smith, G. S.; Nordlander, E. Antimalarial Activity of Ruthenium(II) and Osmium(II) Arene Complexes with Mono- and Bidentate Chloroquine Analogue Ligands. *Dalt. Trans.* **2015**, *44* (44), 19314–19329. <https://doi.org/10.1039/C5DT02410B>.
- (52) Navarro, M.; Vásquez, F.; Sánchez-Delgado, R. A.; Pérez, H.; Sinou, V.; Schrével, J. Toward a Novel Metal-Based Chemotherapy against Tropical Diseases. 7. Synthesis and in Vitro Antimalarial Activity of New Gold-Chloroquine Complexes. *J. Med. Chem.* **2004**, *47* (21), 5204–5209. <https://doi.org/10.1021/JM049792O>.
- (53) Egan, T. J.; Hunter, R.; Kaschula, C. H.; Marques, H. M.; Miplon, A.; Walden, J. Structure-Function Relationships in Aminoquinolines: Effect of Amino and Chloro Groups on Quinoline-Hematin Complex Formation, Inhibition of β - Hematin Formation, and Antiplasmodial Activity. *J. Med. Chem.* **2000**, *43* (2), 283–291. <https://doi.org/10.1021/jm990437L>.

- (54) Milheiro, S. A.; Gonçalves, J.; Lopes, R. M. R. M.; Madureira, M.; Lobo, L.; Lopes, A.; Nogueira, F.; Fontinha, D.; Prudêncio, M.; M. Piedade, M. F.; Pinto, S. N.; Florindo, P. R.; Moreira, R. Half-Sandwich Cyclopentadienylruthenium(II) Complexes: A New Antimalarial Chemotype. *Inorg. Chem.* **2020**, 59 (17), 12722–12732. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c01795>.
- (55) Feng, T. S.; Guantai, E. M.; Nell, M. J.; Van Rensburg, C. E. J.; Hoppe, H. C.; Chibale, K. Antiplasmodial and Antitumor Activity of Dihydroartemisinin Analogs Derived via the Aza-Michael Addition Reaction. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21 (10), 2882–2886. <https://doi.org/10.1016/J.BMCL.2011.03.090>.
- (56) Pandey, S.; Agarwal, P.; Srivastava, K.; RajaKumar, S.; Puri, S. K.; Verma, P.; Saxena, J. K.; Sharma, A.; Lal, J.; Chauhan, P. M. S. Synthesis and Bioevaluation of Novel 4-Aminoquinoline-Tetrazole Derivatives as Potent Antimalarial Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 66, 69–81. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2013.05.023>.
- (57) Kondaparla, S.; Manhas, A.; Dola, V. R.; Srivastava, K.; Puri, S. K.; Katti, S. B. Design, Synthesis and Antiplasmodial Activity of Novel Imidazole Derivatives Based on 7-Chloro-4-Aminoquinoline. *Bioorg. Chem.* **2018**, 80, 204–211. <https://doi.org/10.1016/J.BIOORG.2018.06.012>.
- (58) Musonda, C. C.; Yardley, V.; Carvalho De Souza, R. C.; Ncokazi, K.; Egan, T. J.; Chibale, K. Antiplasmodial, β -Haematin Inhibition, Antitrypanosomal and Cytotoxic Activity in Vitro of Novel 4-Aminoquinoline 2-Imidazolines. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6 (23), 4446–4451. <https://doi.org/10.1039/B813007H>.
- (59) Zanon, V. S.; Lima, J. A.; Cuya, T.; Lima, F. R. S.; da Fonseca, A. C. C.; Gomez, J. G.; Ribeiro, R. R.; França, T. C. C.; Vargas, M. D. In-Vitro Evaluation Studies of 7-Chloro-4-Aminoquinoline Schiff Bases and Their Copper Complexes as Cholinesterase Inhibitors. *J. Inorg. Biochem.* **2019**, 191, 183–193. <https://doi.org/10.1016/J.JINORGBIO.2018.11.019>.
- (60) Stringer, T.; Taylor, D.; Guzgay, H.; Shokar, A.; Au, A.; Smith, P. J.; Hendricks, D. T.; Land, K. M.; Egan, T. J.; Smith, G. S. Polyamine Quinoline Rhodium Complexes: Synthesis and Pharmacological Evaluation as Antiparasitic Agents against Plasmodium Falciparum and Trichomonas Vaginalis. *Dalt. Trans.* **2015**, 44 (33), 14906–14917. <https://doi.org/10.1039/C5DT02378E>.
- (61) Glans, L.; Ehnbohm, A.; De Kock, C.; Martínez, A.; Estrada, J.; Smith, P. J.; Haukka,

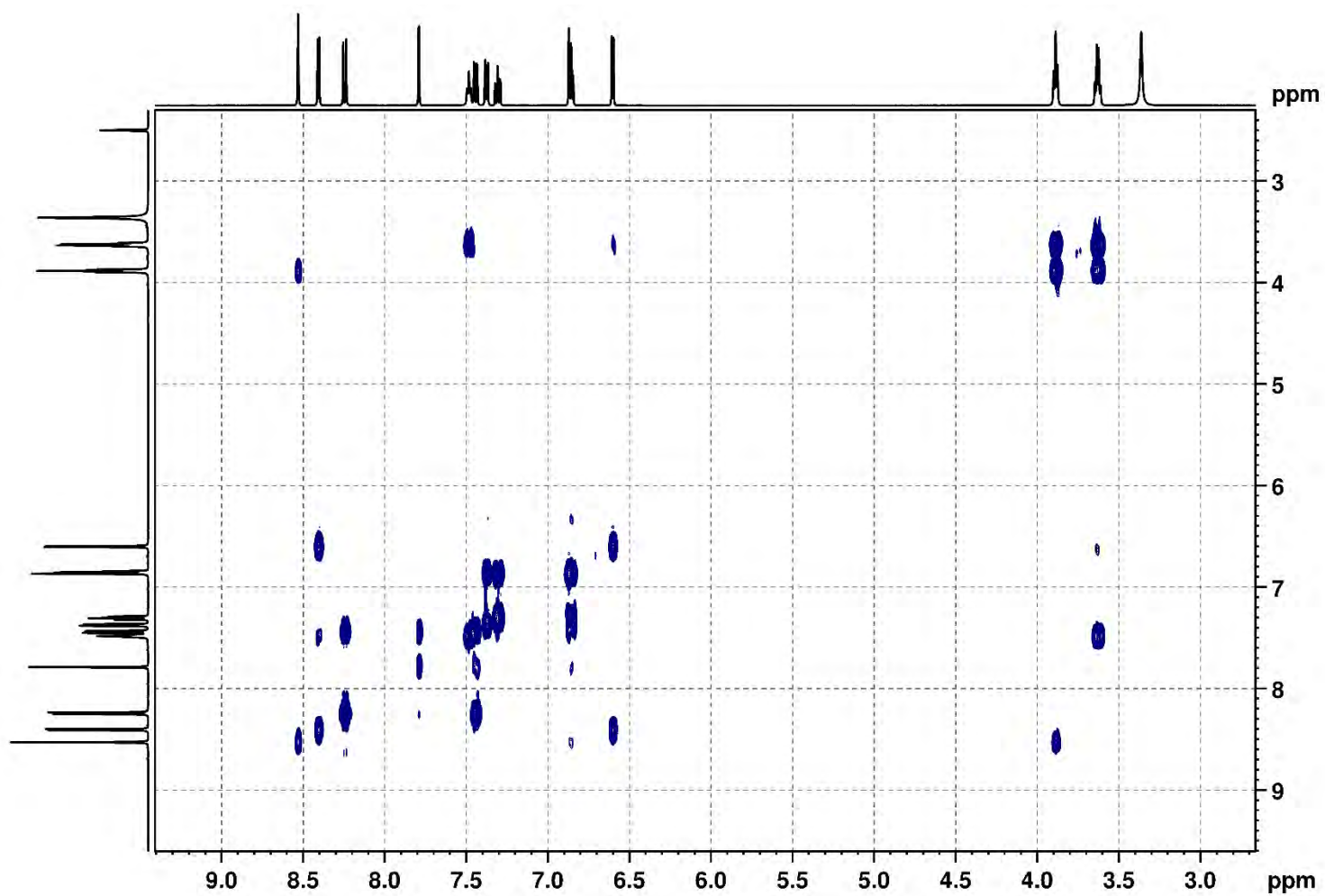
- M.; Sánchez-Delgado, R. A.; Nordlander, E. Ruthenium(II) Arene Complexes with Chelating Chloroquine Analogue Ligands: Synthesis, Characterization and in Vitroantimalarial Activity. *Dalt. Trans.* **2012**, 41 (9), 2764–2773. <https://doi.org/10.1039/C2DT12083F>.
- (62) Christian, G. D.; Dasgupta, P. K.; Schug, K. A. Spectrochemical Methods. En *Analytical Chemistry*; John Wiley & Sons, Inc., 2013; pp 477–547.
- (63) Isac-García, J.; Dobado, J. A.; Calvo-Flores, F. G.; Martínez-García, H. Determining Physical and Spectroscopic Properties. En *Experimental Organic Chemistry: Laboratory Manual*; Elsevier, 2016; pp 145–175. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803893-2.50005-X>.
- (64) Szczęsny, R.; Szłyk, E.; Kozakiewicz, A.; Dobrzańska, L. Thermal and Structural Characterization of Copper(II) Complexes with Phenyl-2-Pyridylketoxime (HPPK). *J. Therm. Anal. Calorim.* **2017**, 128, 1591–1599. <https://doi.org/10.1007/s10973-016-5956-y>.
- (65) Holden, N. E.; Coplen, T. B.; Böhlke, J. K.; Tarbox, L. V.; Benefield, J.; De Laeter, J. R.; Mahaffy, P. G.; O'Connor, G.; Roth, E.; Tepper, D. H.; Walczyk, T.; Wieser, M. E.; Yoneda, S. IUPAC Periodic Table of the Elements and Isotopes (IPTeI) for the Education Community (IUPAC Technical Report). *Pure Appl. Chem.* **2018**, 90 (12), 1833–2092. <https://doi.org/https://doi.org/10.1515/pac-2015-0703>.
- (66) Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J.; Bryce, D. L. Chapter One: Mass Spectrometry. En *Spectrometric Identification of Organic Compounds*; Sawicki, D., Stiefel, J., Eds.; John Wiley & Sons, Inc., 2014; pp 1–70.
- (67) Deacon, G. B.; Phillips, R. J. Relationships between the Carbon-Oxygen Stretching Frequencies of Carboxylato Complexes and the Type of Carboxylate Coordination. *Coord. Chem. Rev.* **1980**, 33 (3), 227–250. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(00\)80455-5](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(00)80455-5).
- (68) Bain, G. A.; Berry, J. F. Diamagnetic Corrections and Pascal's Constants. *J. Chem. Educ.* **2008**, 85 (4), 532–536. <https://doi.org/10.1021/ED085P532>.
- (69) Ruiz, E. Exchange Coupling in Di- and Polynuclear Complexes. En *Comprehensive Inorganic Chemistry II (Second Edition): From Elements to Applications*; Elsevier, 2013; Vol. 9, pp 501–549. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-097774-4.00922-0>.
- (70) Kocman, V.; Di Mauro, G. M.; Veglia, G.; Ramamoorthy, A. Use of Paramagnetic

- Systems to Speed-up NMR Data Acquisition and for Structural and Dynamic Studies. *Solid State Nucl. Magn. Reson.* **2019**, *102*, 36–46. <https://doi.org/10.1016/J.SSNMR.2019.07.002>.
- (71) Pell, A. J.; Pintacuda, G.; Grey, C. P. Paramagnetic NMR in Solution and the Solid State. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2019**, *111*, 1–271. <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2018.05.001>.
- (72) Su, S. Q.; Wu, S. Q.; Baker, M. L.; Bencok, P.; Azuma, N.; Miyazaki, Y.; Nakano, M.; Kang, S.; Shiota, Y.; Yoshizawa, K.; Kanegawa, S.; Sato, O. Quenching and Restoration of Orbital Angular Momentum through a Dynamic Bond in a Cobalt(II) Complex. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (26), 11434–11441. <https://doi.org/10.1021/JACS.0C02257>.
- (73) Earnshaw, A. FURTHER TOPICS. En *Introduction to Magnetochemistry*; Academic Press, 1968; pp 70–83. <https://doi.org/10.1016/b978-1-4832-3198-3.50009-6>.

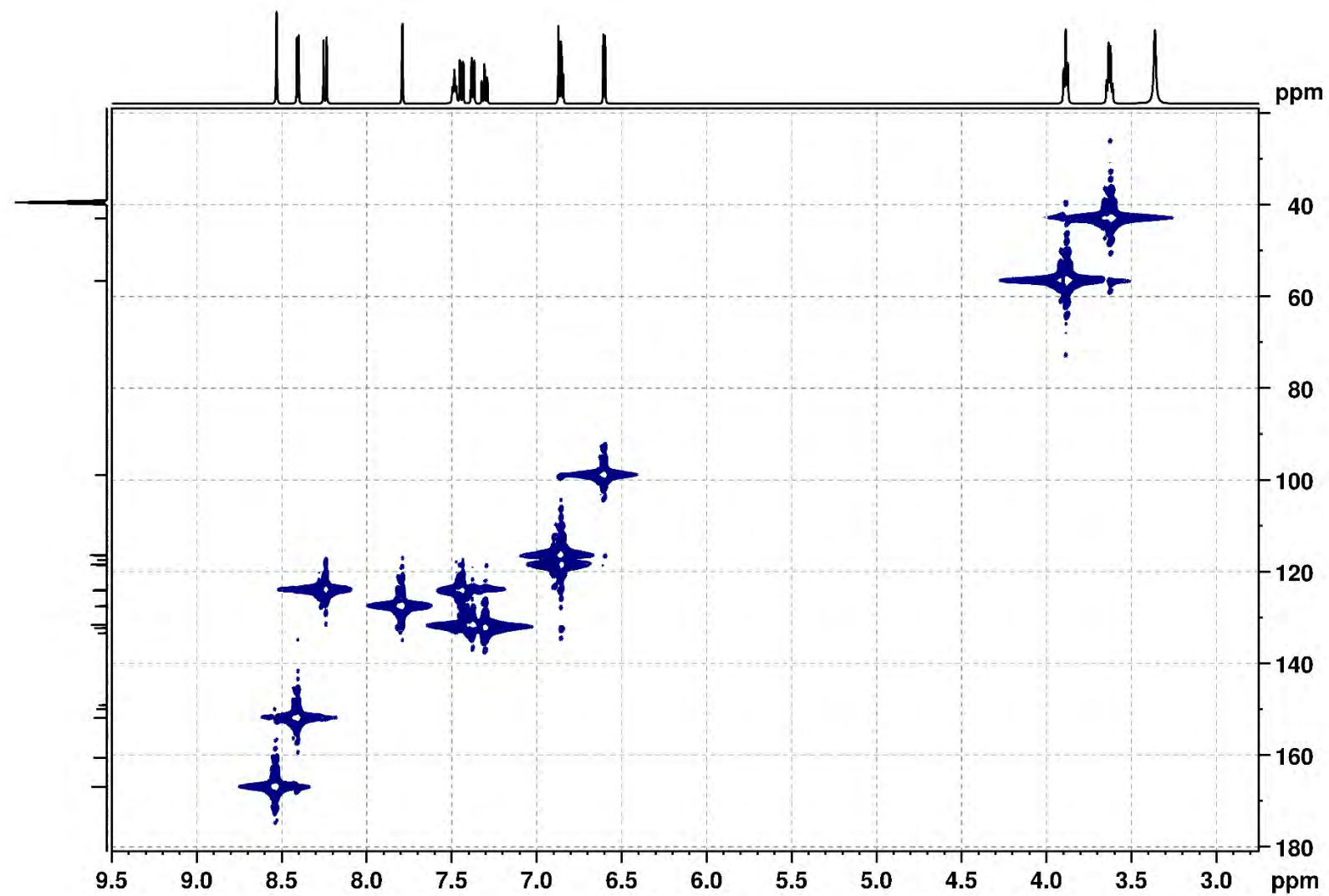


8. ANEXOS

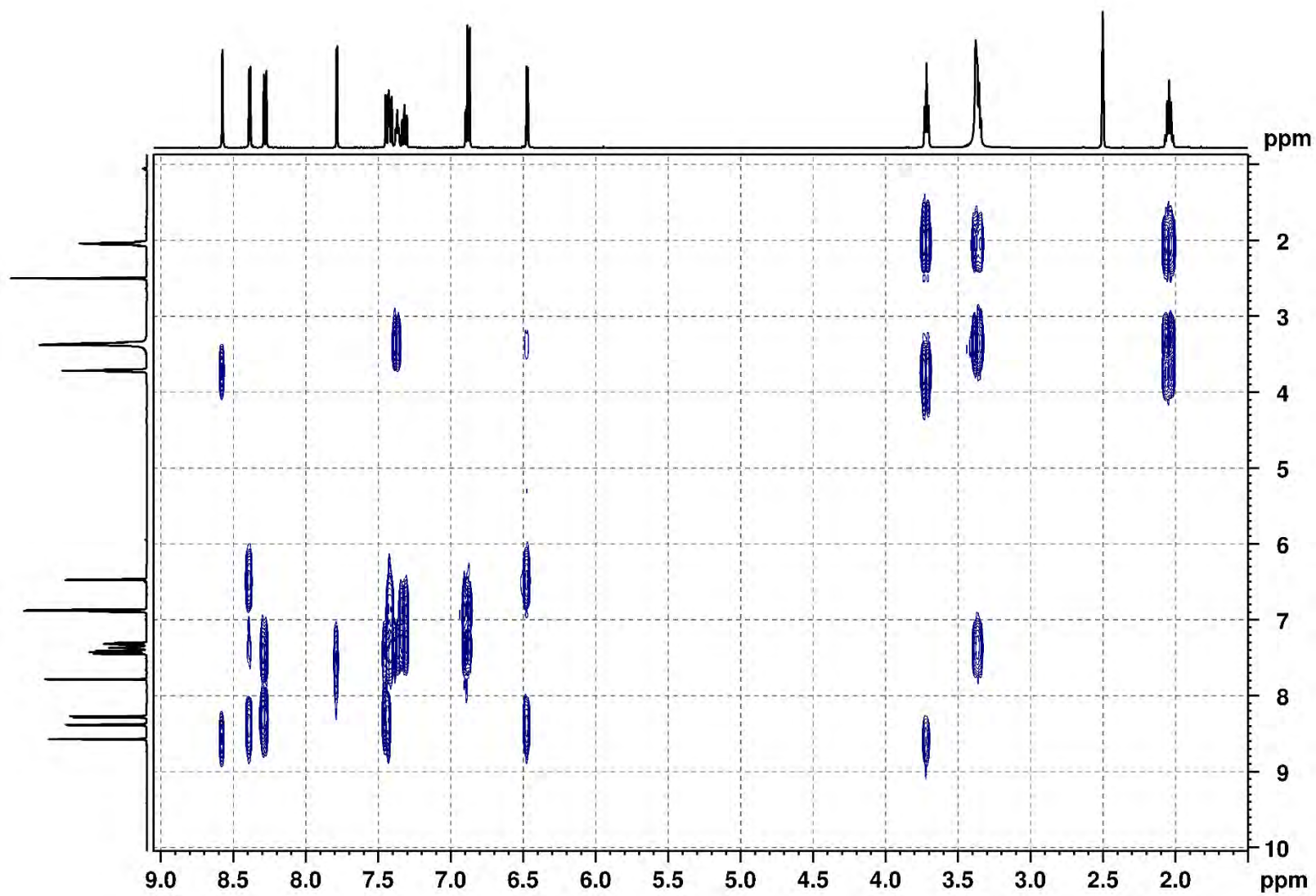
Anexo I. Espectro COSY de L₁ en DMSO-d₆.



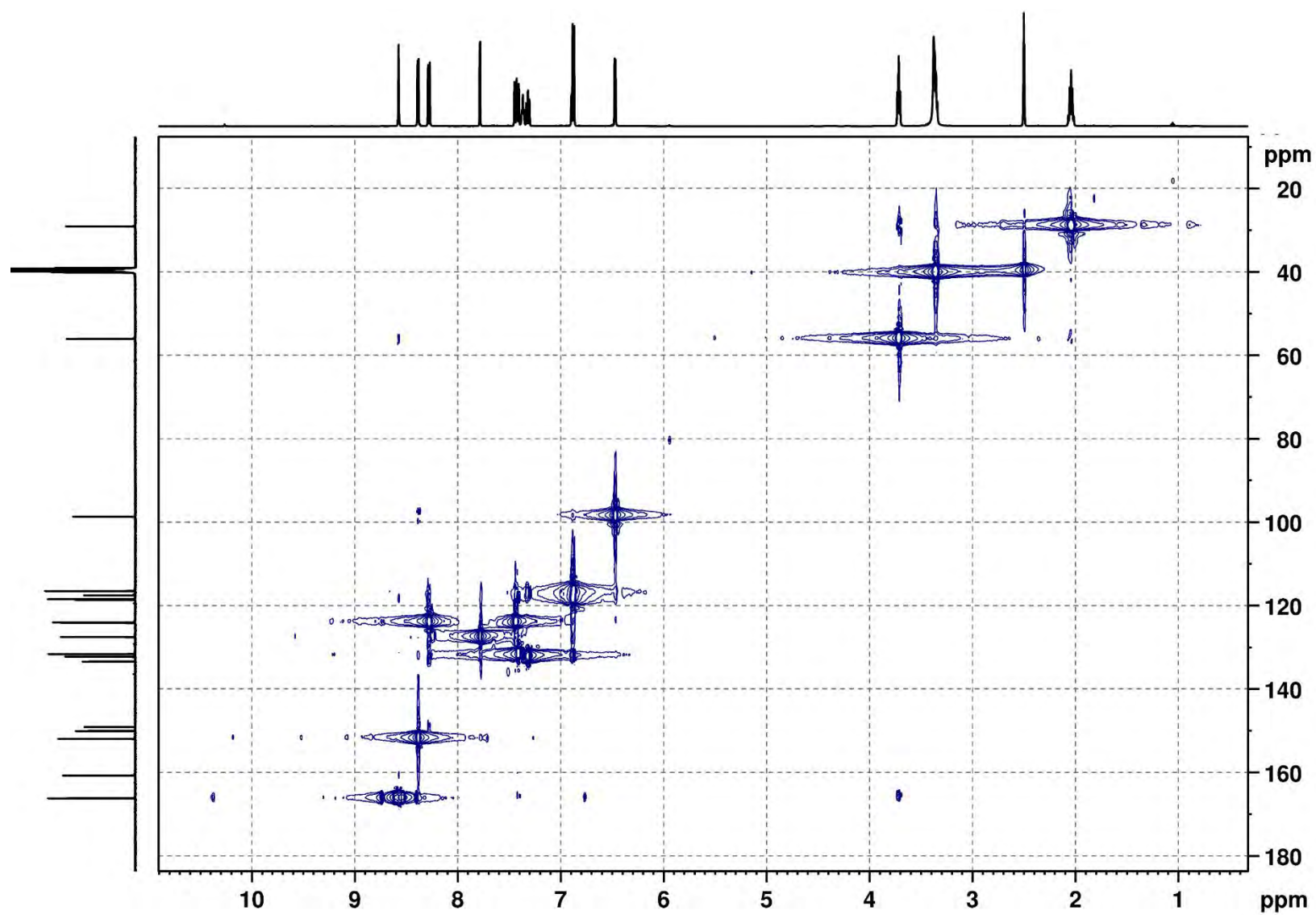
Anexo II. Espectro HSQC de L₁ en DMSO-*d*₆.



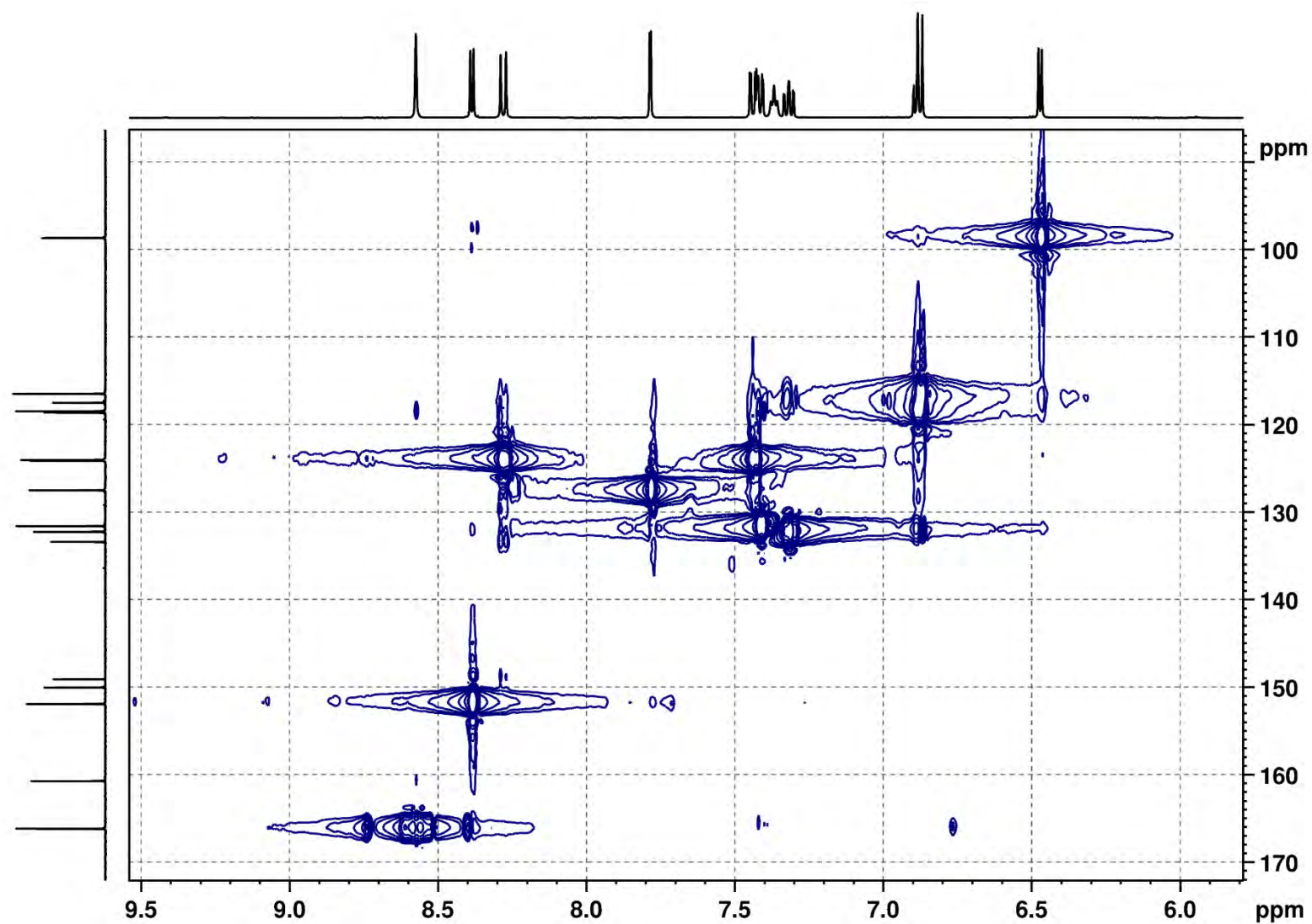
Anexo III. Espectro COSY de L2 en DMSO-d6.



Anexo IV. Espectro HSQC de L₂ en DMSO-d₆.



Anexo V. Espectro HSQC de la zona aromática de L₂ en DMSO-d₆.



Anexo VI. Aspecto y color del complejo $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_1)$.



Anexo VII. Aspecto y color del complejo $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L}_2)$.



Anexo VIII. Aspecto y color del complejo $\text{Ni}(\text{L}_1)_2\text{Cl}_2$.



Anexo IX. Aspecto y color del complejo $\text{Ni}(\text{L}_2)_2\text{Cl}_2$.



Anexo X. Resultados obtenidos de las mediciones de los estándares de FAAS para Cu(II).

Muestra	Concentración de Cu(II) en solución (mg/L)	Absorbancia (UA)
1	2.003	0.1271
2	4.997	0.3060
3	6.970	0.4168
4	10.069	0.5795
5	11.973	0.6739
$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot (\text{L}_1)$	8.15 ± 0.09	0.4806
$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot (\text{L}_2)$	9.61 ± 0.08	0.5567

Anexo XI. Resultados obtenidos de las mediciones de los estándares de FAAS para Ni(II).

Punto de calibración	Concentración de Ni(II) en solución (mg/L)	Absorbancia (UA)
1	2.006	0.1259
2	3.973	0.2253
3	7.023	0.3516
4	10.025	0.4547
5	13.973	0.5693
$\text{Ni}(\text{L}_1)_2\text{Cl}_2$	10.17 ± 0.16	0.4611
$\text{Ni}(\text{L}_2)_2\text{Cl}_2$	7.91 ± 0.12	0.3839