

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD
CATÓLICA DEL PERÚ**

Escuela de Posgrado



Diseño, síntesis y caracterización de complejos de cobre con ligandos derivados del benzotiazol, posiblemente afines a placas amiloides

Tesis para obtener el grado académico de Magíster en Química que presenta:

Diego Andrés Córdova Mariño

Asesor:

Paloma Friedda Salas Fernández

Lima, 2023

Informe de Similitud

Yo, ...Paloma Friedda Salas Fernández....., docente de la Escuela de Posgrado de la Pontificia Universidad Católica del Perú, asesor(a) de la tesis/el trabajo de investigación titulado **...Diseño, síntesis y caracterización de complejos de cobre con ligandos derivados del benzotiazol, posiblemente afines a placas amiloides ...**, del/de la autor(a) / de los(as) autores(as) ...*Diego Andrés Córdova Mariño*....dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 21%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software *Turnitin* el 01/02/2023.
- He revisado con detalle dicho reporte y la Tesis o Trabajo de Suficiencia Profesional, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las pautas académicas.

Lugar y fecha:

...Lima, 01 de Febrero de 2023.....

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

Resumen

La mayoría de las pruebas que se realizan hoy en día para la detección temprana de la enfermedad del Alzheimer son test psicológicos que miden ciertas capacidades como la retención de información. Sin embargo, estas pruebas suelen tener un sesgo subjetivo y no ser precisas. Esto se debe a que las enfermedades que causan demencia son numerosas y estas comparten síntomas, como, por ejemplo, la pérdida de memoria. Es por ello que, en la actualidad, se han empezado a utilizar imágenes moleculares por tomografía de emisión de positrones (PET) para tener un diagnóstico mucho más certero de esta enfermedad. No obstante, los radioisótopos que se están utilizando actualmente, ^{11}C y ^{18}F , presentan complicaciones como, por ejemplo, su corto tiempo de vida. Una posible alternativa a estos agentes sería utilizar complejos del radioisótopo ^{64}Cu , adecuado para tomografía PET, que posee un tiempo de vida mucho más largo.

En el presente trabajo se desarrolló la síntesis y caracterización de diez nuevos complejos de coordinación de cobre con ligandos tipo base de Schiff derivados del benzotiazol. Estos complejos podrían ser considerados como potenciales agentes de radioimagen para el diagnóstico del Alzheimer por PET, debido a la posible afinidad de los ligandos por las placas amiloides β , debido a la presencia del grupo benzotiazol.

Los ligandos y sus respectivos complejos fueron caracterizados por medio de espectroscopía de infrarroja (FTIR), resonancia magnética nuclear (RMN), espectrometría de masas de alta resolución (HR-MS) y difracción de rayos X (XRD). Se llegó a la conclusión que los complejos presentan un centro metálico de Cu(II) tetracoordinado, con geometría cuadrada plana ligeramente distorsionada dada por los átomos dadores (N,N,O,O) de un ligando tipo base de Schiff simétrico y derivatizado con restos de benzotiazol.



A mis abuelos Tata, Teto, Beli y Chochobelo

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a Dios por ser el motor de mi vida, darme siempre esa fortaleza espiritual, por ser ese gran amigo que me acompaña en todo momento. También agradecerle a María por siempre protegerme con su gran manto celestial.

En segundo lugar, quiero agradecer a mis padres, Fernando y Patricia, porque ellos siempre han sido, son y serán mis más grandes pilares en mi vida. Gracias por apoyarme en todo momento, por su gran cariño y genuino amor.

En tercer lugar, quiero agradecer a quien primero fue mi profesora, luego se convirtió en mi asesora de maestría y a la que ahora puedo llamar, y con mucho cariño, una gran amiga, la Dra. Paloma Salas. Gracias, por confiar en mí, por sus consejos, por su gran apoyo para el congreso de la ACS, por hacerme siempre pisar tierra, por corregirme en el momento que se debía, por esas risas y salidas que tuvimos como grupo de laboratorio.

Quiero agradecer también al Dr. Maynard Kong, director del programa de Maestría en Química de la PUCP. Gracias por confiar en mí y por el apoyo financiero para presentar mi tesis en uno de los más grandes congresos a nivel internacional (ACS).

Agradezco también a mis compañeros de laboratorio a Silvia, David y Diego por sus consejos, risas y buenos momentos que compartimos en todo este proceso de mi estancia en la maestría.

Al Consejo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación Tecnológica (CONCYTEC) por el financiamiento otorgado al proyecto PROCIENCIA No.421-2019.

Al Dr. Eric Price, Profesor del Departamento de Química de la Universidad de Saskatchewan, y a Cory Zapaniuk, candidato a PhD. en Química de la misma universidad, por su ayuda en la medición de los espectros HR-MS. Asimismo, al Dr. Jianfeng Zhu del Centro de Ciencias Estructurales de la Universidad de Saskatchewan por el análisis de difracción de rayos X (XRD) de los compuestos.

Tabla de contenido

1. Introducción	1
2. Marco teórico	2
2.1. Aspectos generales del Alzheimer	2
2.2. Los péptidos y placas amiloides beta.....	3
2.3. Métodos actuales de diagnóstico.....	5
2.3.1. Diagnóstico por imágenes	7
2.3.1.1 Imágenes estructurales por resonancia magnética nuclear	7
2.3.1.2 Tomografía por emisión de positrones	7
2.4. Moléculas afines a las placas amiloides beta.....	10
2.5. Hacia el diagnóstico por imagen de la enfermedad de Alzheimer con radiofármacos de cobre.....	11
2.6. Diseño de complejos de Cu(II) como potenciales agentes de radiodiagnóstico PET del Alzheimer.....	14
3. Objetivos	18
3.1. Objetivo general	18
3.2. Objetivos específicos.....	18
4. Parte experimental	19
4.1. Reactivos, equipos y materiales	19
4.1.1. Reactivos y materiales.....	19
4.1.2. Equipos	20
4.2. Metodología	20
4.2.1. Síntesis de los intermediarios 1 (1b, 1c, 1d, 1f, 1g)	20
4.2.2. Síntesis de los intermediarios 2 (2b, 2c, 2d, 2f, 2g)	22
4.2.3. Síntesis de los ligandos (Lb-I, Lb-II, Lc-I, Lc-II, Ld-I, Ld-II, Lf-I, Lf-II, Lg-I, Lg-II)	23
4.2.4. Síntesis de los complejos de cobre (CuLb-I, CuLb-II, CuLc-I, CuLc-II, CuLd-I, CuLd-II, CuLf-I, CuLf-II, CuLg-I, CuLg-II).....	27
4.2.5. Ensayos de recristalización por difusión	29
5. Resultados y discusión	30
5.1. Síntesis de los intermediarios 1	30
5.2. Síntesis de los intermediarios 2	32
5.3. Síntesis de los ligandos	35
5.4. Síntesis de los complejos de cobre.....	37
5.5. Caracterización por espectroscopía infrarroja (FTIR).....	39
5.6. Caracterización por espectroscopía resonancia magnética nuclear (RMN) ..	46
5.6.1. ¹ H-RMN.....	46

5.6.2.	^{13}C -RMN.....	59
5.7.	Caracterización por espectrometría de masas de alta resolución	62
5.8.	Caracterización por difracción de rayos-X (XRD).....	68
6.	Conclusiones	80
7.	Recomendaciones	81
8.	Bibliografía	82
9.	Anexos	86



Índice de figuras

Figura 1. Representación esquemática del proceso de degradación amiloidogénico y no amiloidogénico de la proteína precursora de amiloide ¹⁶	4
Figura 2. Representación esquemática del funcionamiento de la Tomografía por emisión de Positrones (PET) ²⁵	8
Figura 3. Estructura de la fluorodesoxiglucosa (FDG).	9
Figura 4. Estructura del (a) Congo rojo y (b) tioflavina T.	10
Figura 5. Estructuras de Flutafuranol (AZD4694), PiB, Flutemetamol y Florbetapir. ...	11
Figura 6. Estructuras de los complejos de cobre bis(tiosemicarbazonas).	12
Figura 7. Serie de quelantes bifuncionales (L ₁ -L ₅) para el ⁶⁴ Cu(II).	14
Figura 8. Ruta de formación de los complejos de cobre preparados en este trabajo. .	16
Figura 9. Posible mecanismo de la reacción de formación del intermediario 1.	30
Figura 10. Ruta de síntesis del intermediario 1.	31
Figura 11. Ruta de síntesis del intermediario 2.	33
Figura 12. Posible mecanismo de la reacción de Duff.	34
Figura 13. Ruta de síntesis de los ligandos.	36
Figura 14. Ruta de síntesis de los complejos.	38
Figura 15. Espectro FTIR de los intermediarios 1b (a), 2b (b), ligando Lb-I (c) y complejo CuLb-I (d).	41
Figura 16. Espectro ¹ H-RMN del intermediario 1b en CDCl ₃ (500 MHz).	47
Figura 17. Espectro ¹ H-RMN del intermediario 2b en CDCl ₃ (500 MHz).	48
Figura 18. Espectro ¹ H-RMN del ligando Lb-I en CDCl ₃ (500 MHz).	49
Figura 19. Espectro ¹ H-RMN del ligando Lb-II en CDCl ₃ (500 MHz).	50
Figura 20. Espectro COSY del ligando Ld-I en CDCl ₃ (500 MHz).	54
Figura 21. Espectro ¹ H-RMN del intermediario 1f en DMSO-d ₆ (500 MHz).	55
Figura 22. Espectro ¹ H-RMN del intermediario 2f en DMSO-d ₆ (500 MHz).	56
Figura 23. Espectro ¹ H-RMN del ligando Lf-I en DMSO-d ₆ (500 MHz).	57
Figura 24. Espectro ¹ H-RMN del ligando Lf-II en DMSO-d ₆ (500 MHz).	58
Figura 25. Espectro ¹³ C-RMN del ligando Lb-I en CDCl ₃ (125 MHz).	60
Figura 26. Espectro ¹³ C-RMN del ligando Lb-II en CDCl ₃ (125 MHz).	61
Figura 27. Espectros HR-MS mediante ionización por FD en modo positivo del ligando Lb-I.	63
Figura 28. Espectro HR-MS mediante ionización por FD en modo positivo del ligando Lc-I.	64
Figura 29. Espectro HR-MS mediante ionización por FD en modo positivo del complejo CuLb-I.	65

Figura 30. Espectro HR-MS mediante ionización por FD en modo positivo del complejo CuLc-I.....	66
Figura 31. Representación ORTEP del complejo CuLb-II.	69
Figura 32. Representación del complejo CuLb-II donde se aprecia la no-planaridad entre los anillos benzotiazol.	71
Figura 33. Representación ORTEP del complejo CuLc-I.	72
Figura 34. Representación del complejo CuLc-I donde se aprecia la no-planaridad entre los anillos benzotiazol.	73
Figura 35. Representación ORTEP del complejo CuLd-I.	74
Figura 36. Representación del complejo CuLd-I donde se aprecia la sobreposición entre los anillos benzotiazol.	76
Figura 37. Representación ORTEP del complejo CuLf-II.	77
Figura 38. Representación del complejo CuLf-II donde se aprecia el ordenamiento entre los anillos benzotiazol.	79



Índice de tablas

Tabla 1. Condiciones para la síntesis de intermediario 2.	34
Tabla 2. Asignaciones de las bandas de absorción FT-IR de los enlaces C=O y C=N en los intermediarios, ligandos y complejos.	42
Tabla 3. Desplazamiento de las señales ¹ H-RMN de 1b, 2b, Lb-I y Lb-II	50
Tabla 4. Desplazamiento de las señales ¹ H-RMN de 1c, 2c, Lc-I y Lc-II.	51
Tabla 5. Desplazamiento de las señales ¹ H-RMN de 1d, 2d, Ld-I y Ld-II.....	52
Tabla 6. Desplazamiento de las señales ¹ H-RMN de 1f, 2f, Lf-I y Lf-II.	58
Tabla 7. Desplazamiento de las señales ¹ H-RMN de 1g, 2g, Lg-I y Lg-II.....	59
Tabla 8. Relación de masas de los complejos.	67
Tabla 9. Datos cristalográficos de los distintos complejos de Cu.	68
Tabla 10. Principales longitudes y ángulos de enlace de CuLb-II.	70
Tabla 11. Principales longitudes y ángulos de enlace de CuLc-I.....	72
Tabla 12. Principales longitudes y ángulos de enlace de CuLd-I.	74
Tabla 13. Principales longitudes y ángulos de enlace de CuLf-II.	77



Anexos

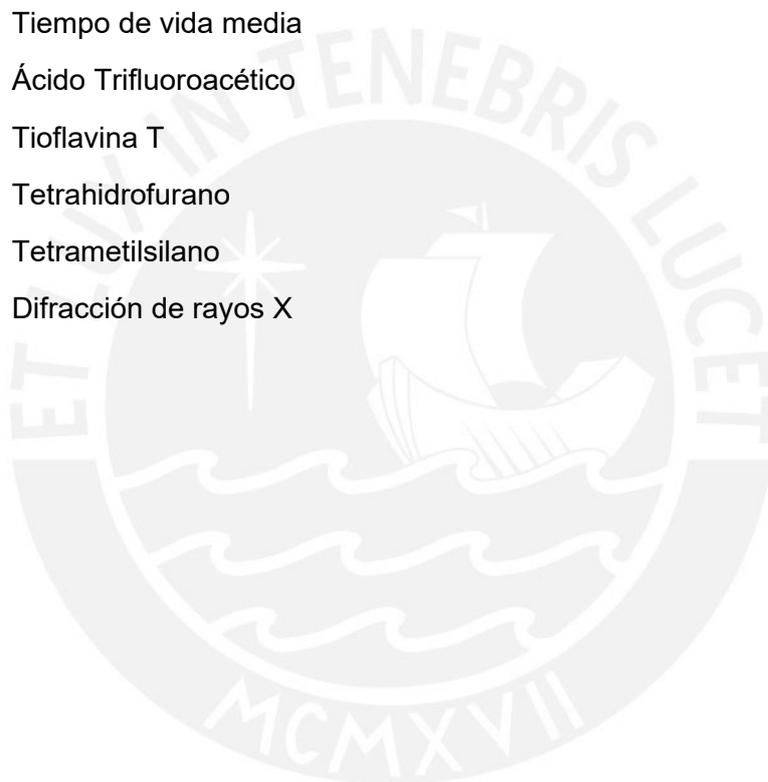
Anexo 1. Espectros FTIR de los intermediarios 1b, 2b, ligandos Lb-I y Lb-II y complejos CuLb-I y CuLb-II.	86
Anexo 2. Espectros FTIR de los intermediarios 1c, 2c, ligandos Lc-I y Lc-II y complejos CuLc-I y CuLc-II.	89
Anexo 3. Espectros FTIR de los intermediarios 1d, 2d, ligandos Ld-I y Ld-II y complejos CuLd-I y CuLd-II.	92
Anexo 4. Espectros FTIR de los intermediarios 1f, 2f, ligandos Lf-I y Lf-II y complejos CuLf-I y CuLf-II.	95
Anexo 5. Espectros FTIR de los intermediarios 1g, 2g, ligandos Lg-I y Lg-II y complejos CuLg-I y CuLg-II.	98
Anexo 6. Espectro ^1H -RMN del intermediario 1c en CDCl_3 (500 MHz).	101
Anexo 7. Espectro ^1H -RMN del intermediario 2c en CDCl_3 (500 MHz).	101
Anexo 8. Espectro ^1H -RMN del ligando Lc-I en DMSO-d_6 (500 MHz).	102
Anexo 9. Espectro ^1H -RMN del ligando Lc-II en DMSO-d_6 (500 MHz).	102
Anexo 10. Espectro ^1H -RMN del intermediario 1d en CDCl_3 (500 MHz).	103
Anexo 11. Espectro ^1H -RMN del intermediario 2d en CDCl_3 (500 MHz).	103
Anexo 12. Espectro ^1H -RMN del ligando Ld-I en CDCl_3 (500 MHz).	104
Anexo 13. Espectro ^1H -RMN del ligando Ld-II en CDCl_3 (500 MHz).	104
Anexo 14. Espectro ^1H -RMN del intermediario 1g en CDCl_3 (500 MHz).	105
Anexo 15. Espectro ^1H -RMN del intermediario 2g en DMSO-d_6 (500 MHz).	105
Anexo 16. Espectro ^1H -RMN del ligando Lg-I en DMSO-d_6 (500 MHz).	106
Anexo 17. Espectro ^1H -RMN del ligando Lg-II en DMSO-d_6 (500 MHz).	106
Anexo 18. Espectro ^{13}C -RMN del ligando Lc-II en DMSO-d_6 (125 MHz).	107
Anexo 19. Espectro ^{13}C -RMN del ligando Ld-I en CDCl_3 (125 MHz).	107
Anexo 20. Espectro ^{13}C -RMN del ligando Ld-II en CDCl_3 (125 MHz).	108
Anexo 21. Espectro ^{13}C -RMN del ligando Lf-II en DMSO-d_6 (125 MHz).	108
Anexo 22. Espectro ^{13}C -RMN del ligando Lg-II en DMSO-d_6 (125 MHz).	109
Anexo 23. Espectros HR-MS mediante ionización por FD en modo positivo del ligando Lb-II.	109
Anexo 24. Espectros HR-MS mediante ionización por FD en modo positivo del ligando Lg-II.	111
Anexo 25. Espectros HR-MS mediante ionización por FD en modo positivo del complejo CuLb-II.	112
Anexo 26. Espectros HR-MS mediante ionización por FD en modo positivo del complejo CuLc-II.	113

Anexo 27. Espectros HR-MS mediante ionización por FD en modo positivo del complejo CuLd-I.....	115
Anexo 28. Espectros HR-MS mediante ionización por FD en modo positivo del complejo CuLd-II.....	116
Anexo 29. Espectros HR-MS mediante ionización por FD en modo positivo del complejo CuLf-II.....	117
Anexo 30. Espectros HR-MS mediante ionización por FD en modo positivo del complejo CuLg-I.....	118
Anexo 31. Espectros HR-MS mediante ionización por FD en modo positivo del complejo CuLg-II.....	120
Anexo 32. Refinamiento de estructura y datos de cristal para CuLb-II.	122
Anexo 33. Coordenadas atómicas (x 104) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes (Å ² x 103) para CuLb-II.....	123
Anexo 34. Longitud de enlaces [Å] y ángulos [°] para CuLb-II.....	124
Anexo 35. Refinamiento de estructura y datos de cristal para CuLc-I.	129
Anexo 36. Coordenadas atómicas (x 104) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes (Å ² x 103) para CuLc-I.....	130
Anexo 37. Longitud de enlaces [Å] y ángulos [°] para CuLc-I.....	131
Anexo 38. Refinamiento de estructura y datos de cristal para CuLd-I.	136
Anexo 39. Coordenadas atómicas (x 104) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes (Å ² x 103) para CuLd-I.....	137
Anexo 40. Longitud de enlaces [Å] y ángulos [°] para CuLd-I.....	139
Anexo 41. Refinamiento de estructura y datos de cristal para CuLf-II.	145
Anexo 42. Coordenadas atómicas (x 104) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes (Å ² x 103) para CuLf-II.....	146
Anexo 43. Longitud de enlaces [Å] y ángulos [°] para CuLf-II.....	147

Abreviaturas

β^+	Positrón
μL	Microlitro
$^1\text{H-RMN}$	Resonancia Magnética Nuclear de protón
$^{13}\text{C-RMN}$	Resonancia Magnética Nuclear de carbono
$^{11}\text{C-PiB}$	Compuesto-B de Pittsburgh
Å	Ángstrom
A β	Amiloide Beta
astm	Ligando bis(tiosemicarbazona)
AZD4694	[18-F]-Flutafuranol
BBB	Barrera hematoencefálica
btsc	bis(tiosemicarbazonas)
COSY	Espectroscopía de correlación
CDCl_3	Cloroformo deuterado
DCL	Deterioro cognitivo leve
cm^{-1}	Número de onda
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
DMSO-d_6	Dimetil sulfóxido deuterado
EA	Enfermedad del Alzheimer
EE. UU.	Estados Unidos de América
FDG	Fluoro-desoxi-D-glucosa
FDI	Ionizador por desorción de campo
FT-IR	Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier
gtsm	piruvaldehído bis(N ⁴ -metiltiosemicarbazona)
HMTA	hexametilentetramina
HR-MS	Espectrometría de masas de alta resolución
keV	Kiloelectrón-voltio
m/z	Relación masa carga
MHz	Megahercio
MINSA	Ministerio de Salud

MeOH	Metanol
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
p.a.	para análisis
PET	Tomografía de emisión de positrones
pH	Potencial de hidrógeno
PPA	Proteína precursora del amiloide
ppm	Partes por millón
ptsm	glioxal-bis (N ⁴ -metiltiosemicarbazonato)
RMN	Resonancia magnética nuclear
t _{1/2}	Tiempo de vida media
TFA	Ácido Trifluoroacético
ThT	Tioflavina T
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
XRD	Difracción de rayos X



1. Introducción

La enfermedad del Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por la pérdida progresiva de la memoria y de las habilidades cognitivas^{1,2,3}. En los EE.UU., el 13% de la población mayor a 65 años padece de esta enfermedad y este porcentaje se incrementa a un 40% para personas mayores de 85 años⁴. Además, se estima que alrededor del mundo existen 44 millones de personas con Alzheimer o alguna demencia relacionada y, para el 2050, esta cifra se elevaría hasta alcanzar los 135 millones de personas². Hasta el momento, una de las formas más utilizadas para diagnosticar esta patología es por medio de pruebas psicológicas las cuales no son precisas porque pueden no distinguirla de otras enfermedades neurodegenerativas de sintomatología similar.

Una característica patológica de esta enfermedad es que los pacientes desarrollan placas seniles extracelulares en el cerebro, llamadas placas amiloide beta ($A\beta$). Una propuesta reciente para diagnosticar esta enfermedad es el uso de imágenes obtenidas por Tomografía por Emisión de Positrones (PET). Esta es una alternativa viable y precisa para detectar dicho mal. Para ello, se utilizan radioisótopos como ^{11}C y ^{18}F , los cuales poseen un tiempo de vida bastante corto. Una alternativa ante esta dificultad es emplear isótopos metálicos como el ^{64}Cu que posee un tiempo de vida más largo y forma moléculas bastante estables.

Hasta la fecha se han desarrollado un número limitado de complejos de ^{64}Cu para este fin, y se requiere una mayor investigación para sintetizar un complejo de cobre que sea afín a estas placas y que eventualmente pueda servir como un agente de diagnóstico de uso clínico en pacientes⁵. Debido a ello, en este proyecto se pretende sintetizar complejos de cobre de alta pureza y con óptimos rendimientos que posean grupos benzotiazol afines a las placas $A\beta$ y posean una favorable estabilidad cinética y termodinámica para que en un futuro puedan ser evaluados como posibles marcadores de la enfermedad del Alzheimer.

2. Marco teórico

2.1. Aspectos generales del Alzheimer

La enfermedad del Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por la pérdida progresiva de la memoria, deterioro del lenguaje y funcional, y cambios de comportamiento debido a un deterioro cognitivo severo^{1,2,3}. En los EE.UU., el 13% de la población mayor a 65 años padece de esta enfermedad y este porcentaje se incrementa a un 40% en personas mayores de 85 años⁴. En el Perú, según el Ministerio de Salud (MINSA) esta enfermedad afecta a 200 mil personas mayores a 60 años, por lo que entre el 5 y 8% de la población mayor a 65 años la padece^{6,7}.

Actualmente, no existe una prueba diagnóstica definitiva de esta enfermedad debido a que muchos de sus signos y síntomas son muy similares a otras formas de deterioro cognitivo y demencia, por lo que es necesario desarrollar una forma de diagnóstico certero. Además, existen otros factores que contribuyen a la dificultad de determinar la prevalencia de la EA, como la ausencia de un sistema formal de notificación de casos diagnosticados y la confusión de la prevalencia de la enfermedad debido a casos no reconocidos. Por lo tanto, las tasas de prevalencia existentes varían ampliamente⁸.

Asimismo, el costo total de atención de la EA es fluctuante. En los EE. UU., por ejemplo, el costo anual del cuidado de un paciente con la EA oscila entre los \$ 27700 y \$ 47000 anuales, aunque se han calculado estimaciones hasta un 50 por ciento más bajas y un 50 por ciento más altas⁹. Con el tiempo, estos costos aumentarán proporcionalmente al aumento en el tamaño total de la población con la EA y la distribución proporcional de casos leves y moderados/graves⁸.

La EA es una condición progresiva neurodegenerativa que desencadena una falla sináptica y finalmente termina con la muerte neuronal. Estos síntomas se inician con la pérdida momentánea de memoria y mientras pasa el tiempo se agrava a tal punto que se vuelve permanente. Uno de los principales biomarcadores característicos de esta enfermedad son las deposiciones de placas seniles extracelulares presentes en el cerebro que son agregados de péptidos llamados amiloides beta (A β). Además, se observa también la presencia de ovillos neurofibrilares intracelulares y de niveles alterados de neurotransmisores. Las placas amiloides no muestran una correlación con la pérdida cognitiva, sin embargo, se sospecha que los pequeños oligómeros solubles son las especies tóxicas y las responsables de la muerte neuronal;¹⁰ no obstante, los oligómeros y las plaquetas están en equilibrio. Asimismo, el rol exacto de las placas amiloides en el desencadenamiento de la demencia sigue siendo controversial; lo que

es seguro es que los estudios histopatológicos muestran una extensa deposición de A β cortical en el análisis *post-mortem* de los cerebros de pacientes con la enfermedad de Alzheimer¹¹.

2.2. Los péptidos y placas amiloides beta

El péptido amiloide beta (A β) es un derivado de la proteína precursora del amiloide (PPA) codificada por un gen en el cromosoma 21^{4,10,12}. La PPA se asemeja a un receptor de superficie celular que tiene un dominio extracelular y una cola citoplasmática corta. El dominio transmembranal que se extiende a la región intracelular contiene el extremo C-terminal, mientras que el extremo N-terminal se localiza en el dominio extracelular^{4,10}. Diversos estudios indican que la PPA es beneficiosa debido a que cumple diversas funciones, como, por ejemplo, una función trófica en el sistema nervioso central. De este modo podría contribuir significativamente al sistema nervioso mediante el crecimiento de neuritas¹³ y también a la protección a largo plazo mediante la modulación de liberación de calcio¹⁴.

Existen dos mecanismos por el cual se elimina la PPA: el no-amiloidogénico y el amiloidogénico (Figura 1). El primero se produce por la α -secretasa, una secretasa anclada a la membrana que corta la proteína y libera el fragmento N-terminal soluble, sAPP α , al espacio extracelular. El fragmento transmembranal restante es cortado por la γ -secretasa y es así como se libera el péptido no-amiloidogénico P3 (A β 17–40 o A β 17–42) al espacio extracelular. El segundo mecanismo, la proteólisis amiloidogénica, es un proceso similar; sin embargo, en vez de anclarse la α -secretasa al PPA se ancla la β -secretasa y luego la γ -secretasa que libera el sAPP β y el fragmento A β . Este último es un péptido que posee entre 39 a 43 aminoácidos, según dónde se haya anclado la γ -secretasa. Por lo general se producen dos tipos de péptidos los cuales poseen 40 (A β ₄₀) y 42 (A β ₄₂) aminoácidos^{3,10}. Este último ha mostrado mejores propiedades de agregación *in vivo* y por ende se considera el más tóxico. Estos péptidos actúan como “monómeros” y forman estructuras como hélices α y hojas β . Es así como el resultado de esta acumulación de péptidos produce oligómeros, protofibrillas, fibrillas y por último deposiciones de placas A β extracelulares. La hipótesis amiloide sostiene que las placas de A β y/o sus precursores desencadenan una cascada de eventos que conducen a disfunción sináptica, microgliosis y pérdida neuronal¹⁵.

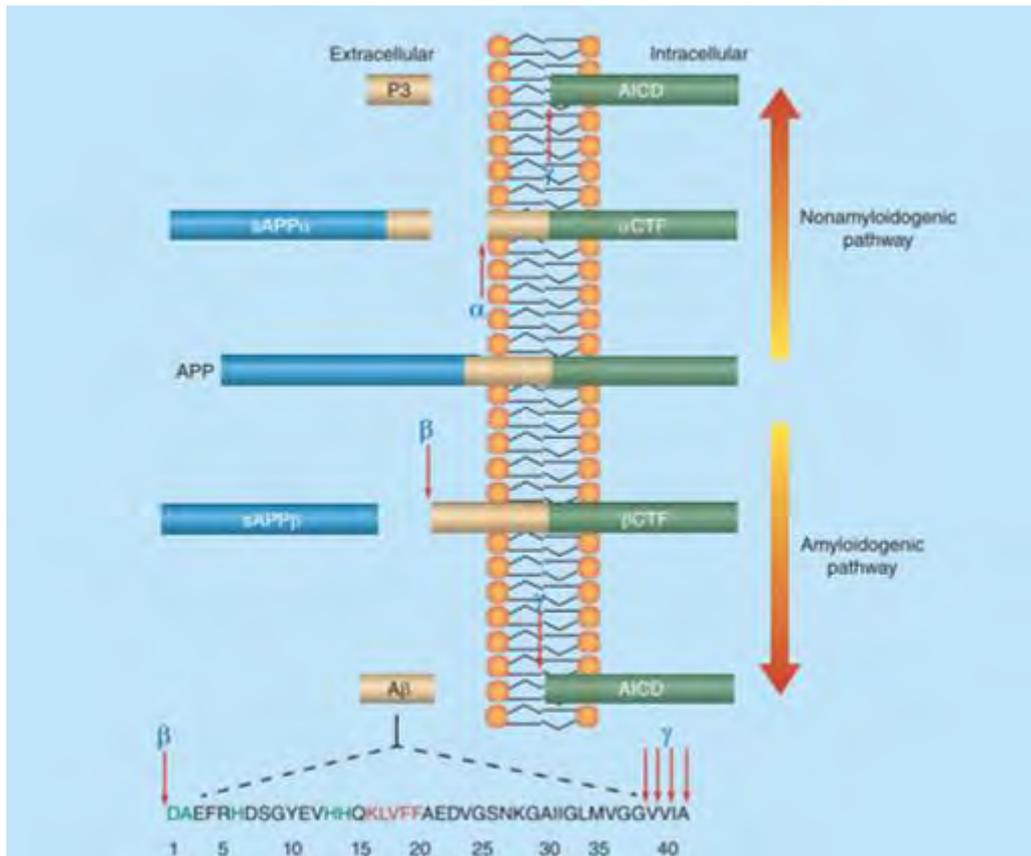


Figura 1. Representación esquemática del proceso de degradación amiloidogénico y no amiloidogénico de la proteína precursora de amiloide ¹⁶.

Se sabe que la toxicidad del péptido Aβ₁₋₄₂ está relacionada a su excesiva acumulación en el sistema nervioso central (SNC), pues el péptido cumple un rol fisiológico. Por ejemplo, se ha observado que, en dosis fisiológicas, Aβ puede disminuir la acción excitadora en los canales de potasio y también puede disminuir la apoptosis neuronal¹⁷. Por otro lado, un estudio de Soucek¹⁸ y colaboradores reveló que la actividad fisiológica de Aβ proporciona neuroprotección durante el proceso de envejecimiento porque el Aβ puede estimular el factor 1α inducible por hipoxia. Asimismo, se ha visto que la muerte de las células neuronales en condiciones normales puede producirse debido a la supresión de la generación de Aβ mediante el bloqueo de la β-secretasa, lo que puede evitarse proporcionando Aβ en dosis picomolares¹⁹.

Hasta el día de hoy, la relación entre los monómeros Aβ, y los productos de su agregación, los oligómeros, protofibrillas, fibrillas y placas Aβ no es clara debido a que diversos aspectos de sus dinámicas de formación aún no están totalmente definidos. Sin embargo, se sabe que estos agregados están correlacionados a la enfermedad de Alzheimer.

Las placas A β se pueden clasificar en dos tipos según su morfología: las placas neuríticas y las placas difusas o pre-amiloides. Las primeras se pueden observar después de ser teñidas y esto se debe a que son bastante densas y compactas, y se asemejan a una forma esférica, donde su diámetro está entre los 10 nm hasta los 120 nm. Asimismo, estas se pueden subclasificar dependiendo de su forma como placas fibrilares o placas de núcleo denso. Las placas fibrilares muestran acumulaciones de A β en toda la estructura de la placa, mientras que las placas con núcleo denso poseen un núcleo distinto de A β rodeado por un borde esférico exterior de A β . Estos depósitos de A β se conocen como placas neuríticas ya que están asociados a procesos de neuritis distrófica que ocurren tanto dentro como alrededor de los depósitos¹⁰.

Las placas difusas o pre-amiloides muestran un patrón finamente granular de forma amorfa que carece de un centro fibrilar compactado, a diferencia de las placas neuríticas. Estas placas no fibrilares son los únicos depósitos de A β que se encuentran en regiones del cerebro que no están claramente asociadas con los síntomas típicos de la EA. También se forman dentro de las mismas regiones del cerebro que las placas neuríticas; sin embargo, muy pocas o ninguna neurita distrófica detectable se asocia con placas difusas¹⁰.

2.3. Métodos actuales de diagnóstico

El primer síntoma en los pacientes que sufren de esta enfermedad son las dificultades para recordar a detalle ciertos lugares o momentos en su vida. Cuando estas deficiencias cognitivas se vuelven frecuentes, a tal punto que interfieren con las funciones ocupacionales y sociales normales del paciente; es ahí donde recién se puede establecer el criterio clínico de la EA que actualmente se conoce²⁰.

Clínicamente hay tres fases amplias que posee esta enfermedad: la fase preclínica, fase de deterioro cognitivo leve (DCL) y fase de demencia. A su vez, la fase de la demencia de Alzheimer se divide en etapas de leve, moderada y grave, que reflejan el grado en que los síntomas interfieren con la capacidad de llevar a cabo las actividades cotidianas²¹. Para algunos investigadores la etapa de deterioro cognitivo leve se denomina como estado de pre-demencia, al que no se le puede categorizar como demencia porque sus deficiencias cognitivas son limitadas²⁰.

Para preservar la calidad de vida del paciente, es importante reconocer esta enfermedad antes que desarrolle todos los síntomas, es por ello que el diagnóstico en el periodo de DCL es fundamental. Desarrollar criterios clínicos sólidos y aplicables para lograrlo no

ha sido una tarea trivial, y persisten las dificultades. Por una parte, diversos investigadores han establecido la importancia de registrar una historia clínica del decaimiento de la memoria (con un rendimiento normal en una prueba cognitiva simple) y sin deterioro o con un mínimo deterioro en la vida cotidiana. No obstante, otros grupos aplican un estricto criterio neuropsicológico para definir el deterioro junto con otras habilidades cognitivas. Sin embargo, persiste la duda sobre qué prueba de memoria debe usarse para definir el deterioro (que afectará la sensibilidad y la especificidad) y qué tan estrictamente debemos excluir a los pacientes con otros déficits cognitivos. Además, la resolución de este problema es más compleja que la simple creación de una prueba psicológica porque cabe la posibilidad de confundir la EA con otros síndromes de demencia alternativos como es la demencia por cuerpos de Lewy o demencia frontotemporal^{20,22}.

Para superar estas limitaciones es necesario desarrollar un diagnóstico más acertado y conclusivo para la enfermedad de Alzheimer. Este debe ser lo suficientemente sensible a los pequeños cambios cognitivos y biológicos que sean característicos de la EA para así diferenciarse de otras enfermedades que causen demencia y pérdida de la memoria. Además, esta nueva forma de diagnóstico debería ser robusta, fiable, rápidamente aplicable, simple y económica. Es por ello que muchos investigadores se han enfocado en la investigación neuropsicológica y de neuroimagen en la detección temprana de la EA. Consecuentemente, se ha hecho un énfasis en la presencia de los biomarcadores (moléculas características de la enfermedad que genera el propio organismo) en el cerebro para detectarlos adecuadamente haciendo un enfoque especial en la proteína tau y las placas A β ²⁰.

Las estrategias diseñadas para modificar su inicio o progresión también tendrían un impacto significativo. Sloane²⁰ y sus colegas modelaron el impacto de retrasar la aparición de la enfermedad en cinco años o ralentizar su progresión en las tasas proyectadas del trastorno durante las próximas décadas. La estrategia para retrasar la aparición de la enfermedad tendría un impacto significativo en el número total de casos de la EA proyectados, reduciéndolos en un 50 % o más para 2050. Alternativamente, retrasar la progresión de la enfermedad puede no reducir el número absoluto de casos, pero habría el efecto de reducir la gravedad de la enfermedad de modo que más casos permanecerían en la etapa leve en lugar de progresar a una enfermedad moderada o grave²³. Finalmente, la combinación de estas estrategias tendría el doble beneficio de reducir el número absoluto de casos y minimizar la gravedad de la discapacidad clínica en quienes desarrollan el trastorno. Estas estrategias son bastante razonables y están siendo seguidas por muchos investigadores en el campo²⁰.

2.3.1. Diagnóstico por imágenes

Las imágenes han desempeñado una variedad de funciones en el estudio de la enfermedad de Alzheimer durante las últimas cuatro décadas. Inicialmente, la tomografía computarizada y luego la resonancia magnética nuclear (RMN) se utilizaron con fines diagnósticos para descartar otras causas de demencia. Más recientemente, una variedad de modalidades de imágenes como estudios tomografía por emisión de positrones (PET) del metabolismo cerebral con fluoro-desoxi-D-glucosa (FDG) y trazadores de amiloide como el Compuesto-B de Pittsburgh (PiB) han mostrado características en el cerebro de pacientes con EA, incluso presintomáticos, que pueden ayudar a regular el proceso fisiopatológico de la EA²⁴.

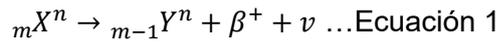
2.3.1.1 Imágenes estructurales por resonancia magnética nuclear

Numerosos estudios de imágenes estructurales por resonancia magnética nuclear han demostrado que, en personas que sufren de la enfermedad de Alzheimer, el lóbulo temporal medio del cerebro se atrofia, incluyendo el hipocampo y la corteza entorrinal. Al aplicar esta técnica de detección en pacientes con DCL se observó que la atrofia de las estructuras del lóbulo temporal medial podría predecir la progresión a la EA. Esto ocurre porque las fibrillas que se alojan en el lóbulo temporal medio van atrofiando el cerebro y, por ende, disminuyendo su volumen. Es así como esta sería una prueba sensible para detectar esta enfermedad. Sin embargo, es difícil llevar a cabo una evaluación volumétrica de estas estructuras en la práctica clínica de rutina debido a la necesidad de datos de resonancia magnética tridimensional digital, a la naturaleza lenta del análisis de la región de interés y a la falta de técnicas automatizadas de medición de volumen²⁰. Además, el ojo humano no puede percibir el grado mínimo de atrofia y sin mediciones cuantitativas, la evaluación de la imagen es subjetiva²⁵.

2.3.1.2 Tomografía por emisión de positrones

Durante la última década ha habido un progreso significativo en el desarrollo de agentes de imagen PET¹⁰ por lo que se ha desarrollado como una técnica de medicina nuclear para la obtención de imágenes funcionales *in vivo*²⁶. Todos los emisores de positrones tienen una propiedad en común, sus núcleos son ricos en protones y, en un intento de estabilizarse deshaciéndose del exceso de protones y ganando neutrones en su lugar, tienen dos opciones: la emisión de positrones o la captura de electrones²⁷.

El positrón (β^+) es un electrón de antimateria, que tiene la misma masa, pero una carga positiva. Su proceso de emisión puede ser representado por la siguiente ecuación²⁷:



Como se puede ver en la ecuación 1, en este proceso, ocurre una transmutación de elementos en el núcleo hijo (Y) que tiene el mismo número de masa, pero un número atómico reducido en uno. Esto va acompañado de la emisión de un neutrino (ν , partícula sin masa ni carga), que escapa sin interactuar con el material circundante. El positrón (β^+), que es altamente interactivo (debido a su pequeña masa y carga positiva), atraviesa una distancia corta y es frenado por los procesos de dispersión en las nubes de electrones de los materiales circundantes (es decir, el tejido del paciente).

A medida que el positrón viaja a través de un material, hay una pérdida continua de su energía hasta que se combina con un electrón para aniquilarse por completo y emitir un par de fotones de 511 keV (rayos gamma, γ), o formar una partícula de vida muy corta llamada positronio. El positronio es inestable y, en una fracción de segundo, también se desintegra en un par de fotones de 511 keV. En ambos casos, el par emitido de fotones de 511 keV, llamados fotones de aniquilación, se emiten en direcciones opuestas, a aproximadamente 180° uno del otro²⁷. Los fotones de aniquilación se registran externamente mediante radiodetectores que consisten en cristales de centelleo y tubos fotomultiplicadores y se ensamblan en un anillo. Solo los fotones que se registran en coincidencia se utilizan para la reconstrucción de imágenes (Figura 2).²⁸

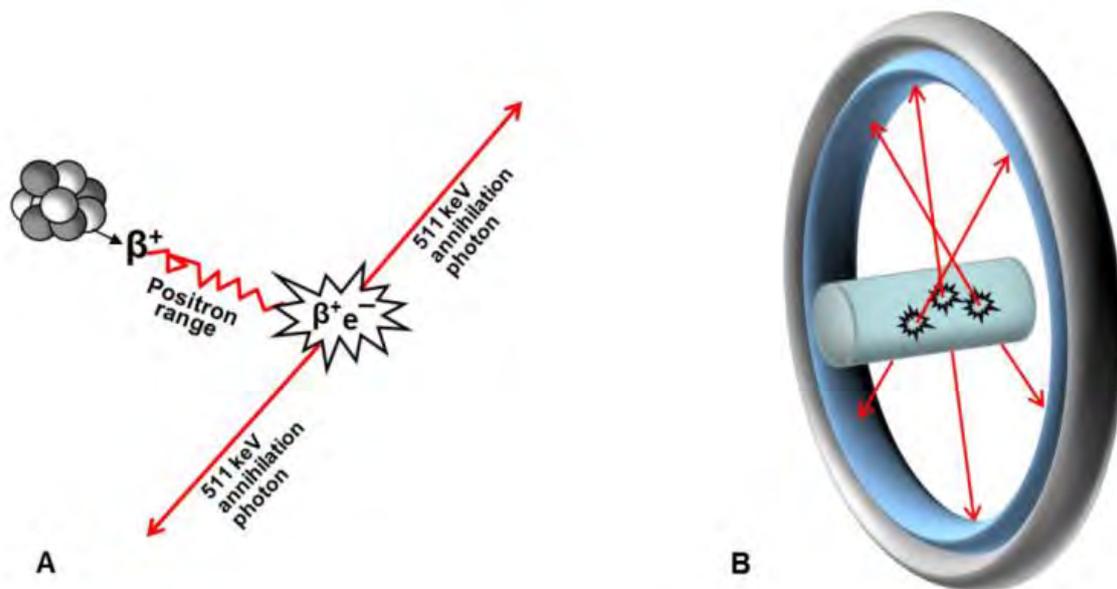


Figura 2. Representación esquemática del funcionamiento de la Tomografía por emisión de Positrones (PET). (A) Proceso de aniquilación de un positrón y un electrón. (B) Detección de los fotones desprendidos en el fenómeno de aniquilación²⁵.

El sistema PET detecta estos pares de rayos gamma emitidos a 511 keV después de la aniquilación entre un electrón y un positrón emitido por un radionúclido (trazador), que se introduce en el cuerpo en una molécula biológicamente activa. Así, dependiendo de

las características del trazador inyectado, es posible obtener información de una gran variedad de parámetros fisiológicos como el flujo sanguíneo, la densidad de proteínas, la actividad enzimática y el metabolismo²⁶. La detección de los fotones emitidos permite generar una imagen con una resolución espacial de 3-5 mm con alta sensibilidad¹⁰.

Uno de los agentes utilizados para el diagnóstico PET de la EA es la fluorodesoxiglucosa (FDG) (Figura 3). Múltiples enfermedades que afectan al sistema nervioso central están asociadas con una absorción deficiente de glucosa por parte de las neuronas. Con la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) es posible medir las tasas metabólicas cerebrales de glucosa en estado de reposo como un indicador de la actividad neuronal, sin el requisito de actividad cognitiva. Así, FDG-PET mide la captación de este análogo de la glucosa radiomarcado con F-18 y lo correlaciona con el metabolismo cerebral y la actividad sináptica. La comparación de exploraciones FDG-PET de pacientes con EA con la de individuos sanos de la misma edad reveló patrones de anomalías metabólicas en la EA. En la EA, el hipometabolismo ocurre primero en las áreas tempoparietales del cerebro, incluidos el precúneo y la corteza cingulada posterior. Además, a medida que avanza la enfermedad, los déficits metabólicos se agravan gradualmente²⁹.

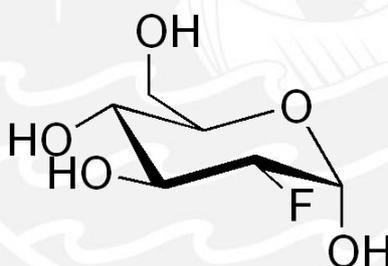


Figura 3. Estructura de la fluorodesoxiglucosa (FDG).

Sin embargo, un diagnóstico directo de la EA se puede conseguir solo a través de sus biomarcadores. Como ya se mencionó previamente, la acumulación de A β precede al deterioro cognitivo, lo cual permite que las placas A β funcionen como biomarcadores prometedores para predecir el riesgo de convertirse de deterioro cognitivo leve a la enfermedad de Alzheimer (fase 1)²⁹. Es por ello que actualmente se están trabajando en conseguir moléculas afines a estas placas A β que puedan ser rastreadas y así diagnosticar la EA. Asimismo, en la EA, los agregados de la proteína tau están presentes como fragmentos helicoidales emparejados y, por lo tanto, también podrían servir como biomarcadores de diagnóstico temprano. En la actualidad, la mayoría de los intentos de desarrollar trazadores de tau-PET se han centrado en obtener imágenes de estos fragmentos helicoidales emparejados²⁹.

2.4. Moléculas afines a las placas amiloides beta

A lo largo de los años diversos investigadores han observado que existen ciertas moléculas que son afines y que se pueden anclar a las placas A β , dos ejemplos son el congo rojo y la tioflavina T (Figura 4). Ambas moléculas son aromáticas, hidrofóbicas, relativamente planas, que interactúan y se unen a la estructura de lámina cruzada β que se encuentra en todas las formaciones amiloides. Es así como han servido de inspiración para el diseño de muchos radiomarcadores destinados a la detección de amiloide en pacientes con la enfermedad del Alzheimer. El inconveniente es que no pueden cruzar la barrera hematoencefálica, al menos en parte, debido a su carga iónica¹⁰. Es por ello que con estas investigaciones se ha podido designar ciertas “reglas” para diseñar una posible molécula que pueda interactuar con las placas y que atraviese la barrera hematoencefálica. Estas reglas indican que estas moléculas deben ser neutras, y deben poseer al menos dos anillos aromáticos que estén unidos por un conector. Además, como ya se indicó deben tener la presencia de un sistema conjugado hidrofóbico plano para obtener una alta afinidad de unión a las placas³⁰.

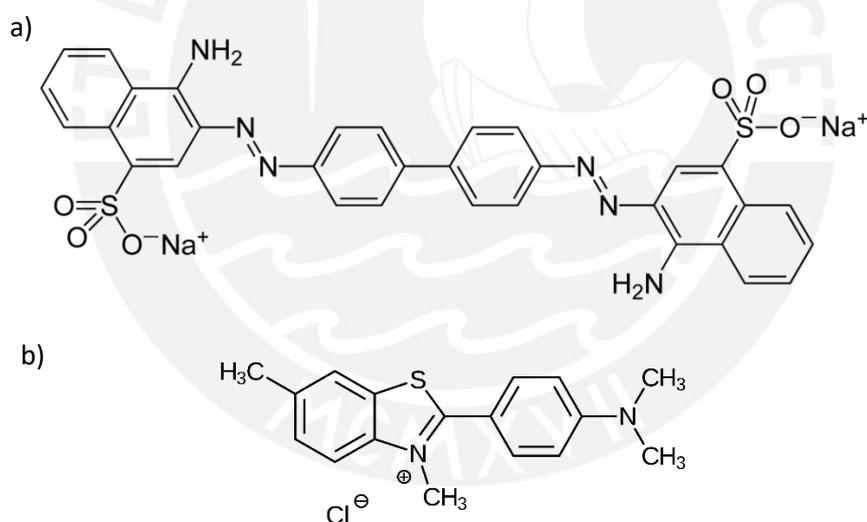


Figura 4. Estructura del (a) Congo rojo y (b) tioflavina T.

Un análogo de la tioflavina T (ThT), es el Compuesto-B de Pittsburgh, el 2-(4(metilamino)fenil)benzotiazol-6-ol (¹¹C-PiB) (Figura 5), que contiene el isótopo emisor de positrones ¹¹C, y que es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, y unirse a las placas A β *in vivo*. Este compuesto se ha utilizado en estudios clínicos pioneros que han demostrado el enorme potencial de las imágenes de PET para ayudar al diagnóstico de la EA¹⁰. Recientemente, la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos ha aprobado el uso clínico de tres agentes de imagen ¹⁸F-PET para el

diagnóstico del Alzheimer, el [18-F]-Florbetapir y [18-F]-Flutemetamol, y el [18-F]-Flutafuranol (AZD4694) en reemplazo del [11-C] PiB cuyo tiempo de vida media es demasiado corto para ser aplicado clínicamente (Figura 5)³¹.

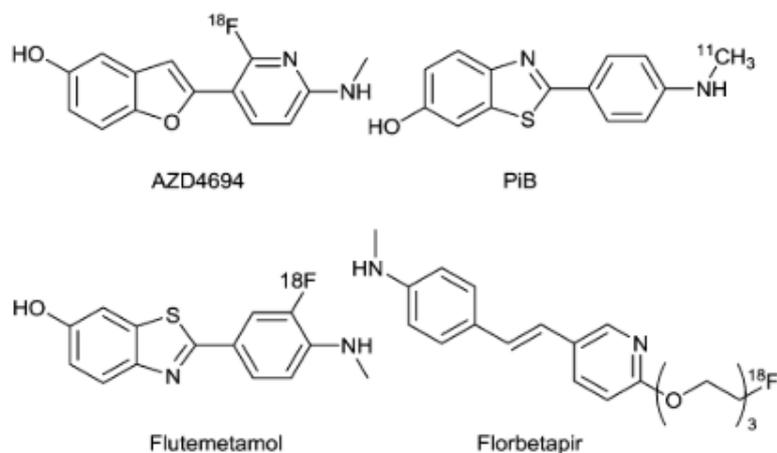


Figura 5. Estructuras de Flutafuranol (AZD4694), PiB, Flutemetamol y Florbetapir.

2.5. Hacia el diagnóstico por imagen de la enfermedad de Alzheimer con radiofármacos de cobre

Desde el éxito revolucionario del cisplatino como medicamento contra el cáncer, los medicamentos basados en complejos metálicos han logrado un desarrollo notable en las últimas décadas. Aunque la atención se ha centrado en las actividades anticancerígenas de los complejos metálicos, también se han explorado complejos metálicos dirigidos a placas A β . En comparación con los agentes orgánicos, los complejos metálicos dirigidos a las placas A β poseen varias ventajas únicas, lo que determina sus múltiples aplicaciones potenciales en la terapia, el diagnóstico o la teragnosis de la EA. Entre ellas está la naturaleza del propio ion metálico central para el reconocimiento de A β , la diversidad de arquitecturas moleculares y geometrías, así como las reacciones de intercambio de ligandos afines con especies de A β . Además, las propiedades de los ligandos también están estrechamente relacionadas con las actividades biológicas de los complejos¹⁶.

Un metal que podría usarse como radioisótopo es el Cu, ya que algunos de sus isótopos son emisores de positrones y ofrecen un potencial considerable para el diagnóstico por imágenes PET. Por ejemplo, el ⁶⁰Cu y el ⁶²Cu son los isótopos que poseen un tiempo de vida relativamente corto ($t_{1/2}$ = 20 min). El primero se puede producir en un pequeño ciclotrón médico mientras que el segundo en un generador común. Luego se tiene a los isótopos de ⁶¹Cu y ⁶⁴Cu con tiempos de vida media de 3,4 y 12,7 h respectivamente y

se pueden producir en ciclotrones hospitalarios de baja energía. La baja energía de la emisión de positrones del ^{64}Cu junto con la ausencia de emisiones gamma interferentes, hace que sea posible obtener imágenes de alta calidad comparables a las obtenidas con ^{18}F ³². En principio, la incorporación rápida y sencilla de un isótopo de cobre radiactivo en un ligando dirigido específicamente diseñado es una alternativa atractiva a la incorporación covalente, a veces desafiante, de ^{11}C o ^{18}F ¹⁰. Un sistema de este tipo debe diseñarse cuidadosamente ya que debe satisfacer los requisitos comunes de los fármacos para las enfermedades del sistema nervioso central. Para ello debe de considerarse factores como la cinética de complejación, la estabilidad termodinámica y la biodistribución que contempla la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BBB), la biocompatibilidad y la baja toxicidad^{10,16}.

Actualmente se conocen diversos ligandos de la familia de bis(tiosemicarbazonas) (btsc), derivados de 1,2-dionas, que se utilizan como vehículos de suministro para isótopos de cobre radiactivos, ya que forman complejos de cobre permeables a la membrana que son estables y neutros, como los que se muestran en la Figura 6. El complejo de cobre $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{at-sm})]$ (Figura 6) se encuentra actualmente en ensayos clínicos en humanos para obtener imágenes de hipoxia en cánceres de cabeza y cuello³³. $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{at-sm})]$ puede cruzar la barrera hematoencefálica y la absorción de radiomarcado de $^{64}\text{Cu}^{\text{II}}(\text{at-sm})$ en el cerebro se ha utilizado para sondear el estado redox celular en los cerebros de pacientes con miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a accidentes cerebrovasculares y para evaluar el estrés oxidativo estriatal en pacientes con la enfermedad de Parkinson³³.

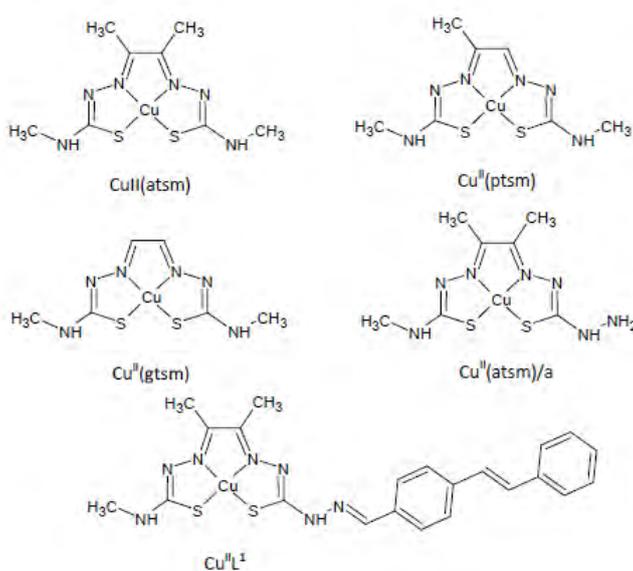


Figura 6. Estructuras de los complejos de cobre bis(tiosemicarbazonas).

El complejo ^{64}Cu -gtsm (Figura 6) es otro ejemplo de un posible fármaco que utiliza el ^{64}Cu para la diagnosis de la enfermedad del Alzheimer. Andreozzi y colaboradores reportan un estudio con ratones genéticamente modificados, a los que se les induce la EA y en los cuales el ^{64}Cu -gtsm muestra resultados prometedores no solo para la detección de la enfermedad por medio de PET sino también para el estudio del intercambio de iones de cobre(II) en el cerebro y de cómo este afectaría a la enfermedad³⁴.

Por otro lado, Wang y colaboradores están utilizando los grupos benzotiazoles para la elaboración de estos posibles fármacos. Ellos reportaron una nueva serie de ligandos bifuncionales con alta afinidad a las placas $\text{A}\beta$, que unidos al Cu(II) atraviesan la barrera hematoencefálica. Además, indican que introducir grupos éster de carboxilato de alquilo permitiría una alta afinidad al ion Cu(II) . Estos ligandos forman complejos radiomarcados con ^{64}Cu estables y exhiben una tinción significativa de placas amiloides en estudios de autorradiografía *ex vivo*³⁵.

Por otro lado, Bandara³⁶ y colaboradores han desarrollado una serie de quelantes bifuncionales (Figura 7), L_1 - L_5 , que se diseñaron para unirse fuertemente al ion $^{64}\text{Cu(II)}$. Los complejos resultantes interactúan con agregados de $\text{A}\beta$, tanto *in vitro* como *ex vivo* en secciones del cerebro de roedores con la EA transgénica. Es importante destacar que los estudios de biodistribución muestran que estos compuestos exhiben una captación cerebral prometedora y una eliminación rápida en ratones de tipo salvaje, y los estudios iniciales de imágenes microPET de ratones transgénicos con EA sugieren que estos compuestos podrían servir como base para el desarrollo de mejores agentes de diagnóstico para AD. Aquí nuevamente se utilizó el grupo benzotiazol para dirigir la molécula a las placas $\text{A}\beta$ por su alta afinidad³⁶.

Si bien los estudios recientes se han centrado en el desarrollo de agentes de formación de imágenes PET de ^{64}Cu que han mostrado propiedades de unión a $\text{A}\beta$ *in vitro* y *ex vivo*, todavía existe la necesidad de desarrollar compuestos que exhiban una alta afinidad por los agregados de $\text{A}\beta$, que sean quelantes fuertes capaces de formar complejos de ^{64}Cu que sean estables *in vivo* y, en última instancia, que pueden cruzar la BBB para obtener imágenes PET eficientes³¹. En el siguiente trabajo, se buscó sintetizar una serie de complejos con cobre que tuvieran el grupo benzotiazol afín a las placas $\text{A}\beta$ para que en futuros trabajos puedan ser examinados como posibles agentes marcadores para la detección temprana de Alzheimer.

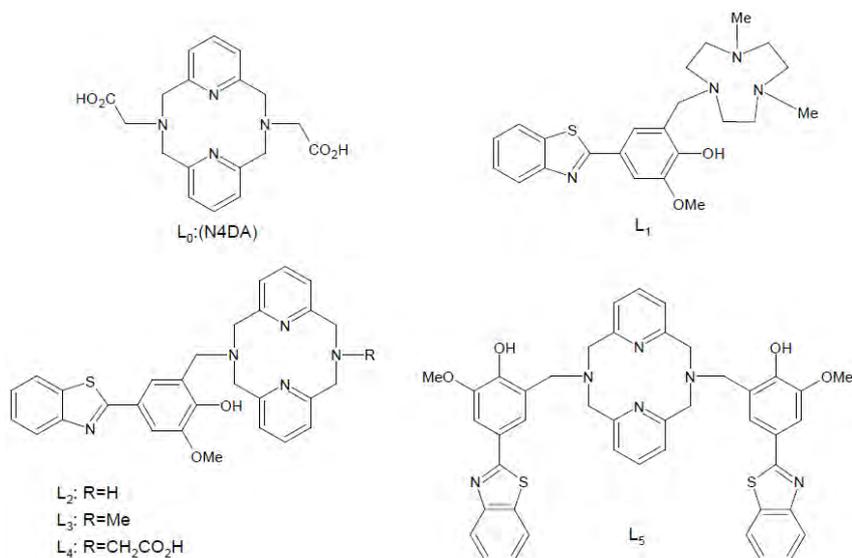


Figura 7. Serie de quelantes bifuncionales (L_1 - L_5) para el $^{64}\text{Cu(II)}$.

2.6. Diseño de complejos de Cu(II) como potenciales agentes de radiodiagnóstico PET del Alzheimer

Los complejos de Cu(II) diseñados para este trabajo se muestran en la Figura 8. La formación de estos complejos de Cu(II) comprende una cantidad de pasos sintéticos, los cuales también se muestran en la Figura 8. Para ello, lo primero que se hará será formar el grupo benzotiazol por medio de una reacción de ciclación. Como se explicó anteriormente, los grupos benzotiazoles poseen una buena afinidad con las placas A β , por lo que, en este diseño, estos grupos funcionales ayudarían a dirigir a la molécula hacia las formaciones amiloides localizadas en el cerebro del paciente con EA. Luego, se formulará el benzotiazol por medio de la reacción de Duff. Seguidamente, este grupo aldehído se hará reaccionar con diferentes diaminas para poder sintetizar los ligandos para el ion Cu(II). Por último, los ligandos, por ser tetradentados, coordinarán el cobre de forma rápida en una geometría cuadrado plana.

En total se desarrollarán diez complejos de Cu(II), a partir de diez ligandos, que a su vez provienen de cinco intermediarios 2 (2b, 2c, 2d, 2f, 2g) tratados con dos distintas diaminas (Figura 8). Los intermediarios 1 (1b, 1c, 1d, 1f, 1g), que serán formilados para dar lugar a los intermediarios 2, provienen de dos tipos de materiales de partida, un aminotiofenol, y un benzaldehído. Se trabajará con dos tipos de benzaldehído, el 2-hidroxibenzaldehído sustituido (que dará lugar a los compuestos identificados con la letra b, c y d) y el 4-hidroxibenzaldehído sustituido (que dará lugar a los compuestos

identificados con la letra f y g). A continuación, se describen algunos detalles de estas cuatro etapas sintéticas:

Paso 1 – Formación del intermediario 2-arilbenzotiazol (Intermediario 1)

Como se muestra en la Figura 8, la primera etapa consiste en la formación del anillo doble del benzotiazol. Para ello se hará reaccionar un grupo benzaldehído con el 2-aminotiofenol para dar a lugar al grupo 2-arilbenzotiazol por medio de una reacción de ciclación. Este intermediario se llamará de ahora en adelante como Intermediario 1. Si bien existen un gran número de metodologías para la preparación de benzotiazoles se eligió seguir la metodología de Khan³⁷ y colaboradores debido a que no necesita de catalizadores sofisticados, es rápida y sus rendimientos reportados son bastante elevados. Como ya ha sido mencionado, se trabajará con el 2-hidroxibenzaldehído y el 4-hidroxibenzaldehído sustituido, para dar lugar a los compuestos 1b, 1c, 1d, 1f y 1g (Figura 8).



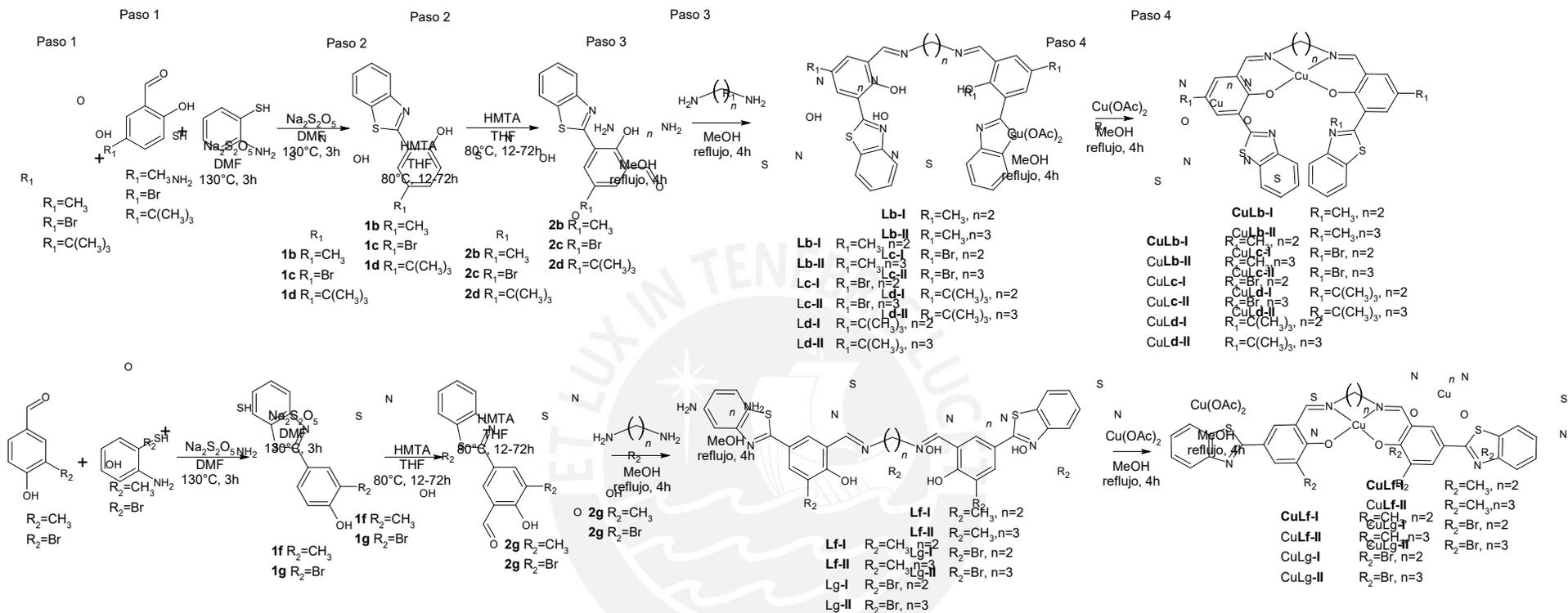


Figura 8. Ruta de formación de los complejos de cobre preparados en este trabajo.

Paso 2 – Formilación del intermediario 2-arilbenzotiazol (Síntesis del Intermediario 2)

En este segundo paso sintético se utilizará la reacción de Duff para introducir un grupo aldehído en los correspondientes Intermediarios 1, según el procedimiento descrito por Chang³⁸ y colaboradores. Esta reacción tiene como objetivo añadir un grupo aldehído en la posición *orto* con respecto al grupo hidroxilo. Cabe resaltar que, si bien la reacción es regioselectiva, también se podría agregar este grupo aldehído a la posición *para*. Es por ello que esa posición debe de tener un grupo *para* que esté restringido. Este intermediario será llamado de ahora en adelante como el Intermediario 2 (2b, 2c, 2d, 2f y 2g), (Figura 8).

Paso 3 – Formación del ligando

Los intermediarios 2 se harán reaccionar con dos distintas diaminas, la etilendiamina y la 1,3-propanodiamina por medio de una reacción de condensación para dar lugar a diez ligandos Lb-I, Lb-II, Lc-I, Lc-II, Ld-I, Ld-II, Lf-I, Lf-II, Lg-I y Lg-II. De esta forma el ligando tendrá esta base de Schiff que con los N imino y con ambos grupo hidroxilos podrá acomplejar al cobre y formar el complejo cuadrado plano de Cu(II).

Paso 4 – Formación del complejo

Por último, se realizará una reacción de complejación entre el ligando tetradentado preparado en el paso anterior y el ion Cu(II). Para ello a una solución de metanol con el ligando se le agregará acetato de cobre. De esta forma los hidrógenos del OH serán desprotonados por su carácter ácido para que los O junto con los N complejen con el Cu(II) formando el complejo esperado con geometría cuadrado plana. Se prepararán diez complejos a los que se les denominan Cu(Lb-I), Cu(Lb-II), Cu(Lc-I), Cu(Lc-II), Cu(Ld-I), Cu(Ld-II), Cu(Lf-I), Cu(Lf-II), Cu(Lg-I) y Cu(Lg-II).

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

- Sintetizar y caracterizar una serie de complejos de cobre (II) con ligandos orgánicos derivados del benzotiazol, posiblemente afines a las placas amiloides.

3.2. Objetivos específicos

- Sintetizar y caracterizar una serie de moléculas orgánicas que incluyan al grupo benzotiazol y que puedan ser empleadas como ligandos tetradentados del ion Cu(II).
- Caracterizar estos ligandos y todos sus intermediarios orgánicos empleando espectroscopía FTIR, espectrometría de masas HR-MS y resonancia magnética nuclear (RMN).
- Sintetizar los correspondientes complejos de cobre (II) con los ligandos desarrollados y obtenerlos puros y en altos rendimientos.
- Caracterizar estos complejos empleando espectroscopía FTIR, espectrometría de masas HR-MS y difracción de rayos X (XRD).

4. Parte experimental

4.1. Reactivos, equipos y materiales

4.1.1. Reactivos y materiales

- Reactivos de Sigma-Aldrich:
 - 3-Bromo-4-hidroxibenzaldehído, 97%
 - 4-Hidroxi-3-metilbenzaldehído, 97%
 - 5-Terc-butil-2-hidroxi-benzaldehído, 98%
 - 5-Bromo-salictaldehído, 98%
 - 2-Hidroxi-5-metilbenzaldehído, 98%
 - Ácido trifluoroacético, 99%
 - Etilendiamina, 99%
 - Sílica gel 60 (0.040-0.063 mm) para columna cromatográfica
- Reactivos de Merck:
 - Acetato de cobre monohidratado, grado síntesis
 - Hidróxido de sodio, grado p.a.
 - Metabisulfito sódico, p.a.
 - 1,3-diaminopropano, grado síntesis
 - 2-Aminobenzenotiol, 97%
- Solventes de J.T. Baker:
 - Metanol p.a.
 - Etanol p.a.
 - N,N-dimetilformamida (DMF) p.a.
 - Dimetilsulfóxido (DMSO) p.a.
 - Acetona p.a.
 - Acetato de etilo p.a.
 - Diclorometano p.a.
 - Cloroformo p.a.
 - Hexano p.a.

4.1.2. Equipos

- Espectrofotómetro de infrarrojo (FT-IR/NIR) Perkin Elmer (Frontier) del Laboratorio de Análisis Instrumental de la Sección Química - PUCP. Las mediciones se establecieron en el rango de 4000-380 cm^{-1} . Para el procesamiento de los espectros se empleó el programa Origin 8.0.
- Espectrofotómetro de resonancia magnética nuclear (RMN) Bruker Avance III-HD Ascend 500 MHz-TCl-He del Centro de Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (CERMN) ubicado en la Sección Química - PUCP. Para las disoluciones se emplearon convenientemente, según sea el caso, CDCl_3 o DMSO-d_6 , y las mediciones se realizaron a 25°C usando tetrametilsilano (TMS) como estándar interno. Los espectros fueron visualizados y trabajados con el software TopSpin 3.5 pl7 de Bruker.
- Espectrómetro de masas de alta resolución (HR-MS) JEOL AccuTOF GCv 4G con ionizador por desorción de campo (FDI) y analizador de tiempo de vuelo (TOF) ubicado en el Departamento de Química de la Universidad de Saskatchewan en Canadá.
- Difractómetro de Rayos X de monocristal Bruker APEX II CCD, tubo de molibdeno con $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$, ubicado en el Centro de Ciencias Estructurales en la Universidad de Saskatchewan, Canadá. La estructura cristalográfica fue resuelta utilizando el paquete de softwares Bruker SAINT y APEX2.

4.2. Metodología

4.2.1. Síntesis de los intermediarios 1(1b, 1c, 1d, 1f, 1g)

Se colocaron en un balón de 100 mL 1,88 mmoles (0,2353 g, 200 μL) de 2-aminotiofenol, 1,88 mmoles del reactivo benzalaldehído correspondiente y, 2,62 mmoles (0,3117 g) de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ y se disolvieron en 6 mL de DMF previamente secado sobre tamices moleculares. Se calentó la mezcla de reacción a 130°C por 3 horas con agitación constante. Para monitorear el progreso de la reacción se empleó cromatografía de capa fina (fase móvil: cloroformo). Posterior a ello se agregaron 20 mL de agua fría (gota a gota) y se observó la precipitación de un sólido. Se filtró al vacío y se lavó el sólido con agua fría. Para su purificación se recristalizó en acetona/agua.

1b: Blanco crema, rendimiento: 75%

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 2,35 (s, 3H, CH_3), 7,00 (d, 1H, Ar- H_1), 7,18 (dd, Ar- H_2), 7,39 (m, 1H, Ar- H_6), 7,47 (t, 1H, Ar- H_3), 7,50 (m, 1H, Ar- H_7), 7,89 (d, 1H, Ar- H_4), 7,97 (d, 1H, Ar- H_5), 12,30 (s, 1H, OH_8).

FT-IR (cm^{-1}): 3450 ($\nu_{\text{O-H}}$); 2915 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático); 1627 ($\nu_{\text{C=N}}$ tiazol); 1590, 1500 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático); 1315 ($\delta_{\text{O-H}}$); 1271 ($\nu_{\text{C-O}}$ alcohol); 755 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromático).

1c: Blanco crema pálido, rendimiento: 76%

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7,00 (d, 1H, Ar- H_2), 7,43-7,46 (m, 2H, H_1 Ar- H_6), 7,53 (m, 1H, Ar- H_7), 7,79 (d, 1H, Ar- H_4), 7,92 (d, 1H, Ar- H_3), 8,00 (d, 1H, Ar- H_5).

FT-IR (cm^{-1}): 3053 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 1618, 1590 ($\nu_{\text{C=N}}$ tiazol); 1475 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático); 1315 ($\delta_{\text{O-H}}$); 1268 ($\nu_{\text{C-O}}$ alcohol); 753, 720 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromático); 623 ($\nu_{\text{C-Br}}$).

1d: Blanco crema, rendimiento: 72%

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1,37 (s, 9H, CH_3), 7,04 (d, 1H, Ar- H_1), 7,39-7,44 (m, 2H, Ar- H_2 Ar- H_6), 7,52 (m, 1H, Ar- H_7), 7,68 (d, 1H, Ar- H_3), 7,91 (d, 1H, Ar- H_4), 8,02 (d, 1H, Ar- H_5).

FT-IR (cm^{-1}): 3052 ($\nu_{\text{O-H}}$); 3054 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático); 2953, 2859 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático); 1625, 1592 ($\nu_{\text{C=N}}$ tiazol); 1489 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático); 1314 ($\delta_{\text{O-H}}$); 1260 ($\nu_{\text{C-O}}$ alcohol); 819 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromático).

1f: Blanco crema, rendimiento: 78%

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO, ppm): 2,22 (s, 3H, CH_3), 6,93 (d, 1H, Ar- H_2), 7,39 (m, 1H, Ar- H_6), 7,49 (m, 1H, Ar- H_7), 7,75 (dd, 1H, Ar- H_3), 7,83 (dd, 1H, Ar- H_1), 7,96 (dd, 1H, Ar- H_4), 8,06 (dd, 1H, Ar- H_5), 10,16 (s, 1H, OH).

FT-IR (cm^{-1}): 3051 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 2919, ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático); 1625, 1598 ($\nu_{\text{C=N}}$ tiazol); 1483 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático); 1314 ($\delta_{\text{O-H}}$); 1264 ($\nu_{\text{C-O}}$ alcohol); 813 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromático).

1g: Blanco crema, rendimiento: 93%

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3 , ppm): 5,98 (s, 1H, OH), 7,12 (d, 1H, Ar- H_2), 7,38 (m, 1H, Ar- H_6), 7,49 (m, 1H, Ar- H_7), 7,89 (m, 1H, Ar- H_4), 7,92 (dd, 1H, Ar- H_1), 8,04 (m, 1H, Ar- H_5), 8,29 (d, Ar- H_3).

FT-IR (cm^{-1}): 3100, 3066 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático); 1601, 1563 ($\nu_{\text{C=N}}$ tiazol); 1478 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático); 1306 ($\delta_{\text{O-H}}$); 1278 ($\nu_{\text{C-O}}$); 723 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromático), 635 ($\nu_{\text{C-Br}}$).

4.2.2. Síntesis de los intermediarios 2 (2b, 2c, 2d, 2f, 2g)

En un balón de 100 mL se agregaron 200 mg del intermediario 1 correspondiente, hexametilentetramina en una relación estequiométrica de 1:2 para 1b y 1d, y de 1:10 para 1c, 1f, y 1g, y 7 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 12 horas (en el caso de 1b, 1d y 1f) o durante 72 horas (para 1c y 1g) bajo reflujo y agitación constante. Después, se añadió 10 mL de HCl 4M y se agitó la solución por 3 horas a temperatura ambiente. Para los intermediarios 2b, 2c, y 2d se realizó una extracción líquido-líquido con cloroformo (3 x 15 mL). Se dejó secar la fase orgánica con Na₂SO₄ y seguidamente se rotaevaporó hasta llegar a sequedad. Para los intermediarios 2f y 2g, el precipitado resultante se filtró y lavó con abundante agua hasta llegar a un pH neutro. Posteriormente, el compuesto 2b fue purificado por cromatografía de columna (sílica gel F60, fase móvil cloroformo). Los intermediarios 2c, 2d, 2f y 2g se purificaron por medio de recristalización en acetona/agua.

2b: Amarillo pálido verdoso, rendimiento: 72%

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, ppm): δ 2,40(s, 3H, CH₃), 7,44 (m, 1H, Ar-H₆), 7,54 (m, 1H, Ar-H₇), 7,70 (d, 1H, Ar-H₁), 7,89 (s, 1H, Ar-H₃), 7,93 (d, 1H, Ar-H₄), 8,02 (d, 1H, Ar-H₅), 10,49 (s, 1H, CHO), 13,00 (s, 1H, OH).

FT-IR (cm⁻¹): 3067 (ν_{C-H} aromático) 2963 - 2868 (ν_{C-H} alifático); 1683 (ν_{C=O} aldehído); 1607, 1561 (ν_{C=N} tiazol); 1492, 1470 (ν_{C=C} aromático); 1310 (δ_{O-H}); 1232 (ν_{C-O} alcohol); 1081, 1051 (δ_{C=C} aromático); 754 (δ_{C-H} aromático).

2c: Anaranjado intenso, rendimiento: 66%

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7,49 (m, 1H, Ar-H₆), 7,57 (m, 1H, Ar-H₇), 7,96 (d, 1H, Ar-H₄), 7,99 (d, 1H, Ar-H₁), 8,06 (d, 1H, Ar-H₅), 8,13 (s, 1H, Ar-H₃), 10,48 (s, 1H, CHO), 13,25 (s, 1H, OH).

FT-IR (cm⁻¹): 3062 (ν_{C-H} aromático); 2875 (ν_{C-H} aldehído); 1679 (ν_{C=O} aldehído); 1615, 1581 (ν_{C=N} tiazol); 1488 (ν_{C=C} aromático); 1317 (δ_{O-H}); 1257 (ν_{C-O} alcohol); 979 (δ_{C=C} aromático); 720 (δ_{C-H} aromático); 625 (ν_{C-Br}).

2d: Blanco crema, rendimiento 67%

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1,40 (s, 9H, CH_3), 7,45 (m, 1H, Ar- H_6), 7,55 (m, 1H, Ar- H_7), 7,93-7,94 (m, 2, Ar- H_1 Ar- H_4), 8,06 (d, 1H, Ar- H_5), 8,15 (s, 1H, Ar- H_3), 10,51 (s, 1H, CHO), 13,02 (s, 1H, OH).

FT-IR (cm^{-1}): 3054 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático); 2956, 2875 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático); 1684 ($\nu_{\text{C=O}}$ aldehído); 1623, 1598 ($\nu_{\text{C=N}}$ tiazol); 1498 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático); 1310 ($\delta_{\text{O-H}}$); 1254 ($\nu_{\text{C-O}}$ alcohol); 1008 ($\delta_{\text{C=C}}$ aromático); 751 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromático).

2f: Blanco crema, rendimiento: 67%

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6 , ppm): 2,31 (s, 3H, CH_3), 7,45 (m, 1H, Ar- H_6), 7,54 (m, 1H, Ar- H_7), 8,02 (dd, 1H, Ar- H_4), 8,13 (dd, 1H, Ar- H_5), 8,17 (dd, 1H, Ar- H_3), 8,32 (dd, 1H, Ar- H_1), 10,19 (d, 1H, CHO).

FT-IR (cm^{-1}): 3290 ($\nu_{\text{O-H}}$); 3054 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático); 2921, 2844 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático); 1646 ($\nu_{\text{C=O}}$ aldehído); 1614, 1600 ($\nu_{\text{C=N}}$ tiazol); 1503 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático); 1313 ($\delta_{\text{O-H}}$); 1262 ($\nu_{\text{C-O}}$ alcohol); 1024 ($\delta_{\text{C=C}}$ aromático); 713 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromático).

2g: Blanco crema, rendimiento: 71%

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6 , ppm): 7,48 (m, 1H, Ar- H_6), 7,56 (m, 1H, Ar- H_7), 8,05 (m, 1H, Ar- H_4), 8,16 (m, 1H, Ar- H_5), 8,43 (dd, 1H, Ar- H_3), 8,51 (d, Ar- H_1) 10,22 (s, 1H, CHO).

FT-IR (cm^{-1}): 3302 ($\nu_{\text{O-H}}$). 3088 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático); 1658 ($\nu_{\text{C=O}}$ aldehído); 1615 ($\nu_{\text{C=N}}$ tiazol); 1506 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático); 1308 ($\delta_{\text{O-H}}$); 1249 ($\nu_{\text{C-O}}$ alcohol); 1024 ($\delta_{\text{C=C}}$ aromático); 713 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático) 633 ($\nu_{\text{C-Br}}$).

4.2.3. Síntesis de los ligandos (Lb-I, Lb-II, Lc-I, Lc-II, Ld-I, Ld-II, Lf-I, Lf-II, Lg-I, Lg-II)

En un balón de 250 mL se pesaron 200 mg del intermediario 2 y se le agregaron 100 mL de metanol. Se calentó la solución y se le agregó la diamina correspondiente en una relación estequiométrica de 1:2 intermediario:amina. En el caso de los ligandos Lb/c/d/f/g-I la diamina empleada fue la 1,2-etanodiamina, mientras que para los ligandos Lb/c/d/f/g-II se empleó la 1,3-propanodiamina. Se agitó la solución por 3 horas en todos los casos y luego de este tiempo de reacción, se redujo el volumen a la mitad y se enfrió para que el ligando precipite. El sólido se filtró al vacío y se lavó con metanol helado. El producto no requirió mayor purificación.

Lb-I: Anaranjado, rendimiento: 80%

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 2,37 (s, 3H, CH_3), 4,04 (s, 4H, H_{10}), 7,22 (s, 2H, Ar- H_1), 7,37 (m, 2H, Ar- H_6), 7,49 (m, 2H, Ar- H_7), 7,92 (d, 2H, Ar- H_4), 8,07 (d, 2H, Ar- H_5), 8,39 (s, 2H, Ar- H_3), 8,41 (s, 2H, $\text{HC}=\text{N}$), 14,81 (s, 1H, O- H_9).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 20,34 (2C, C_{15}), 54,36 (2C, C_{16}), 118,69 (2C, C_4), 121,39 (2C, C_2), 121,62 (2C, C_{11}), 122,56 (2C, C_{14}), 124,96 (2C, C_5), 125,98 (2C, C_{13}), 127,60 (2C, C_{12}), 133,16 (2C, C_1), 134,39 (2C, C_{10}), 135,97 (2C, C_6), 152,01 (2C, C_9), 159,33 (2C, C_3), 163,23 (2C, C_7), 166,40 (2C, C_8).

FT-IR (cm^{-1}): ($\nu_{\text{O-H}}$) 3059 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático); 2850 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático); 1631 ($\nu_{\text{C=N}}$ imina); 1601 ($\nu_{\text{C=N}}$ tiazol); 1484, 1455 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático); 1315 ($\delta_{\text{O-H}}$); 1216 ($\nu_{\text{C-O}}$ alcohol); 1026, 1011 ($\delta_{\text{C=C}}$ aromático); 750, 725 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromático).

Lb-II: Anaranjado intenso, rendimiento: 78%

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 2,25 (m, 2H, H_{11}), 2,37 (s, 3H, CH_3), 3,82 (t, 4H, H_{10}), 7,18 (s, 2H, Ar- H_1), 7,36 (m, 2H, Ar- H_6), 7,48 (m, 2H, Ar- H_7), 7,93 (d, 2H, Ar- H_4), 8,07 (d, 2H, Ar- H_5), 8,40 (s, 4H, Ar- H_3 , $\text{HC}=\text{N}$), 15,02 (s, 1H, O- H_9).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 20,34 (2C, C_{15}), 31,15 (1C, C_{17}), 55,43 (2C, C_{16}), 118,47 (2C, C_4), 121,39 (2C, C_2), 121,62 (2C, C_{11}), 122,52 (2C, C_{14}), 124,50 (2C, C_5), 125,95 (2C, C_{13}), 127,23 (2C, C_{12}), 133,31 (2C, C_1), 134,18 (2C, C_{10}), 136,00 (2C, C_6), 152,01 (2C, C_9), 160,24 (2C, C_3), 163,18 (2C, C_7), 165,39 (2C, C_8).

FT-IR (cm^{-1}): 3637 ($\nu_{\text{O-H}}$), 2961, 2922 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático), 2853 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático); 1632 ($\nu_{\text{C=N}}$ imina); 1599 ($\nu_{\text{C=N}}$ tiazol); 1497 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático); 1305 ($\delta_{\text{O-H}}$); 1259 ($\nu_{\text{C-O}}$ alcohol); 1091, 1013, 925 ($\delta_{\text{C=C}}$ aromático); 795, 755, 728 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromático).

Lc-I: Anaranjado intenso, rendimiento: 76%

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ 4,12 (s, 4H, H_9), 7,39 (m, 2H, Ar- H_6), 7,50 (m, 2H, Ar- H_7), 7,76 (d, 2H, Ar- H_1), 8,00-8,04 (dd, 4H, Ar- H_4 , Ar- H_5), 8,56 (d, 2H, Ar- H_3), 8,73 (s, 2H, $\text{HC}=\text{N}$), 14,59 (s, 2H, O- H_9).

FT-IR (cm^{-1}): 3074 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático); 2942 2898 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático); 1625 ($\nu_{\text{C=N}}$ imina); 1606, 1594 ($\nu_{\text{C=N}}$ tiazol); 1488 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático); 1321 ($\delta_{\text{O-H}}$); 1255 ($\nu_{\text{C-O}}$ alcohol); 1038 ($\delta_{\text{C=C}}$ aromático); 876 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromático); 668 ($\nu_{\text{C-Br}}$).

Lc-II: Anaranjado intenso, rendimiento: 52%

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 2,29 (m, 2H, H₁₀), 3,86 (t, 4H, H₉) 7,35 (m, 2H, Ar-H₆), 7,49 (m, 2H, Ar-H₇), 7,66 (d, 2H, Ar-H₁), 7,96 (d, 2H, Ar-H₄), 8,00 (d, 2H, Ar-H₅), 8,45 (d, 2H, Ar-H₃), 8,70 (s, 2H, HC=N).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 30,12 (1C, C₁₆), 49,94 (2C, C₁₅), 103,50 (2C, C₄), 118,39 (2C, C₂), 122,38 (2C, C₁₁), 122,60 (2C, C₁₄), 124,93 (2C, C₆), 126,42 (2C, C₁₂), 126,64 (2C, C₁₃), 136,35 (2C, C₅), 136,43 (2C, C₁₀), 138,74 (2C, C₁), 151,89 (2C, C₉), 161,85 (2C, C₃), 167,30 (2C, C₇), 171,46 (2C, C₈).

FT-IR (cm^{-1}): 3085 3053 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático); 2952 2860 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático); 1637 ($\nu_{\text{C=N}}$ imina); 1601, 1579 ($\nu_{\text{C=N}}$ tiazol); 1478 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático); 1316 ($\delta_{\text{O-H}}$); 1256 ($\nu_{\text{C-O}}$ alcohol); 965 ($\delta_{\text{C=C}}$ aromático); 756 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromático); 671 ($\nu_{\text{C-Br}}$).

Ld-I: Anaranjado intenso, rendimiento: 79%

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1,38 (s, 18H, H₉), 4,04 (s, 4H, H₁₀), 7,37(m, 2H, Ar-H₆), 7,43 (d, 2H, Ar-H₁), 7,49 (m, 2H, Ar-H₇), 7,92 (d, 2H, Ar-H₄), 8,10 (d, 2H, Ar-H₅), 8,48 (s, 2H, HC=N), 8,63 (s, 2H, Ar-H₃), 14,81 (s, 2H, OH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 31,39 (C, C₁₆), 34,26 (C, C₁₅), 58,36 (2C, C₁₇), 118,36 (2C, C₄), 121,15 (2C, C₁₁), 121,30 (2C, C₁₄), 122,64 (2C, C₂), 124,44 (2C, C₁₂), 125,82 (2C, C₁₃), 129,96 (2C, C₅), 130,91 (2C, C₁), 135,98 (2C, C₁₀), 141,11 (2C, C₆), 152,06 (2C, C₉), 159,21 (2C, C₃), 163,29 (2C, C₇), 166,76 (2C, C₈).

FT-IR (cm^{-1}): 3584 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3057 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromáticos); 2955, 2865 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático); 1629 ($\nu_{\text{C=N}}$ imina); 1599 ($\nu_{\text{C=N}}$ tiazol); 1499, 1483, 1454 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático); 1311 ($\delta_{\text{O-H}}$); 1256 ($\nu_{\text{C-O}}$ alcohol); 1032, 983, 887 ($\delta_{\text{C=C}}$ aromático); 755, 730 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromático).

Ld-II: Anaranjado intenso, rendimiento: 75%

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1,41 (s, 18H, H₉), 2,25 (t, 2H, H₁₁), 3,83 (t, 4H, H₁₀), 7,37 (m, 2H, Ar-H₆), 7,44 (s, 2H, Ar-H₁), 7,49 (m, 2H, Ar-H₇), 7,94 (d, 2H, Ar-H₄), 8,10 (d, 2H, Ar-H₅), 8,48 (s, 2H, HC=N), 8,66 (s, 2H, Ar-H₃).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 31,21 (C, C₁₈), 31,42 (C, C₁₆), 34,28 (C, C₁₅), 55,16 (2C, C₁₇), 118,13 (2C, C₄), 121,32 (2C, C₁₁), 121,46 (2C, C₁₄), 122,62 (2C, C₂), 124,40 (2C, C₁₂), 125,81 (2C, C₁₃), 130,13 (2C, C₅), 130,77 (2C, C₁), 136,06 (2C, C₁₀), 140,74 (2C, C₆), 152,08 (2C, C₉), 160,21 (2C, C₃), 163,27 (2C, C₇), 165,83 (2C, C₈).

FT-IR (cm^{-1}): 3054 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromáticos); 2960, 2867 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifáticos); 1634 ($\nu_{\text{C=N}}$ imina); 1598 ($\nu_{\text{C=N}}$ tiazol); 1488, 1454 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático); 1308 ($\delta_{\text{O-H}}$); 1228 ($\nu_{\text{C-O}}$ alcohol); 1061, 1013, 980 ($\delta_{\text{C=C}}$ aromático); 754, 727 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromático).

Lf-I: Amarillo intenso, rendimiento: 80%

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 2,25 (s, 6H, CH_3), 4,04 (s, 4H, H_{10}), 7,42 (m, 2H, Ar- H_6), 7,51 (m, 2H, Ar- H_7), 7,96 (d, 2H, Ar- H_3), 7,97 (d, 2H, Ar- H_4), 8,05 (d, 2H, Ar- H_1), 8,10 (d, 2H, Ar- H_5), 8,82 (s, 2H, HC=N).

FT-IR (cm^{-1}): 3063 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromáticos); 2911 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifáticos); 1634 ($\nu_{\text{C=N}}$ imina); 1611 ($\nu_{\text{C=N}}$ tiazol); 1507 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático); 1312 ($\delta_{\text{O-H}}$); 1274 ($\nu_{\text{C-O}}$ alcohol); 1037 ($\delta_{\text{C=C}}$ aromático); 729 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromático).

Lf-II: Amarillo intenso, rendimiento: 75%

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 2,14 (m, 2H, H_{11}), 2,22 (s, 6H, CH_3), 4,04 (s, 4H, H_{10}), 7,38 (m, 2H, Ar- H_6), 7,48 (m, 2H, Ar- H_7), 7,91 (d, 2H, Ar- H_3), 7,93 (d, 2H, Ar- H_4), 7,98 (d, 2H, Ar- H_1), 8,02 (d, 2H, Ar- H_5), 8,76 (s, 2H, HC=N), 14,46 (s, 2H, O- H_9).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 15,55 (2C, C_{15}), 30,75 (1C, C_{17}), 54,44 (2C, C_{16}), 116,92 (2C, C_2), 121,75 (2C, C_4), 122,24 (2C, C_{11}), 122,32 (2C, C_{14}), 125,00 (2C, C_1), 126,57 (2C, C_5), 127,79 (2C, C_{13}), 129,53 (2C, C_{12}), 131,63 (2C, C_6), 134,25 (2C, C_{10}), 153,82 (2C, C_3), 165,82 (2C, C_9), 166,83 (2C, C_7), 167,21 (2C, C_8).

FT-IR (cm^{-1}): 3963 ($\nu_{\text{O-H}}$); 3066 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromáticos); 2922, 2854 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático); 1633 ($\nu_{\text{C=N}}$ imina); 1606 ($\nu_{\text{C=N}}$ tiazol); 1470 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático); 1313 ($\delta_{\text{O-H}}$); 1285 ($\nu_{\text{C-O}}$ alcohol); 1002 ($\delta_{\text{C=C}}$ aromático); 752 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromático).

Lg-I: Amarillo intenso, rendimiento: 80%

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 4,12 (s, 4H, H_9), 7,37 (m, 2H, Ar- H_6), 7,47 (m, 2H, Ar- H_7), 7,91 (d, 2H, Ar- H_4), 8,03 (d, 4H, Ar- H_3 Ar- H_5), 8,33 (d, 2H, Ar- H_1), 8,80 (s, 2H, HC=N).

FT-IR (cm^{-1}): 3052 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático); 2895 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático); 1637 ($\nu_{\text{C=N}}$ imina); 1610, ($\nu_{\text{C=N}}$ tiazol); 1484 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático); 1316 ($\delta_{\text{O-H}}$); 1245 ($\nu_{\text{C-O}}$ alcohol); 1023 ($\delta_{\text{C=C}}$ aromático); 723 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromático); 640 ($\nu_{\text{C-Br}}$).

Lg-II: Amarillo intenso, rendimiento: 85%

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ 2,22(m, 2H, H_{10}), 3,81 (s, 4H, H_9), 7,37 (m, 2H, Ar- H_6), 7,47 (m, 2H, Ar- H_7), 7,90 (d, 2H, Ar- H_4), 8,01 (d, 4H, Ar- H_3 Ar- H_5) 8,30 (d, 2H, Ar- H_1), 8,80 (s, 2H, HC=N).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 29,60 (C, C_{16}), 49,75 (C, C_{15}), 115,12 (2C, C_4), 118,14 (2C, C_1), 118,36 (2C, C_2), 122,19 (2C, C_1), 122,20 (2C, C_{11}), 124,91 (2C, C_{12}), 126,58 (2C, C_{13}), 133,49 (2C, C_{14}), 134,09 (2C, C_5), 134,94 (2C, C_{10}), 153,74 (2C, C_3), 166,08 (2C, C_9), 167,21 (2C, C_7), 170,77 (2C, C_8).

FT-IR (cm^{-1}): 3058 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromático); 2945 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático); 1630 ($\nu_{\text{C=N}}$ imina); 1610 ($\nu_{\text{C=N}}$ tiazol); 1498 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático); 1313 ($\delta_{\text{O-H}}$); 1247 ($\nu_{\text{C-O}}$ alcohol); 1007 ($\delta_{\text{C=C}}$ aromático); 753 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromático); 671 ($\nu_{\text{C-Br}}$).

4.2.4. Síntesis de los complejos de cobre (CuLb-I, CuLb-II, CuLc-I, CuLc-II, CuLd-I, CuLd-II, CuLf-I, CuLf-II, CuLg-I, CuLg-II)

En un balón de 50 mL se colocaron 0,34 mmol del ligando correspondiente y se disolvieron con 25 mL de metanol caliente. Se preparó una solución de 0,68 mmol de NaOH en 5 mL de metanol y se agregó gota a la mezcla de reacción. Seguidamente, se añadieron 0,17 mmol (0,0631 g) de acetato de cobre disuelto en 5 mL de metanol. Se llevó el sistema a calentamiento a reflujo y se mantuvo a esta temperatura bajo agitación magnética durante 3 horas. Acabado el tiempo de reacción, se evaporó la solución final hasta reducir su volumen a una cuarta parte y se enfrió en la refrigeradora por 24 horas. El sólido se filtró al vacío y se lavó con metanol frío. El producto no requirió mayor purificación.

CuLb-I: Verde oscuro, rendimiento: 93%

FT-IR (cm^{-1}): 305($\nu_{\text{C-H}}$ aromático); 2918, 2860 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático); 1629($\nu_{\text{C=N}}$ imina); 1615 ($\nu_{\text{C=N}}$ tiazol); 1541 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático); 875 ($\delta_{\text{C=C}}$ aromático); 753 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromático)

FD-(+)-HR-MS, (m/z, [asign]): 624.0720 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ ($\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2\text{Cu}$; PM: 624.0709 g/mol)

CuLb-II: Verde oscuro, rendimiento: 95%

FT-IR (cm^{-1}): 3053($\nu_{\text{C-H}}$ aromático); 2919, 2862 ($\nu_{\text{C-H}}$ alifático); 1619($\nu_{\text{C=N}}$ imina); 1600 ($\nu_{\text{C=N}}$ tiazol); 1544 ($\nu_{\text{C=C}}$ aromático); 1234 ($\nu_{\text{C-O}}$ alcohol); 1110 ($\delta_{\text{C=C}}$ aromático); 760 ($\delta_{\text{C-H}}$ aromático).

FD-(+)-HR-MS, (m/z, [assign]): 638.0878 [M+H]⁺ (C₃₃H₂₆N₄O₂S₂Cu; PM: 638.0866 g/mol)

CuLc-I: Verde oscuro, rendimiento: 89%

FT-IR (cm⁻¹): 3055 (ν_{C-H} aromático); 2957, 2902 (ν_{C-H} alifático); 1633 (ν_{C=N} imina); 1593 (ν_{C=N} tiazol); 1536 (ν_{C=C} aromático); 1250 (ν_{C-O} alcohol); 782 (δ_{C=C} aromático); 754 (δ_{C-H} aromático); 701 (ν_{C-Br}).

FD-(+)-HR-MS, (m/z, [assign]): 751.8725 [M+H]⁺ (C₃₀H₁₈N₄O₂S₂Br₂Cu; PM: 751.8607 g/mol)

CuLc-II: Verde oscuro, rendimiento: 85%

FT-IR (cm⁻¹): 3054 (ν_{C-H} aromático); 2912, 2907 (ν_{C-H} alifático); 1627 (ν_{C=N} imina); 1610, (ν_{C=N} tiazol); 1537 (ν_{C=C} aromático); 1219 (ν_{C-O} alcohol); 880 (δ_{C=C} aromático); 762 (δ_{C-H} aromático); 688 (ν_{C-Br}).

FD-(+)-HR-MS, (m/z, [assign]): 765.8750 [M+H]⁺ (C₃₁H₂₀N₄O₂S₂Br₂Cu; PM: 765.8763 g/mol)

CuLd-I: Verde oscuro, rendimiento: 94%

FT-IR (cm⁻¹): 3059 (ν_{C-H} aromático); 2946 (ν_{C-H} alifático); 1627 (ν_{C=N} imina); 1595 (ν_{C=N} tiazol); 1534 (ν_{C=C} aromático); 1215 (ν_{C-O} alcohol); 762 (ν_{C-H} aromático).

FD-(+)-HR-MS, (m/z, [assign]): 708.1651[M+H]⁺ (C₃₈H₃₆N₄O₂S₂Cu; PM: 708.1648 g/mol)

CuLd-II: Verde oscuro, rendimiento: 99%

FT-IR (cm⁻¹): 3059 (ν_{C-H} aromático); 2947 (ν_{C-H} alifático); 1614 (ν_{C=N} imina); 1597 (ν_{C=N} tiazol); 1469 (ν_{C=C} aromático); 1221 (ν_{C-O} alcohol); 760 (ν_{C-H} aromático).

FD-(+)-HR-MS, (m/z, [assign]): 722.1830 [M+H]⁺ (C₃₉H₃₈N₄O₂S₂Cu; PM: 722.1805 g/mol)

CuLf-I: Gris, rendimiento: 97%

FT-IR (cm⁻¹): 3052(ν_{C-H} aromático); 2912 (ν_{C-H} alifático); 1631 (ν_{C=N} imina); 1610 (ν_{C=N} tiazol); 1505 (ν_{C=C} aromático); 1261 (ν_{C-O} alcohol); 750 (ν_{C-H} aromático).

CuLf-II: Marrón, rendimiento: 90%

FT-IR (cm⁻¹): 3055 (ν_{C-H} aromático); 2919 (ν_{C-H} alifático); 1626 (ν_{C=N} imina); 1608 (ν_{C=N} tiazol); 1499 (ν_{C=C} aromático); 1264 (ν_{C-O} alcohol); 759 (ν_{C-H} aromático)

FD-(+)-HR-MS, (m/z, [assign]): 638.0856 [M+H]⁺ (C₃₃H₂₆N₄O₂S₂Cu; PM: 638.0866 g/mol)

CuLg-I: Azul, rendimiento: 80%

FT-IR (cm⁻¹): 3066 (ν_{C-H} aromático); 2920 (ν_{C-H} alifático); 1639 (ν_{C=N} imina); 1604 (ν_{C=N} tiazol); 1508 (ν_{C=C} aromático); 1240 (ν_{C-O} alcohol); 1014 (δ_{C=C} aromático); 748 (δ_{C-H} aromático); 640 (ν_{C-Br}).

FD-(+)-HR-MS, (m/z, [assign]): 751.8600 [M+H]⁺ (C₃₀H₁₈N₄O₂S₂Br₂Cu; PM: 751.8607 g/mol)

CuLg-II: Verde oscuro, rendimiento: 78%

FT-IR (cm⁻¹): 3068 (ν_{C-H} aromático); 2925 (ν_{C-H} alifático); 1638 (ν_{C=N} imina); 1605 (ν_{C=N} tiazol); 1509 (ν_{C=C} aromático); 1243 (ν_{C-O} alcohol); 1058 (δ_{C=C} aromático); 748 (δ_{C-H} aromático); 625 (ν_{C-Br}).

FD-(+)-HR-MS, (m/z, [assign]): 765.8787 [M+H]⁺ (C₃₁H₂₀N₄O₂S₂Br₂Cu; PM: 765.8763 g/mol)

4.2.5. Ensayos de recristalización por difusión

Para la obtención de cristales de tamaño adecuado para su estudio por difracción de rayos X (XRD) se disolvieron aproximadamente 5 mg de los ligandos o complejos con DMSO caliente. Luego, se filtró el remanente sin disolver y la solución se colocó en un vial de 5 mL, dejando la tapa de este ligeramente abierta. El vial se colocó dentro de un vaso precipitado de mayor dimensión en el cual se agregó metanol y se tapó el vaso con papel aluminio y Parafilm. Se dejó crecer los cristales durante, por lo menos, dos semanas.

5. Resultados y discusión

5.1. Síntesis de los intermediarios 1

Como se señaló en la Sección 2.6, el primer paso sintético para la preparación de los complejos fue la síntesis de los grupos 2-arilbenzotiazol, debido a que este grupo posee una gran afinidad a las placas A β , característica necesaria en un posible agente de diagnóstico de la EA vía detección de placas amiloides. El posible mecanismo de reacción se detalla en la Figura 9 mientras que la ruta de síntesis de los intermediarios 1 preparados en este trabajo se muestran en la Figura 10.

Para obtener estos 2-arilbenzotiazoles se utilizó la metodología de Khan³⁷ y colaboradores. Para ello, se realizó una reacción de ciclación entre el 2-aminotiofenol con diferentes benzaldehídos. Esta reacción es también una condensación, porque al reaccionar ambos precursores producen una molécula de agua. Es por ello que el DMF se secó previamente porque se presume que la reacción llega a un estado de equilibrio y el agua, al ser un producto de la reacción, la desplazaría hacia los reactivos, disminuyendo el rendimiento. Asimismo, se utiliza el disulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) como agente reductor lo que permitiría que el azufre termine con la ciclación de la molécula (Figura 9). El mecanismo que propone Patil y colaboradores³⁹ (Figura 9) consisten en el ataque del par de electrones que posee el nitrógeno al grupo electrofílico, en este caso al grupo carbonilo del aldehído, generando una molécula de agua. Luego, con ayuda del $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, uno de los pares libres del S atacaría al carbono de la imina, cerrando el anillo. Por último, la amina cíclica debe oxidarse con el oxígeno de la atmósfera para formar el benzotiazol. En este último paso también se agrega agua al medio de reacción, lo que ayudaría con la oxidación.

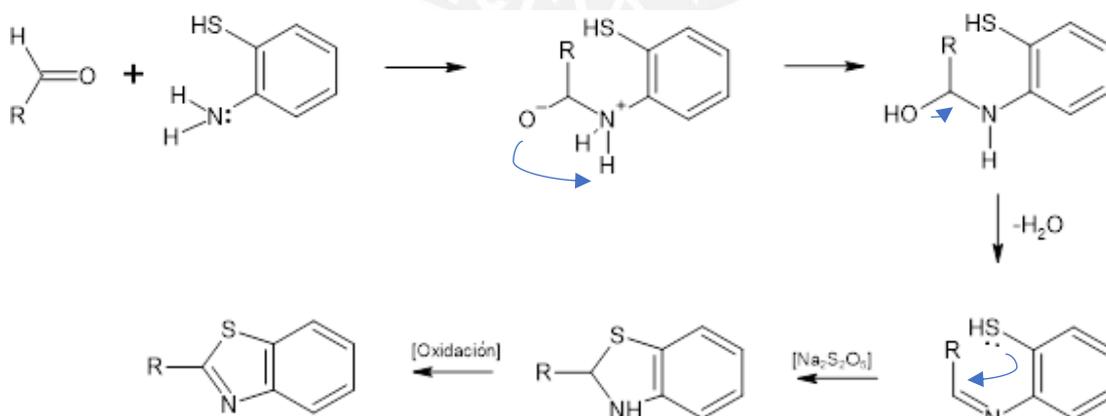


Figura 9. Posible mecanismo de la reacción de formación del intermediario 1.

Se pueden clasificar los productos obtenidos en dos grupos dependiendo de la posición del grupo benzotiazol con respecto al OH del anillo aromático (Figura 10). En el primer grupo (1b, 1c, 1d), el benzotiazol está en la posición *orto* al OH. En el segundo grupo (1f, 1g), el benzotiazol está en la posición *para* con respecto al OH. Además, en este anillo aromático se tiene la presencia de un grupo R que puede ser del tipo alquilo (CH₃, C(CH₃)₃) o del tipo haluro (-Br). La presencia y la posición de estos sustituyentes R tendrá un papel fundamental en la formación del segundo intermediario, como se discutirá más adelante.

En todos los casos, la purificación se realizó por recristalización. Se utilizó un medio acetona/agua porque el producto es muy soluble en el primer solvente e insoluble en el segundo. La formación de los cristales fue de manera casi inmediata con muy altos rendimientos. Sin embargo, muchas veces no fue necesario purificar porque el producto crudo era lo suficientemente puro para continuar con la formación del siguiente intermediario. Esto indicaría que la reacción es bastante directa y los productos secundarios son mínimos o inexistentes.

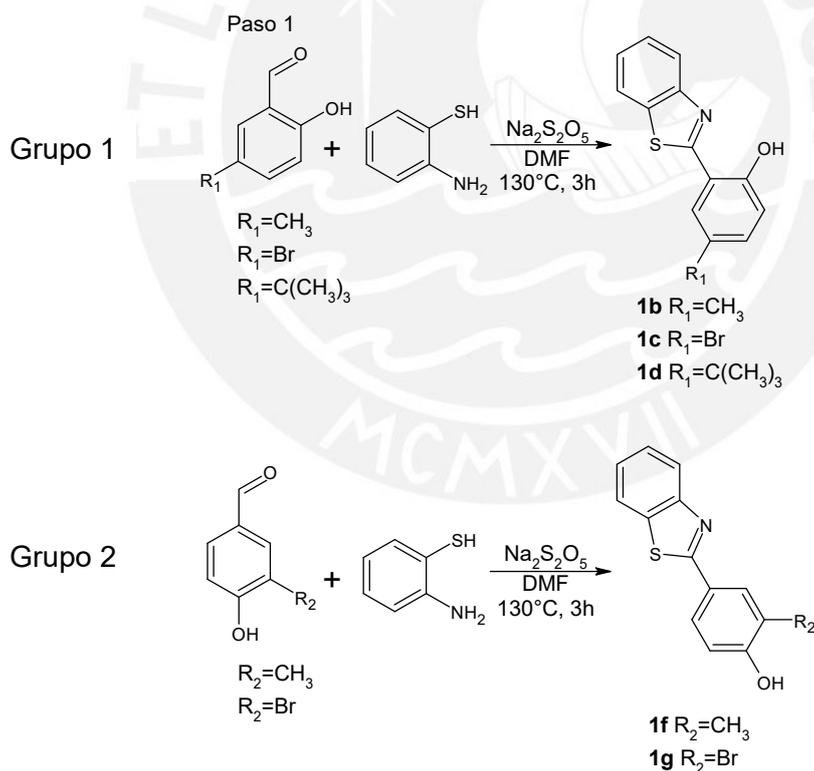


Figura 10. Ruta de síntesis del intermediario 1.

5.2. Síntesis de los intermediarios 2

El segundo paso en la ruta de síntesis fue la formilación del anillo fenilo de los precursores 2-arilbenzotiazol formados en la etapa anterior. Además, el objetivo era añadir este grupo aldehído en la posición *orto* con respecto al grupo OH ya presente en el anillo aromático. Se buscaba formilar exactamente en esa posición porque, luego, este grupo aldehído reaccionaría con una amina para formar una base de Schiff. De esta forma se tendría el ligando tetradentado y permitiría coordinar el cobre (II) con los dos N de los grupos imina y los dos O del grupo OH en una geometría cuadrado plana. Si la formilación se diese en una distinta posición que no sea *orto* al grupo OH, el ligando no podría coordinar el Cu(II) para obtener la geometría ya mencionada.

Para ello se empleó la reacción de Duff porque permite la formilación *orto*-regioselectiva en anillos aromáticos que posean un grupo OH. Se utilizó la metodología de Chang³⁸ y colaboradores. Investigaciones previas en nuestro laboratorio habían mostrado que la reacción no es 100% regioespecífica y habría la posibilidad de formilar tanto en la posición *orto* como en la posición *para* al grupo OH⁴⁰. Esto podría traer diversos retos en la purificación del compuesto deseado ya que al ser moléculas bastante parecidas se podrían comportar de manera muy similar y dificultaría su purificación. Por ello, se optó para 1b, 1c y 1d, tener un sustituyente R bloqueando la posición *para* con respecto al alcohol. Por el contrario, para los compuestos 1f y 1g había dos posibilidades para la formilación en posición *orto* de la molécula, mientras que la posición *para* al OH estaba ocupada por el benzotiazol. Como se quería que solamente se formile en solo una de las posiciones, se optó por bloquear la otra con un grupo sustituyente R. La síntesis completa de los intermediarios 2 preparados en este trabajo se muestran en la Figura 11.

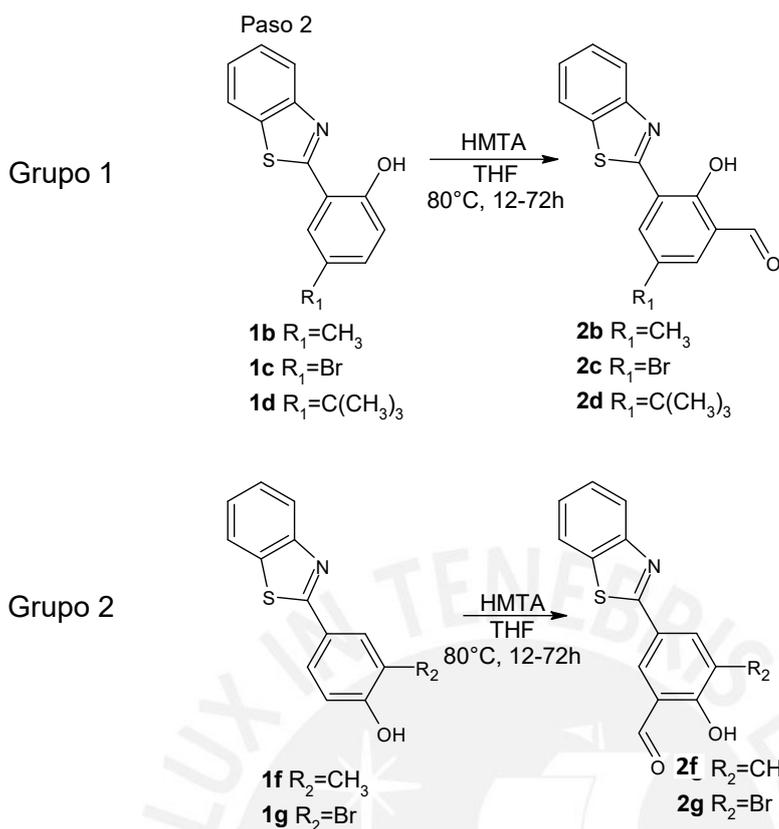


Figura 11. Ruta de síntesis del intermediario 2.

La reacción de Duff se puede dividir en dos etapas, tal como se muestra para un fenol en la Figura 12. En la primera etapa (todos los pasos a excepción del último), se da una reacción del tipo Mannich, donde se forma un enlace C-C. La base de Mannich del tipo β -aminocetona actúa como sustrato por su resto carbonilo inicialmente sometido a una orto-aminometilación con hexametilentetramina (HMTA), que a su vez sirve como el componente amino necesario y como la fuente latente de grupos formilo. La reacción original de Duff utiliza ácido acético, pero el ácido trifluoroacético es un ácido mucho más fuerte por los grupos fluoruro que posee en su estructura y fue el elegido en este trabajo. De esta forma, se puede decir que el ácido trifluoroacético funciona como solvente y como catalizador ácido en esta etapa de la reacción. Para que se dé la reacción se necesita un exceso de este ácido e implica una serie de complejos pasos como la reposición de la aromaticidad, el reordenamiento por asistencia ácida, una reorganización intramolecular y la transposición de hidruros⁴⁰. En la segunda etapa (última flecha, Figura 12) se lleva a cabo una hidrólisis ácida sobre el intermediario principal para la cual se utilizó HCl 4M. Así, el intermediario principal permite obtener el producto formilado⁴⁰.

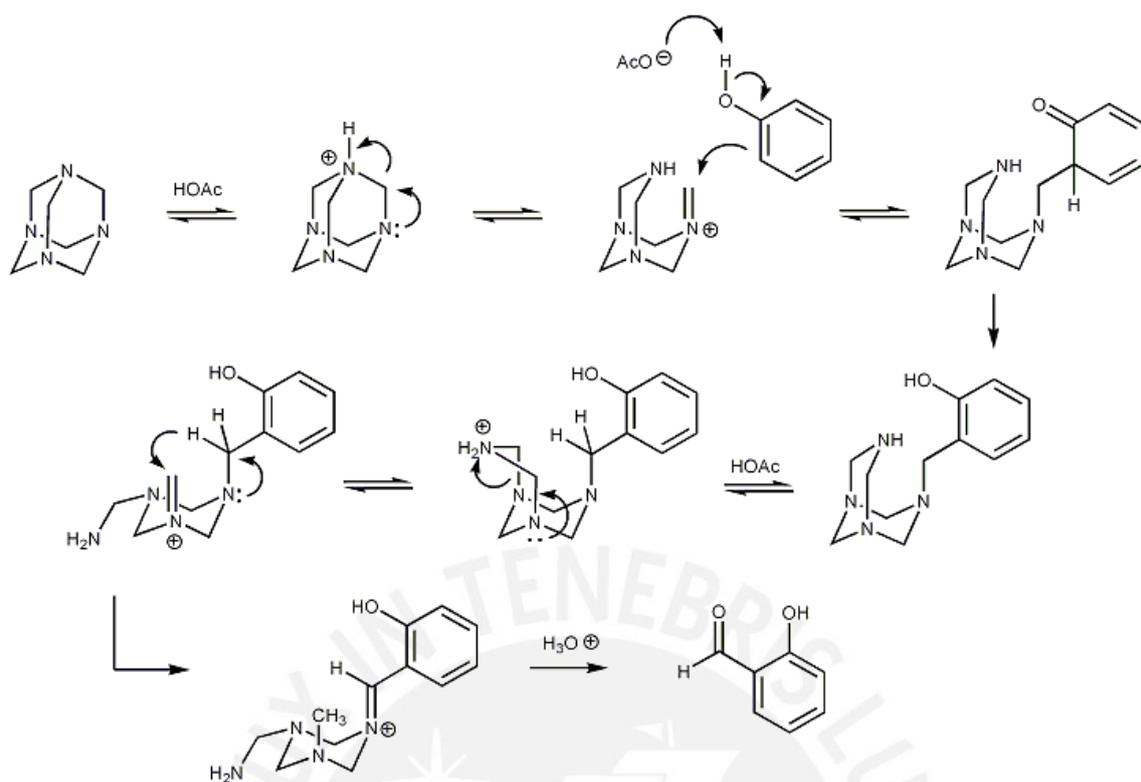


Figura 12. Posible mecanismo de la reacción de Duff.

Dependiendo del intermediario, la forma en cómo se aisló el producto varió. Los intermediarios 2b, 2c y 2d fueron bastante solubles en solventes orgánicos y pudieron obtenerse por extracción líquido-líquido. No obstante, los intermediarios 2f y 2g son insolubles en muchos solventes orgánicos y precipitaron en el medio de reacción, por lo que se filtraron y lavaron con abundante agua hasta llegar a un pH neutro en el líquido de lavado.

Debido a que se utilizaron diversos grupos sustituyentes R en el anillo en la posición 2 del benzotiazol, el tiempo y la cantidad de la amina HMTA que se empleó en esta reacción de formilación varió para cada caso, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Condiciones para la síntesis de intermediario 2.

Intermediario	Relación estequiométrica		Tiempo (h)
	intermediario 1	HMTA	
2b	1	2	12
2c	1	6	48
2d	1	2	12
2f	1	6	24
2g	1	10	48

En la reacción de formación de los intermediarios 2b y 2d se utilizó una proporción de 1 a 2 del intermediario a formilar y la amina HMTA. Además, el tiempo de reacción fue de 12 horas para obtener el mayor rendimiento posible, porque se observó que con tiempos menores de reacción el rendimiento podía verse afectado hasta en un 50%. Los sustituyentes metil y *tert*-butil, presentes en los intermediarios 1b y 1d, respectivamente, son grupos activadores de la formilación, lo que explica que este paso requiera de una cantidad moderada de HMTA y de solo 12 horas de reacción.

Por el contrario, los sustratos 1c y 1g poseen un sustituyente bromo, que es un grupo desactivador de la sustitución electrofílica aromática, es decir, no permite la formilación de manera rápida porque favorecerá más las reacciones en la posición meta que en la posición orto. Por ello se necesitará al menos el doble de tiempo para llevar a cabo la reacción y una mayor cantidad de amina en ambos casos.

Adicionalmente, se observó que el cambio de la posición del benzotiazol afectó la activación del anillo. Para la formilación del intermediario 1f, a pesar de tener un grupo activador metil, se requirió una proporción de 1 a 6 del primer intermediario con respecto a la amina y 24 horas de reacción; mientras que para el 1g (con el grupo desactivador -Br) se necesitó una proporción de 1 a 10 y 72 horas de reacción para obtener altos rendimientos.

El compuesto 2b se purificó por medio de cromatografía por columna donde la fase móvil fue diclorometano. Por ello, se pensó en purificar los demás compuestos con la misma técnica. No obstante, se observó que estos productos tendían a formar cristales en el mismo balón de reacción, por lo que se optó por recrystalizarlos. Se utilizó un sistema de acetona agua porque nuevamente el producto era muy soluble en acetona e insoluble con el agua. Se obtuvieron altos rendimientos de buena pureza.

5.3. Síntesis de los ligandos

Con respecto a la formación de los ligandos, esta se basa en la formación de una base de Schiff. Una base de Schiff (en honor a Hugo Schiff) es un grupo funcional con la siguiente estructura general $R_1R_2C=NR_3$ (donde R_3 no puede ser H). Se pueden considerar una subclase de iminas, siendo cetiminas secundarias o aldiminas secundarias según su estructura⁴¹. El término base de Schiff se aplica normalmente a compuestos presentes en ligandos para formar complejos de coordinación. Las bases tetradentadas de Schiff, especialmente aquellas con el conjunto donante N_2O_2 ,

resultantes de la condensación de diaminas alifáticas como la etilendiamina o sus derivados con salicialdehído, han sido ampliamente estudiadas⁴².

Como ya se mencionó, esta reacción es una reacción de condensación en la que el par de electrones libre de la amina ataca al carbono electrofílico del aldehído para formar la imina y liberar una molécula de agua. Además, en este trabajo esta amina alifática posee dos grupos amino, uno en cada extremo de la molécula; es así como puede reaccionar con dos intermediarios y crear una nueva molécula (ligando) de forma simétrica. Lo que se busca de esta molécula es que sea tetradentada, del tipo N_2O_2 , por los N de cada grupo imina y por los grupos hidroxilos. La síntesis completa de los ligandos preparados en este trabajo se muestra en la Figura 13.

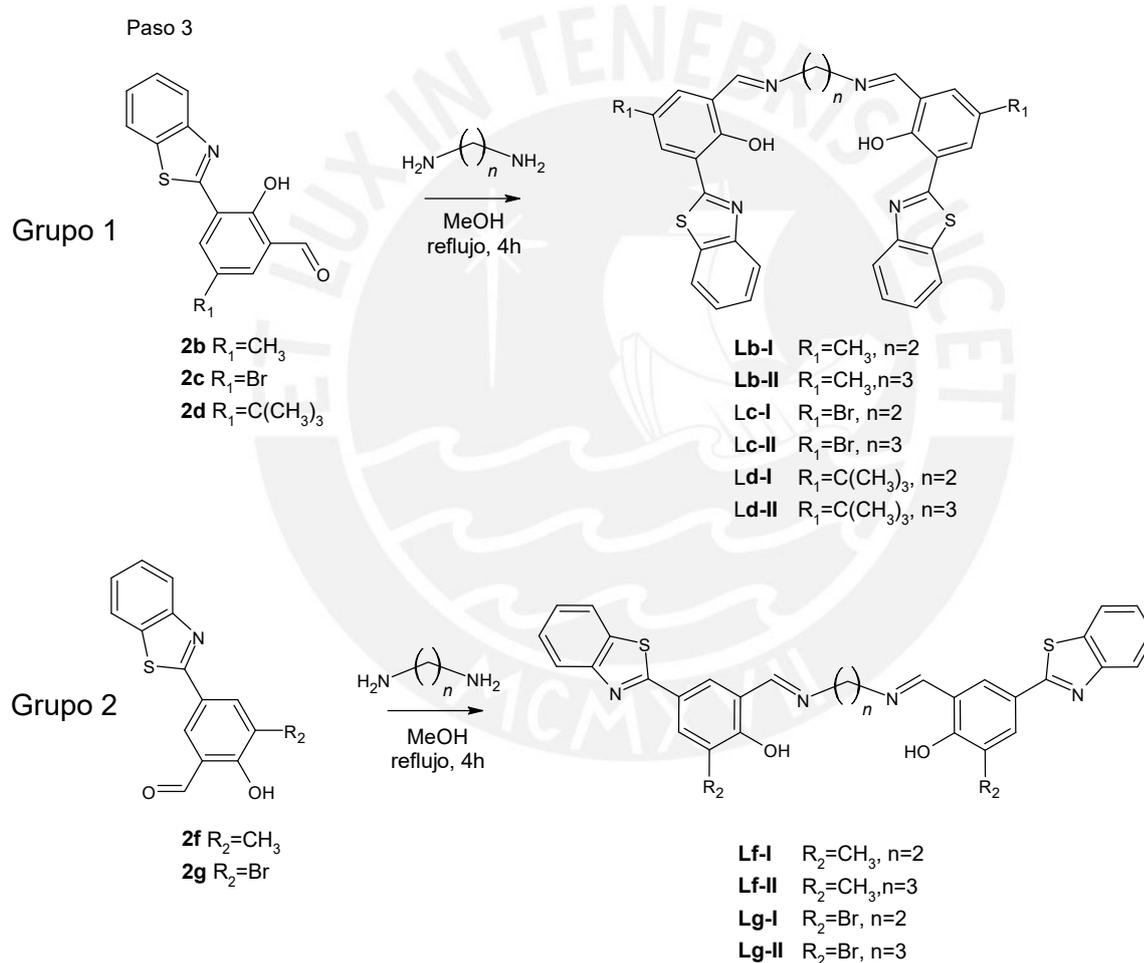


Figura 13. Ruta de síntesis de los ligandos.

La formación de una base de Schiff es un equilibrio químico, sin embargo, si el ligando precipita en el medio, la reacción se desplaza hacia los productos lo que permite obtener buenos rendimientos en todos los casos. Asimismo, para forzar un poco más la precipitación del ligando al final de la reacción se reduce el volumen del solvente y

posterior a ello se enfría a temperatura ambiente. Se buscó utilizar un solvente que permita solubilizar al segundo intermediario a altas temperaturas de manera que cuando reaccione con la amina y forme el ligando, este precipite por su baja solubilidad, por ello, se usó el metanol.

Se utilizaron dos distintas diaminas para la formación de los ligandos, la 1,2-etanodiamina y la 1,3-propanodiamina, con dos y tres carbonos alifáticos como espaciadores de los dos grupos aminos, respectivamente. Aquellos ligandos que se formaron con la amina de dos carbonos resultaron ser menos solubles en metanol (medio de reacción) que los de tres carbonos. El poseer una cadena un poco más larga posiblemente da una mayor movilidad a la molécula, lo que le permite interactuar mejor con el solvente y esto la vuelve más soluble.

Afortunadamente, esta reacción es bastante directa y rápida. Se aprecia un cambio instantáneo de color de amarillo verdoso (color del intermediario 2) al color característico del ligando (anaranjado o amarillo) al mezclar ambos reactivos. Esto nos dice que la reacción se da de manera bastante rápida, pero aun así se dejó reaccionar por tres horas para asegurarse que todo el segundo intermediario reaccione con la amina.

Otro punto importante es que, al tener un exceso de amina, podría favorecerse la formación de productos asimétricos, es decir, que por la gran cantidad de diamina presente solo reaccione uno de sus dos grupos aminos por ser el reactivo en exceso; sin embargo, no se obtuvo este producto sino solamente el ligando simétrico. Esto indicaría que la amina cuando reacciona por uno de sus extremos se vuelve mucho más reactiva e inmediatamente el otro grupo amino de la molécula reacciona con otro intermediario y así forma el ligando simétrico esperado.

5.4. Síntesis de los complejos de cobre

Para la síntesis de los complejos de cobre, se partió de los ligandos y luego se le añadió la sal de cobre (acetato de cobre), tal como se muestra en la Figura 14. Cabe resaltar que estos ligandos son tetradentados por lo que coordinan al cobre por medio de los pares libres del nitrógeno de las iminas y por los oxígenos del grupo hidroxilo. Por la forma de la estructura de los ligandos, los átomos de hidrógeno en los grupos hidroxilos tienen un carácter ácido, es decir, se podrían desprotonar fácilmente en presencia de una base. Es por esta razón que se utilizó la sal de acetato de cobre porque el acetato tiene un carácter más básico con respecto a otro tipo de sales como el cloruro de cobre. Sin embargo, los ligandos no poseían una buena solubilidad por lo que se añadió una

pequeña cantidad de hidróxido de sodio al medio de reacción para favorecer la desprotonación de estos grupos y la solubilidad de la molécula en el solvente. Una vez que se tuvo al ligando disuelto se le añadió la sal de cobre previamente disuelta en una pequeña cantidad de metanol gota a gota.

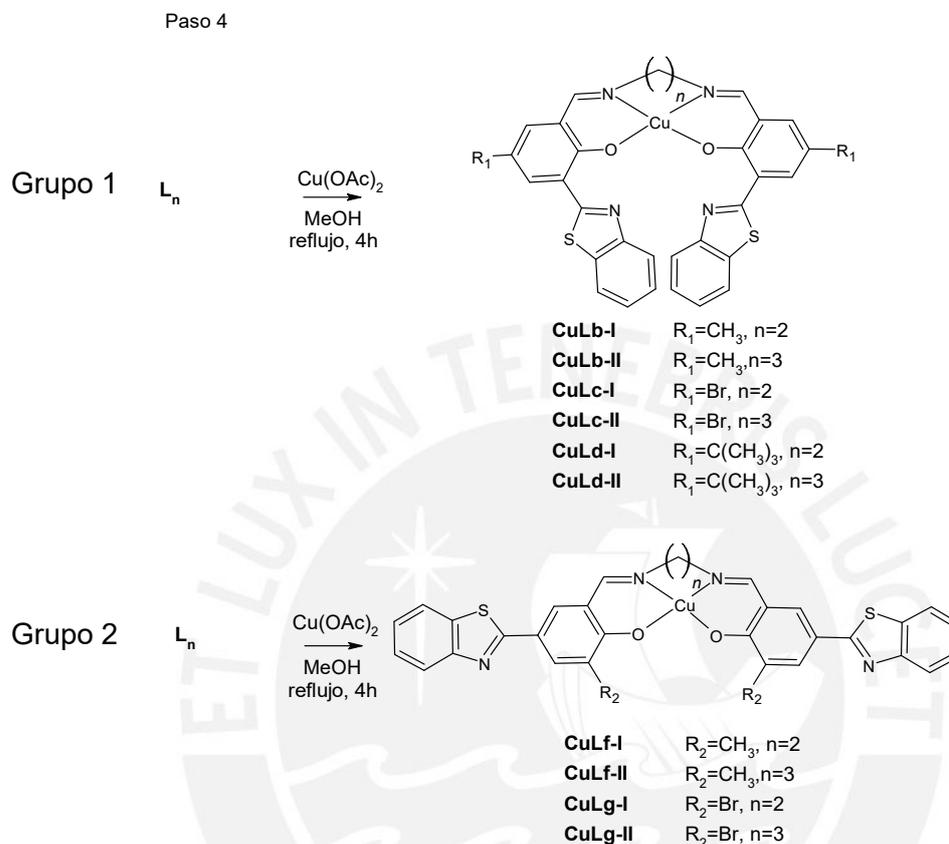


Figura 14. Ruta de síntesis de los complejos.

La reacción ocurre de inmediato por el efecto quelato del ligando y esto se puede verificar porque hay un cambio de color de amarillo o anaranjado a verde o azul oscuro dependiendo del complejo. Además, tanto el N como el O son átomos que pueden ser donadores σ lo que estabiliza al metal que posee una carga de +2, o sea está deficiente de electrones. Asimismo, este metal dona densidad electrónica al ligando por medio de los orbitales π antienlazantes de este último.

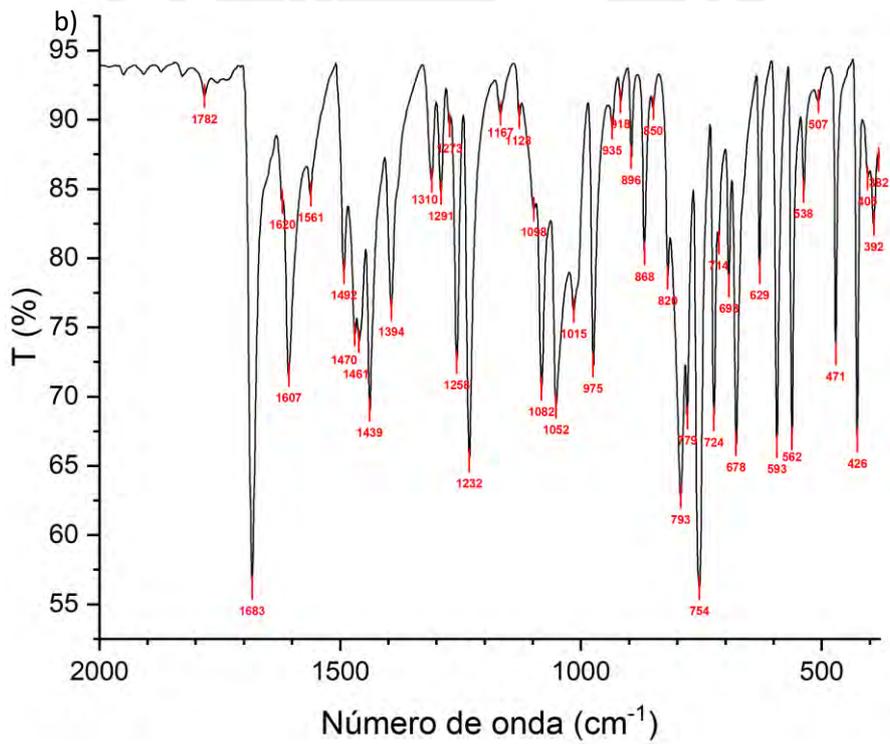
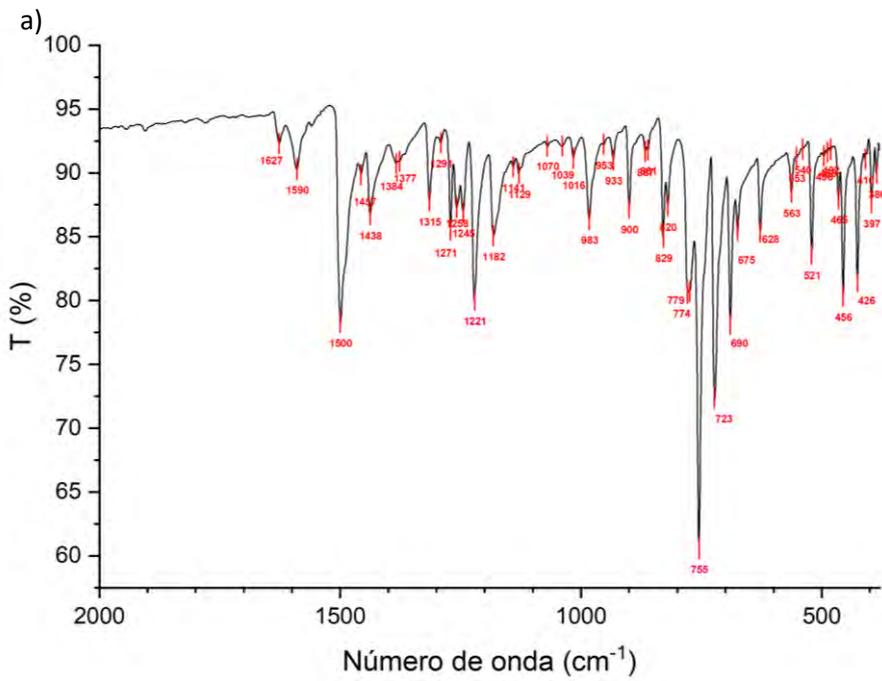
Al igual que el paso anterior con la formación de la base de Schiff, esta reacción alcanzará un equilibrio. No obstante, como el complejo precipita, la reacción también se desplaza hacia la derecha lo cual favorece a la formación del producto. En algunos casos, para obtener un mayor rendimiento, se optó por forzar un poco la precipitación del complejo evaporando parte del solvente de la reacción o enfriando para mejorar el rendimiento.

5.5. Caracterización por espectroscopía infrarroja (FTIR)

Todos los compuestos fueron caracterizados por medio de espectroscopía infrarroja. En la Figura 15 se pueden observar los espectros FTIR en el rango de 2000 cm^{-1} hasta 380 cm^{-1} de los intermediarios 1b y 2b, del ligando Lb-I y de su respectivo complejo CuLb-I. Los espectros FTIR correspondientes al ligando Lb-II y al complejo CuLb-II, así como de todos los demás compuestos sintetizados pueden ser encontrados en la sección de Anexos. Las señales más relevantes en estos espectros han sido identificadas en el capítulo anterior, por lo que a continuación se discutirá principalmente los cambios observados en dichas señales en su transformación de intermediarios 1 a complejos. Específicamente, será de interés en este trabajo monitorear el cambio sufrido en el estiramiento (ν) los enlaces C=O del grupo aldehído en el intermediario 2 y C=N del ligando y complejo, para cada juego de compuestos. Las señales correspondientes a los estiramientos de estos dos enlaces para cada compuesto sintetizado en este trabajo se encuentran listadas en la Tabla 2.

El primer intermediario muestra varias bandas características de diversos grupos funcionales. Por ejemplo, posee una banda de baja intensidad a 1627 cm^{-1} que corresponde a la vibración del enlace C=N del grupo benzotiazol. Además, se observan una serie de picos en el rango de $1600\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$ que corresponderían a la vibración por estiramiento de los enlaces dobles C=C de los anillos aromáticos. Incluso, en algunos casos, estas bandas prácticamente no sufren variación al pasar de intermediarios a ligando o a complejo. Otra banda característica de este tipo de compuesto es la flexión de los enlaces C-H aromáticos que se ubica a 755 cm^{-1} , y que también se observa en el intermediario 2b, ligandos Lb-I y Lb-II y complejos CuLb-I y CuLb-II.

La diferencia más significativa entre el intermediario 1b y el intermediario 2b es la presencia en este último del grupo aldehído en la posición *orto* con respecto al grupo hidroxilo. Se sabe que este grupo absorbe ente los $1740\text{ a }1720\text{ cm}^{-1}$ pero, como sustituyente de anillos aromáticos presenta picos entre los $1710\text{ a }1685\text{ cm}^{-1}$. Además, se ha reportado que la presencia de aldehídos en una posición *orto* con respecto al OH desplaza la señal a menores números de onda, por la formación de un enlace de H intramolecular entre el C=O del aldehído y el H del OH. Efectivamente, como se observa en la Figura 15(b), el grupo carbonilo del 2b presenta un pico característico intenso a 1683 cm^{-1} lo que demuestra la presencia del grupo C=O, a diferencia de su precursor 1b, el cual no posee esta señal (Figura 15(a)).



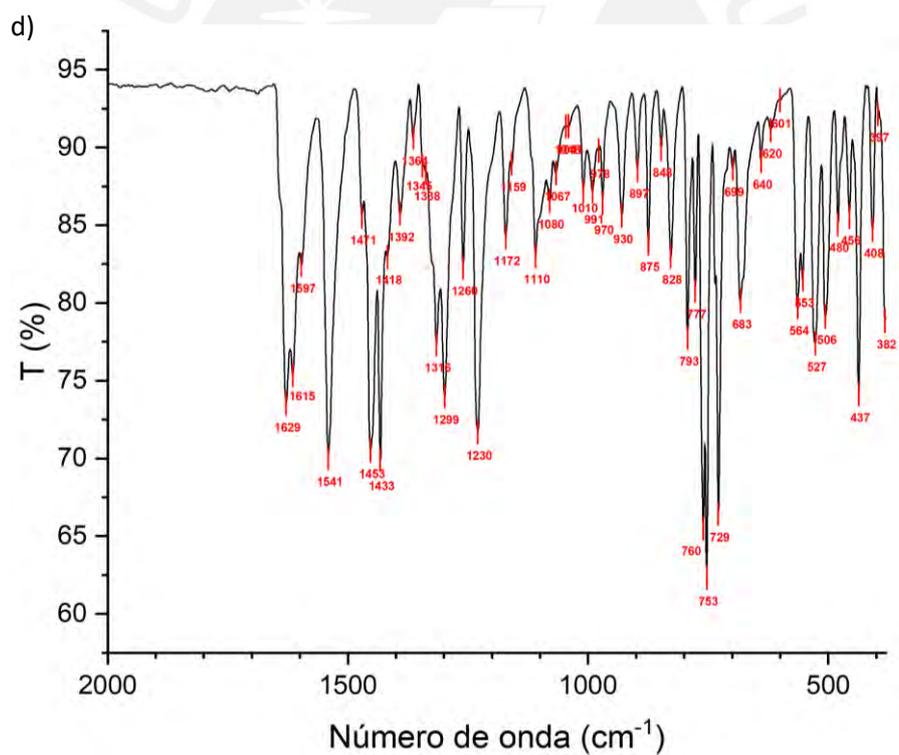
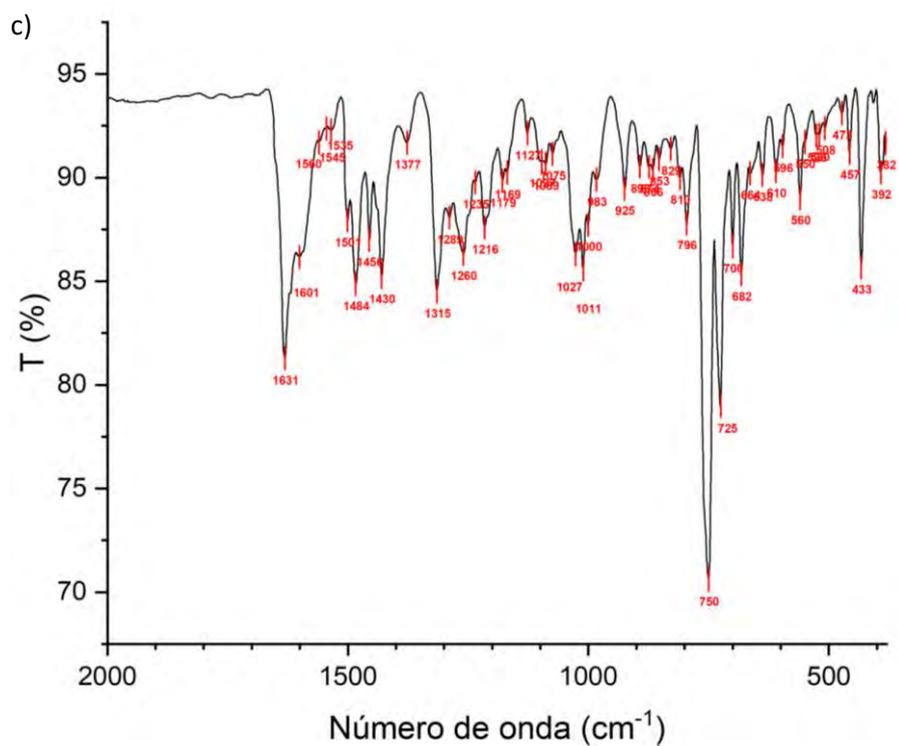


Figura 15. Espectro FTIR de los intermediarios 1b (a), 2b (b), ligando Lb-I (c) y complejo CuLb-I (d).

Tabla 2. Asignaciones de las bandas de absorción FT-IR de los enlaces C=O y C=N en los intermediarios, ligandos y complejos.

Compuesto	$\nu_{\text{C=O}}$ (cm ⁻¹)	$\nu_{\text{C=N}}$ (cm ⁻¹)
2b	1683	---
Lb-I	---	1631
Lb-II	---	1632
CuLb-I	---	1625
CuLb-II	---	1619
2c	1679	---
Lc-I	---	1625
Lc-II	---	1637
CuLc-I	---	1633
CuLc-II	---	1627
2d	1684	---
Ld-I	---	1629
Ld-II	---	1634
CuLd-I	---	1627
CuLd-II	---	1625
2f	1646	---
Lf-I	---	1643
Lf-II	---	1633
CuLf-I	---	1631
CuLf-II	---	1626
2g	1658	---
Lg-I	---	1637
Lg-II	---	1630
CuLg-I	---	1639
CuLg-II	---	1638

Cuando ocurre la formación del ligando a partir del correspondiente intermediario 2 muchas de las señales en su espectro FTIR cambian de intensidad, pero mantienen su mismo número de onda o se desplazan muy ligeramente. No obstante, hay un cambio bastante significativo y este involucra la banda característica del estiramiento del carbonilo, como ha sido señalado antes. Como se observa en la Figura 15 y Tabla 2, en el caso de Lb-I y Lb-II ya no se aprecia la banda a 1683 cm⁻¹ porque el grupo carbonilo ya no está presente. En su lugar, se forma el grupo imina C=N y el estiramiento de este enlace se aprecia a 1631 y 1632 cm⁻¹ para Lb-I y Lb-II, respectivamente. De esta forma se comprueba que ya no se tiene el enlace C=O y se pasa a tener el enlace C=N.

Con respecto a la formación de los correspondientes complejos de Cu(II), se observa un fenómeno similar al descrito anteriormente, muchas de las señales en su espectro FTIR cambian de intensidad con respecto al ligando correspondiente, pero mantienen

su mismo número de onda o se desplazan muy ligeramente. En los datos mostrados para los complejos CuLb-I y CuLb-II en la Figura 15 y se puede observar que la banda característica del estiramiento de la imina en los complejos ocurre a menores números de onda que en los ligandos respectivos, a 1625 y 1619 cm^{-1} en CuLb-I y CuLb-II, respectivamente. Este fenómeno se podría adjudicar principalmente a la retrodonación π del metal hacia el ligando. Los dos oxígenos y nitrógenos que coordinan con el metal lo harán por medio de una donación electrónica, es así como se crea un enlace predominantemente covalente (enlace σ). Esto se da porque el metal, deficiente de electrones (con estados de oxidación de +2 o mayores) buscará ligarse a buenos donadores de electrones. Así el ligando le va a donar por medio del enlace σ densidad electrónica al metal y este, por medio de sus orbitales d, deslocalizará parte de la densidad electrónica hacia el ligando, específicamente hacia orbitales moleculares antienlazantes π^* del ligando. Esto generará un debilitamiento en el enlace C=N y en consecuencia se tendrá una disminución en el número de onda (cm^{-1}) del estiramiento. Para que esto se cumpla, el ligando debe ser un buen aceptor π , es decir, que tenga estos orbitales desocupados para que pueda recibir esta densidad electrónica de los orbitales d del metal (HOMO). Para el caso de ambos complejos, la imina posee sus orbitales π^* desocupados de baja energía (LUMO) por lo que se lo considera un buen aceptor π . En consecuencia, este nuevo enlace metal-ligando hará que el enlace C=N se debilite. Por ende, el número de onda para el estiramiento de este enlace es menor como se muestra en el espectro (d) de la Figura 15.

Por otro lado, en el espectro completo de los productos 1b, 2b, Lb-I, Lb-II, CuLb-I y CuLb-II, (Anexos), se pueden apreciar las señales correspondientes al estiramiento de los enlaces C-H aromáticos y alifáticos en el rango de 3000 a 2800 cm^{-1} . Cabe resaltar que, además de los protones aromáticos, la estructura de 1b y 2b posee un grupo metil y que los ligandos Lb-I y Lb-II y los complejos CuLb-I y CuLb-II poseen más grupos alifáticos y esto aumenta la intensidad de la señal del estiramiento del C-H. Esto ayuda también a corroborar la formación del ligando.

Por otro lado, en todos los casos (menos en los complejos) se esperaría encontrar una banda bastante intensa por el estiramiento del enlace O-H en el rango de 3650 a 3584 cm^{-1} , característico del OH fenólico presente desde el intermediario 1 hasta el ligando; sin embargo, esto no ocurre. En el caso del intermediario 1b podría ocurrir que las interacciones intermoleculares de puente de hidrógeno entre el nitrógeno del anillo y del protón del OH cause que la señal prácticamente desaparezca. Para el intermediario 2b, se ha reportado que la presencia de aldehídos en una posición orto con respecto al OH desplaza la señal a un menor número de onda, nuevamente por la formación de un

enlace de H intramolecular entre el C=O del aldehído y el H del OH. Asimismo, podría ser que el hidrógeno del OH siga interactuando con el N del anillo y esto hace que su señal prácticamente desaparezca. De la misma manera se podría sustentar que tampoco aparece esta señal del OH para el ligando Lb-I ya que el hidrógeno del OH podría interactuar con el nitrógeno tanto del anillo benzotiazol como con el N de la imina.

Muchas de estas señales discutidas para el grupo b de intermediarios, ligandos y complejos se repitieron para los grupos c, d, f y g de compuestos. Por ejemplo, se observó las bandas características de los carbonos aromáticos en $1600-1500\text{ cm}^{-1}$, además, en todos los casos se observó la banda característica del C=N del grupo benzotiazol, también en todos los ligandos se intensificó la banda correspondiente al estiramiento de los enlaces C-H alifáticos en el rango de $3000\text{ a }2800\text{ cm}^{-1}$ debido a que se añadieron carbonos alifáticos propios de las aminas. Asimismo, no se llegó a observar esta banda característica de OH por las razones ya descritas.

Otra semejanza con lo ya previamente descrito es la aparición de la banda característica del C=O en el segundo intermediario lo cual evidencia la formilación que se realizó. Sin embargo, la frecuencia de estiramiento del enlace C=O en los intermediarios 2b, 2c y 2d es aproximadamente 30 cm^{-1} mayor que en los intermediarios 2f y 2g, como se muestra en la Tabla 2. Esto podría ser porque el carbonilo está en una posición diferente con respecto al grupo benzotiazol.

En todos los casos, esta última banda desaparece al pasar del intermediario 2 al ligando ya que el aldehído reacciona con la amina para formar el grupo imina característico de los ligandos. Este nuevo grupo posee, al igual que el carbonilo, un número de onda bastante característico entre $1643\text{ a }1625\text{ cm}^{-1}$ dependiendo de cada ligando. Cuando ligando reacciona para formar el complejo, esta banda varía ligeramente de número de onda. Como se observa en la Tabla 2, este efecto de la disminución de la frecuencia de vibración del enlace C=N en el complejo con respecto al correspondiente ligando se repite para los complejos CuLb-I, CuLb-II, CuLd-I, CuLc-II, CuLd-II, CuLf-I y CuLf-II. Por otro lado, para los complejos CuLc-I, CuLg-I y CuLg-II no se observa la disminución en el número de onda, más bien, se observa un aumento de la misma. Esto se explicaría por la presencia del sustituyente Br en el grupo arilo en estos compuestos. La acidez π del ligando, que permitía una marcada retrodonación, que es lo que causa esta disminución en la frecuencia de vibración de este enlace como se explicó unos párrafos arriba, se estaría viendo reducida por la donación inductiva del bromo, lo que afectaría la disponibilidad de los orbitales antienlazantes del ligando. Esto disminuiría la capacidad del ligando de deslocalizar la densidad electrónica sobre sus orbitales π

antienlazantes y por ende no debilitaría el enlace C=N como se observa con el resto de los complejos. Cabe destacar que esto se observa en todos los complejos que poseen Br con excepción del complejo CuLc-II.

Otra tendencia bastante marcada entre los ligandos y los complejos es que la diferencia de la banda C=N de los ligandos a los complejos es más marcada cuando se usó la amina de tres carbonos versus la de dos carbonos. Se entiende entonces que el grupo metil adicional en estos compuestos incrementaría el carácter ácido π del ligando por lo que permitiría una mejor retrodonación π lo que debilitaría más el enlace C=N y se manifestaría con la disminución en la frecuencia de absorción de este enlace. Otra posibilidad es que la amina de tres carbonos facilite un mejor enlace pues la forma del anillo varía (anillo de 5 miembros versus anillo de 6 miembros), lo que puede cambiar la orientación y las características del enlace en ambos casos.



5.6. Caracterización por espectroscopía resonancia magnética nuclear (RMN)

Se midieron los espectros ^1H -RMN y ^{13}C -RMN, y en algunos casos los espectros RMN 2D COSY(^1H - ^1H) y HSQC(^1H - ^{13}C), de los intermediarios 1, intermediarios 2 y de los ligandos sintetizados, así como de todos los demás compuestos sintetizados. Estos espectros pueden ser encontrados en la sección de Anexos. No fue posible medir los espectros RMN de los complejos de Cu(II) debido a que este ion es paramagnético y su campo magnético complica la medición e interpretación de sus espectros RMN⁴³. En los espectros medidos se analizaron la cantidad de señales en el espectro, el desplazamiento de las mismas, la integración de cada una y cómo estas señales varían cuando se transforman de intermediarios a ligandos.

5.6.1. ^1H -RMN.

El espectro ^1H -RMN del intermediario 1b se muestra en la Figura 16. Este intermediario posee 9 hidrógenos distintos por lo que se esperaría observar 9 señales, donde ocho de ellas tienen una integración de 1 y una de 3. El H_8 , por ser un hidrógeno de un alcohol está bastante desprotegido y se encuentra a los 12,46 ppm. Todos los hidrógenos del 1 al 7 están en el rango de 7 a 8 ppm que es el rango donde se encuentran los hidrógenos aromáticos. Dentro de todos estos hidrógenos el más protegido sería el H_1 y se encuentra a 7,00 ppm, y se observa que es un doblete porque acopla solamente con el H_2 . El H_2 estaría un poco más desprotegido por la presencia del grupo hidroxilo en su cercanía. Por otro lado, los hidrógenos H_4 y H_5 son los más desprotegidos porque son los que están más próximos a átomos más electronegativos. El H_5 (7,97 ppm) está más cerca al N que es más electronegativo lo que aumenta su desplazamiento mientras que el H_4 (7,89 ppm), al estar más cerca del S que es menos electronegativo, tiene un ligero menor desplazamiento. Ambos son dobletes porque el H_4 está acoplado con el H_6 y el H_5 con el H_7 . Por otro lado, el H_6 acopla con el H_4 y H_7 mientras que el H_7 acopla con el H_5 y H_6 . El desplazamiento de la señal de H_7 estaría un poco más a la izquierda porque se encuentra ligeramente más desprotegido, nuevamente por su cercanía al nitrógeno de mayor electronegatividad que el azufre. Con respecto a H_3 , este tiene un desplazamiento de 7,39 ppm y se traslapa con la señal de H_7 . Por último, el H_9 posee un desplazamiento típico de un $-\text{CH}_3$ unido a un anillo aromático y aparece a 2,35 ppm integrando para tres protones.

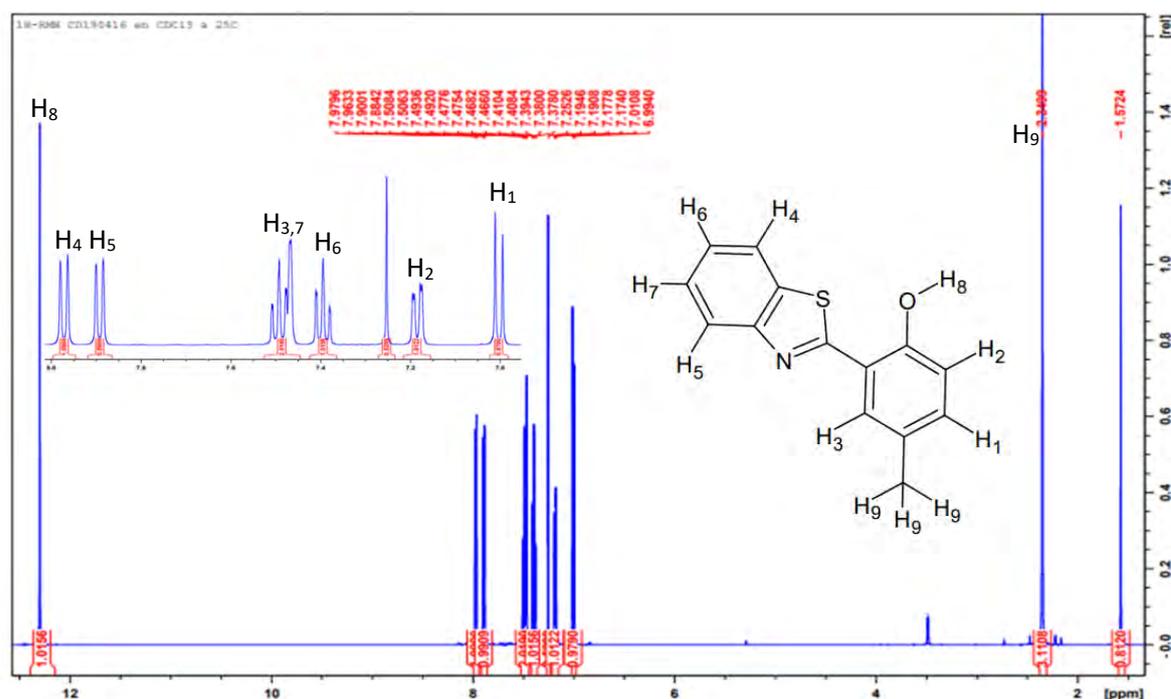


Figura 16. Espectro ^1H -RMN del intermediario 1b en CDCl_3 (500 MHz).

Como se muestra en el espectro ^1H -RMN del intermediario 2b en la Figura 17, el intermediario 2b ha mantenido muchas de sus señales con muy ligeras variaciones, sobre todo para los hidrógenos que están en el anillo benzotiazol. Los cambios más pronunciados ocurrieron en los hidrógenos H_1 , H_2 y H_3 debido a que en ese anillo se agregó el grupo carbonilo. El H_1 se ve desplazado hacia campos menores por la presencia del nuevo grupo aldehído, esto produce que esté más desprotegido y por lo tanto que se desplace de 7,00 (en 1b) a 7,73 ppm (en 2b). El cambio más significativo es el de H_2 , porque antes este hidrógeno estaba en la zona aromática y ahora pasa a ser un hidrógeno de un aldehído. Esto lo convierte en un hidrógeno bastante desprotegido y se encuentra justamente en la región de los aldehídos a 10,51 ppm. El H_3 también se desplaza hacia la izquierda por lo que ya su señal ya no se solapa con la de H_7 . Este desplazamiento puede deberse a la contribución del grupo aldehído que se agregó en posición *para*, aunque también se sospecha que hay una ligera interacción de puente de hidrógeno con el N del anillo benzotiazol como se discutirá posteriormente.

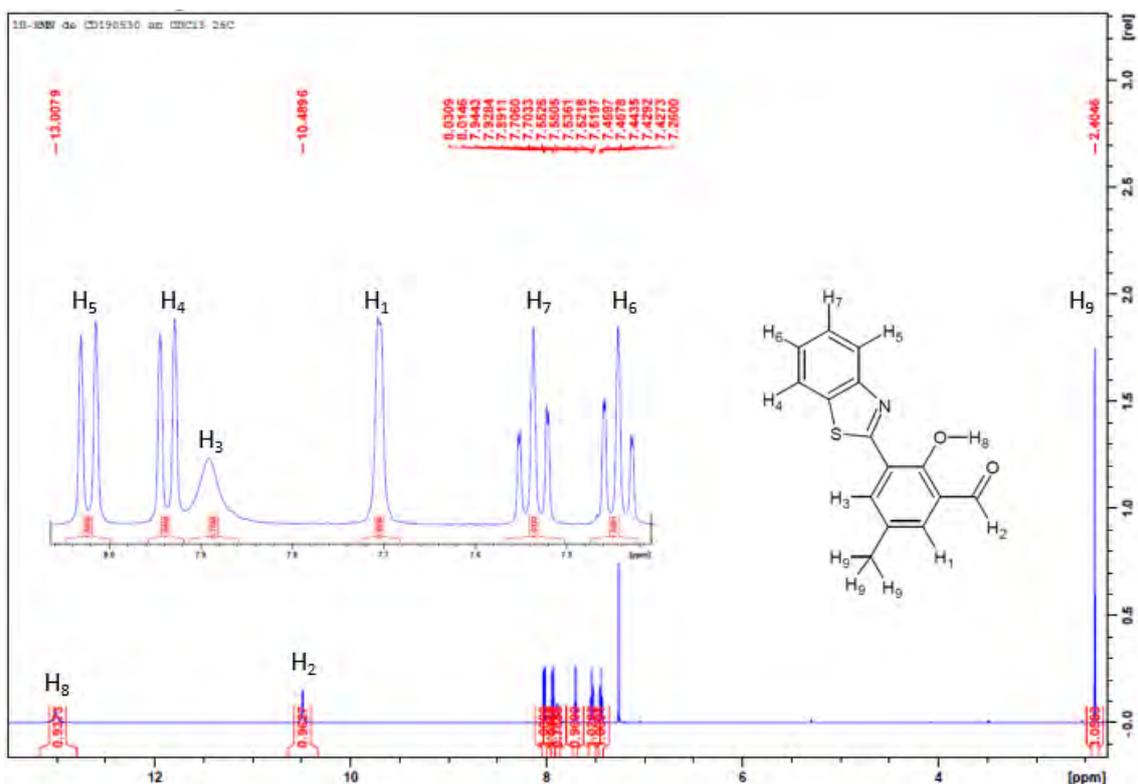


Figura 17. Espectro ^1H -RMN del intermediario $2b$ en CDCl_3 (500 MHz).

Para analizar los espectros ^1H -RMN de los ligandos hay que tener en cuenta que estas son moléculas simétricas, por lo que a pesar de ser una molécula grande mostrará pocas señales ya que cada lado de la molécula brindará el mismo tipo de señal y cada señal integrará para dos protones.

La Figura 18 nos muestra el espectro de ^1H -RMN del ligando Lb-I. Al igual que en $2b$ las señales de los hidrógenos que están en el grupo benzotiazol no mostraron mayores cambios significativos. La señal del H_8 no es muy intensa, esto se debe a que es un hidrógeno de un alcohol. La señal del H_2 se desplaza considerablemente hacia la izquierda y pasa de ser la de un hidrógeno de un grupo aldehído (10,49 ppm) a la de un hidrógeno de una imina (8,44 ppm). Este cambio también afecta a los H_1 y H_3 donde el primero se desplaza a campos más altos, mientras que el segundo se desplaza a campos más bajos. Por último, se observa una señal adicional, la de los hidrógenos H_{10} , los hidrógenos de los carbonos de la cadena alifática. Estos son hidrógenos de carbonos alifáticos deberían de estar entre 2-3 ppm de desplazamiento. No obstante, al estar cerca al N su desplazamiento aumenta significativamente (4,06 ppm).

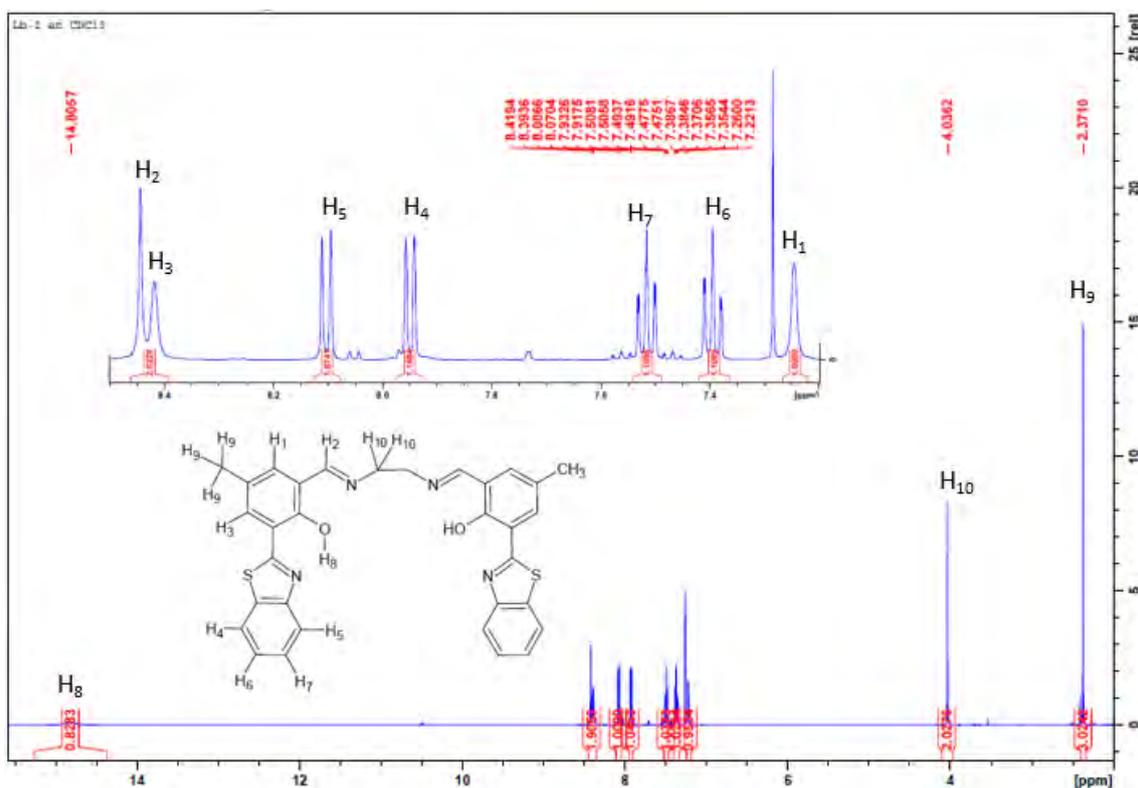


Figura 18. Espectro ^1H -RMN del ligando Lb-I en CDCl_3 (500 MHz).

Para el ligando Lb-II se cumple algo muy similar a lo descrito para el ligando Lb-I. Como se puede apreciar en la Figura 19, el desplazamiento de las señales no varía mucho con respecto a su intermediario 2b. Los cambios que sí son bastante significativos se dan nuevamente en los hidrógenos H_1 , H_2 , H_3 y H_8 . Como se explicó, ya no hay presencia del hidrógeno del aldehído dado que reaccionó con la amina para formar una imina. Por ende, el H_2 tiene ahora un desplazamiento a 8,49 ppm que coincide en la zona característica del desplazamiento del hidrógeno de las iminas. Esta señal se traslapa con la del H_3 que ha quedado mucho más desprotegido y resuena a campo más bajo. Asimismo, el cambio del grupo aldehído por el grupo imina también afectó a la señal de H_1 que ya no está tan desprotegida por ende se desplaza un poco más hacia la derecha del espectro a 7,29 ppm. Por último, se observan dos señales adicionales situadas a desplazamientos mucho más bajos. La primera de ellas está a 2,36 ppm y corresponde a los hidrógenos H_{11} y coincide con las señales características de los hidrógenos alifáticos. Por otro lado, la señal de H_{10} que también corresponde a hidrógenos alifáticos está más desplazada a la izquierda, a 3,91 ppm, debido a que estos se encuentran más cercanos a la imina. Un resumen de los desplazamientos de las señales de los protones en 1b, 2b, Lb-I y Lb-II en el estudio por ^1H -RMN se muestra en la Tabla 3.

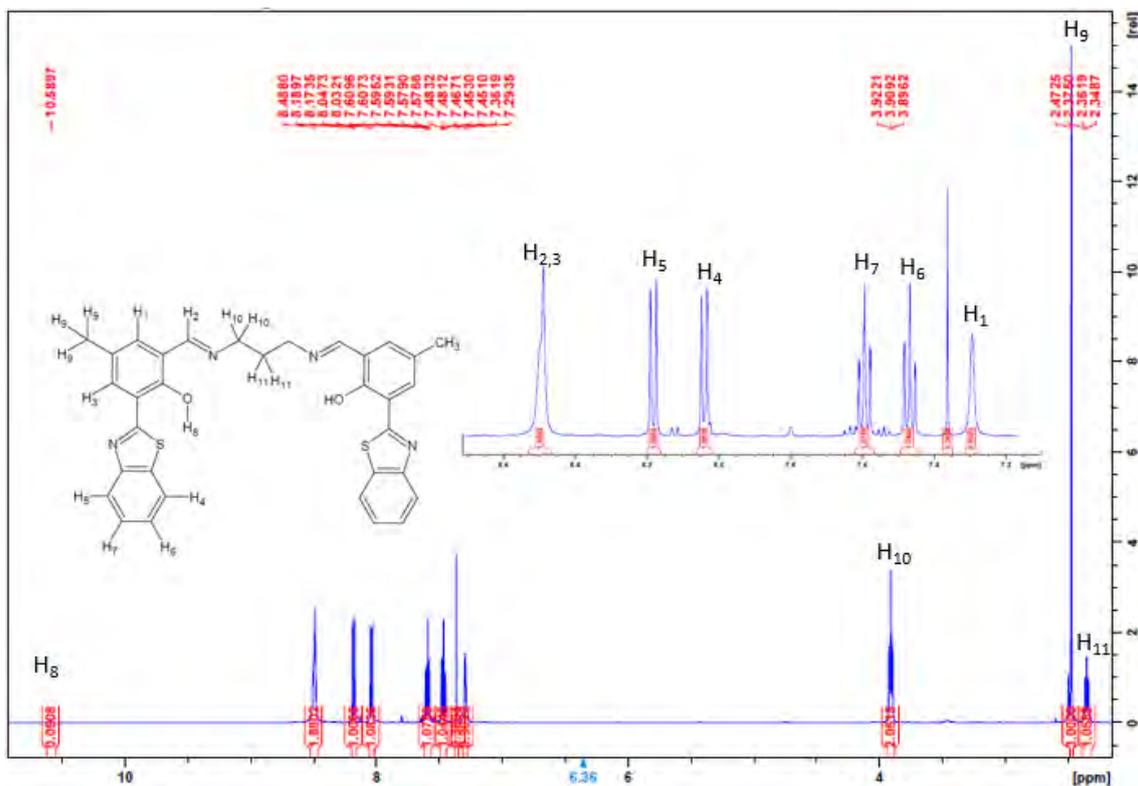


Figura 19. Espectro ¹H-RMN del ligando Lb-II en CDCl₃ (500 MHz).

Tabla 3. Desplazamiento de las señales ¹H-RMN de 1b, 2b, Lb-I y Lb-II

Asignación de hidrógenos	desplazamiento (ppm)			
	1b	2b	Lb-I	Lb-II
H ₁	7,00	7,70	7,22	7,18
H ₂	7,18	10,49	8,44	8,40
H ₃	7,47	7,89	8,41	8,40
H ₄	7,89	7,93	7,95	7,93
H ₅	7,97	8,02	8,10	8,07
H ₆	7,39	7,44	7,39	7,36
H ₇	7,50	7,54	7,52	7,48
H ₈	12,30	13	14,83	15,02
H ₉	2,35	2,40	2,40	2,37
H ₁₀	---	---	4,06	3,82
H ₁₁	---	---	---	2,25

En la Tabla 4 se listan los desplazamientos de las señales de ¹H-RMN de los compuestos 1c, 2c, Lc-I y Lc-II. Nuevamente, la mayoría de las señales están en el rango de 7 a 8,5 ppm, que es el rango donde se encuentran los hidrógenos aromáticos. Dentro de todos estos hidrógenos, la señal que sufre los mayores cambios es la del hidrógeno H₂ que se ubica en los 7,00 ppm para 1c, pero que se desplaza hacia campos

más bajos en 2c (10,48 ppm) al transformarse en el H del aldehído, y luego tener un desplazamiento de 8,73 y 8,70 ppm cuando se transforma en el H del grupo imino en Lc-I y Lc-II, respectivamente. Otra diferencia considerable con respecto a los espectros de los compuestos b es el desplazamiento de los hidrógenos H₁ y H₃, es que están afectados por la presencia del sustituyente –Br en el anillo. Este es un grupo bastante más electronegativo que el –CH₃ por lo que jala densidad electrónica, los desprotege y en consecuencia su desplazamiento es más hacia la izquierda. El H₃ está más cerca al Br y al N por ello tendrá un desplazamiento mucho más alto a 7,92 ppm.

Tabla 4. Desplazamiento de las señales ¹H-RMN de 1c, 2c, Lc-I y Lc-II.

Asignación de hidrógenos	desplazamiento (ppm)			
	1c	2c	Lc-I	Lc-II
H ₁	7,43-7,46	7,99	7,76	7,66
H ₂	7,00	10,48	8,73	8,70
H ₃	7,92	8,13	8,56	8,45
H ₄	7,79	7,96	8,00-8,04	7,96
H ₅	8,00	8,06	8,00-8,04	8,00
H ₆	7,43-7,46	7,49	7,39	7,35
H ₇	7,53	7,57	7,50	7,49
H ₈	12,49	13,25	14,59	---
H ₉	---	---	4,12	3,86
H ₁₀	---	---	---	2,29

En el caso de los ligandos Lc-I y Lc-II el H₁ estaría más protegido porque ya no está el grupo aldehído. El H₃ pasa a ser un hidrógeno más desprotegido; no obstante, se esperaría que al transformarse el grupo aldehído en imina su desplazamiento sea menor, pero ocurre lo contrario. Esto podría explicarse por dos factores, el primero sería por un posible efecto inductivo (que se explicará más adelante en los compuestos d) y el segundo por una posible interacción de puente de hidrógeno. El H₃ en el ligando, al poseer una mayor movilidad por la cadena alifática, podría interactuar por medio de puente de hidrógeno con el N del grupo benzotiazol, por lo que esto lo desprotegería mucho más. Por último, en el ligando Lc-I se observa un nuevo pico singulete H₉ a los 4,12 ppm que corresponde al carbono alifático que une a las dos unidades de benzotiazol, y donde su señal está ligeramente desplazada hacia campo bajo por la proximidad al N imino, lo cual lo desprotege. En el caso del ligando Lc-II, los hidrógenos alifáticos de esta cadena aparecen a 3,86 ppm (H₉) y 2,29 ppm (H₁₀).

En la Tabla 5 se listan los desplazamientos de las señales de ¹H-RMN de los compuestos 1d, 2d, Ld-I y Ld-II. La gran diferencia entre estos compuestos y los compuestos del grupo b y c es el pico que se encuentra a 1,31 ppm. Este corresponde

al grupo tert-butilo lo cual, coincide con las señales características de este grupo funcional. Por otro lado, la mayoría de las señales están en el rango de 7,00-8,00 ppm que son características de los hidrógenos aromáticos y no se observa mayor cambio en sus desplazamientos. No obstante, para H₁, H₂ y H₃ sí hubo un notable cambio en sus desplazamientos y esto se debe a los diversos grupos funcionales que se añadieron.

Al igual que en el grupo b y c, H₂ pasa de ser un hidrógeno aromático y tener un desplazamiento de 7,39-7,44 ppm en 1d a un hidrógeno de un aldehído con un desplazamiento a 10,51 ppm en 2d. Posterior a ello, para Ld-I y Ld-II el desplazamiento de H₂ pasa a campos más altos (8,40 ppm para ambos casos) porque se vuelve un hidrógeno de un grupo imino. Estos cambios también afectan al desplazamiento de H₁ y H₃, como se ha discutido anteriormente. En el caso de H₁, su desplazamiento pasa de 7,04 ppm en 1d a 7,93-7,94 ppm en 2d, debido a la cercanía del grupo C=O que lo desprotege, mientras que en los ligandos Ld-I y Ld-II disminuye su desplazamiento (7,43 y 7,44 ppm respectivamente). Por último, se observó un cambio en el desplazamiento de H₃ ya que pasó de 7,62 (1d) a 8,08 ppm (2d), nuevamente por la presencia del grupo aldehído; no obstante, en vez de disminuir este último desplazamiento para Ld-I y Ld-II aumentó a 8,63 y 8,66 ppm respectivamente. El H₁₀ para Ld-I y H₁₀ y H₁₁ para Ld-II corresponden a los carbonos alifáticos que separan a los grupos imina.

Tabla 5. Desplazamiento de las señales 1H-RMN de 1d, 2d, Ld-I y Ld-II

Asignación de hidrógenos	desplazamiento (ppm)			
	1d	2d	Ld-I	Ld-II
H ₁	7,04	7,93-7,94	7,43	7,44
H ₂	7,39-7,44	10,51	8,48	8,48
H ₃	7,68	8,15	8,63	8,66
H ₄	7,91	7,86-7,87	7,92	7,94
H ₅	8,02	8,06	8,10	8,10
H ₆	7,39-7,44	7,45	7,37	7,37
H ₇	7,52	7,55	7,49	7,49
H ₈	---	13,02	14,81	---
H ₉	1,37	1,40	1,38	1,41
H ₁₀	---	---	4,04	3,83
H ₁₁	---	---	---	2,25

Como se mencionó previamente, para los ligandos Ld-I y Ld-II hay un desplazamiento ligeramente atípico a lo observado para otros ligandos, el cual correspondería al hidrógeno H₃. El H₂ al ser un hidrógeno de una imina debería estar más desprotegido

que un hidrógeno que pertenezca a un anillo aromático. No obstante, se ha asignado al H₃ las señales a 8,37 y 8,66 ppm mientras que las señales H₂ estarían a 8,22 y 8,48 ppm en los ligandos Ld-I y Ld-II respectivamente. Se llegó a esta conclusión gracias al estudio del espectro COSY (¹H-¹H) de ambos ligandos. Como se observa en la Figura 20, el H₁₀ del ligando Ld-I acopla con la señal a 8,22 ppm y que, por ende, debe ser la señal de H₂ por su cercanía a H₁₀ en la molécula. Por otro lado, la señal a 8,48 ppm acopla con H₁, por lo que se le asigna H₃.

Un punto importante que destacar es el desplazamiento de H₃ para Lb-I, Lb-II, Lc-I, Lc-II, Ld-I y Ld-II. Como se observó en los espectros y tablas respectivas, la sustitución del anillo en la posición 2 del benzotiazol afecta este desplazamiento considerablemente. Esto se puede explicar por el efecto anisotrópico donde, en un anillo aromático sus electrones π pueden ubicarse de manera perpendicular al campo magnético aplicado y generar en su centro un campo magnético contrario al aplicado inicialmente. Por otro lado, este efecto es contrario en la parte exterior del anillo porque el campo magnético inducido estará a favor del campo magnético aplicado. De esta manera el núcleo de los hidrógenos externos estará más desprotegido y en consecuencia su desplazamiento será a campos más bajos⁴⁴. En el caso de los ligandos del grupo d, el anillo está sustituido con un grupo *tert*-butil, el cual es un grupo donador de electrones que le dará densidad electrónica al anillo lo cual ayudará a tener un mayor campo inducido, por lo que el H₃ presenta una señal a campos más bajo e incluso inferiores a un hidrógeno de iminas. Este efecto también se ve en los ligandos b donde las señales de H₃ y H₂ son muy parecidas. El grupo metil también es un grupo donador de electrones, pero no tanto como el *tert*-butil es por ello que su efecto es más sutil. Caso contrario son los ligandos del grupo c donde el H₃ sí se encuentra a campos más bajos en comparación a H₂. El Br como ya se explicó es un grupo atractor de densidad electrónica lo cual no generaría este campo inducido en el anillo.

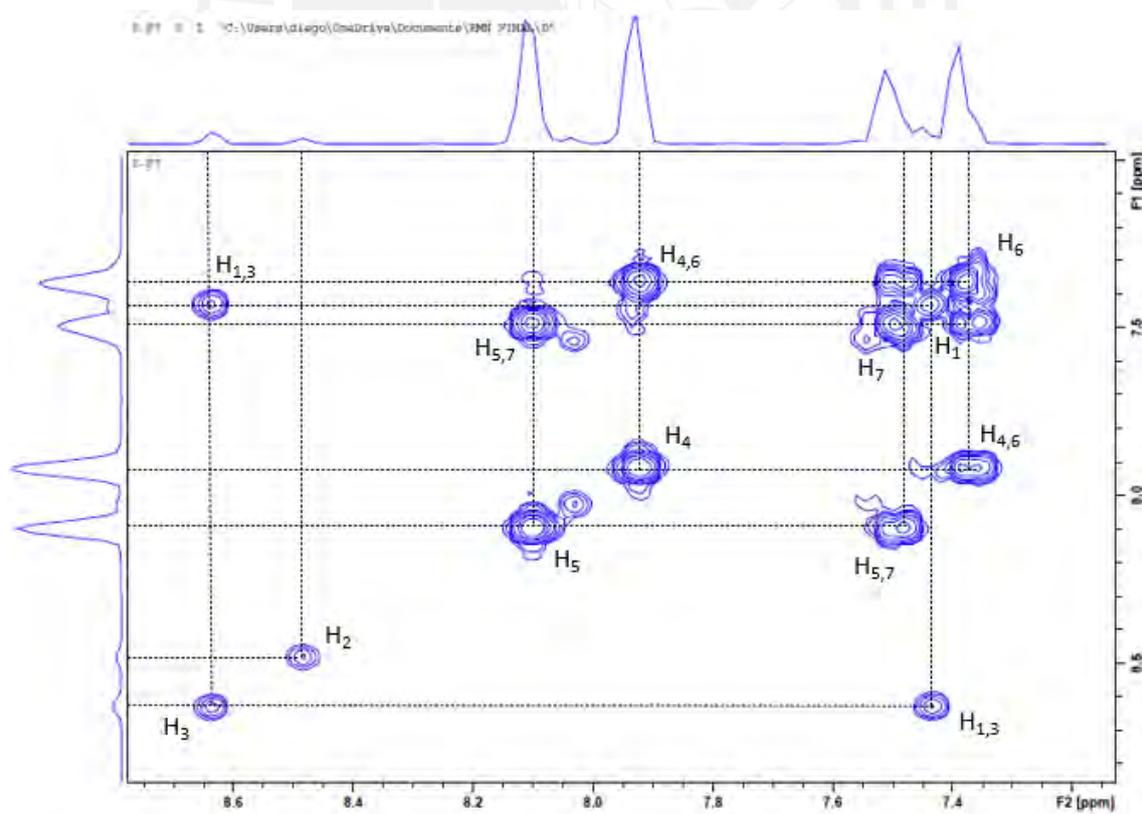
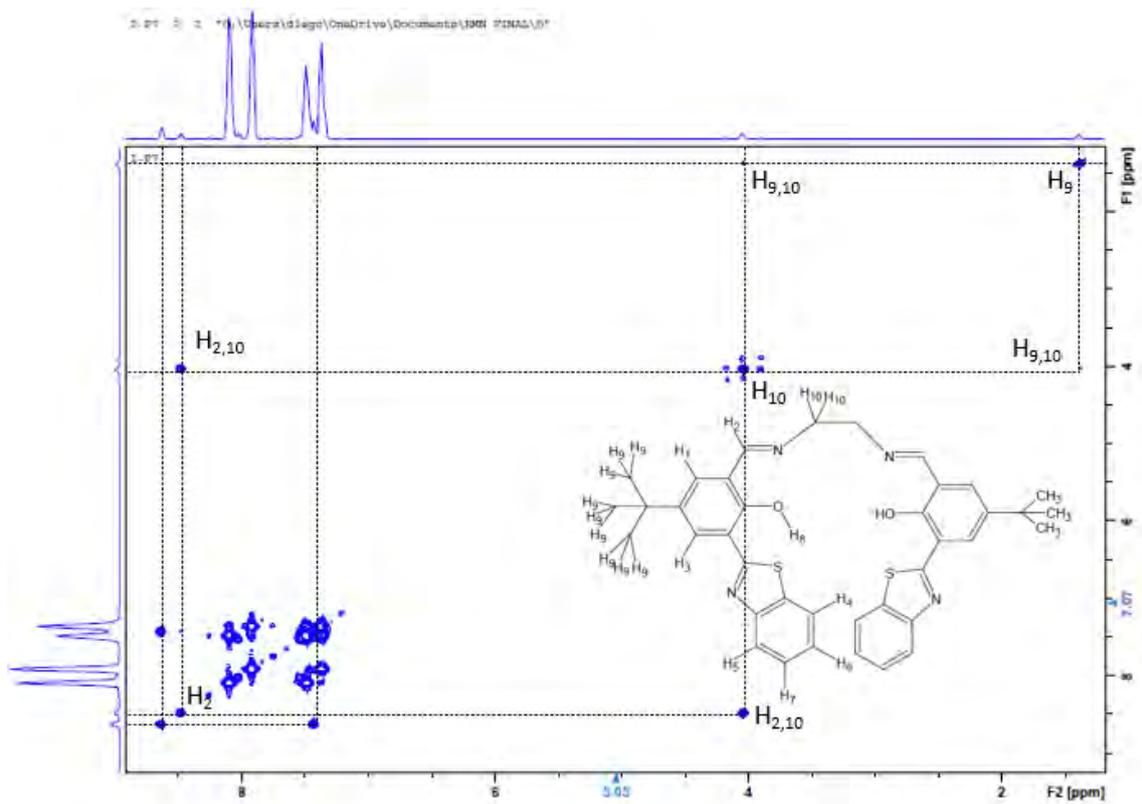


Figura 20. Espectro COSY del ligando Ld-I en $CDCl_3$ (500 MHz).

En la Figura 21 se observan los desplazamientos de las señales de ^1H -RMN del intermediario 1f. El pico de H_9 es característico de grupos metilos a 2,23 ppm, y es un singlete lo que indica que no acopla con ningún otro hidrógeno. Por el otro lado, el hidrógeno más desprotegido es el del grupo alcohol (10,16 ppm). Luego, todos los demás hidrógenos están entre los 6,9 a 8,1 ppm, característico de los hidrógenos aromáticos. Los dos picos con una gran multiplicidad corresponden a H_6 y H_7 que están a 7,40 y a 7,50 ppm respectivamente. También se observan dos dobletes bastante cercanos uno del otro y corresponden al H_4 (8,05 ppm) y H_5 (8,07 ppm). El H_1 está a 7,76 ppm y está a menor desplazamiento con respecto a H_3 (7,84 ppm) a pesar de que ambos se encuentran en la posición *orto* al benzotiazol. Esto se debe a que cerca al H_3 está el grupo metil lo cual incrementa el efecto anisotrópico y desplaza su señal hacia la izquierda. Por último, el H_2 está bastante protegido con respecto a los demás hidrógenos aromáticos por lo que tiene un desplazamiento de 6,94 ppm.

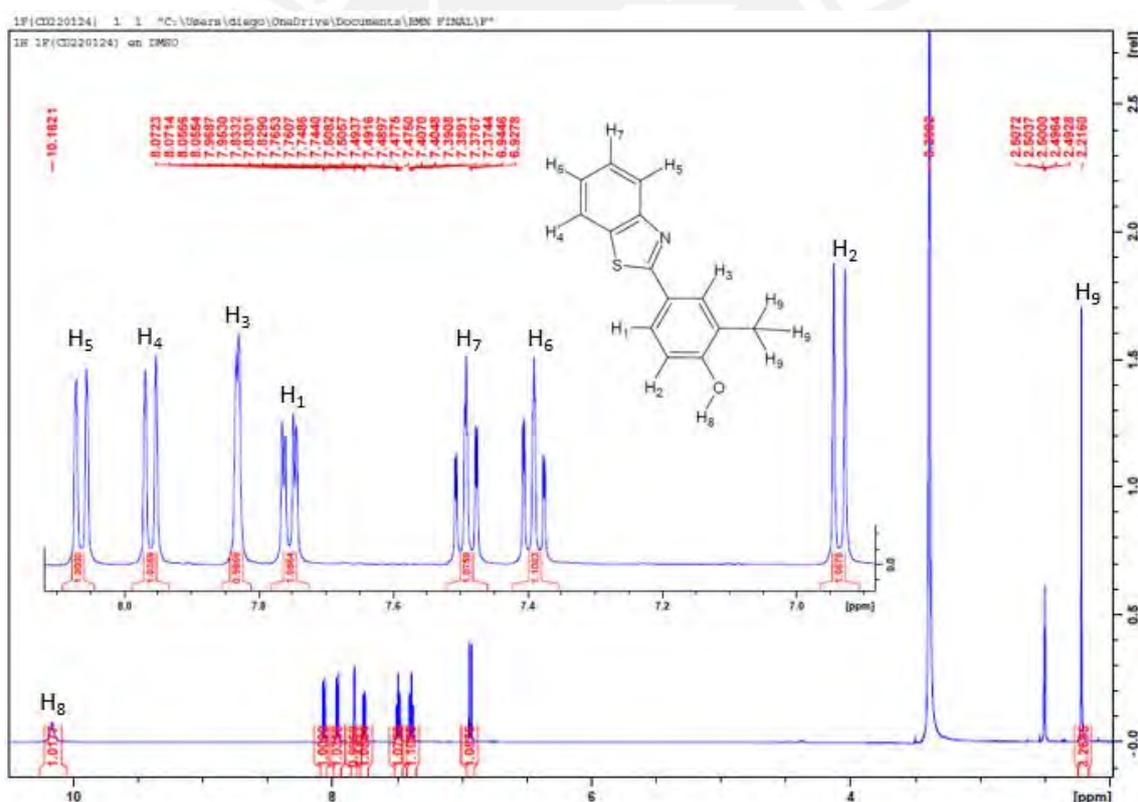


Figura 21. Espectro ^1H -RMN del intermediario 1f en DMSO-d_6 (500 MHz).

La Figura 22 nos muestra el desplazamiento de los hidrógenos presentes en el intermediario 2f. Al igual que en los demás intermediarios (d, c, y d) los que sufrieron una variación significativa en su desplazamiento fueron los hidrógenos H_1 , H_2 y H_3 por la introducción del grupo aldehído. Los demás mantuvieron sus desplazamientos o

tuvieron muy ligeras variaciones. Tanto el H₁ como el H₃ están bastante más desprotegidos porque el carbonilo les quita densidad electrónica. Este efecto se ve mucho más en H₁ porque está en la posición *orto* mientras que en el H₃ su efecto es menor ya que está en la posición *para* con respecto a este nuevo grupo funcional. No obstante, el cambio más radical vuelve a ser el H₂, este pasa ser un hidrógeno de un anillo aromático (6,94 ppm) a un hidrógeno de un aldehído (10,19 ppm).

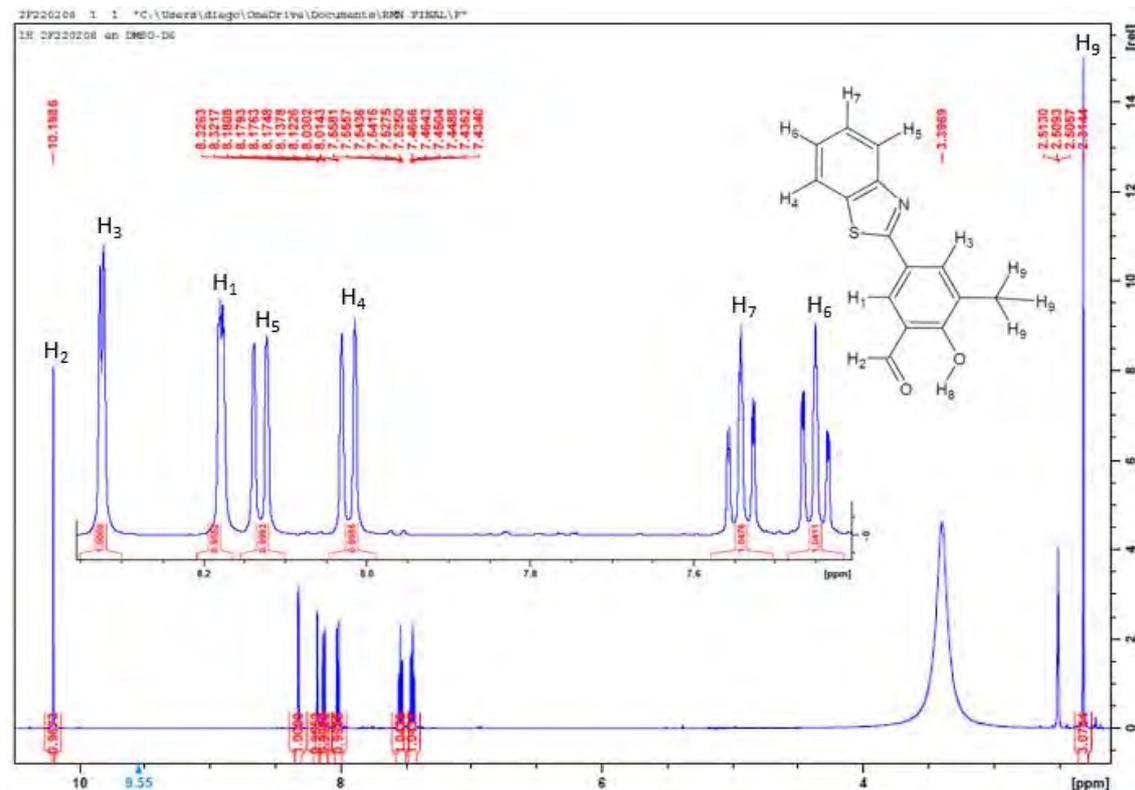


Figura 22. Espectro ¹H-RMN del intermediario 2f en DMSO-d₆ (500 MHz).

La Figura 23 nos muestra el espectro de ¹H-RMN del ligando Lf-I. Los desplazamientos de H₄ hasta el H₉ se mantuvieron con muy ligeros cambios. Tanto H₁ como H₃ disminuyen un poco su desplazamiento a 8,05 y 7,96 ppm respectivamente porque ya no está el grupo aldehído sino la imina. Asimismo, el H₂ también disminuye su desplazamiento a 8,82 ppm porque ya no es el hidrógeno del carbonilo, sino que pasa a ser el de la imina. Por último, hay una nueva señal y está a 4,04 ppm que pertenece a H₁₀, los hidrógenos de la cadena alifática que une a los dos grupos benzotiazol.

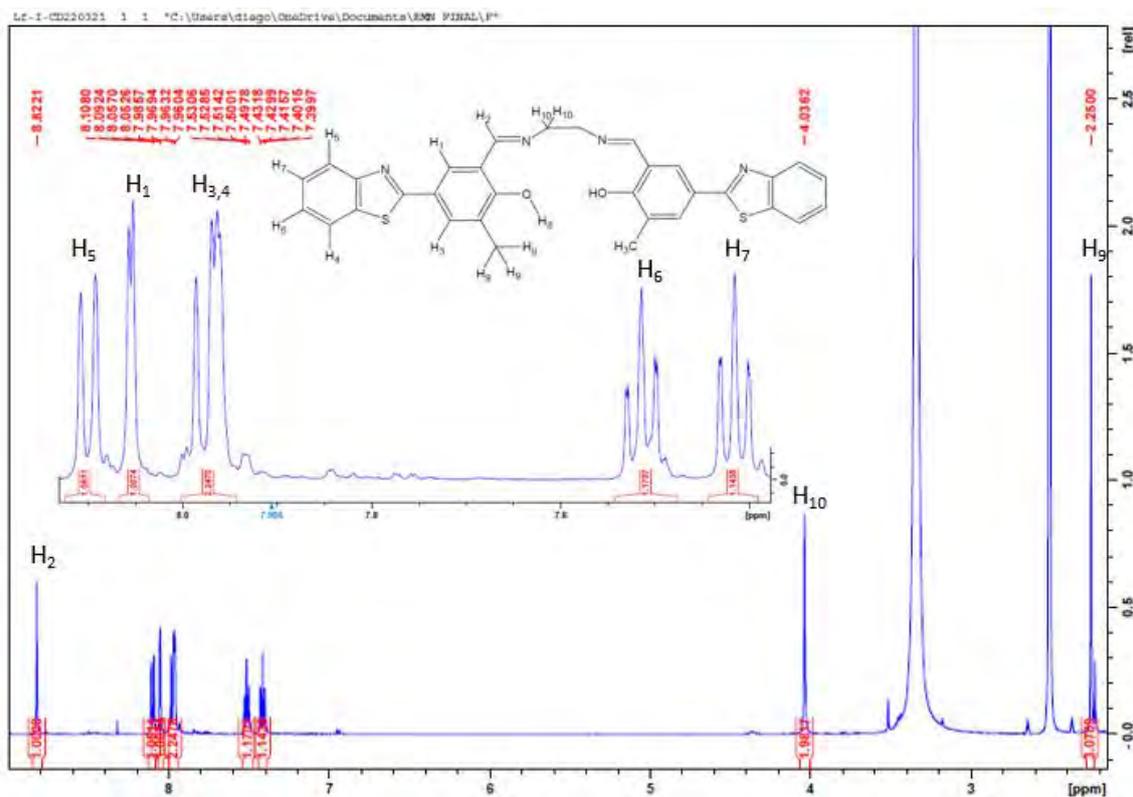


Figura 23. Espectro ^1H -RMN del ligando Lf-I en DMSO-d_6 (500 MHz).

Por otro último, el ligando Lf-II (Figura 24) es muy parecido al Lf-I. La única diferencia es que el Lf-II tiene un carbono extra entre ambas iminas. Este carbono posee dos hidrógenos que están a un menor desplazamiento que los del H₁₀ porque están más alejados a átomos electronegativos. Un resumen de los desplazamientos de los hidrógenos en 1f, 2f, Lf-I y Lf-II se muestra en la Tabla 6.

Como se observa en la Tabla 6, se tienen los desplazamientos de todas las posiciones de los hidrógenos de las moléculas 1g, 2g, Lg-I y Lg-II. El comportamiento y los cambios que se observan son similares a los correspondientes compuestos del grupo f. En el primer intermediario se observa las 8 señales de los distintos hidrógenos de la molécula. Las dos únicas diferencias son que las señales del H₁, H₂ y H₃ que son ligeramente más desprotegidas. Esto se debe principalmente a la presencia del Br debido a su electronegatividad.

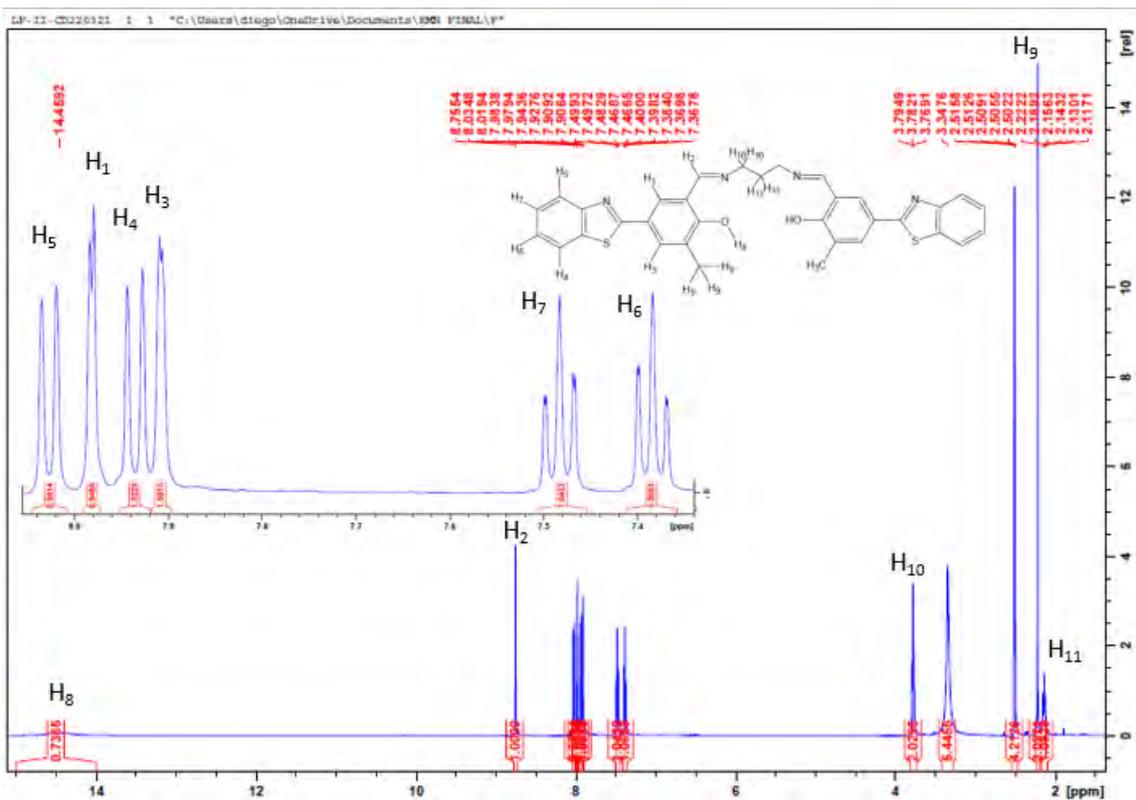


Figura 24. Espectro ¹H-RMN del ligando Lf-II en DMSO-d₆ (500 MHz).

Tabla 6. Desplazamiento de las señales ¹H-RMN de 1f, 2f, Lf-I y Lf-II.

Asignación de hidrógenos	Desplazamiento (ppm)			
	1f	2f	Lf-I	Lf-II
H ₁	7,83	8,32	8,05	7,98
H ₂	6,93	10,19	8,82	8,76
H ₃	7,75	8,17	7,96	7,91
H ₄	7,96	8,02	7,97	7,93
H ₅	8,06	8,13	8,10	8,02
H ₆	7,39	7,45	7,42	7,38
H ₇	7,49	7,54	7,51	7,48
H ₈	10,16	---	---	14,46
H ₉	2,22	2,31	2,25	2,22
H ₁₀	---	---	4,04	4,04
H ₁₁	---	---	---	2,14

Tabla 7. Desplazamiento de las señales 1H-RMN de 1g, 2g, Lg-I y Lg-II.

Asignación de hidrógenos	Desplazamiento (ppm)			
	1g	2g	Lg-I	Lg-II
H ₁	7,92	8,51	8,33	8,30
H ₂	7,12	10,22	8,80	8,80
H ₃	8,29	8,43	8,03	8,01
H ₄	7,89	8,05	7,91	7,90
H ₅	8,04	8,16	8,03	8,01
H ₆	7,38	7,48	7,37	7,37
H ₇	7,49	7,56	7,47	7,47
H ₈	5,98	---	---	---
H ₉	---		4,12	3,81
H ₁₀	---		---	2,22

Para el segundo intermediario ya no se puede observar la señal del hidrógeno del alcohol. Las señales que van desde H₃ hasta H₇ se desplazan un poco más hacia la izquierda, pero prácticamente conservan su desplazamiento. El cambio más significativo es H₂, ya que al igual que en 2f, pasa de ser un hidrógeno presente en un anillo aromático a un hidrógeno de un aldehído. Esto como ya se mencionó repercute en H₁ que está en posición orto al CHO.

Con respecto a ambos ligandos, al igual que en Lf-I y Lf-II, lo primero que se observa es una señal adicional para el Lg-I y dos para el Lg-II en el rango de 2 a 4 ppm, correspondientes a los hidrógenos de la cadena alifática. El otro cambio bastante importante son las señales de H₁ y H₂. Como ya se mencionó, H₂ deja de ser un hidrógeno de un aldehído y pasa a ser un hidrógeno de una imina, lo que hace que su desplazamiento disminuya. Esto también ocurre con H₁.

5.6.2. ¹³C-RMN.

El espectro ¹³C-RMN del ligando Lb-I se muestra en la Figura 25. Se observan 16 señales distintas, eso quiere decir que hay 16 carbonos distintos donde dos de ellos tienen una hibridación sp³ y los catorce restantes poseen una hibridación sp². En el caso de los carbonos hibridación sp³, uno de ellos está a campos más bajos que el otro y esto se debe su proximidad de átomos electronegativos. El C₁₅ que es el carbono del grupo metilo está bastante protegido mientras que el C₁₆ posee una cercanía al N de la base de Schiff y por eso posee un mayor desplazamiento químico. Las señales que están en el rango de 118 a 136 ppm corresponden a desplazamientos típicos de carbonos aromáticos. Por último, hay cuatro señales con un desplazamiento mucho mayor que

son el C₃, C₇, C₈ y C₉ y esto se debe nuevamente a la proximidad de átomos electronegativos que desprotegen a estos carbonos. C₃ está próximo al grupo hidroxilo, C₇ al ser un carbono de una imina está bastante desprotegido y su señal se desplaza a campos más bajos. Esto mismo pasa con C₉ que está muy próximo al N del grupo benzotiazol. Por último, el carbono que está más desplazado hacia la izquierda es el C₈ porque está próximo a dos átomos bastante electronegativos que son el S y el N.

Asimismo, en la Figura 26 se muestra el espectro ¹³C-RMN del ligando Lb-II. Sus señales son muy parecidas a las de Lb-I, la diferencia es mínima, e incluso el desplazamiento de algunas señales difiere en los decimales. Sin embargo, la única diferencia considerable es que existe una señal adicional y esto se debe a que posee un carbono alifático extra entre los grupos imino. Este carbono tiene una hibridación sp³ y tiene un desplazamiento de 31,15 ppm, típico de un carbono alifático.

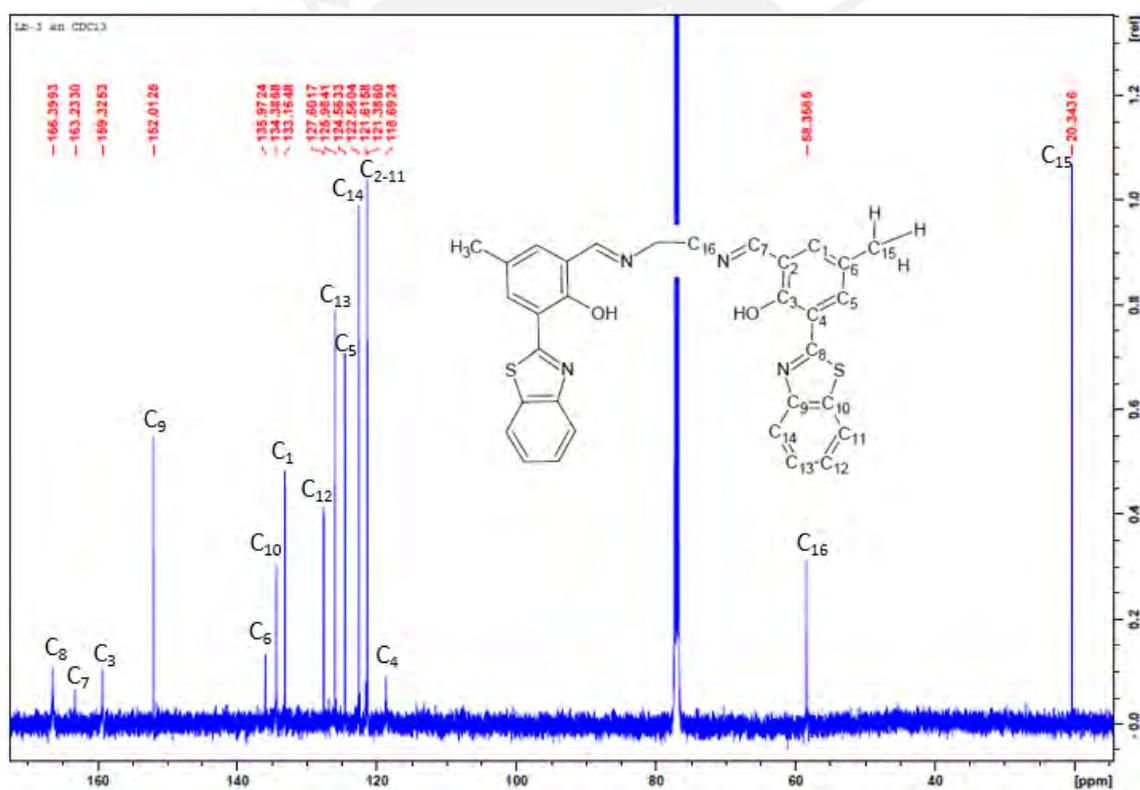


Figura 25. Espectro ¹³C-RMN del ligando Lb-I en CDCl₃ (125 MHz).

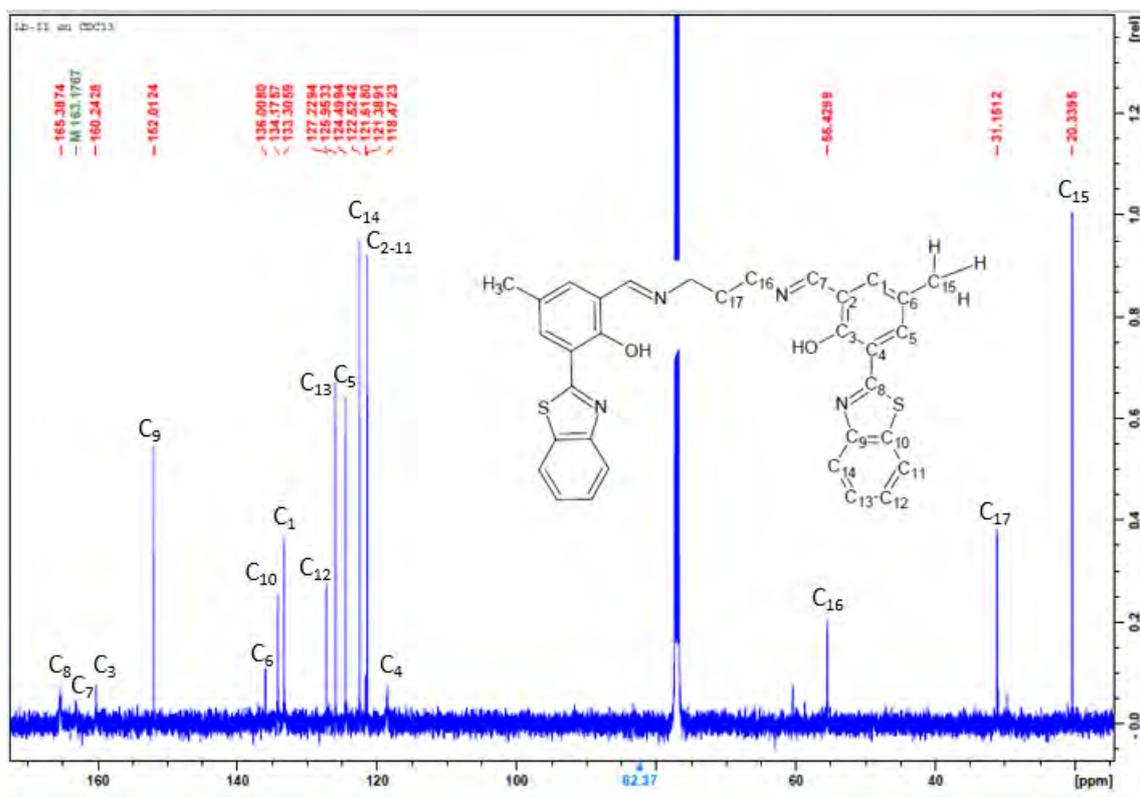


Figura 26. Espectro ^{13}C -RMN del ligando Lb-II en CDCl_3 (125 MHz).

Se midieron los espectros de ^{13}C -RMN de los ligandos Lc-II, Ld-I, Ld-II, Lf-II y Lg-II. Todos ellos poseen un desplazamiento bastante similar a lo previamente descrito. Esto se debe a que todos poseen la misma cantidad de carbonos con hibridación sp^2 . Las diferencias más considerables son con los carbonos de configuración sp^3 de los grupos sustituyentes y las cadenas alifáticas. Para los ligandos Lc-I, Lf-I y Lg-I no se pudo obtener sus espectros ^{13}C -RMN debido a la baja solubilidad de estos en los solventes deuterados disponibles.

5.7. Caracterización por espectrometría de masas de alta resolución

Se midieron los espectros de masas de alta resolución (HR-MS) de algunos ligandos y de la mayoría de los complejos. La Figura 27 muestra el espectro de HR-MS del ligando Lb-I. El ligando $[\text{Lb-I}+\text{H}]^+$ con fórmula molecular $^{12}\text{C}_{32}^{1}\text{H}_{27}^{14}\text{N}_4^{16}\text{O}_2^{32}\text{S}_2$ tiene, según lo calculado por el software del HR-MS, una masa de 563,1570 g/mol. Como se observa la Figura 27a, el espectro presenta una señal a 563,1558 m/z en modo positivo, lo cual corresponde al ligando luego de haber ganado un protón. Por otro lado, en la Figura 27b se observan otras señales de menores m/z. Esto puede ser porque el ligando se fragmentó, ganó más carga o la combinación de ambos. Todos los posibles fragmentos han sido graficados en la Figura 27. La señal que se reporta a 282,0815 m/z podría estar asociada al ion $[\text{Lb-I}+2\text{H}]^{2+}$ o en su defecto al fragmento simétrico que queda luego de la ruptura del enlace alifático adyacente al grupo imina vía un mecanismo radicalario. Por otro lado, la señal que se reporta a 267,0566 m/z podría deberse al fragmento de ligando cuando ha perdido sus dos grupos metilos presentes en su anillo aromático y adquiriera una carga de +2. Esto es porque los enlaces dobles o sistemas de dobles enlaces (entre ellos los aromáticos) favorecen la escisión de los enlaces arílicos y bencílicos. Otra posibilidad podría ser que se dé la ruptura del enlace del nitrógeno que conforma la base de Schiff con el carbono alifático adyacente. Esta última posibilidad se debe a que los heteroátomos, como donadores de electrones, favorecen la fragmentación de los enlaces del átomo de C que soporta al heteroátomo. Para ambas posibilidades se obtiene un peso de 267 g/mol que coinciden con la señal obtenida. Por último, la señal a 254,0610 m/z podría deberse a la ruptura del enlace imina y se podría dar por el mismo fenómeno que se describió anteriormente.

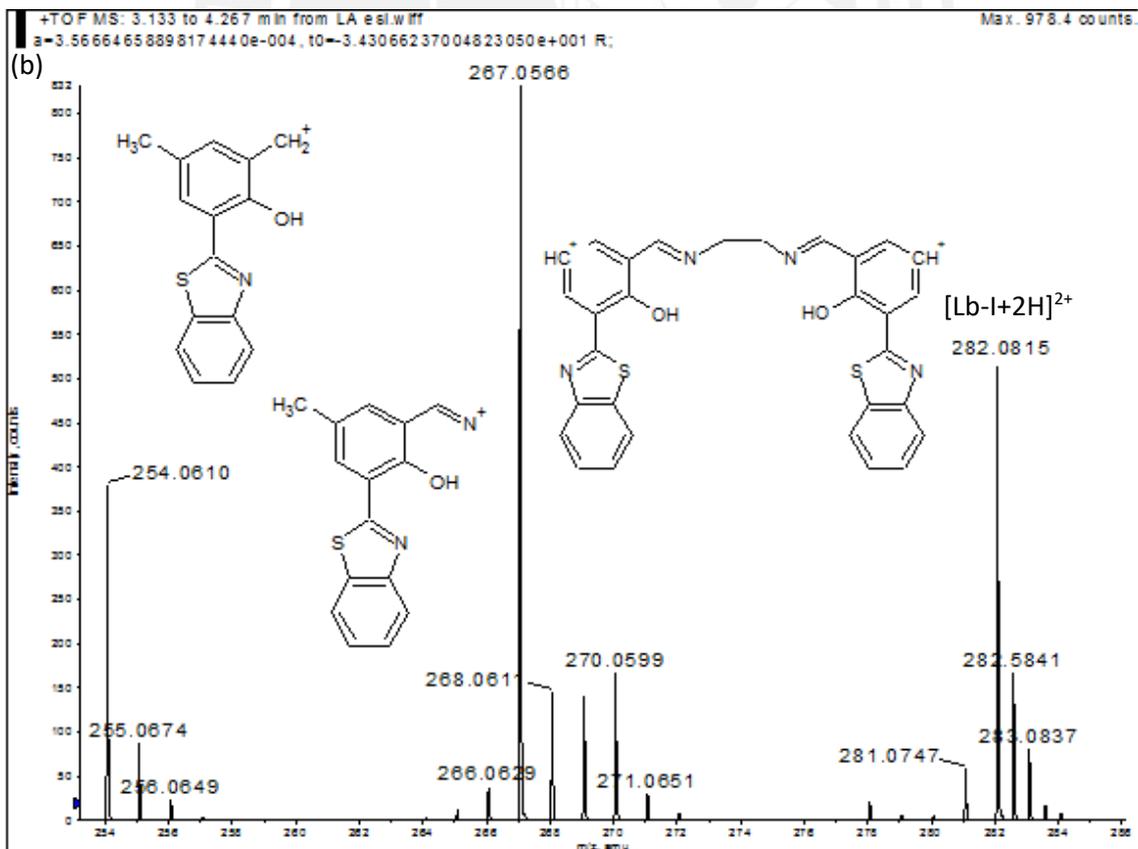
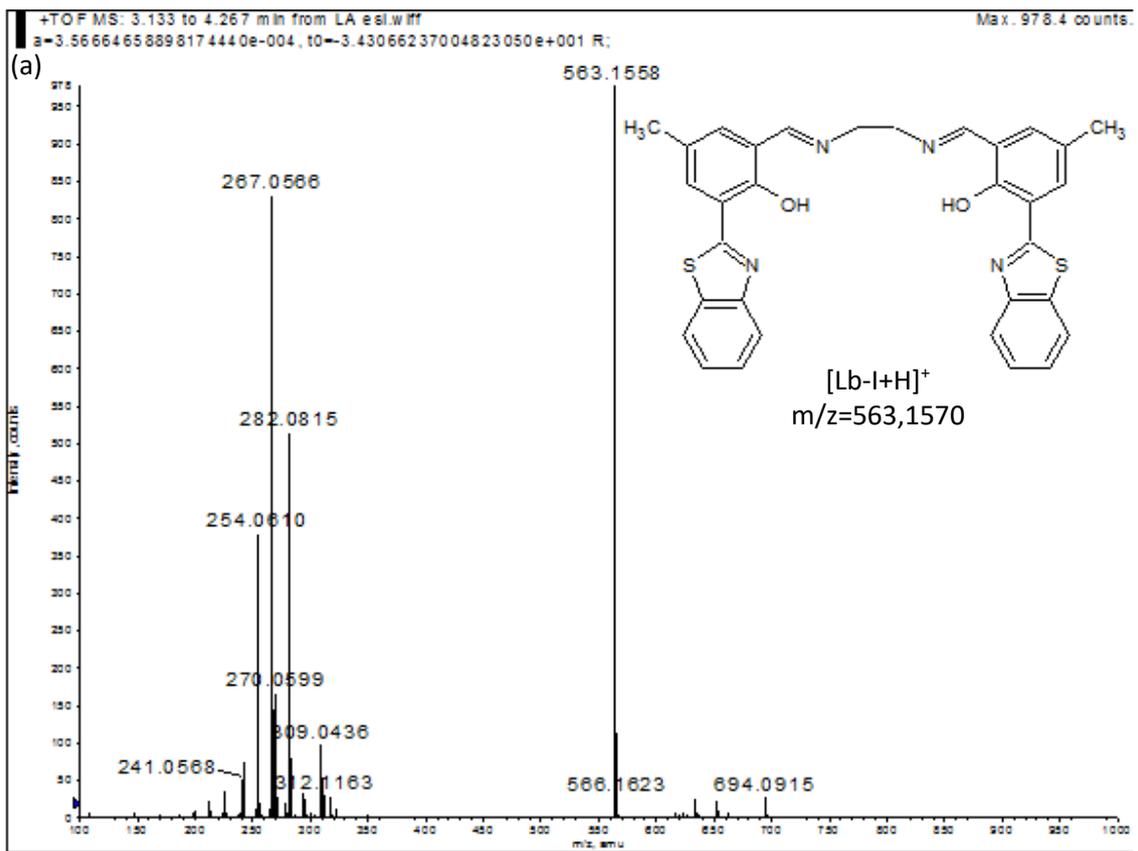


Figura 27. Espectros HR-MS mediante ionización por FD en modo positivo de Lb-I. (a) Espectro entre el rango 100 a 1000 m/z (b) ampliación entre el rango 253 a 285 m/z.

Por otro lado, los compuestos que presentan átomos de bromo presentan un comportamiento particular. Por ejemplo, para el ligando $[\text{Lc-I}+\text{H}]^+$ con fórmula molecular $^{12}\text{C}_{30}^{1}\text{H}_{21}^{14}\text{N}_4^{16}\text{O}_2^{32}\text{S}_2^{79}\text{Br}_2$ se tiene, según lo calculado por el software del HR-MS, una masa de 690,9459g/mol. En la Figura 28 se observa un pico a 690,9489 m/z lo que comprueba su identidad, no obstante, a diferencia del espectro anterior, se observan varios picos de mayor m/z a una misma o mayor intensidad. Esto se debe a que el ligando posee en su estructura dos átomos de bromo. El Br posee dos isótopos estables los cuales son ^{79}Br y ^{81}Br que están prácticamente en relación 1:1. Es por ello que se observa tres picos característicos donde el de menor peso correspondería a la molécula con dos ^{79}Br , el siguiente a la molécula que posee un ^{79}Br y un ^{81}Br y el más pesado sería el que tiene dos ^{81}Br . Por otro lado, el compuesto presenta una señal a 345,9765 m/z y según lo calculado por el software la especie cargada sería $[\text{Lc-I}+2\text{H}]^{2+}$ con una masa de 345,9831 g/mol, y conserva el mismo patrón de picos correspondiente a una combinación de isótopos de Br.

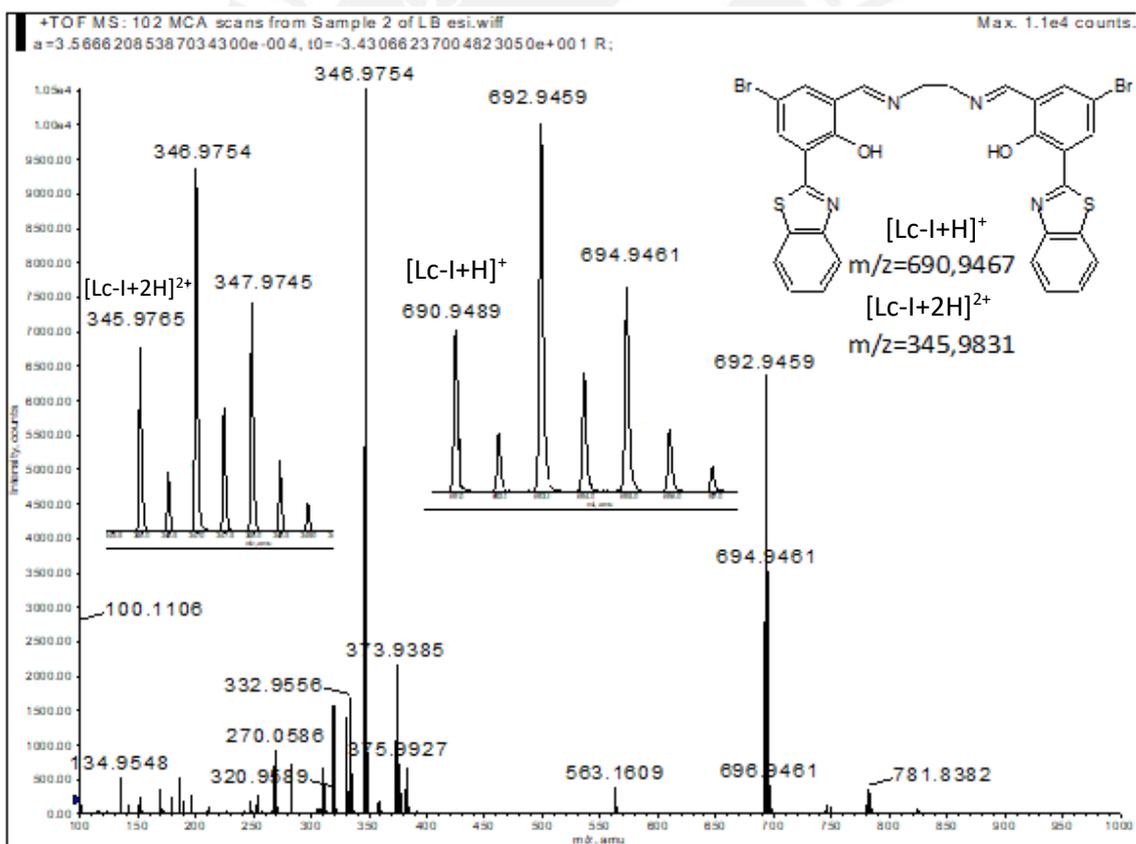


Figura 28. Espectro HR-MS mediante ionización por FD en modo positivo del ligando Lc-I.

En la Figura 29 se presenta el espectro de HR-MS del complejo CuLb-I. El complejo $[\text{CuLb-I}+\text{H}]^+$ con fórmula molecular $^{12}\text{C}_{32}^{1}\text{H}_{25}^{4}\text{N}_4^{16}\text{O}_2^{32}\text{S}_2^{63}\text{Cu}$ tiene, según lo calculado

por el software del HR-MS, una masa de 624,0709 g/mol. Como se observa en la Figura 29 este presenta una señal a 624,0720 m/z en modo positivo, lo cual corresponde al complejo luego de haber ganado un protón. Esto confirma la presencia de este complejo ya que la diferencia entre ambas masas es ínfima. Asimismo, se observa un pico a 626,0703 m/z y esto se debe a que el cobre posee dos isótopos estables. El más común es el ^{63}Cu que representa al 69,2% del cobre y es con el cuál se calculó la masa teórica del complejo, mientras que el ^{65}Cu solo representa al 30,8% del cobre. En otras palabras, la señal a 626,0703 m/z correspondería al complejo con este isótopo, la especie $[\text{M}_{65\text{Cu}}+\text{H}]^+$. En estas dos señales se cumple la relación de abundancias donde la señal de complejo con ^{63}Cu es mucho más intensa que con el ^{65}Cu . Por otro lado, se observan dos fragmentos a 343,0047 y 344,0032 m/z. Estos podrían deberse a la ruptura del ligando a la mitad (debido a su simetría) lo cual dejaría la otra mitad más el Cu. Otra posibilidad sería que el complejo coordine con otro átomo de cobre y quedaría cargado como 2+ ($[\text{CuLb-I}+\text{Cu}]^{2+}$). Esto podría explicar la gran cantidad de picos de valores muy cercanos entre ellos ya que habría la posibilidad de combinar los dos isótopos de cobre; sin embargo, se tendrían que realizar otras mediciones para confirmar la identidad de este ion.

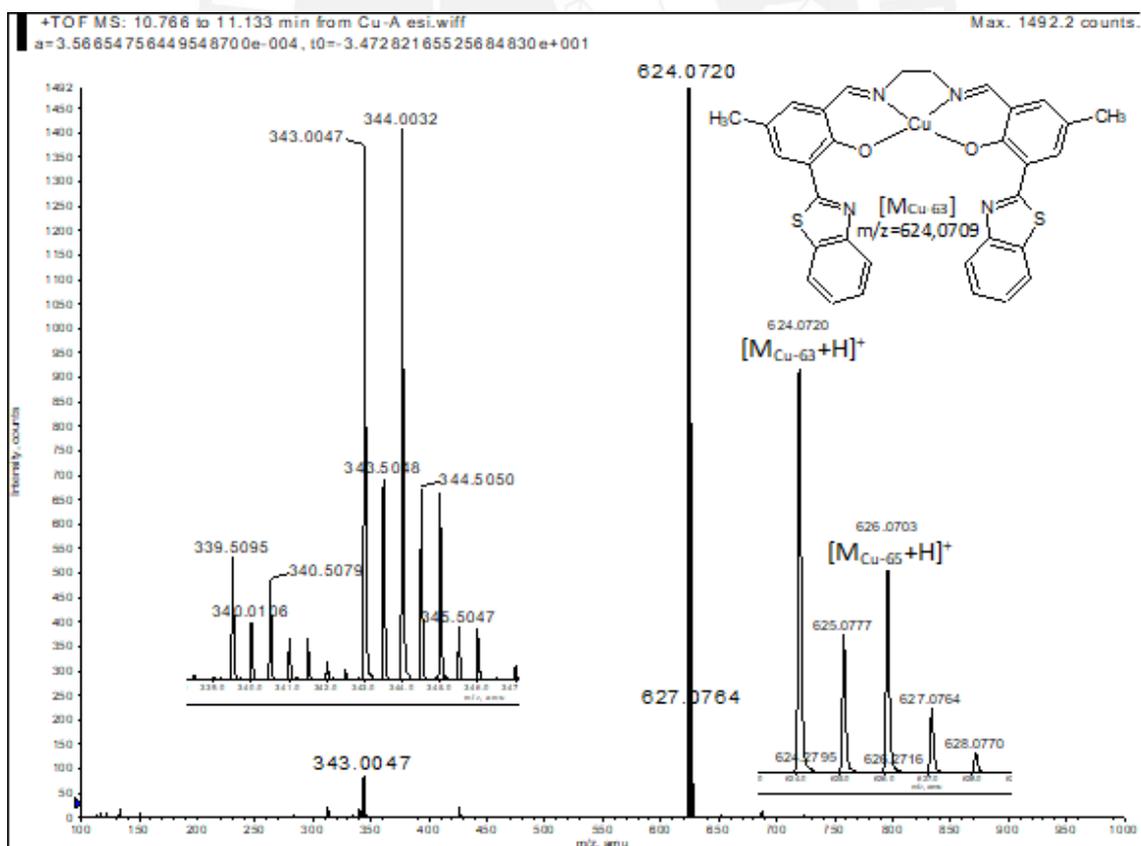


Figura 29. Espectro HR-MS mediante ionización por FD en modo positivo del complejo CuLb-I.

Al igual que lo observado para el ligando Lc-I que contiene bromo, los complejos con este elemento poseen una distribución de masa/carga particular. La Figura 30 muestra el espectro de HR-MS del complejo CuLc-I y, como se puede observar, muestra varios picos de diferentes intensidades. Esto se debe a que la masa hallada es la combinación de las distintas posibilidades con respecto a los diversos isótopos que posee tanto el cobre como el bromo. Por ejemplo, la señal a 751,8725 m/z correspondería a la especie $[M_{Cu-63} 2Br-79+H]^+$ el cual tendría los isótopos de menores pesos. El pico a 753,8650 m/z correspondería a la combinación de dos especies, $[M_{Cu-63} Br-79 Br-81+H]^+$ y $[M_{Cu-65} 2Br-79+H]^+$. El siguiente pico a 755,8621 m/z correspondería a la presencia de las especies $[M_{Cu-63} 2Br-81+H]^+$ y $[M_{Cu-65} Br-79 Br-81+H]^+$. Para finalizar, el último pico a 757,8046 m/z correspondería a la especie $[M_{Cu-65} 2Br-81+H]^+$, la especie con los isótopos más pesados. Como se observa, las señales más intensas son aquellas donde se tendría una sobreposición de la especie con distinta combinación de isótopos, mientras que las señales donde solo se tendía una posible combinación son las de menor intensidad. Aun así, si comparamos el complejo con los isótopos más livianos con respecto a la especie con los isótopos de mayor masa se observa esta relación donde el de menor masa es más intenso y esto se debe a la mayor abundancia del ^{63}Cu , aunque esta diferencia no sea tan marcada debido a la abundancia de los isótopos de Br.

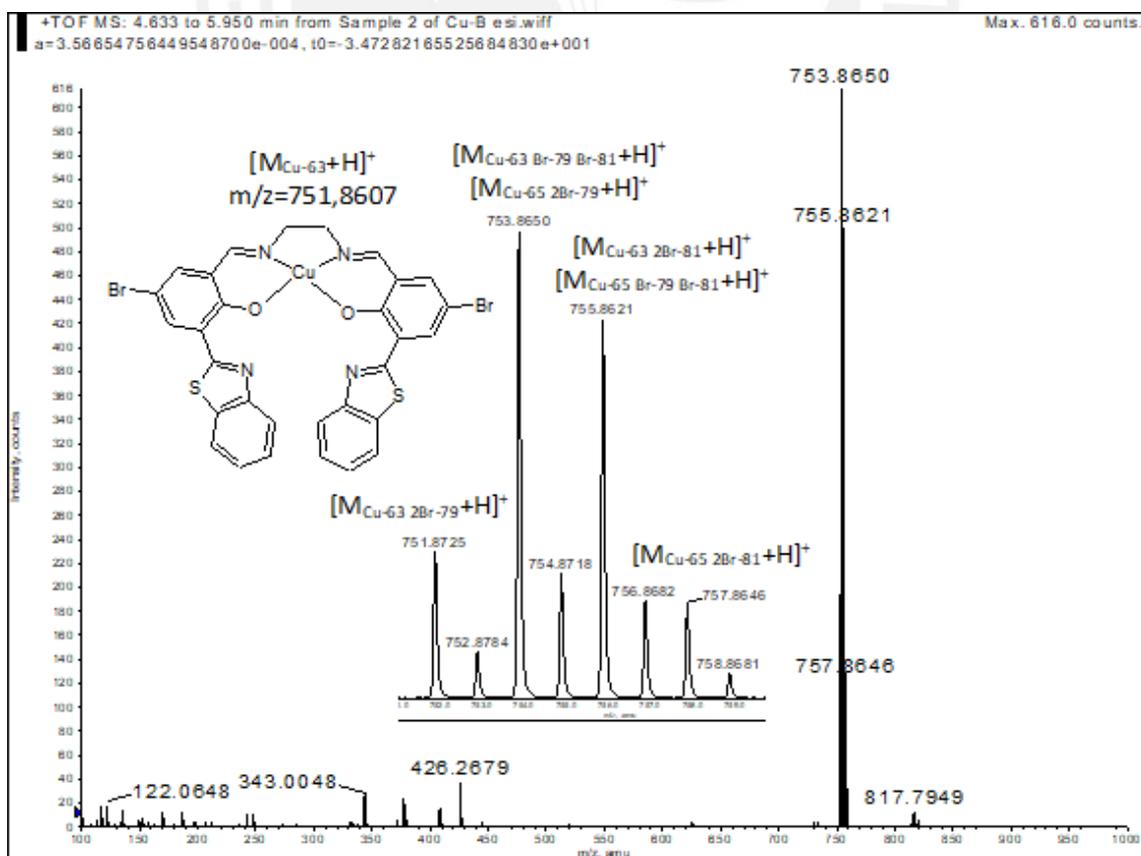


Figura 30. Espectro HR-MS mediante ionización por FD en modo positivo del complejo CuLc-I.

Este análisis de HR-MS se realizó para todos los complejos (a excepción de CuLf-I, que no pudo estar disponible en el momento del estudio) y, como se observa en la Tabla 8, en todos los casos las masas teóricas son muy similares a las masas halladas, hasta el segundo o tercer decimal, lo cual confirma la identidad de las moléculas sintetizadas y su pureza. Para todos los complejos sin bromo (CuLb-I, CuLb-II, CuLd-I, CuLd-II, CuLf-I y CuLf-II) se observó un pico que correspondía a la especie $[M_{Cu-63}+H]^+$ y otro pico de mayor peso, pero de menor intensidad que correspondería a la especie $[M_{Cu-65}+H]^+$. Por otro lado, para los complejos con bromo (CuLc-I, CuLc-II, CuLg-I, CuLg-II) se observó que este patrón de distribución de señales no se cumple debido a la combinación de las masas de los isótopos del cobre y del bromo y a sus abundancias relativas como ha sido discutido para CuLc-I en el párrafo anterior. En todos los casos, otras señales de menores intensidades con m/z más pequeños muestran la fragmentación del complejo y/o su doble protonación.

Tabla 8. Relación de masas de los complejos.

Compuesto	Fórmula	Masa teórica g/mol	Masa hallada m/z	Asignación
[CuLb-I]	C ₃₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ S ₂ Cu	624.0709	624.0720	[M+H ⁺]
[CuLb-II]	C ₃₃ H ₂₆ N ₄ O ₂ S ₂ Cu	638.0866	638.0878	[M+H ⁺]
[CuLc-I]	C ₃₀ H ₁₈ N ₄ O ₂ S ₂ Br ₂ Cu	751.8607	751.8725	[M+H ⁺]
[CuLc-II]	C ₃₁ H ₂₀ N ₄ O ₂ S ₂ Br ₂ Cu	765.8763	765.8750	[M+H ⁺]
[CuLd-I]	C ₃₈ H ₃₆ N ₄ O ₂ S ₂ Cu	708.1648	708.1651	[M+H ⁺]
[CuLd-II]	C ₃₉ H ₃₈ N ₄ O ₂ S ₂ Cu	722.1805	722.1830	[M+H ⁺]
[CuLf-I]	C ₃₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ S ₂ Cu	---	---	---
[CuLf-II]	C ₃₃ H ₂₆ N ₄ O ₂ S ₂ Cu	638.0866	638.0856	[M+H ⁺]
[CuLg-I]	C ₃₀ H ₁₈ N ₄ O ₂ S ₂ Br ₂ Cu	751.8607	751.8600	[M+H ⁺]
[CuLg-II]	C ₃₁ H ₂₀ N ₄ O ₂ S ₂ Br ₂ Cu	765.8763	765.8787	[M+H ⁺]

5.8. Caracterización por difracción de rayos-X (XRD)

Por último, se pudo caracterizar ciertos complejos mediante la técnica de difracción de rayos-X, estos fueron CuLb-II, CuLc-I, CuLd-II y CuLf-I. En la Tabla 9 se tienen los datos cristalográficos más relevantes de estos complejos, los demás datos están en Anexos. Como se había propuesto en un primer momento todos los complejos en su centro metálico tienen una geometría cuadrado planar ligeramente distorsionada.

Tabla 9. Datos cristalográficos de los distintos complejos de Cu.

	CuLb-II	CuLc-I	CuLd-I	CuLf-II
Fórmula empírica	C ₃₃ H ₂₆ CuN ₄ O ₂ S ₂	C ₃₀ H ₁₈ Br ₂ CuN ₄ O ₂ S ₂	C ₃₈ H ₃₆ CuN ₄ O ₂ S ₂	C ₃₃ H ₂₆ CuN ₄ O ₂ S ₂
Peso Fórmula	638,27 g/mol	753,98 g/mol	208,37 g/mol	638,24 g/mol
Sistema cristalino	Monocíclico	Monocíclico	Monocíclico	Monocíclico
Grupo espacial	P2 _{1/n}	C 2/c	P2 _{1/n}	P2 _{1/n}
a/ Å	10,1253	28,5857	18,1512	15,0977
b/ Å	17,3258	7,9291	9,1850	12,1429
c/ Å	18.0377(5)	6.3238(7)	21,5299	15,5338
α(°)	90	90	90	90
β(°)	96.215(1)	102.658(1)	111,949	100,124
γ(°)	90	90	90	90
V/ Å³	3145.74 (16)	5821.5(3)	3329,3	2803,47
Z	4	4	4	4
T (K)	173	173	173	173
λ/Å	0,71073	0,71073	0,71073	0,71073

La Figura 31 muestra el diagrama ORTEP de CuLb-II mientras que en la Tabla 10 se muestran las longitudes y los ángulos de enlace del complejo. El complejo CuLb-II cristaliza en un sistema monoclinico, en el grupo espacial P2_{1/n}, y con un Z de 4. El cobre posee cuatro enlaces, es decir, está tetracoordinado por los dos nitrógenos de los grupos imina y los oxígenos de los anillos aromáticos de la base de Schiff. Es así como se forman un sistema de anillos quelatos 6-6-6. Al ser una molécula simétrica se esperaría que ambos enlaces Cu-O tengan la misma distancia al igual que los enlaces Cu-N; sin embargo, esto no sucede. Por ejemplo, la distancia Cu-O(1) es de 1,911 Å y de Cu-O(2) es de 1,921 Å donde hay una pequeña diferencia de 0,01 Å. Una mayor diferencia se observa para las longitudes de enlace Cu-N, donde Cu-N(1) es de 1,981 Å y Cu-N(3) es de 1,957 Å. Esta diferencia en sus enlaces podría darse por los anillos

benzotiazoles que presenta. De esta manera, la repulsión estérica entre los anillos benzotiazol de la molécula crearía una pequeña distorsión y no permitiría una simetría en la longitud en los enlaces.

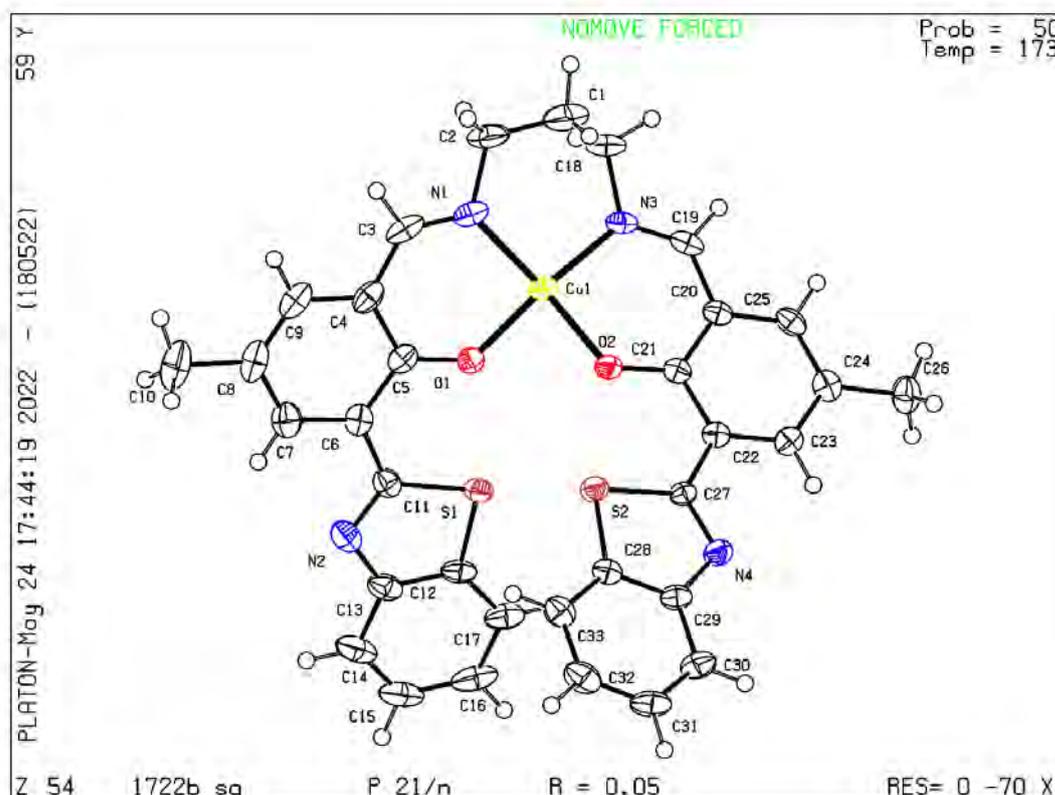


Figura 31. Representación ORTEP del complejo CuLb-II.

Asimismo, se puede observar la diferencia entre el enlace C-N versus C=N. Se esperaría que el primero sea más largo que el segundo y esto se debe a que en el primer caso solo hay un enlace σ mientras que en el segundo está el enlace σ y el enlace π . Esto se confirma porque el enlace C(2)-N(1) mide 1,489 Å mientras que el enlace C(3)=N(1) mide 1,283 Å. Otro punto importante es la posición del S y del N del grupo benzotiazol. Ambos azufres están en la parte interna de la molécula mientras que los N en la parte externa. Esto se podría justificar porque tanto el N(2) como el N(4) podrían estar formando un débil puente de hidrógeno con el hidrógeno del C(7) y C(23), respectivamente. Esto podría explicar porque justamente el hidrógeno de esa posición en el espectro de RMN del ligando Lb-II aumenta su desplazamiento, a pesar de haber reemplazado el grupo aldehído por la imina, lo que debió de causar que se desplace hacia campos más altos. Este hidrógeno estaría interactuando con este nitrógeno y esto también explicaría porque ambos nitrógenos de ambos grupos benzotiazoles tienen la misma posición.

Tabla 10. Principales longitudes y ángulos de enlace de CuLb-II.

Enlace	Longitud de enlace (Å) CuLb-II
Cu(1)-O(1)	1,911(2)
Cu(1)-O(2)	1,921(2)
Cu(1)-N(1)	1,981(3)
Cu(1)-N(3)	1,957(3)
N(1)-C(2)	1,489(4)
N(1)-C(3)	1,283(5)
Enlace	Ángulo de enlace (°)
O(1)-Cu(1)-O(2)	85,56(9)
O(2)-Cu(1)-N(3)	92,73(10)
N(3)-Cu(1)-N(1)	96,93(11)
O(1)-Cu(1)-N(1)	92,49(11)
O(2)-Cu(1)-N(1)	158,27(10)
O(1)-Cu(1)-N(3)	157,92(10)

Por otro lado, los ángulos de la esfera de coordinación nos indican la geometría que posee el centro metálico. Como ya se indicó, este es un cuadrado plano distorsionado porque los ángulos O(1)-Cu(1)-O(2), O(2)-Cu(1)-N(3), N(3)-Cu(1)-N(1) y O(1)-Cu(1)-N(1) deberían formar 90°; sin embargo, sus ángulos son 85,56°, 92,73°, 96,93° y 92,49° respectivamente. Los ángulos formados por tres elementos distintos son los que más se asemejan a 90°, esto podría ser porque forman parte del anillo quelato de seis miembros. Por otro lado, los ángulos formados por dos elementos iguales son los más distorsionados. Para el caso de O(1)-Cu(1)-O(2) podría ser porque no están formando un anillo quelato y esto hace que el ángulo sea menos rígido y por ende haya mayor distorsión. Mientras que para el ángulo N(1)-Cu(1)-N(3), a pesar de estar formando un anillo quelato, lo hace con los carbonos alifáticos (sp^3) de geometría tetraédrica, que poseen una mayor movilidad y podrían generar esta distorsión y aumentar la medida del ángulo. A su vez, los ángulos O(1)-Cu(1)-N(3) y O(2)-Cu(1)-N(1) debería formar 180°, pero aquí la distorsión es mucho mayor y forman ángulos de 157,92° y 158,27° respectivamente lo que confirma su geometría distorsionada. Esto ocurriría porque el ligando, al ser tan voluminoso, podría sufrir repulsiones estéricas entre sus grupos benzotiazoles cuando estos se acercan para formar el complejo. Esto se comprobó determinando el ángulo de intersección de ambos anillos podría aclarar estas dudas.

Para ello se consideró cada anillo benzotiazol como un plano formado por los carbonos C(12) al C(17), por un lado, y del C(28) al C(33), por otro. Con ayuda del software

VESTA⁴⁵ se determinó que el ángulo entre ambos planos era de 71,29°. Como se observa en la Figura 32, los dos anillos benzotiazol en el complejo no son coplanares, porque ello representaría una intensa repulsión entre los mismos. Por ello, su movilidad se ve bastante restringida y esto también podría explicar por qué la esfera de coordinación está distorsionada.

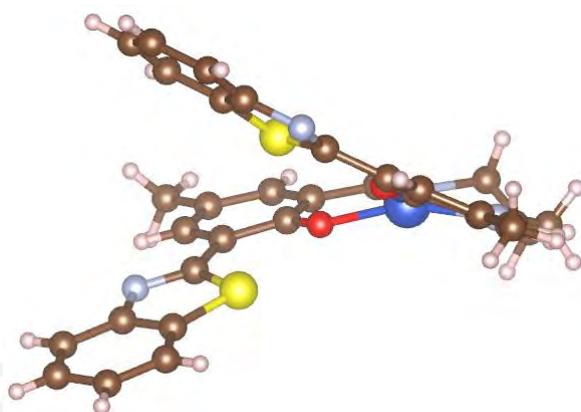


Figura 32. Representación del complejo CuLb-II donde se aprecia la no-planaridad entre los anillos benzotiazol.

La Figura 33 muestra el diagrama ORTEP del complejo CuLc-I mientras que en la Tabla 11 se muestran las longitudes de enlace y los ángulos más representativos del complejo. El complejo CuLc-I tiene muchas similitudes con el complejo CuLb-II descrito anteriormente; sin embargo, existen ciertas diferencias. Con respecto a la longitud de sus enlaces más importantes, los enlaces Cu-O son prácticamente iguales. Por otro lado, la diferencia entre las distancias de los enlaces Cu-N es mucho mayor, de 0,019 Å. Esta relación de diferencias de enlace es bastante similar a la de CuLb-I donde la diferencia entre el metal con el nitrógeno es más notoria que la del cobre con el oxígeno. Por otro lado, se observa nuevamente que el grupo imina se mantiene porque la distancia entre el C(2)=N(1) es menor que el C(1)-N(1) como se observa en la Tabla 11. Otro punto importante es que esta estructura tiene el mismo patrón donde los azufres del benzotiazol se han posicionado en la parte interna de la molécula mientras que los nitrógenos están en la parte externa. Esto reforzaría la idea en que los N podrían formar un débil puente de hidrógeno con los hidrógenos del C(6) y el C(21), y esto también explicaría el mayor desplazamiento que poseen estos hidrógenos en el ¹H-RMN.

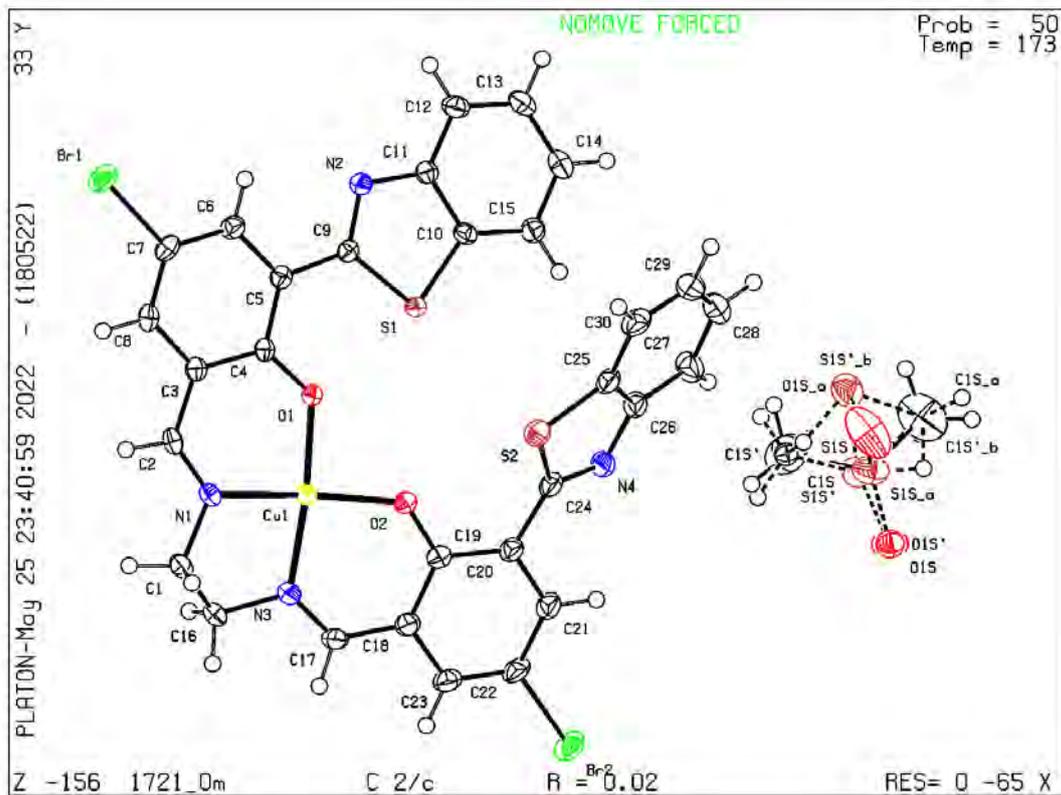


Figura 33. Representación ORTEP del complejo CuLc-I.

Tabla 11. Principales longitudes y ángulos de enlace de CuLc-I.

Enlace	Longitud de enlace (Å) CuLc-I
Cu(1)-O(1)	1,907(13)
Cu(1)-O(2)	1,907(13)
Cu(1)-N(1)	1,952(16)
Cu(1)-N(3)	1,933(16)
N(1)-C(1)	1,479(2)
N(1)-C(2)	1,277(3)
Enlace	Ángulo de enlace (°)
O(1)-Cu(1)-O(2)	91,45(5)
O(2)-Cu(1)-N(3)	93,43(6)
N(3)-Cu(1)-N(1)	84,43(7)
O(1)-Cu(1)-N(1)	92,55(6)
O(2)-Cu(1)-N(1)	167,82(6)
O(1)-Cu(1)-N(3)	170,12(6)

El centro de coordinación es un cuadrado plano distorsionado y esto se verifica comparando los ángulos entre sus elementos. Una notoria diferencia entre este complejo con respecto al CuLb-II son los ángulos O(2)-Cu(1)-O(1) y N(1)-Cu(1)-N(3), en donde las tendencias se invierten. En este complejo, el ángulo O(2)-Cu(1)-O(1) tiene un valor superior pero más cercano a 90° mientras que el ángulo N(1)-Cu(1)-N(3) es más cerrado que en el caso de CuLb-II, con un valor de 84,43°. Por otro lado, los ángulos O(1)-Cu(1)-N(3) y O(2)-Cu(1)-N(1) están más próximos a 180°, aunque aún muestran distorsión. Estas diferencias en el caso del complejo CuLc-I podrían deberse a que entre N y N hay solo una cadena de dos carbonos por lo que el ligando es más rígido, tiene menor impedimento estérico en esta cadena y restringe la posición de los átomos a coordinar, por ende, la geometría de CuLc-I se asemeja un poco más al cuadrado plano.

Al igual que con el anterior complejo se determinó por medio del software Vesta que el ángulo entre ambos anillos benzotiazoles es de 50,25°. Se observa en la Figura 34 que este complejo es más cerrado y, asimismo, la esfera de coordinación del cobre está menos distorsionada. Esto quiere decir que, nuevamente la estructura no es planar, pero que la repulsión entre los anillos benzotiazoles es mucho menor, al igual que la libertad de rotación, justamente por tener una cadena puente más corta.

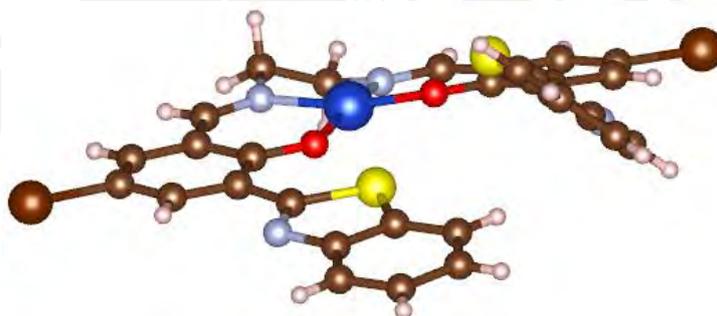


Figura 34. Representación del complejo CuLc-I donde se aprecia la no-planaridad entre los anillos benzotiazol.

El complejo CuLd-I (Figura 35, Tabla 12) comparte bastantes semejanzas con los complejos anteriormente descritos, mayormente con CuLc-I, porque ambas moléculas poseen un puente de solo dos carbonos alifáticos entre los grupos imina. No obstante, al poseer un grupo funcional distinto (*tert*-butil) existen ligeras diferencias. Con respecto a la longitud de sus enlaces, los enlaces Cu-O y Cu-N son prácticamente iguales. Esto no era apreciado en los complejos previamente descritos. Nuevamente, se observó que los átomos de S presentes en el anillo benzotiazol están en la parte interior de la molécula mientras que los N en la parte externa y reafirmaría mucho más la idea que el N pueda coordinar con el H₃ y esto explicaría el desplazamiento de este hidrógeno a campos más bajos en la técnica de RMN.

Tabla 12. Principales longitudes y ángulos de enlace de CuLd-I.

Enlace	Longitud de enlace (Å) CuLd-I
Cu(1)-O(1)	1,897(2)
Cu(1)-O(2)	1,896(2)
Cu(1)-N(1)	1,933(2)
Cu(1)-N(3)	1,932(2)
N(1)-C(2)	1,466(3)
N(1)-C(3)	1,284(3)
Enlace	Ángulo de enlace (°)
O(1)-Cu(1)-O(2)	92,43(7)
O(2)-Cu(1)-N(3)	93,45(8)
N(3)-Cu(1)-N(1)	84,70(8)
O(1)-Cu(1)-N(1)	93,26(8)
O(2)-Cu(1)-N(1)	163,81(9)
O(1)-Cu(1)-N(3)	165,41(9)

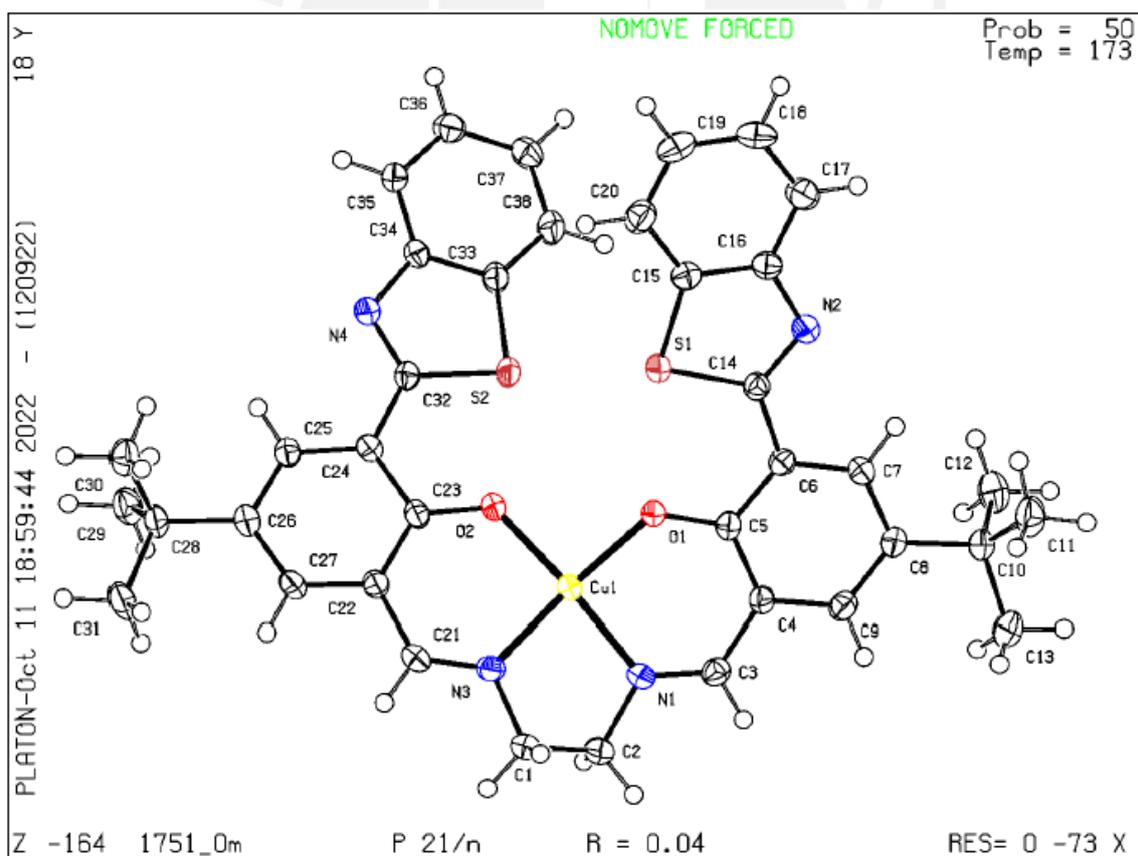


Figura 35. Representación ORTEP del complejo CuLd-I.

Si comparamos la distancia de los enlaces C=N de los tres complejos hasta ahora descritos, CuLc-I posee la menor longitud de enlace (1,277 Å), CuLb-II posee una longitud de 1,283 Å y CuLd-I es el que posee la mayor longitud de enlace C=N de 1,284 Å. Como se mencionó con anterioridad, la coordinación del Cu por el N imino debilita el enlace N=C por efecto de la retrodonación π . Esto ya se comprobó por medio de la técnica IR, y se observó la diferencia de la frecuencia de estiramiento del enlace C=N entre los ligandos y sus respectivos complejos. Para los ligandos Lc-I y Lc-II y sus respectivos complejos, esta diferencia imperceptible mínima, e incluso se observa el efecto opuesto debido al efecto de la presencia del sustituyente Br en el anillo. En los otros casos, la diferencia entre los ligandos y sus complejos es más marcada, y esta es mucho más pronunciada para los compuestos del grupo d. Esto sería consistente con las longitudes de enlace C=N observadas en estos complejos, donde el de mayor longitud de enlace es del CuLd-I y el de menor longitud es Lc-I. Esto podría indicar que el grupo *tert*-butil contribuye mucho más al efecto de la retrodonación π , luego le sigue el grupo metil y por último el Br.

Al igual que los complejos CuLb-II y CuLc-I, el centro de coordinación para CuLd-I es un cuadrado plano distorsionado y esto se verifica comparando los ángulos de la esfera de coordinación. Como se explicó anteriormente el comportamiento de este complejo se asemeja mucho al CuLc-I y esto sería porque ambos tienen solo dos carbonos alifáticos. Entre sus semejanzas están los ángulos de los enlaces O(2)-Cu(1)-O(1), O(2)-Cu(1)-N(3), O(2)-Cu(1)-N(3) y N(1)-Cu(1)-N(3). Los tres primeros poseen un ángulo más cercano a 90° esto podría ser porque forman un anillo quelato de seis miembros, mientras que el último ángulo es un ángulo más cerrado, de menos de 90°, debido a que es un anillo quelato de cinco elementos y el movimiento está más restringido. La diferencia significativa sería para los ángulos O(1)-Cu(1)-N(3) y O(2)-Cu(1)-N(1) con valores de 165,41° y 163,81° respectivamente. Si bien estos ángulos se desvían del esperado 180° para una geometría cuadrado plana, no son tan distorsionados como en el caso de CuLb-II. Como ya se explicó, uno de los factores que influiría en esto es la rigidez del ligando con un puente alifático más corto, como ocurrió con el complejo CuLc-I. Además, otro factor que contribuiría a esta distorsión sería la posición de los anillos benzotiazoles, y la interacción entre ellos lo que contribuiría de manera directa.

Al igual que con el complejo CuLc-I, se determinó que uno de sus anillos benzotiazoles está sobre el otro y forman un ángulo de 50,25° entre ellos. La estructura no es planar y esto porque existe una mayor distorsión con respecto al complejo CuLc-I (Figura 36). El responsable de ello sería el grupo *tert*-butil que por ser un grupo muy voluminoso obliga a que estos anillos se orienten hacia el interior de la molécula. Además, al ser

anillos conjugados podría existir una ligera interacción π - π entre ellos que contribuya a esta sobreposición de ambos anillos.

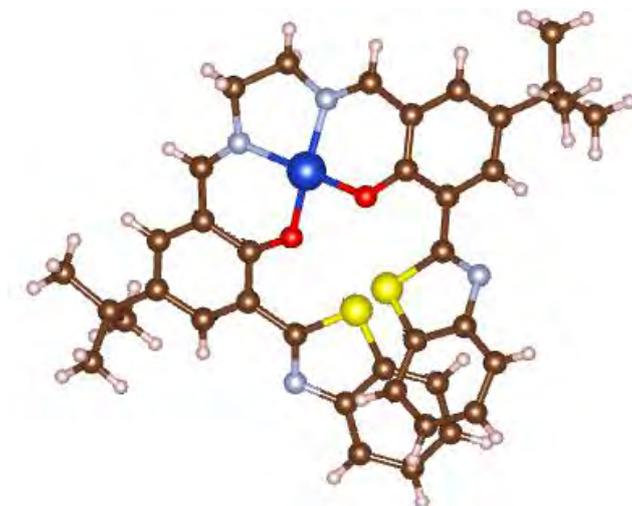


Figura 36. Representación del complejo CuLd-I donde se aprecia la sobreposición entre los anillos benzotiazol.

Por último, se tiene el complejo Lf-II, el cual a diferencia de los complejos anteriores posee una disposición más lineal en sus anillos benzotiazol (Figura 37). Esto se debe a que la disposición de los benzotiazoles están en una posición *para* mientras que en los complejos anteriores estaban en posición *orto* con respecto al grupo hidroxí. Sin embargo, no se ha podido determinar exactamente la posición de dos carbonos de los tres que conforman el puente alifático, ni la posición de un nitrógeno presente en uno de los benzotiazoles. No obstante, con la información obtenida se pudieron hacer las siguientes observaciones.

Existen algunas similitudes, pero bastantes más diferencias a comparación de los complejos anteriores. Por ejemplo, al igual que en los demás complejos, la longitud de los enlaces Cu-O y los enlaces Cu-N son prácticamente iguales. Por otro lado, el grupo imina se mantiene porque la distancia ente el C(19)=N(3) es menor que el C(1)-N(3) como se observa en la Tabla 13.

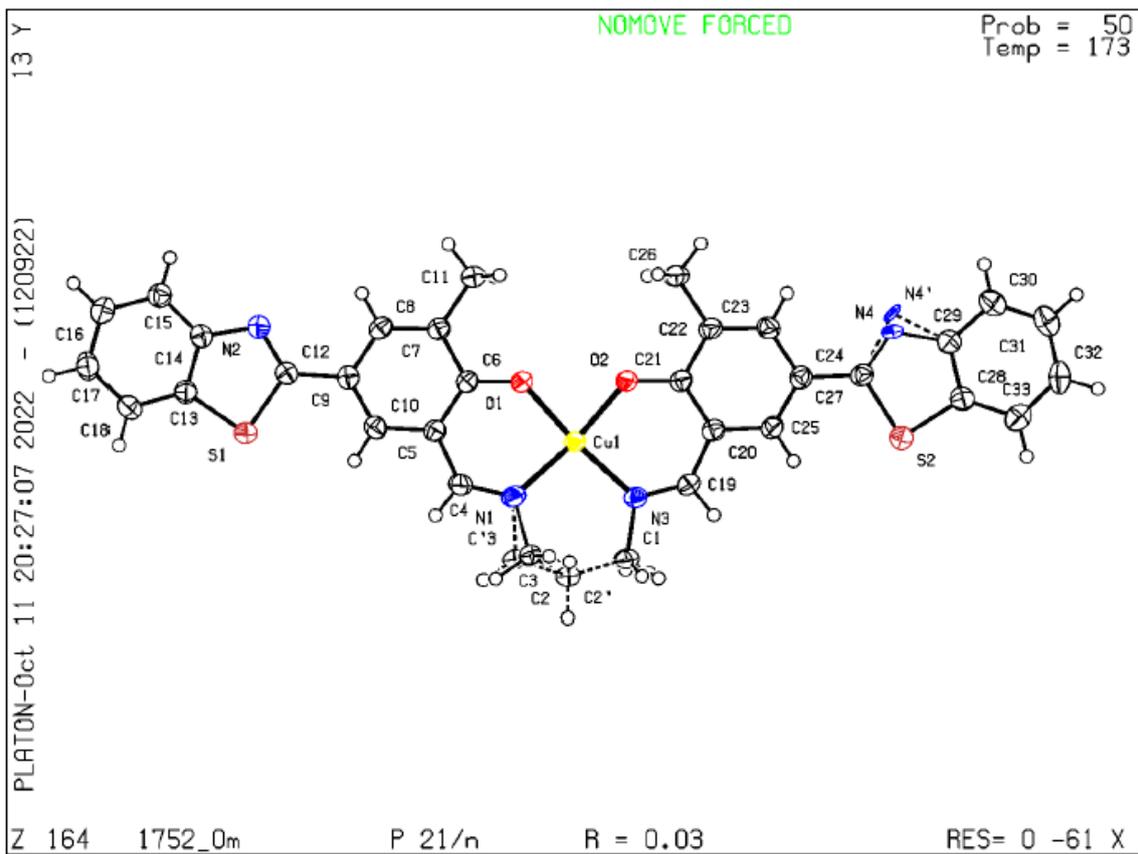


Figura 37. Representación ORTEP del complejo CuLf-II.

Tabla 13. Principales longitudes y ángulos de enlace de CuLf-II.

Enlace	Longitud de enlace (Å) CuLf-II
Cu(1)-O(1)	1,912(1)
Cu(1)-O(2)	1,913(1)
Cu(1)-N(1)	1,975(2)
Cu(1)-N(3)	1,972(2)
N(3)-C(1)	1,487(2)
N(3)-C(19)	1,292(3)
Enlace	Ángulo de enlace (°)
O(1)-Cu(1)-O(2)	81,43(6)
O(2)-Cu(1)-N(3)	92,39(6)
N(3)-Cu(1)-N(1)	95,96(7)
O(1)-Cu(1)-N(1)	91,25(7)
O(2)-Cu(1)-N(1)	166,89(7)
O(1)-Cu(1)-N(3)	171,21(6)

El centro de coordinación sigue siendo un cuadrado plano distorsionado y esto se verifica comparando los ángulos entre sus elementos. Una notoria diferencia entre este complejo con respecto a los anteriores es que el ángulo de enlace O(2)-Cu(1)-O(1) es el menor observado en el grupo, con un valor de 81,43° (una diferencia de 8,57° respecto a 90°, mientras que en los otros complejos la mayor diferencia fue de solo 5,57°). Esto podría deberse a que los grupos metil ubicados en posición orto al enlace Cu-O generen una ligera repulsión entre ellos ya que están medianamente cerca uno del otro, lo que distorsionaría este enlace. Además, podría verse forzado por el puente de tres carbonos. Por otro lado, los ángulos O(1)-Cu(1)-N(3) y O(2)-Cu(1)-N(1) son los más próximos a 180°, es decir, lo menos distorsionados de todos los complejos estudiados por esta técnica, con valores de 171,21° y 166,89°, respectivamente. Esto podría explicarse por la linealidad de la molécula. En este caso los benzotiazoles tienen una disposición opuesta, por lo que no hay interferencia estérica entre sus anillos benzotiazoles. A pesar de tener una cadena alifática de tres carbonos, esta no distorsiona la geometría tanto como cuando además se tiene el impedimento estérico de los anillos, como es el caso del complejo CuLb-II, que presenta la mayor distorsión en estos ángulos y por ende la mayor distorsión de la geometría cuadrado planar.

La principal diferencia de esta estructura con respecto a las anteriores es que la disposición de los anillos benzotiazol es lineal. Ya que los grupos benzotiazoles se encuentran en direcciones opuestas, esto minimiza la distorsión de la geometría sobre el centro metálico, lo que generaría esta linealidad/planaridad de la molécula en general. Además, la planaridad permite que en el cristal las moléculas se apilen más fácilmente una encima de otra estableciéndose interacciones π - π . Por ejemplo, se puede observar en la Figura 38 cómo las moléculas y los grupos benzotiazoles se orientan unas encima de otras. Esta disposición planar podría fomentar interacciones π - π entre esta molécula y las placas A β , incrementando su afinidad por las mismas en el sitio de acción de este posible profármaco para la detección de la EA.

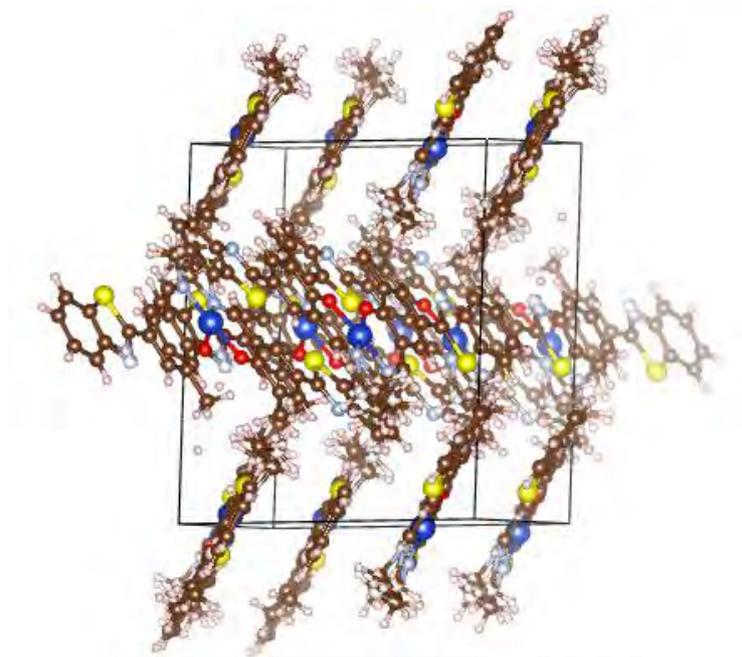


Figura 38. Representación del complejo CuLf-II donde se aprecia el ordenamiento entre los anillos benzotiazol.



6. Conclusiones

- Se logró sintetizar y caracterizar los intermediarios 1b, 1c, 1d, 1f y 1g por medio de una reacción de ciclación. Se obtuvo una alta pureza y en algunos casos no fue necesario recrystalizar.
- Se logró sintetizar y caracterizar los intermediarios 2b, 2c, 2d, 2f y 2g producto de la reacción de Duff. Estos productos se obtuvieron con alta pureza luego de purificarlos por medio de una columna cromatográfica (2b) o por recrystalización (2c, 2d, 2f, y 2g).
- Se lograron sintetizar y caracterizar diez nuevos ligandos (Lb-I, Lb-II, Lc-I, Lc-II, Ld-I, Ld-II, Lf-I, Lf-II, Lg-I y Lg-II) a partir de los intermediarios 2b, 2c, 2d, 2f y 2g mediante una condensación con la etilendiamina y la 1,3-diaminopropano.
- Se sintetizaron y caracterizaron diez nuevos compuestos de coordinación de cobre (II) (CuLb-I, CuLb-II, CuLc-I, CuLc-II, CuLd-I, CuLd-II, CuLf-I, CuLf-II, CuLg-I y CuLg-II) con ligandos tipo base Schiff que incorporan grupos benzotiazoles, los cuales pueden ser evaluados en un futuro por su capacidad como posibles agentes de radiodiagnóstico del Alzheimer por PET.
- La geometría de todos los compuestos analizados por difracción de rayos X es cuadrada plana distorsionada alrededor del Cu(II), y los anillos benzotiazol de la molécula no son coplanares. Además, la distorsión depende de la orientación inicial de los benzotiazoles y del puente alifático (2 carbonos o 3 carbonos.)

7. Recomendaciones

- Se recomienda sintetizar y caracterizar los complejos (CuLb-I, CuLb-II, CuLc-I, CuLc-II, CuLd-I, CuLd-II, CuLf-I, CuLf-II, CuLg-I y CuLg-II) por la ruta *one-pot* a partir de sus respectivos intermediarios.
- Se recomienda realizar estudios de estabilidad en solución de los compuestos de coordinación obtenidos, mediante absorción UV-VIS y fluorescencia, así como ensayos de toxicidad, afinidad, de radiomarcado con ^{64}Cu y su caracterización mediante HPLC que permitan comprobar la capacidad de formar estos complejos con el centro marcado radiactivamente.
- Se recomienda realizar estudios computacionales de los ligandos y los complejos para analizar mejor las interacciones con los bolsillos de las formaciones amiloides, que son clave para su afinidad a las placas A β .
- Se recomienda realizar un estudio de voltamperometría cíclica para estudiar mejor la estabilidad redox de los complejos.
- Se recomienda sintetizar nuevos complejos con otros metales para otras posibles aplicaciones debido a que los grupos benzotiazoles poseen diversas características farmacológicas.

8. Bibliografía

- (1) Krasnovskaya, O.; Spector, D.; Zlobin, A.; Pavlov, K.; Gorelkin, P.; Erofeev, A.; Beloglazkina, E.; Majouga, A. Metals in Imaging of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci* **2020**, *21* (23), 1–35. <https://doi.org/10.3390/ijms21239190>.
- (2) Uddin, M. S.; Tewari, D.; Mamun, A. Al; Kabir, M. T.; Niaz, K.; Wahed, M. I. I.; Barreto, G. E.; Ashraf, G. M. Circadian and Sleep Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Ageing Res Rev* **2020**, *60* (May 2019), 101046. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101046>.
- (3) Uddin, M. S.; Kabir, M. T.; Tewari, D.; Mamun, A. Al; Mathew, B.; Aleya, L.; Barreto, G. E.; Bin-Jumah, M. N.; Abdel-Daim, M. M.; Ashraf, G. M. Revisiting the Role of Brain and Peripheral A β in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *J Neurol Sci* **2020**, *416*, 116974. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116974>.
- (4) Rauk, A. The Chemistry of Alzheimer's Disease. *Chem Soc Rev* **2009**, *38* (9), 2698–2715. <https://doi.org/10.1039/b807980n>.
- (5) Tanvir Kabir, M.; Sahab Uddin, M.; Al Mamun, A.; Jeandet, P.; Aleya, L.; Mansouri, R. A.; Md Ashraf, G.; Mathew, B.; Bin-Jumah, M. N.; Abdel-Daim, M. M. Combination Drug Therapy for the Management of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci* **2020**, *21* (9), 3272. <https://doi.org/10.3390/ijms21093272>.
- (6) Ministerio de salud del Perú (Minsa). *Alzheimer afecta a más de 200 mil adultos mayores en Perú*. Septiembre **2019**. <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/51175-alzheimer-afecta-a-mas-de-200-mil-adultos-mayores-en-peru/> (accessed 2022-10-20).
- (7) Ministerio de salud del Perú (Minsa). *La demencia de Alzheimer afecta a entre el 5% y el 8% de los adultos mayores de más de 65 años* Septiembre. **2021**. <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/524109-la-demencia-de-alzheimer-afecta-a-entre-el-5-y-el-8-de-los-adultos-mayores-de-mas-de-65-anos> (accessed 2022-10-20).
- (8) Sloane, P. D.; Zimmerman, S.; Suchindran, C.; Reed, P.; Wang, L.; Boustani, M.; Sudha, S. The Public Health Impact of Alzheimer's Disease, 2000-2050: Potential Implication of Treatment Advances. *Annu Rev Public Health* **2002**, *23*, 213–231. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.23.100901.140525>.
- (9) Davidson, M.; Schnaider Beerli, M. Cost of Alzheimer's Disease. *Dialogues Clin Neurosci* **2000**, *2* (2), 157–161. <https://doi.org/10.31887/dcns.2000.2.2/mdavidson>.
- (10) Hayne, D. J.; Lim, S.; Donnelly, P. S. Metal Complexes Designed to Bind to Amyloid- β for the Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease. *Chem Soc Rev* **2014**, *43* (19), 6701–6715. <https://doi.org/10.1039/c4cs00026a>.
- (11) Masters, C. L.; Cappai, R.; Barnham, K. J.; Villemagne, V. L. Molecular Mechanisms for Alzheimer's Disease: Implications for Neuroimaging and Therapeutics. *J Neurochem* **2006**, *97* (6), 1700–1725. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03989.x>.
- (12) Menéndez, S. G.; Pérez, N. P.; Rodríguez, J. D. J. L. Péptido Beta Amiloide, Proteína Tau y Enfermedad de Alzheimer. *Revista Cubana de Investigaciones Biomedicas* **2002**, *21* (4), 253–261.

- (13) Masliah, E.; Mallory, M.; Ge, N.; Saitoh, T. Amyloid Precursor Protein Is Localized in Growing Neurites of Neonatal Rat Brain. *Brain Res* **1992**, *593* (2), 323–328. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)91329-D](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)91329-D).
- (14) Kim, H.; Park, C. H.; Cha, S. H.; Lee, J.; Lee, S.; Kim, Y.; Rah, J.; Jeong, S.; Suh, Y. Carboxyl-terminal Fragment of Alzheimer's APP Destabilizes Calcium Homeostasis and Renders Neuronal Cells Vulnerable to Excitotoxicity. *The FASEB Journal* **2000**, *14* (11), 1508–1517. <https://doi.org/10.1096/fj.99-0809com>.
- (15) Savelieff, M. G.; Detoma, A. S.; Derrick, J. S.; Lim, M. H. The Ongoing Search for Small Molecules to Study Metal-Associated Amyloid- β Species in Alzheimers Disease. *Acc Chem Res* **2014**, *47* (8), 2475–2482. <https://doi.org/10.1021/ar500152x>.
- (16) Liu, H.; Qu, Y.; Wang, X. Amyloid β -Targeted Metal Complexes for Potential Applications in Alzheimer's Disease. *Future Med Chem* **2018**, *10* (6), 697–701. <https://doi.org/10.4155/fmc-2017-0248>.
- (17) Yu, H.-B.; Zheng-bin, L.; Zhang, H.; Wang, X. Role of Potassium Channels in Ab1–40-Activated Apoptotic Pathway in Cultured Cortical Neurons. *J Neurosci Res* **2006**, *84* (7), 1475–1484. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jnr.21054>.
- (18) Soucek, T.; Cumming, R.; Dargusch, R.; Maher, P.; Schubert, D. The Regulation of Glucose Metabolism by HIF-1 Mediates a Neuroprotective Response to Amyloid Beta Peptide. *Neuron* **2003**, *39* (1), 43–56. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00367-2](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00367-2).
- (19) Pearson, H. A.; Peers, C. Physiological Roles for Amyloid β Peptides. *Journal of Physiology* **2006**, *575* (1), 5–10. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.111203>.
- (20) Tapinos, N.; Ohnishi, M.; Rambukkana, A. ErbB2 Receptor Tyrosine Kinase Signaling Mediates Early Demyelination Induced by Leprosy Bacilli. *Nat Med* **2006**, *12* (8), 961–966. <https://doi.org/10.1038/nm1433>.
- (21) 2020 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's and Dementia* **2020**, *16* (3), 391–460. <https://doi.org/10.1002/alz.12068>.
- (22) Thomas, K. R.; Bangen, K. J.; Weigand, A. J.; Edmonds, E. C.; Wong, C. G.; Cooper, S.; Delano-Wood, L.; Bondi, M. W. Objective Subtle Cognitive Difficulties Predict Future Amyloid Accumulation and Neurodegeneration. *Neurology* **2020**, *94* (4), e397–e406. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008838>.
- (23) Petersen, R. Early Diagnosis of Alzheimers Disease: Is MCI Too Late? *Curr Alzheimer Res* **2009**, *6* (4), 324–330. <https://doi.org/10.2174/156720509788929237>.
- (24) Johnson, K. A.; Fox, N. C.; Sperling, R. A.; Klunk, W. E. Brain Imaging in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* **2012**, *2* (4). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006213>.
- (25) Leandrou, S.; Petroudi, S.; Kyriacou, P. A.; Reyes-Aldasoro, C. C.; Pattichis, C. S. Quantitative MRI Brain Studies in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Methodological Review. *IEEE Rev Biomed Eng* **2018**, *11*, 97–111. <https://doi.org/10.1109/RBME.2018.2796598>.
- (26) Veronese, M.; Rizzo, G.; Bertoldo, A.; Turkheimer, F. E. Spectral Analysis of Dynamic PET Studies: A Review of 20 Years of Method Developments and

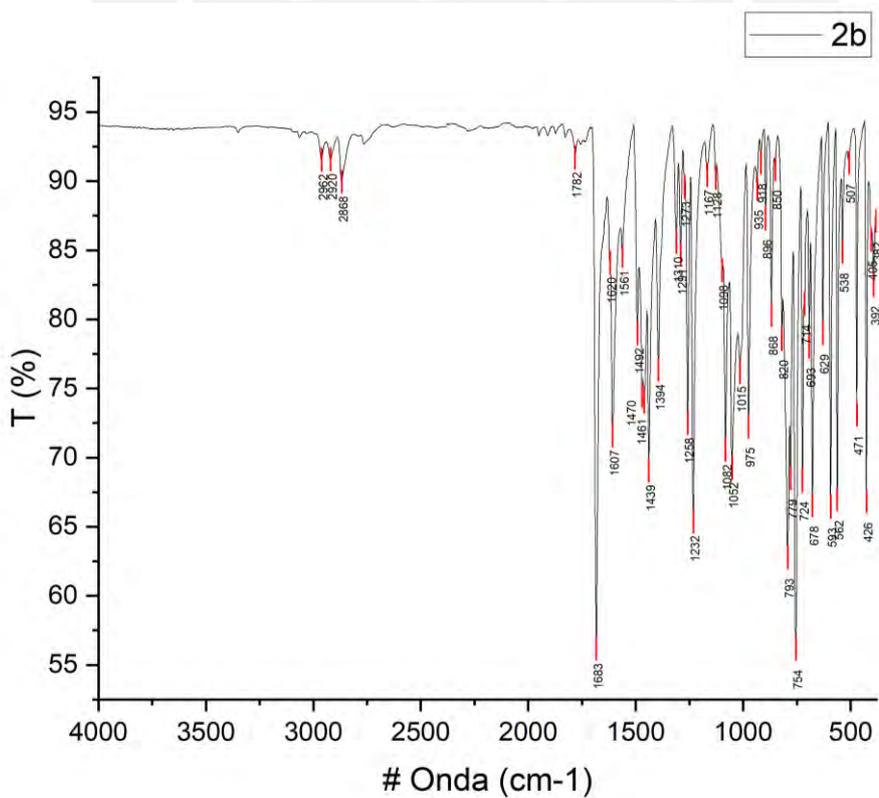
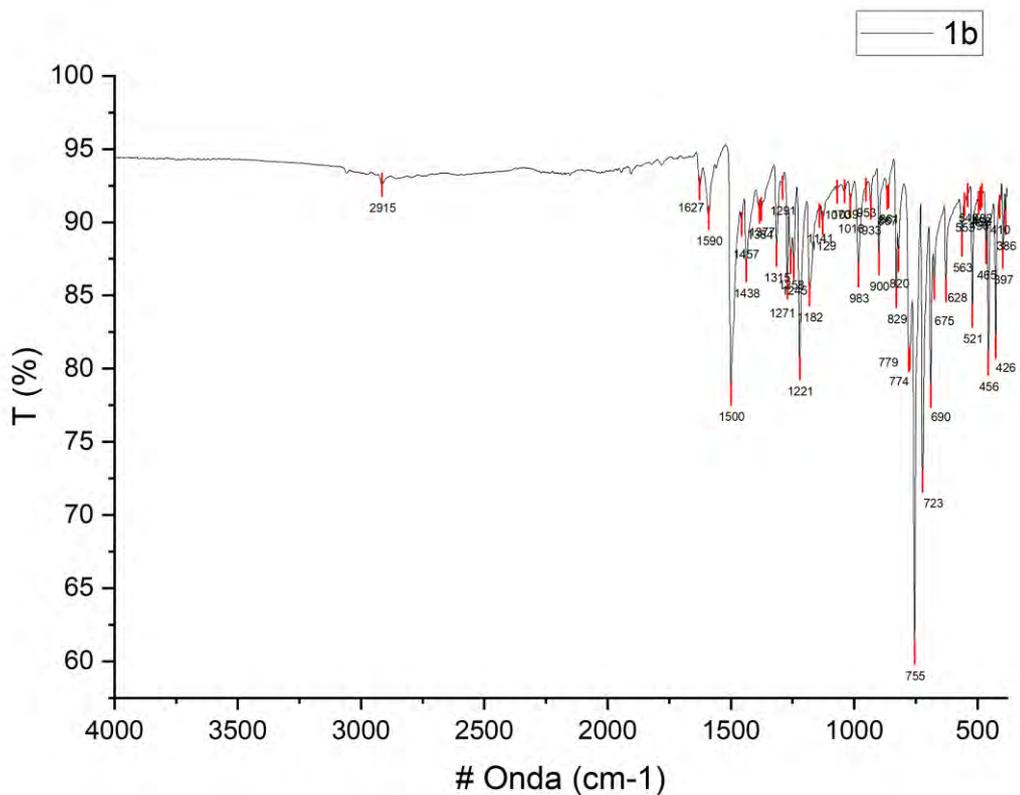
Applications. *Comput Math Methods Med* **2016**, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/7187541>.

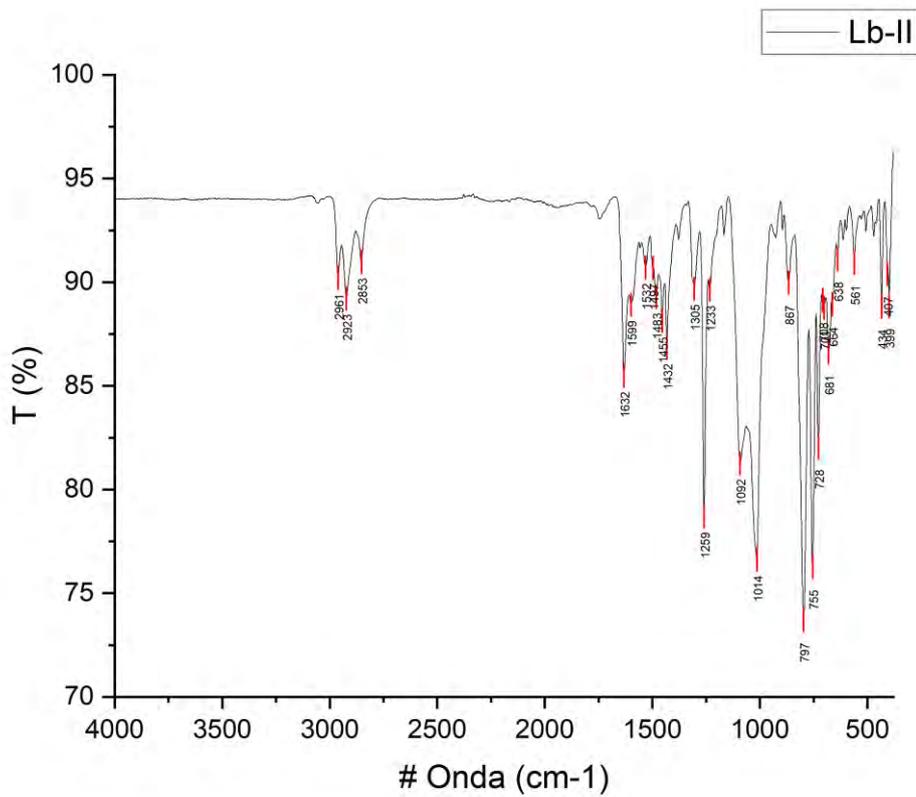
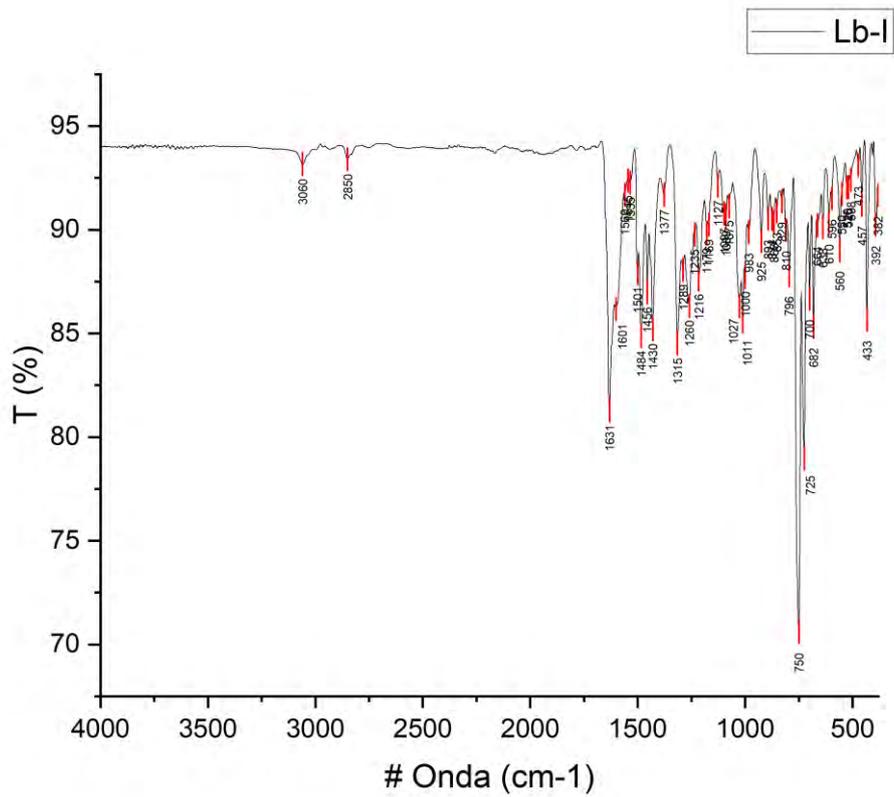
- (27) Basu, S.; Kwee, T. C.; Surti, S.; Akin, E. A.; Yoo, D.; Alavi, A. Fundamentals of PET and PET/CT Imaging. *Ann N Y Acad Sci* **2011**, 1228 (1), 1–18. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06077.x>.
- (28) Velikyan, I. Prospective of ⁶⁸Ga-Radiopharmaceutical Development. *Theranostics* **2014**, 4 (1), 47–80. <https://doi.org/10.7150/thno.7447>.
- (29) van Oostveen, W. M.; de Lange, E. C. M. Imaging Techniques in Alzheimer's Disease: A Review of Applications in Early Diagnosis and Longitudinal Monitoring. *Int J Mol Sci* **2021**, 22 (4), 1–34. <https://doi.org/10.3390/ijms22042110>.
- (30) Gan, C.; Zhou, L.; Zhao, Z.; Wang, H. Benzothiazole Schiff-Bases as Potential Imaging Agents for β -Amyloid Plaques in Alzheimer's Disease. *Medicinal Chemistry Research* **2013**, 22 (9), 4069–4074. <https://doi.org/10.1007/s00044-012-0416-0>.
- (31) Cho, H. J.; Huynh, T. T.; Rogers, B. E.; Mirica, L. M. Design of a Multivalent Bifunctional Chelator for Diagnostic ⁶⁴Cu PET Imaging in Alzheimer's Disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2020**, 117 (49), 30928–30933. <https://doi.org/10.1073/pnas.2014058117>.
- (32) Hickey, J. L.; Lim, S.; Hayne, D. J.; Paterson, B. M.; White, J. M.; Villemagne, V. L.; Roselt, P.; Binns, D.; Cullinane, C.; Jeffery, C. M.; Price, R. I.; Barnham, K. J.; Donnelly, P. S. Diagnostic Imaging Agents for Alzheimer's Disease: Copper Radiopharmaceuticals That Target A β Plaques. *J Am Chem Soc* **2013**, 135 (43), 16120–16132. <https://doi.org/10.1021/ja4057807>.
- (33) Southon, A.; Szostak, K.; Acevedo, K. M.; Dent, K. A.; Volitakis, I.; Belaidi, A. A.; Barnham, K. J.; Crouch, P. J.; Ayton, S.; Donnelly, P. S.; Bush, A. I. Cull(ATSM) Inhibits Ferroptosis: Implications for Treatment of Neurodegenerative Disease. *Br J Pharmacol* **2020**, 177 (3), 656–667. <https://doi.org/10.1111/bph.14881>.
- (34) Andreozzi, E. M.; Torres, J. B.; Sunassee, K.; Dunn, J.; Walker-Samuel, S.; Szanda, I.; Blower, P. J. Studies of Copper Trafficking in a Mouse Model of Alzheimer's Disease by Positron Emission Tomography: Comparison of ⁶⁴Cu Acetate and ⁶⁴CuGTSM. *Metallomics* **2017**, 9 (11), 1622–1633. <https://doi.org/10.1039/c7mt00227k>.
- (35) Wang, Y.; Huynh, T. T.; Bandara, N.; Cho, H.-J.; Rogers, B. E.; Mirica, L. M. 2-(4-Hydroxyphenyl)benzothiazole dicarboxylate ester TACN chelators for ⁶⁴Cu PET imaging in Alzheimer's disease. *Dalton Trans.* **2022**, 51, 1216-1224. <https://doi.org/10.1039/D1DT02767K>
- (36) Bandara, N.; Sharma, A. K.; Krieger, S.; Schultz, J. W.; Han, B. H.; Rogers, B. E.; Mirica, L. M. Evaluation of ⁶⁴Cu-Based Radiopharmaceuticals That Target A β Peptide Aggregates as Diagnostic Tools for Alzheimer's Disease. *J Am Chem Soc* **2017**, 139 (36), 12550–12558. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b05937>.
- (37) Khan, K. M.; Mesaik, M. A.; Abdalla, O. M.; Rahim, F.; Soomro, S.; Halim, S. A.; Mustafa, G.; Ambreen, N.; Khalid, A. S.; Taha, M.; Perveen, S.; Alam, M. T.; Hameed, A.; Ul-Haq, Z.; Ullah, H.; Rehman, Z. U.; Siddiqui, R. A.; Voelter, W. The Immunomodulation Potential of the Synthetic Derivatives of Benzothiazoles: Implications in Immune System Disorders through in Vitro and in Silico Studies.

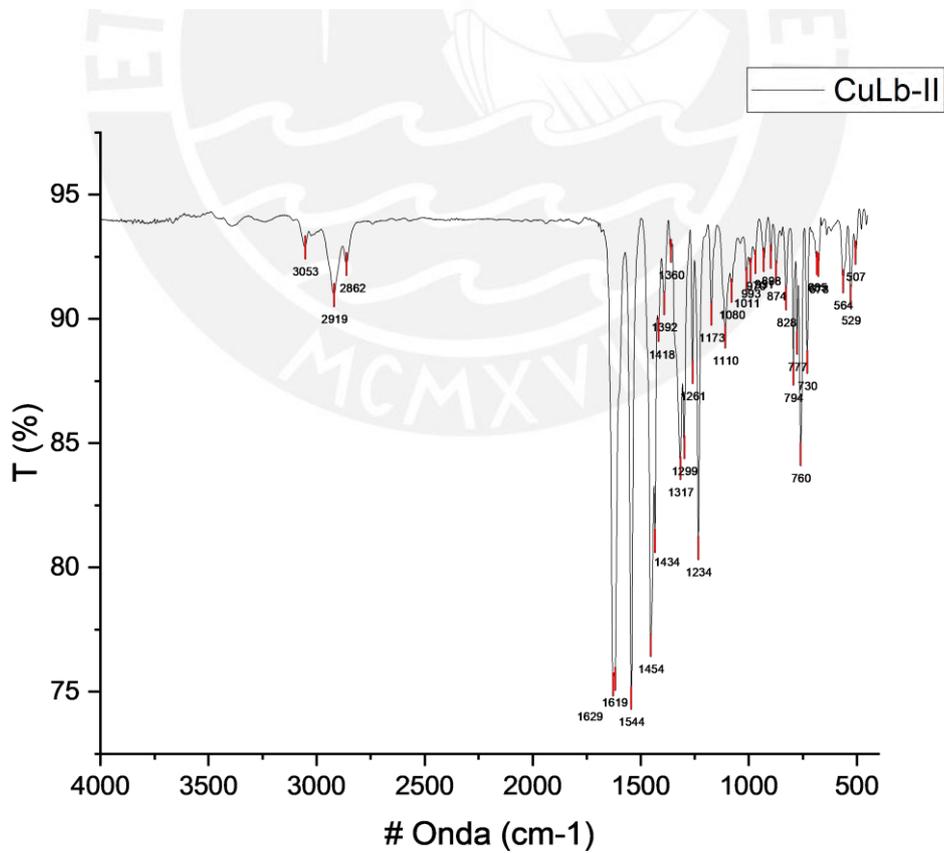
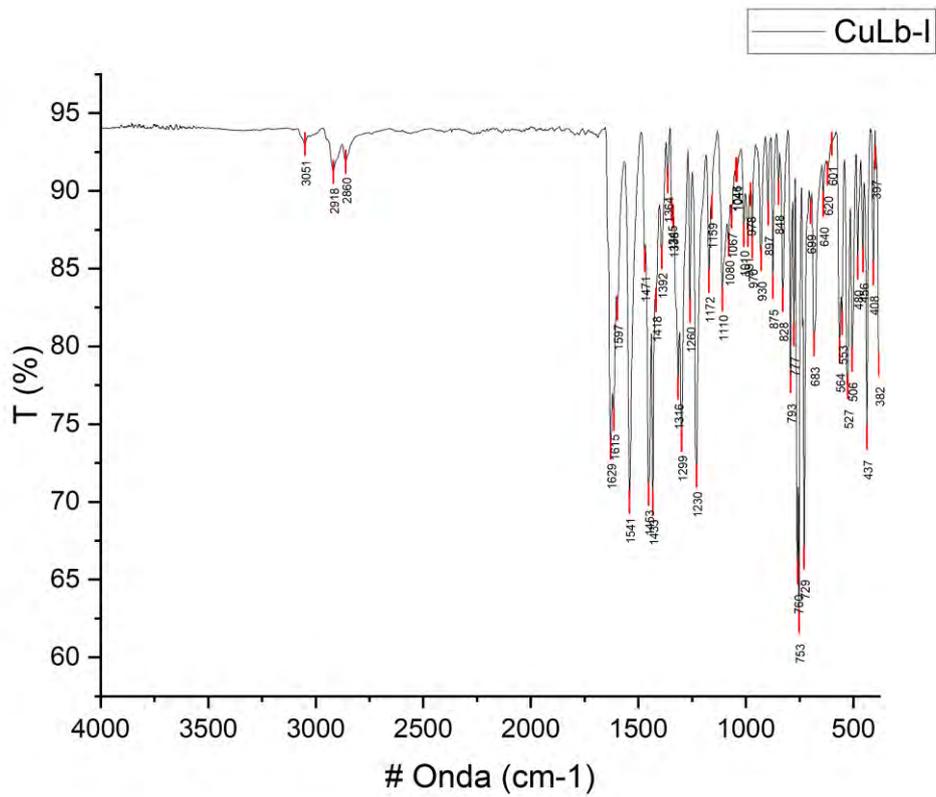
- (38) Chang, C.; Wang, F.; Wei, T.; Chen, X. Benzothiazole-Based Fluorescent Sensor for Ratiometric Detection of Zn(II) Ions and Secondary Sensing PPI and Its Applications for Biological Imaging and PPase Catalysis Assays. *Ind Eng Chem Res* **2017**, *56* (31), 8797–8805. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.7b01209>.
- (39) Library, P. R.; Patil, M. A.; Ubale, P. A.; Karhale, S. S.; Helavi, V. B. Lemon Juice: An Environmentally Benign Catalyst for Synthesis of Benzothiazoles and Benzoxazole Derivatives in Aqueous Medium. **2017**, *8* (1), 198–205.
- (40) Huiza Rojas, A. G. Síntesis y Caracterización de Un Complejo Quelato de Cobre(II) Basado En Un Ligando Del Tipo Base de Schiff y Derivatizado Con Grupos Afines a Las Placas A β -Amiloides Para Establecer Un Radiomarcador “PET” Alternativo En El Diagnóstico Del Alzheimer. Tesis de maestría, Pontificia Universidad Católica del Perú, Lima, 2019.
- (41) Hassan, A. M.; Said, A. O.; Heakal, B. H.; Younis, A.; Aboulthana, W. M.; Mady, M. F. Green Synthesis, Characterization, Antimicrobial and Anticancer Screening of New Metal Complexes Incorporating Schiff Base. *ACS Omega* **2022**. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c03911>.
- (42) Ali, A. M.; Ahmed, A. H.; Mohamed, T. A.; Mohamed, B. H. Chelates and Corrosion Inhibition of Newly Synthesized Schiff Bases Derived from O-Tolidine. *Transition Metal Chemistry* **2007**, *32* (4), 461–467. <https://doi.org/10.1007/s11243-007-0184-8>.
- (43) Patching, S. NMR-Active Nuclei for Biological and Biomedical Applications. *J Diagn Imaging Ther* **2016**, *3* (1), 7–48. <https://doi.org/10.17229/jdit.2016-0618-021>.
- (44) Laurella, S. L. *Resonancia Magnética Nuclear Una Herramienta Para La Elucidación de Estructuras Moleculares*; La Plata, 2017.
- (45) Momma, K.; Izumi, J. VESTA 3 for Three-Dimensional Visualization of Crystal, Volumetric, and Morphology Data. *J. Appl. Crystallogr.* 2011, pp 1272–1276.

9. Anexos

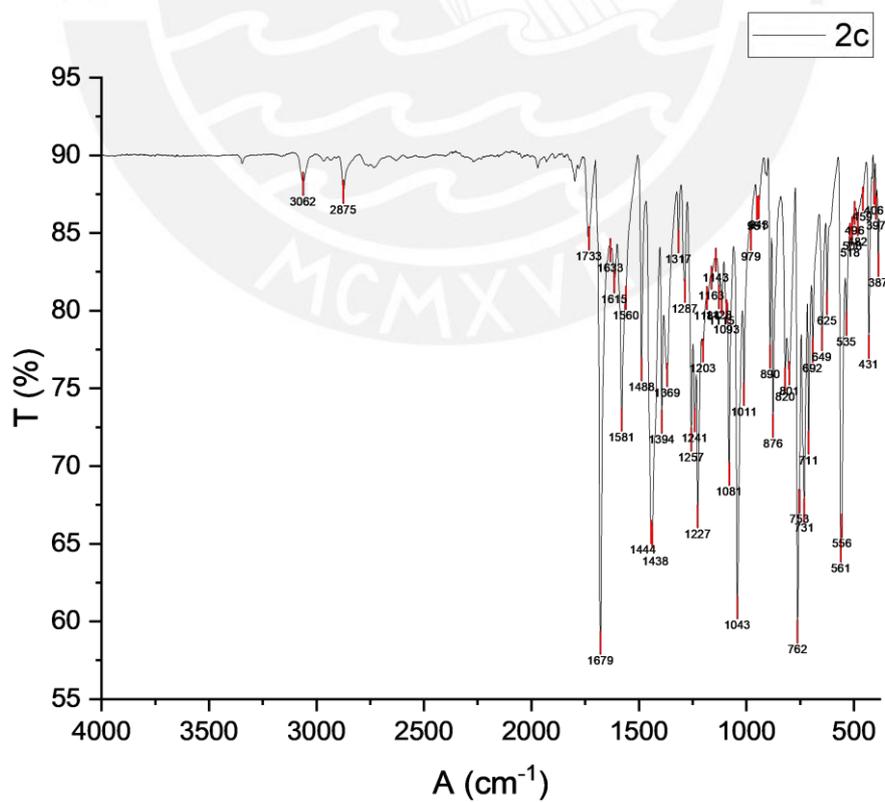
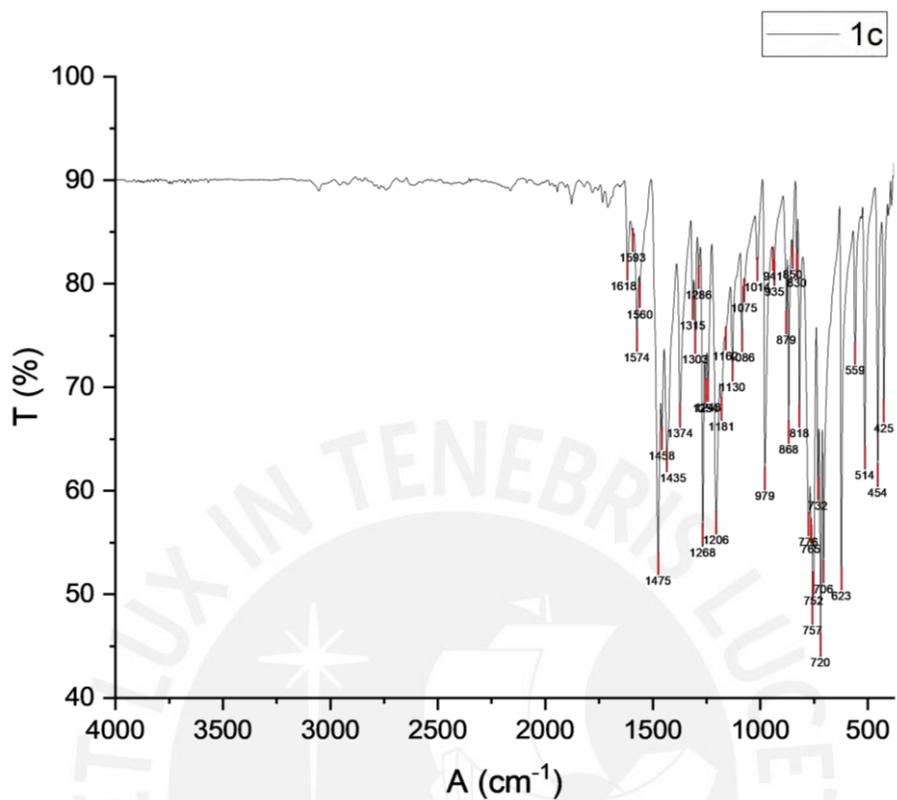
Anexo 1. Espectros FTIR de los intermediarios 1b, 2b, ligandos Lb-I y Lb-II y complejos CuLb-I y CuLb-II.

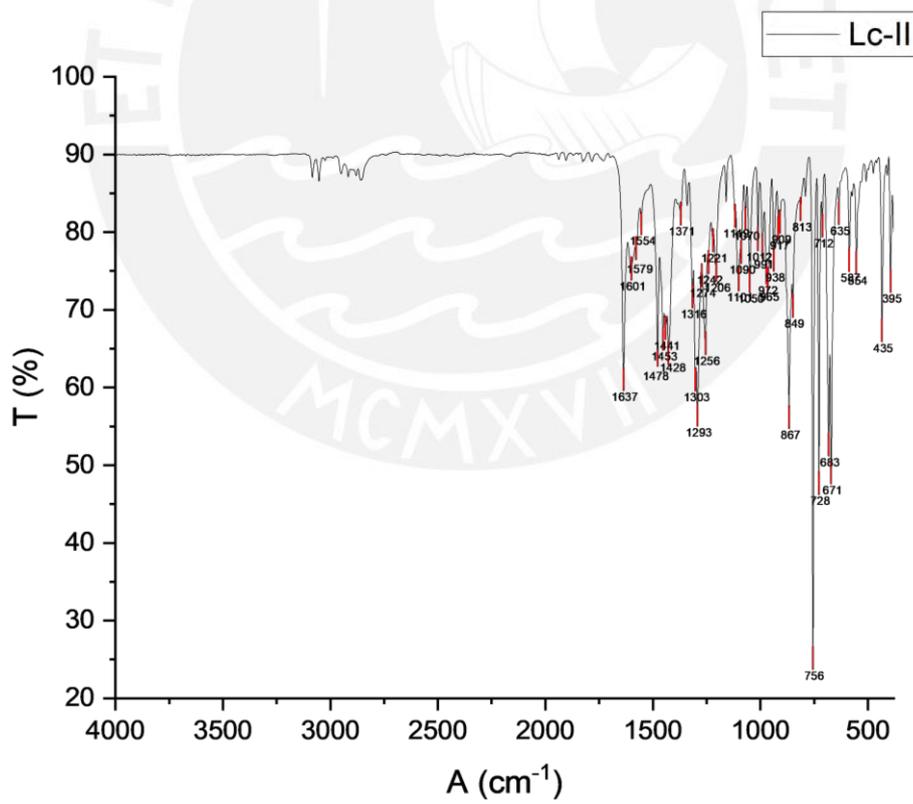
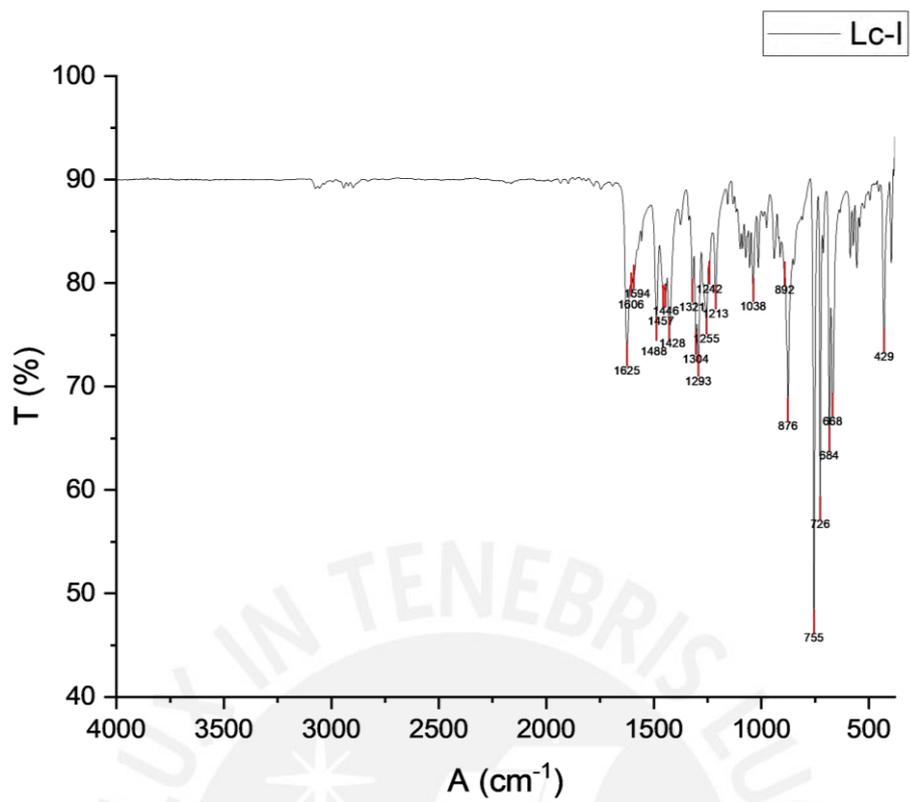


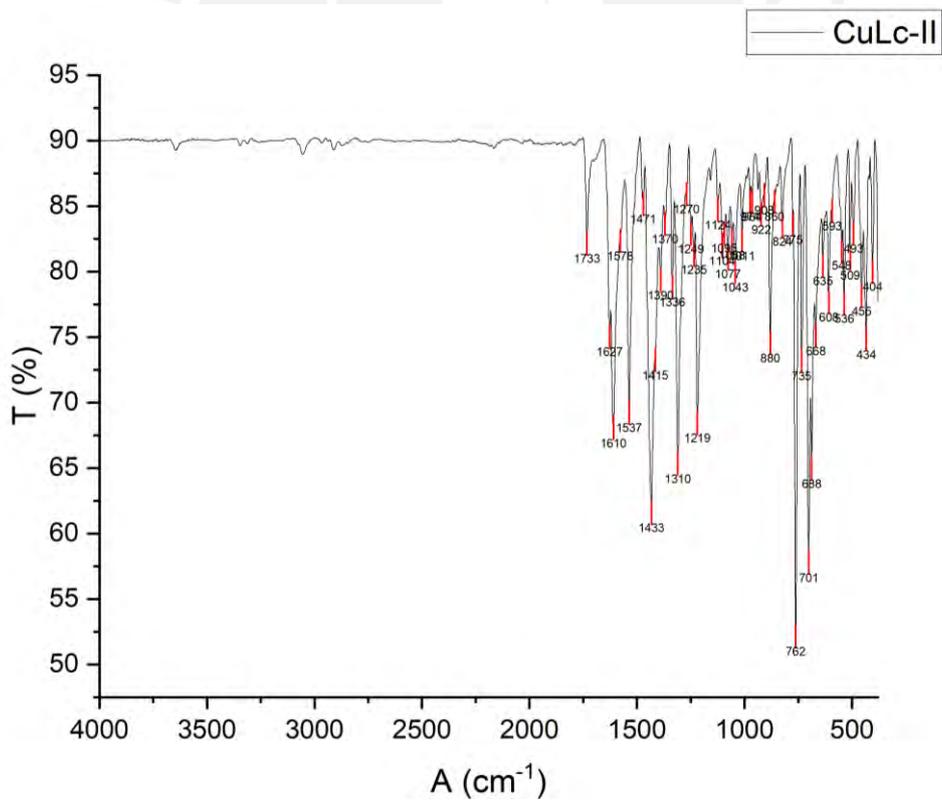
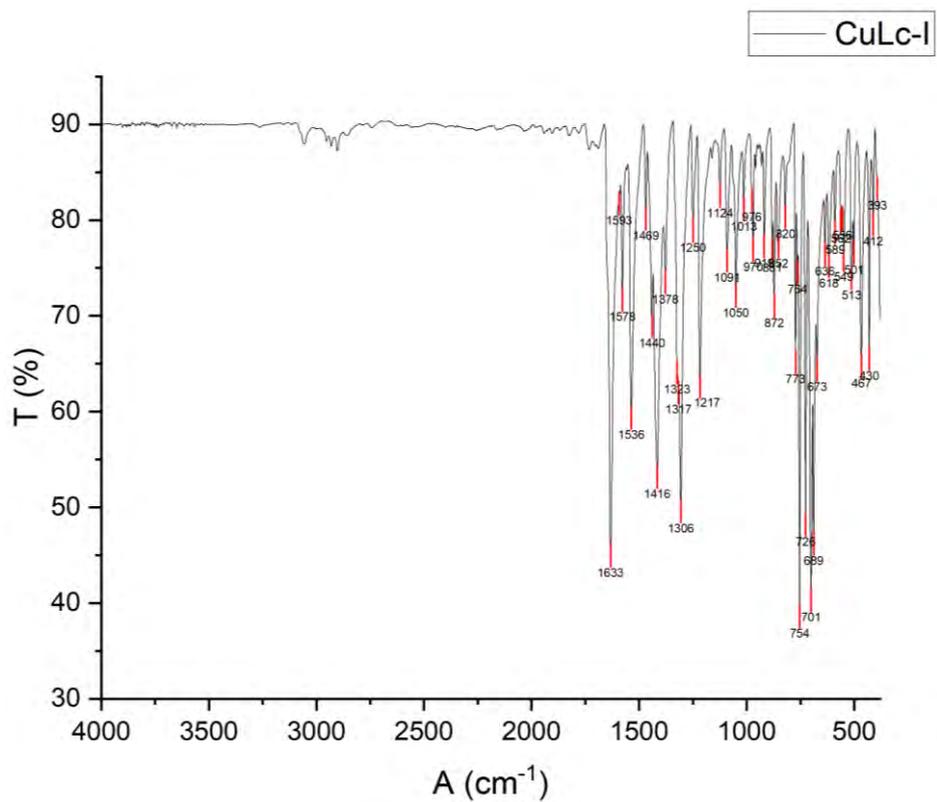




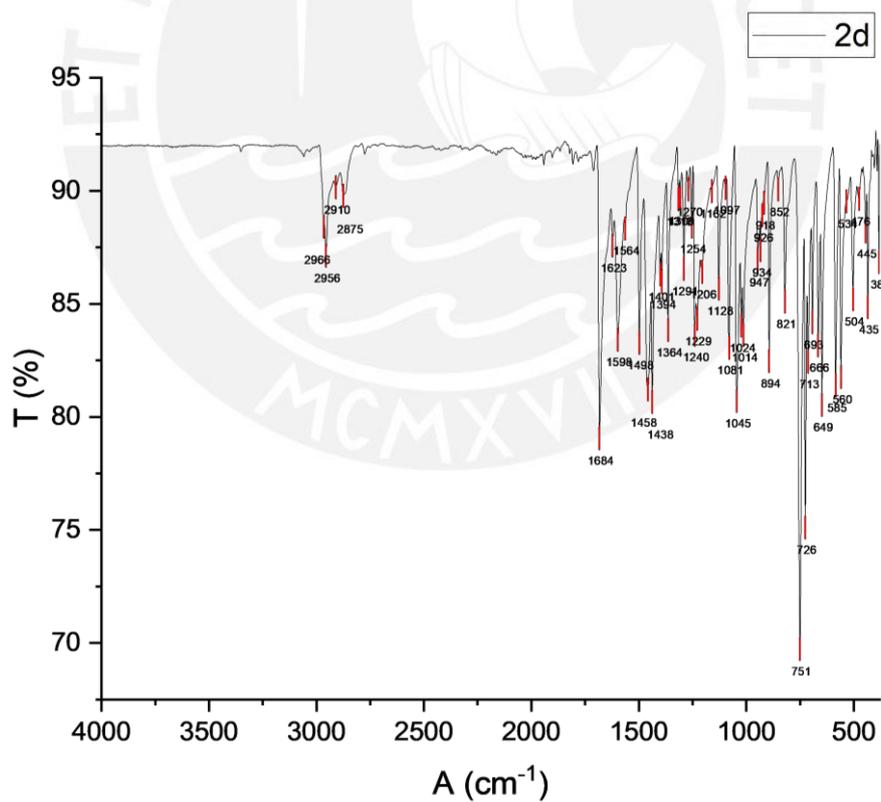
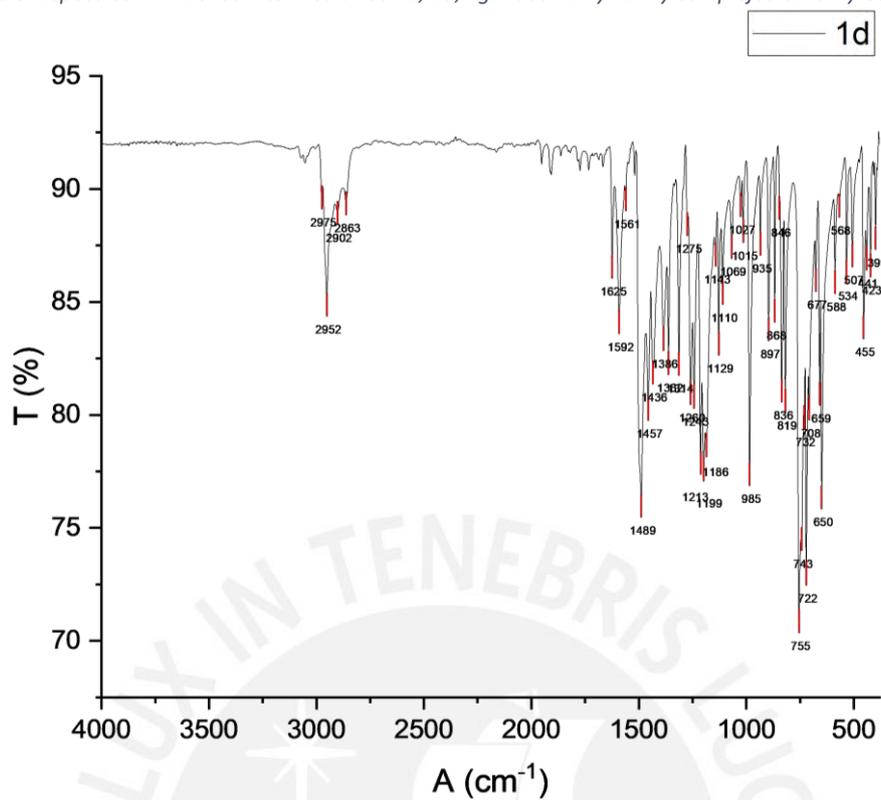
Anexo 2. Espectros FTIR de los intermediarios 1c, 2c, ligandos Lc-I y Lc-II y complejos CuLc-I y CuLc-II.

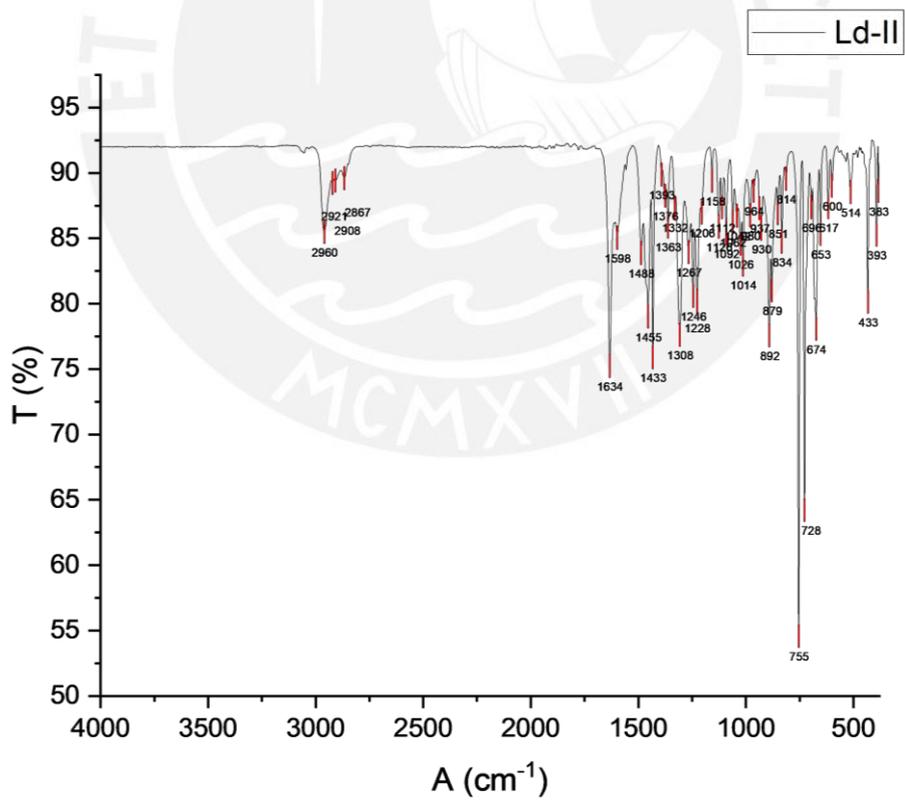
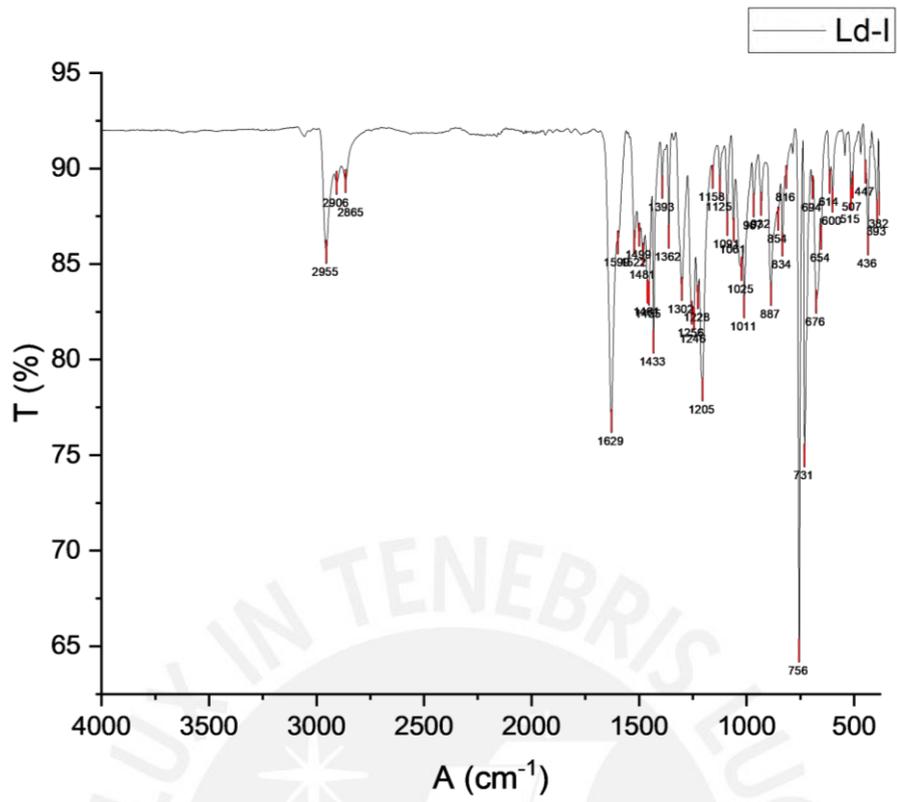


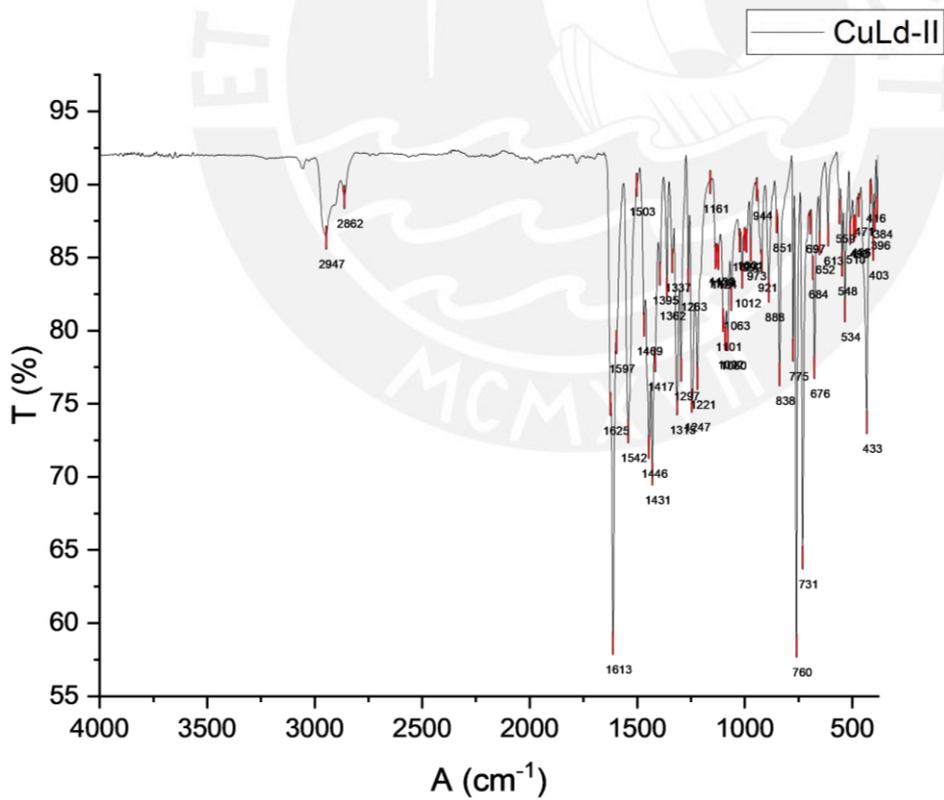
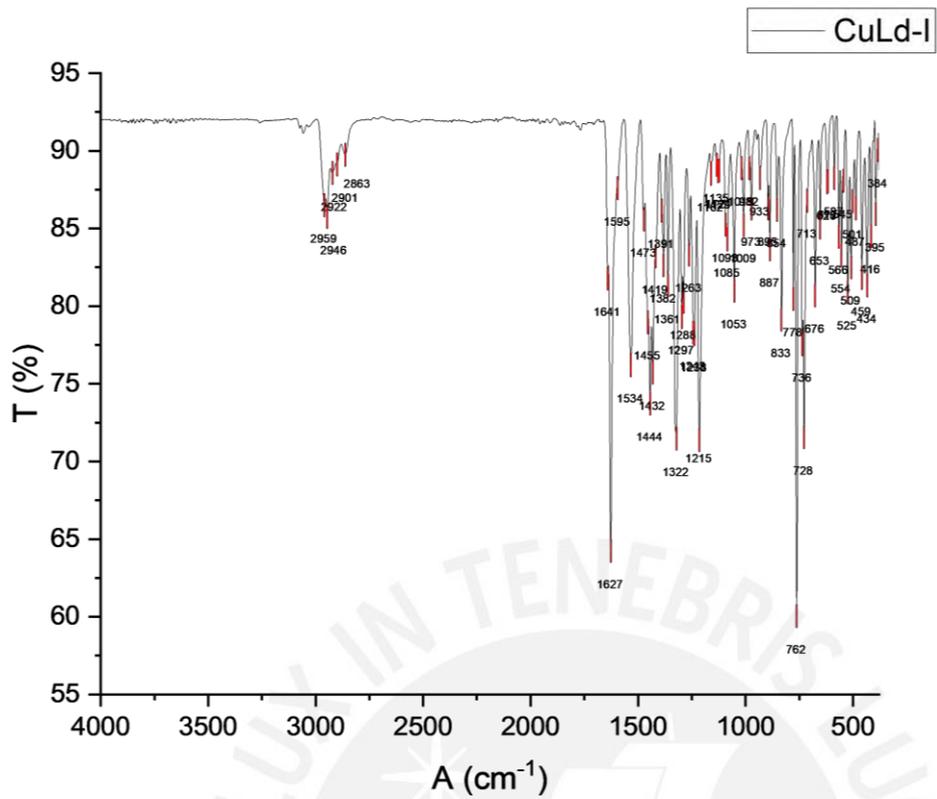




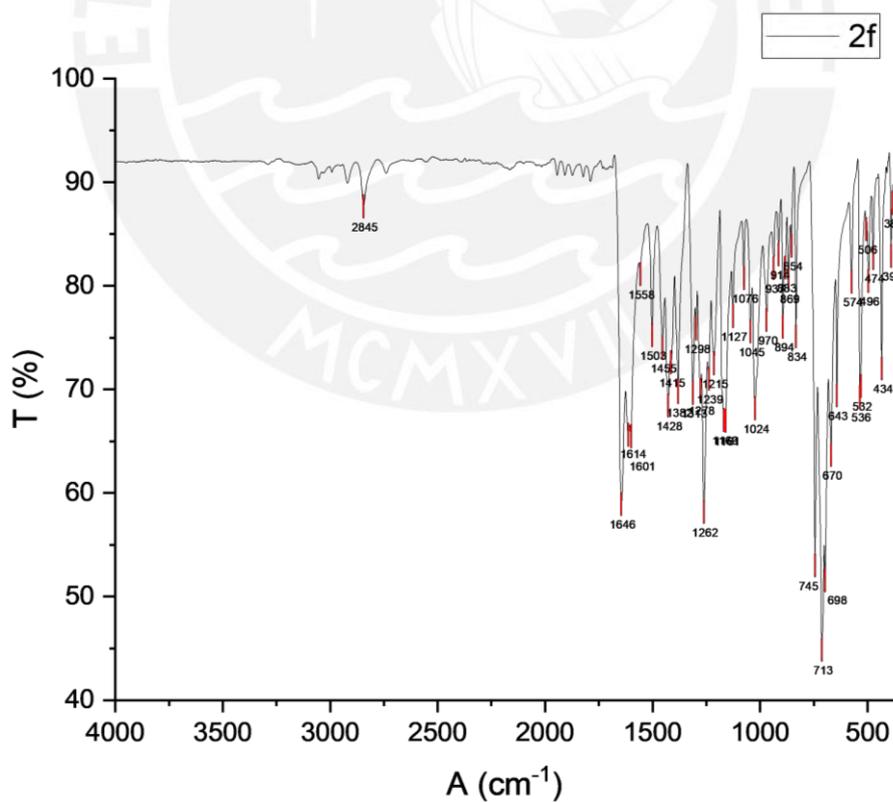
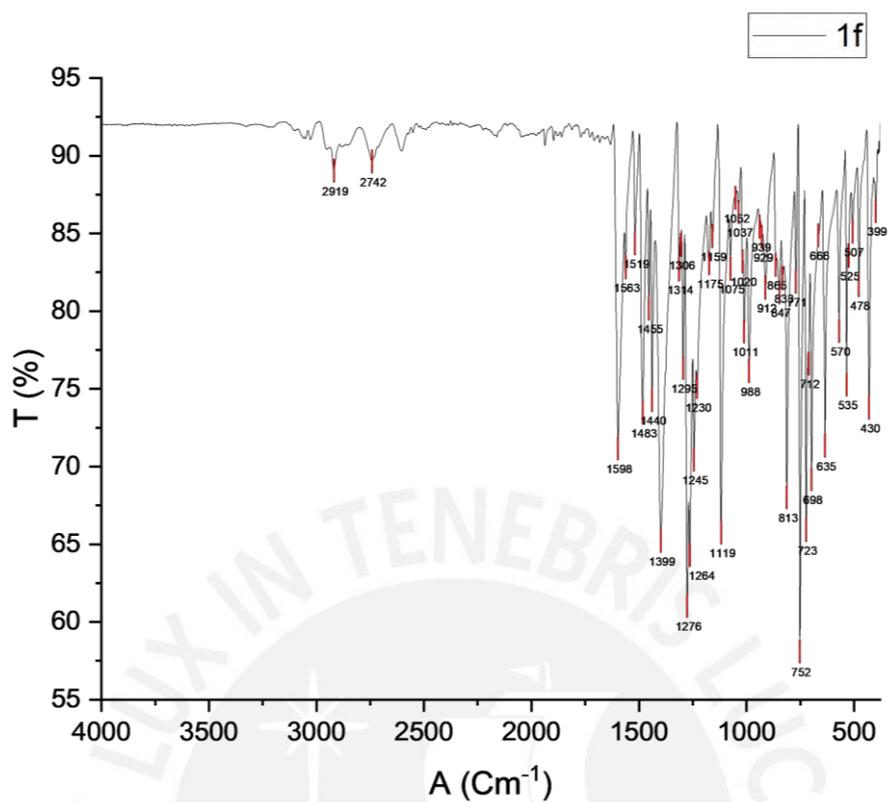
Anexo 3. Espectros FTIR de los intermediarios 1d, 2d, ligandos Ld-I y Ld-II y complejos CuLd-I y CuLd-II.

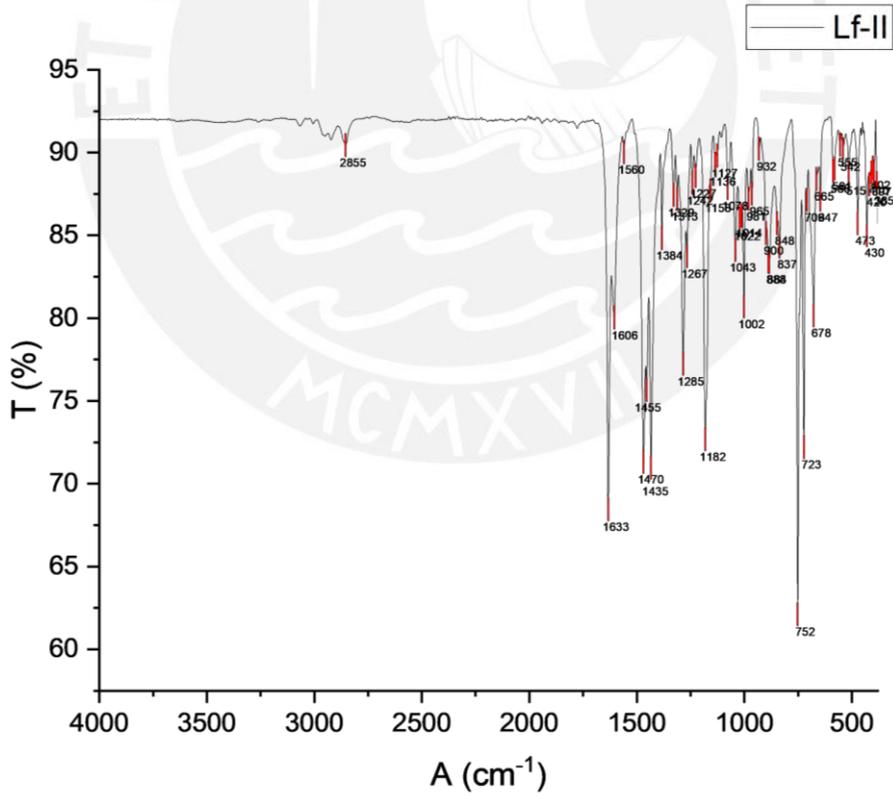
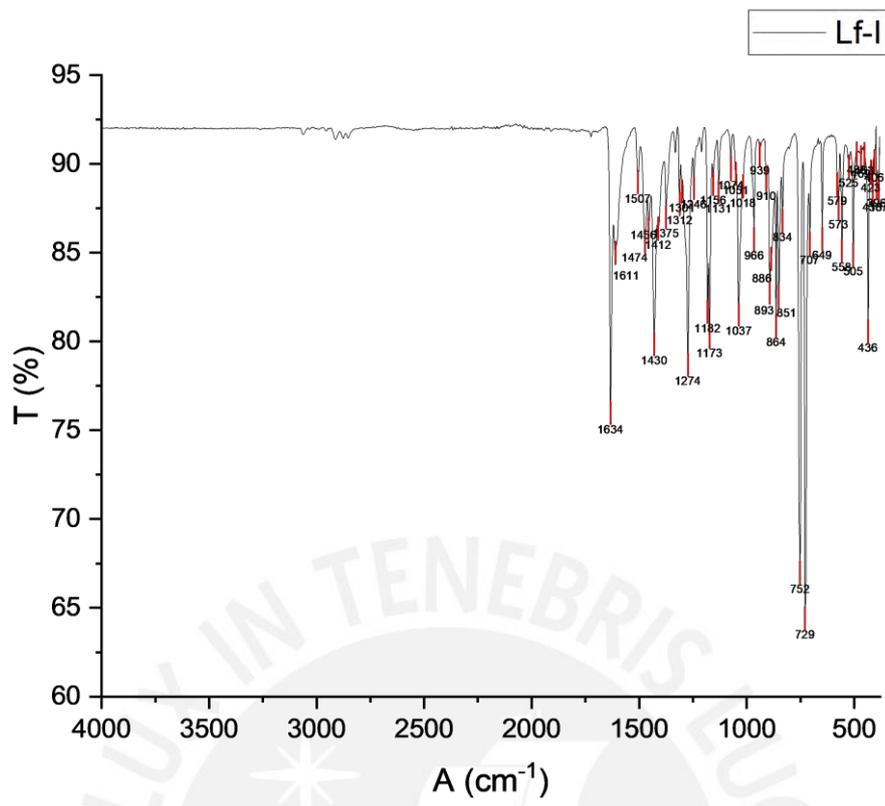


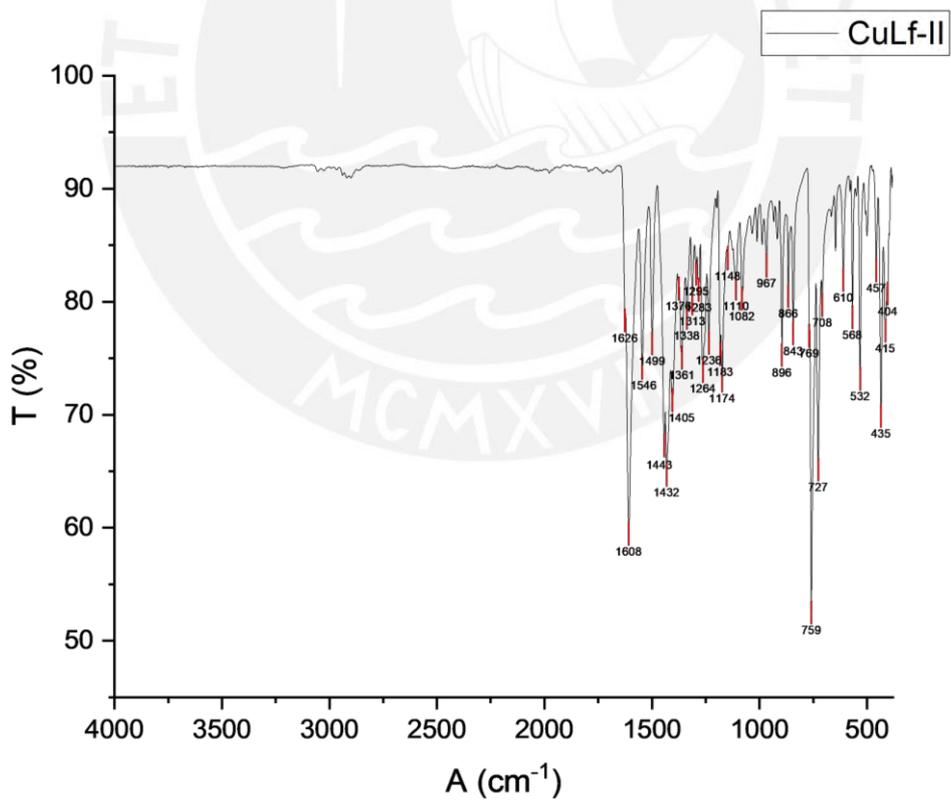
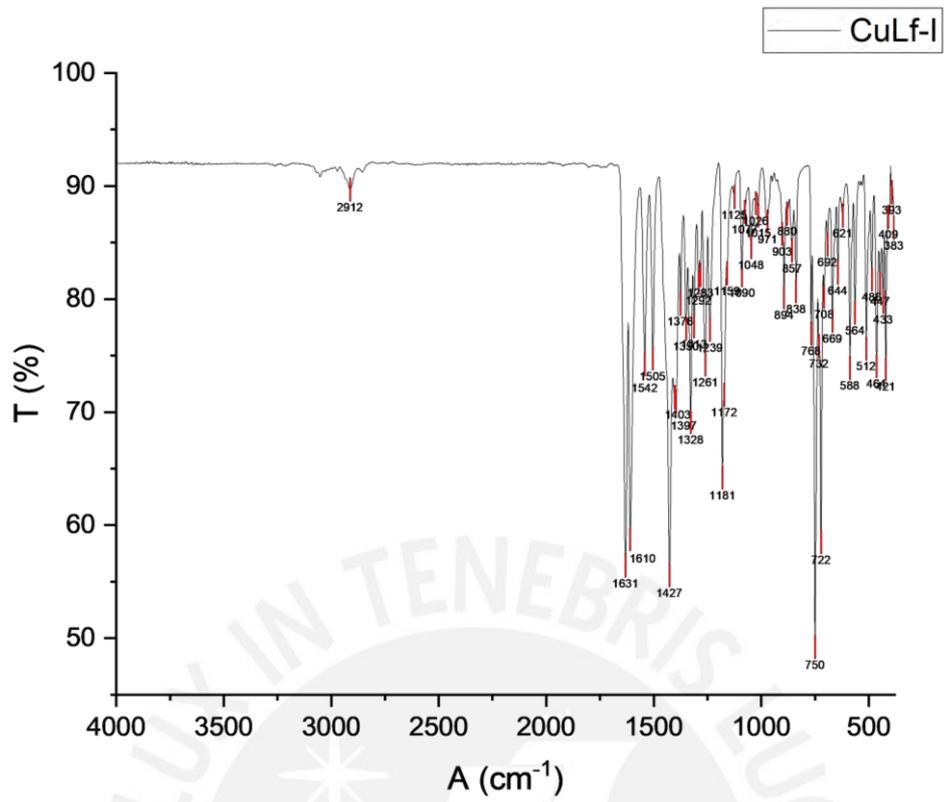




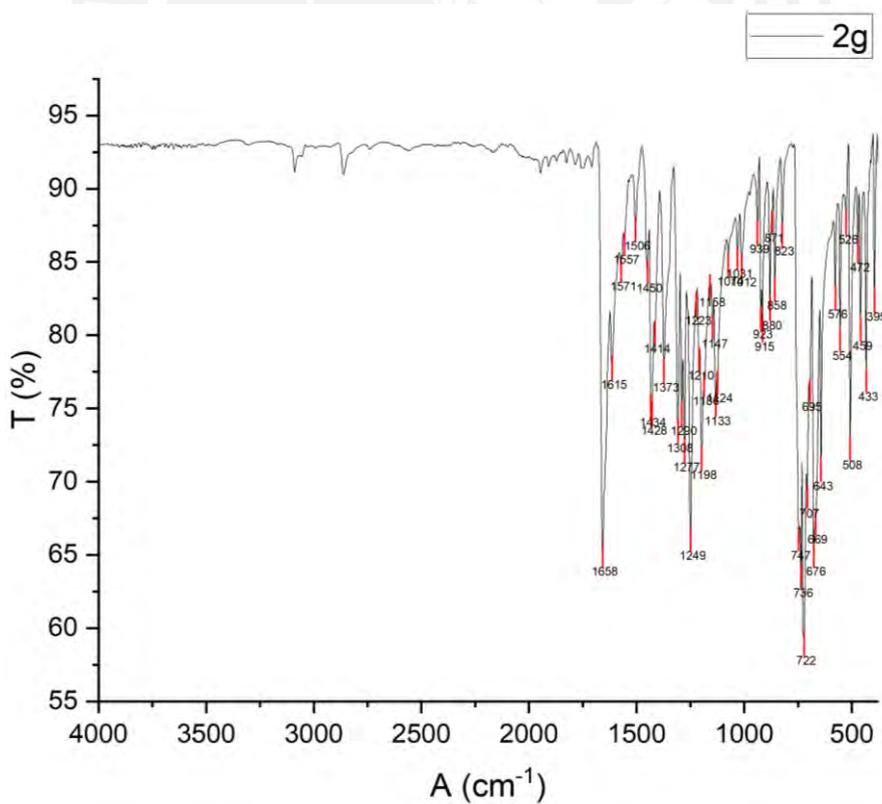
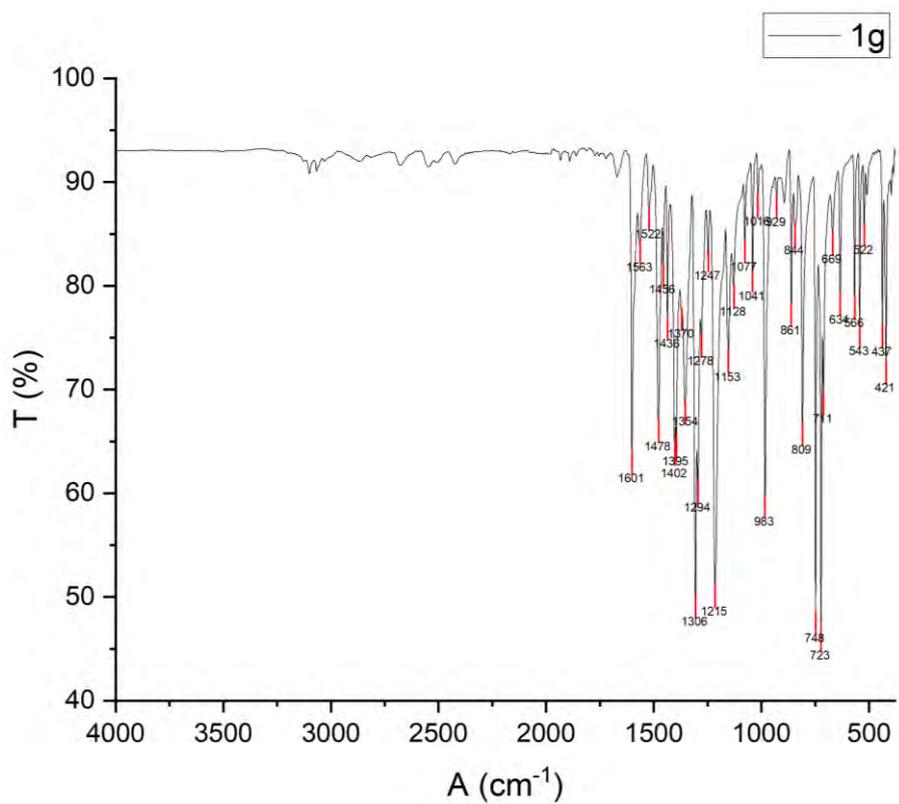
Anexo 4. Espectros FTIR de los intermediarios 1f, 2f, ligandos Lf-I y Lf-II y complejos CuLf-I y CuLf-II.

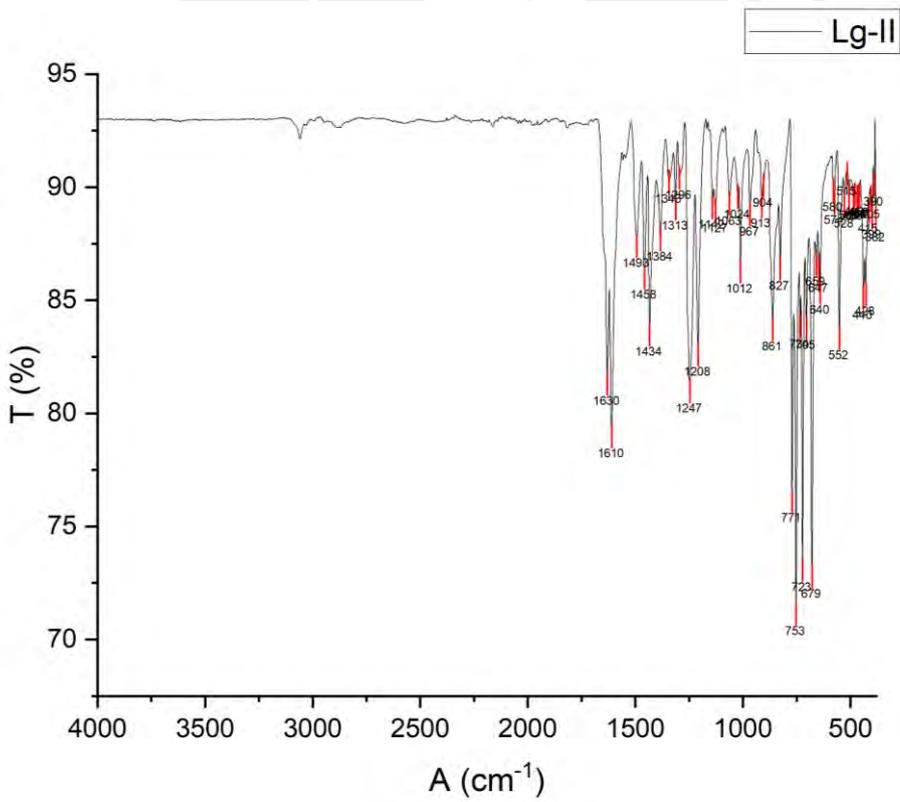
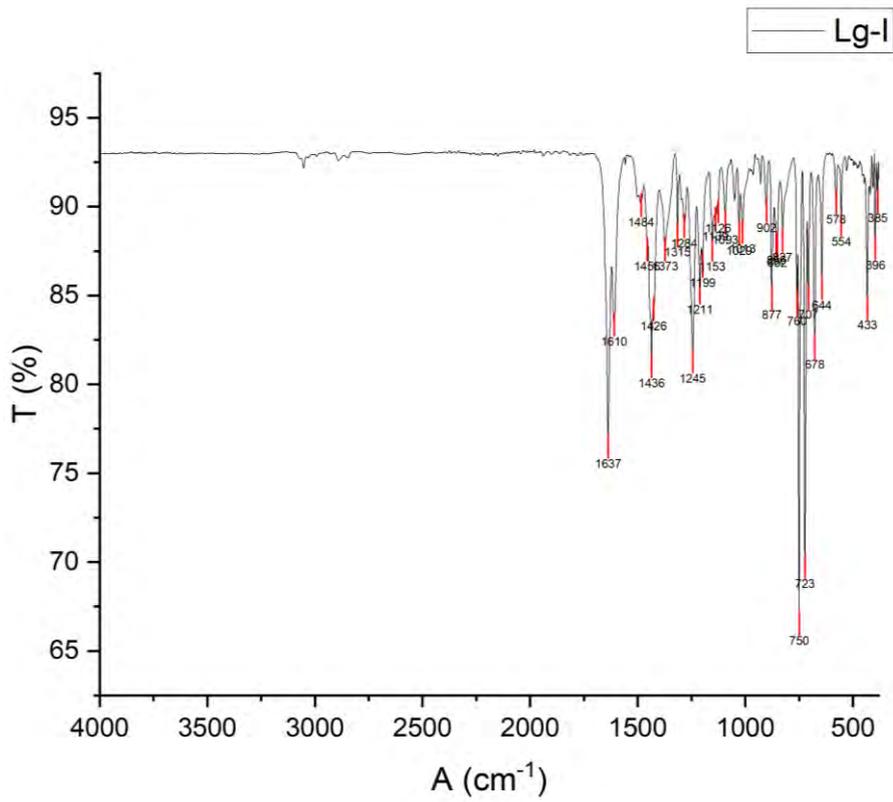


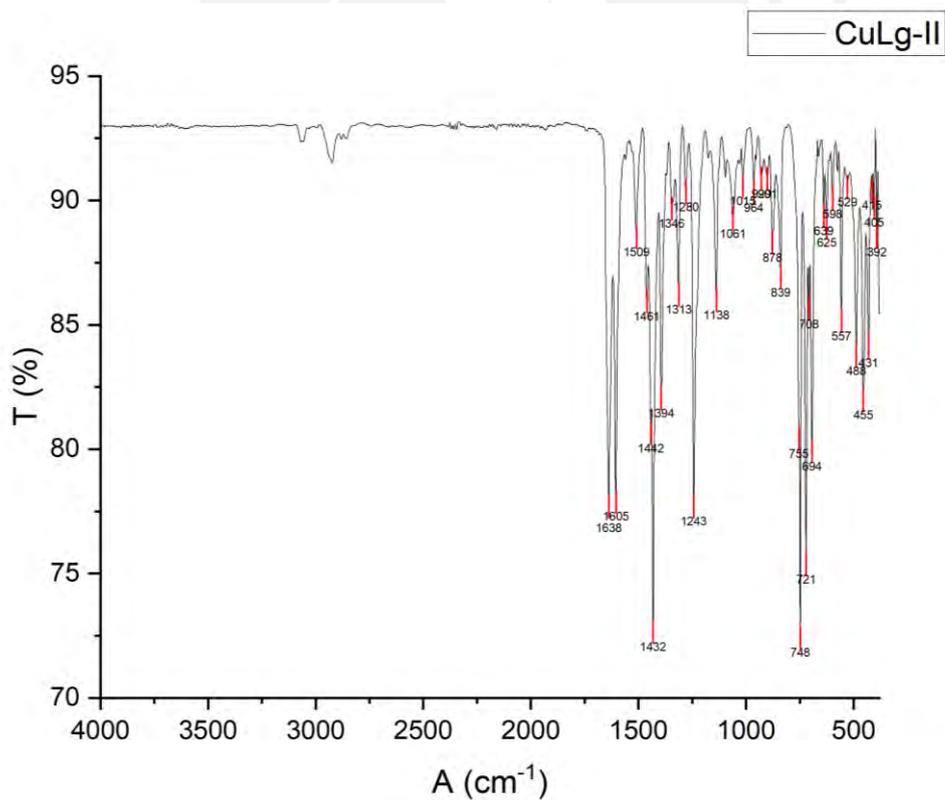
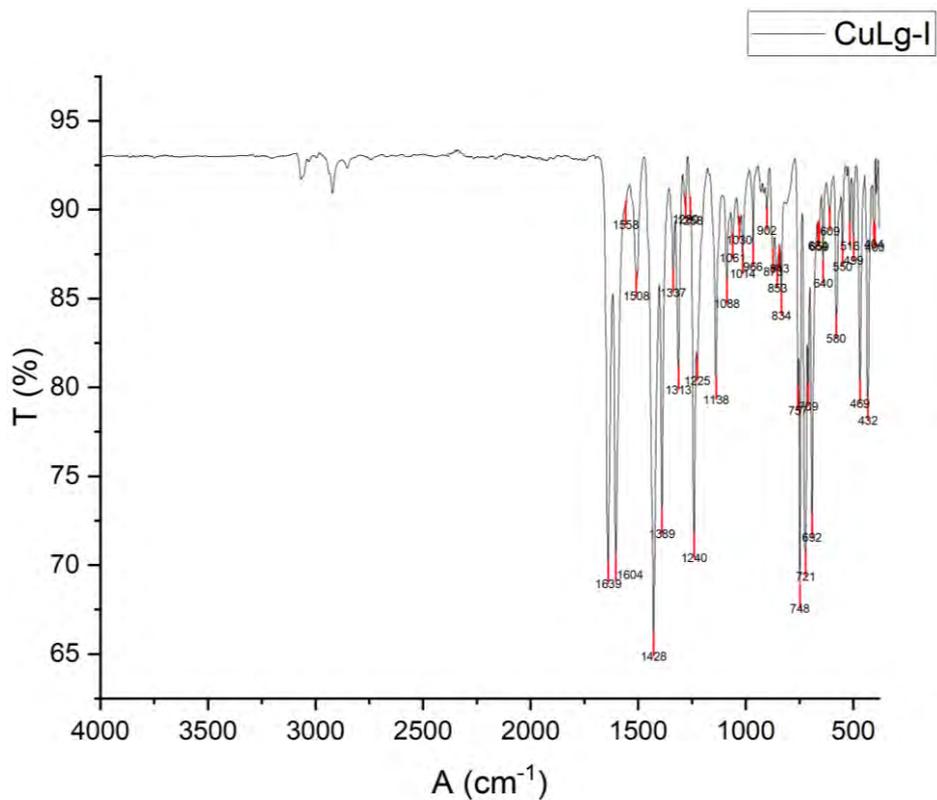




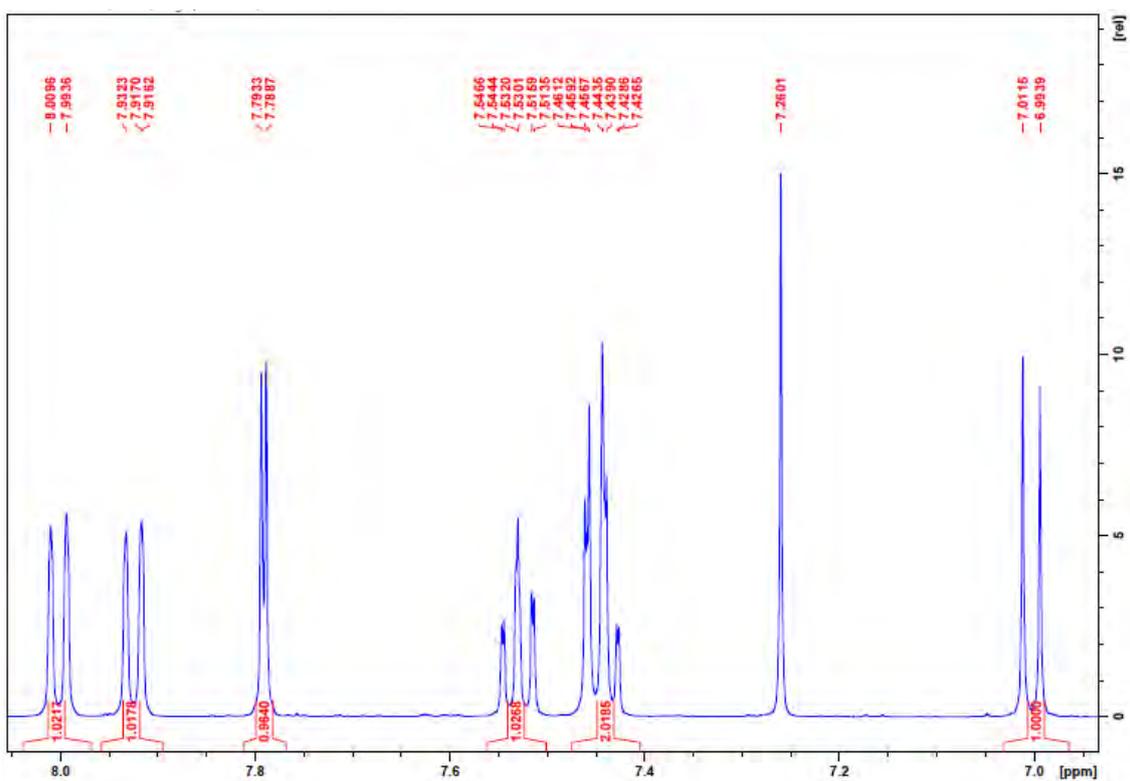
Anexo 5. Espectros FTIR de los intermediarios 1g, 2g, ligandos Lg-I y Lg-II y complejos CuLg-I y CuLg-II.



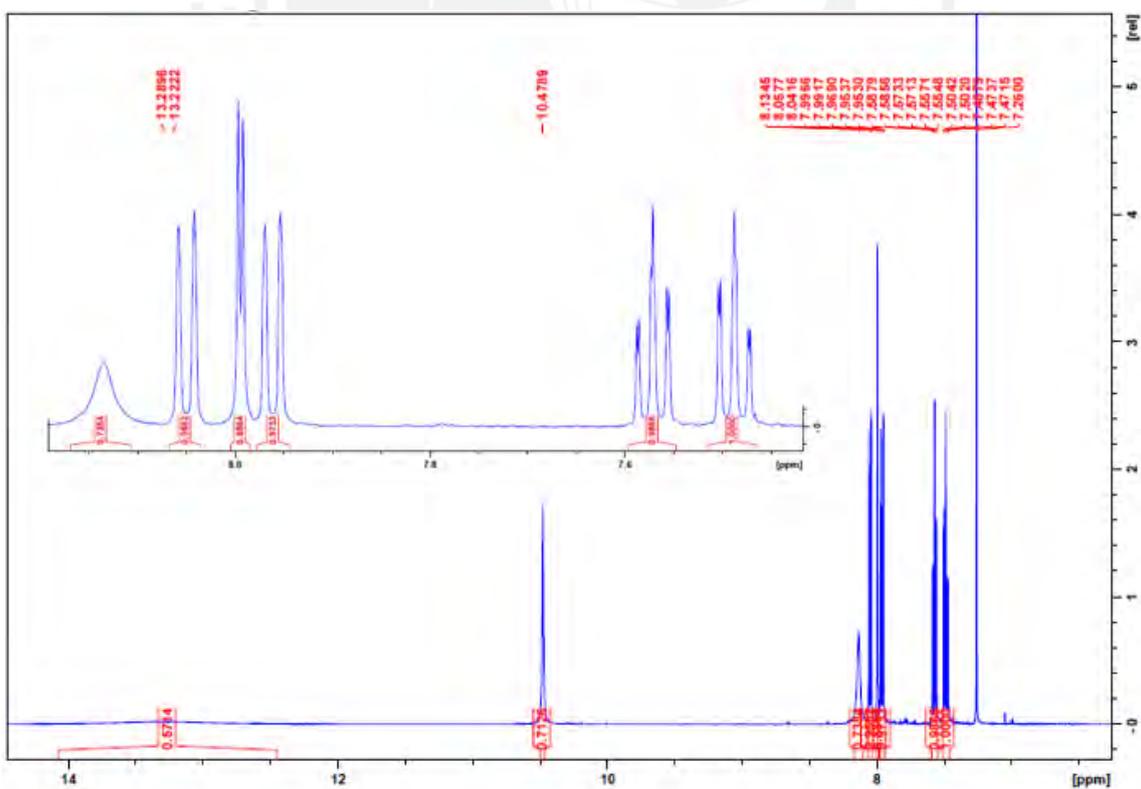




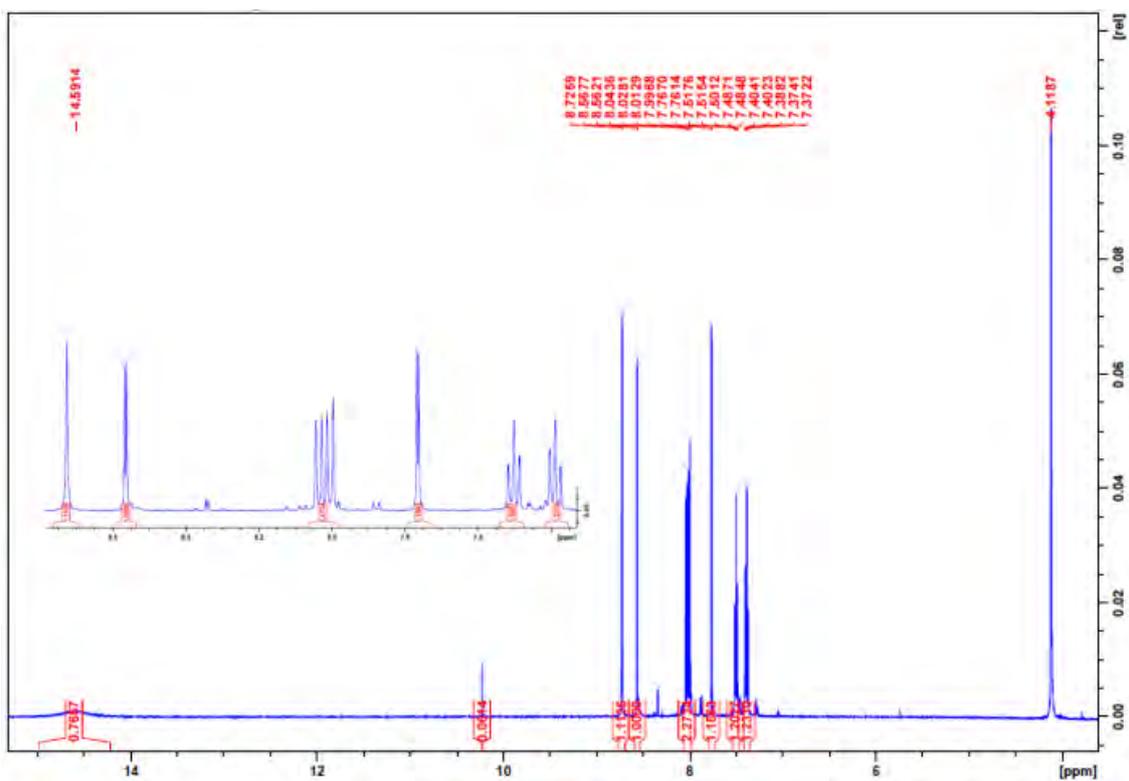
Anexo 6. Espectro ^1H -RMN del intermediario 1c en CDCl_3 (500 MHz).



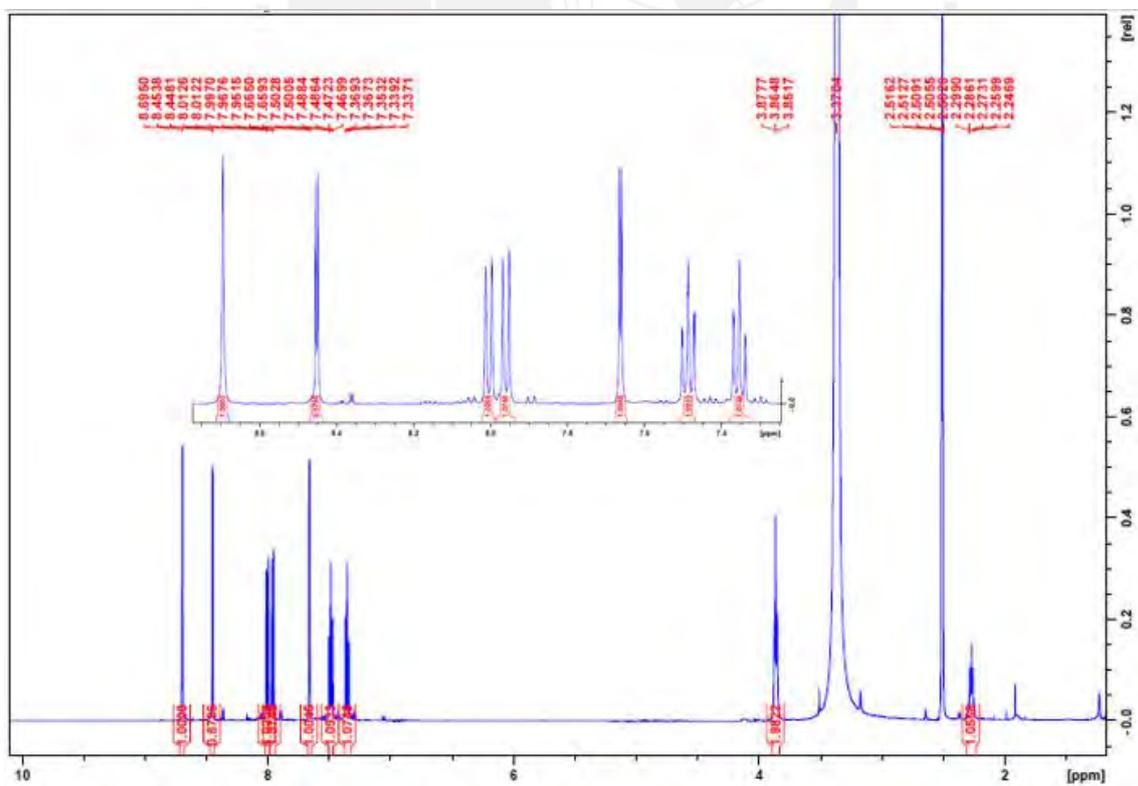
Anexo 7. Espectro ^1H -RMN del intermediario 2c en CDCl_3 (500 MHz).



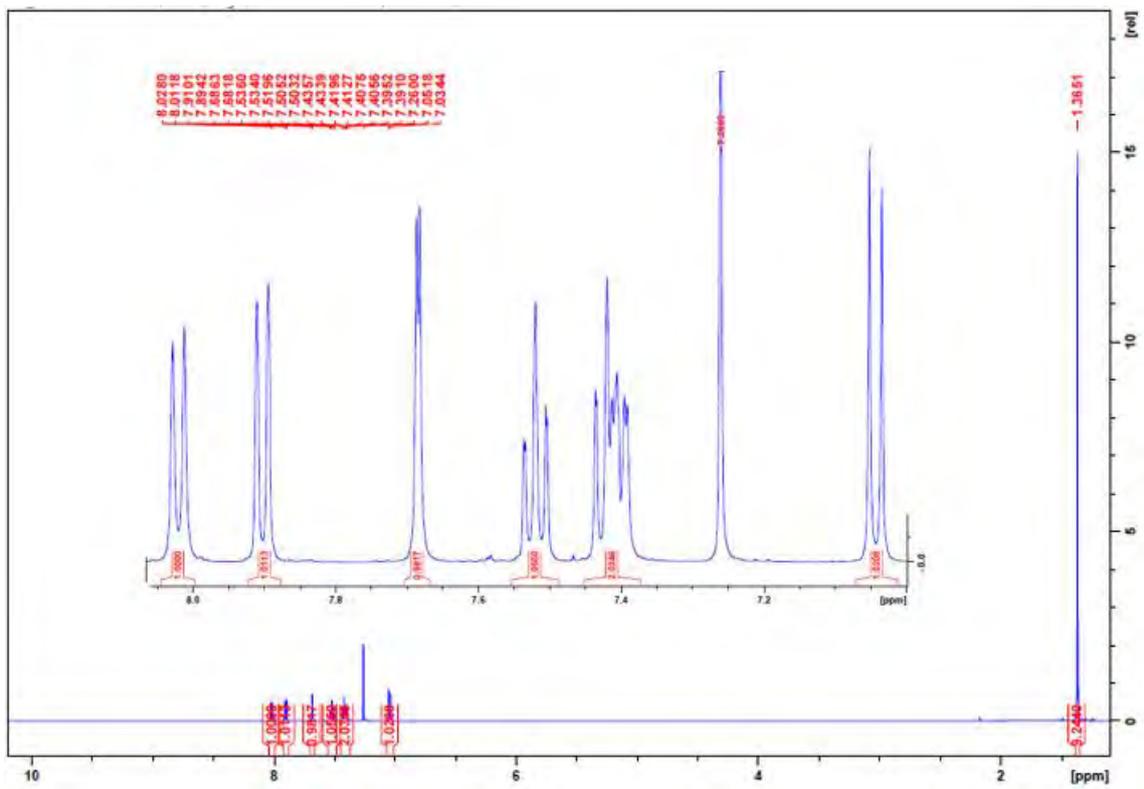
Anexo 8. Espectro ^1H -RMN del ligando Lc-I en DMSO-d_6 (500 MHz).



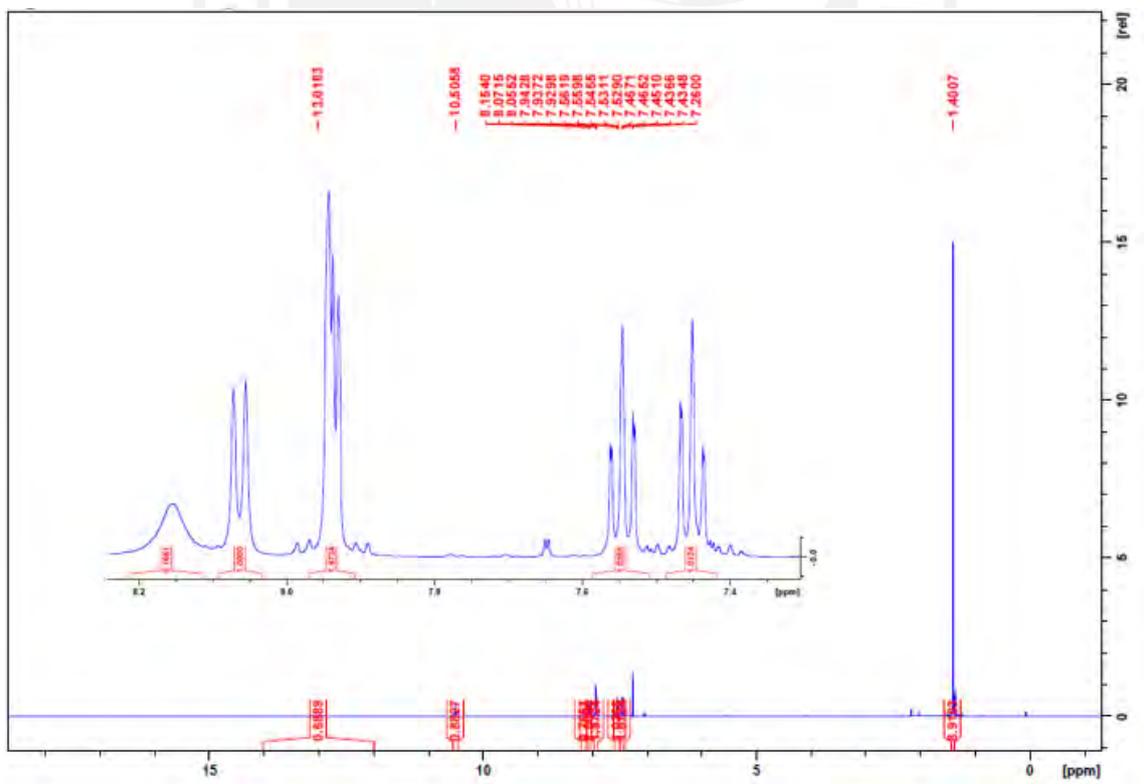
Anexo 9. Espectro ^1H -RMN del ligando Lc-II en DMSO-d_6 (500 MHz).



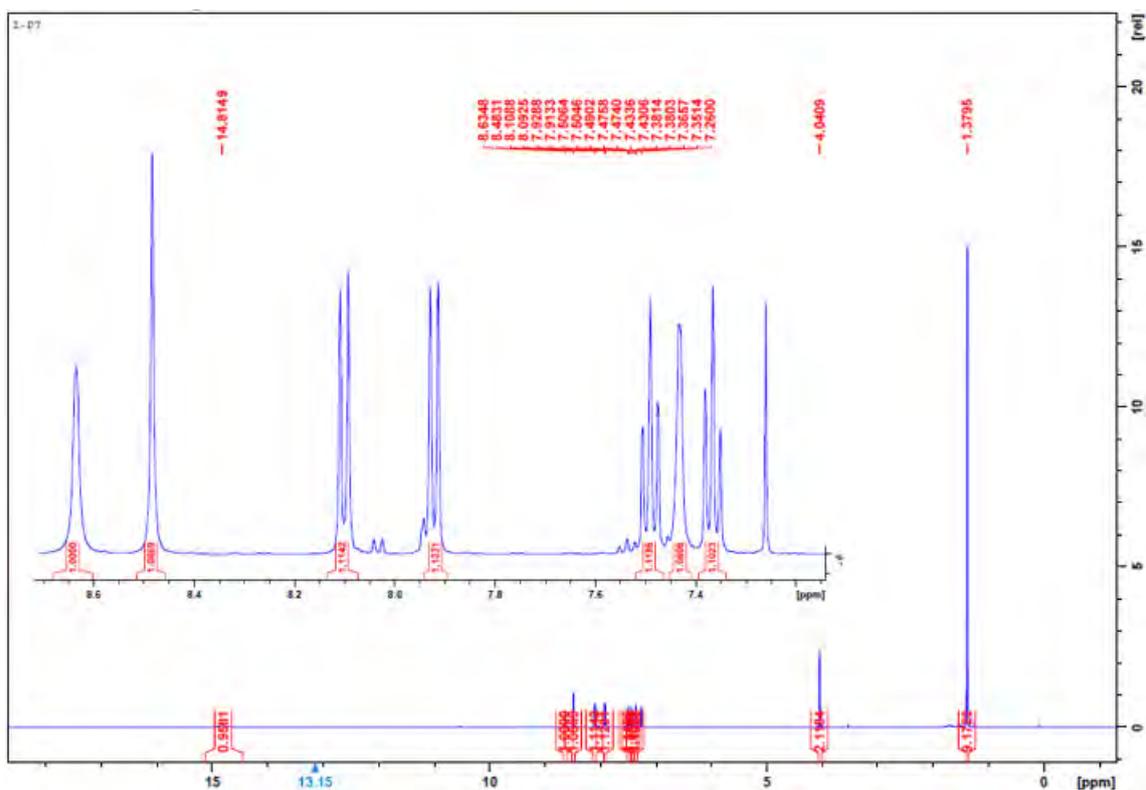
Anexo 10. Espectro ^1H -RMN del intermediario 1d en CDCl_3 (500 MHz).



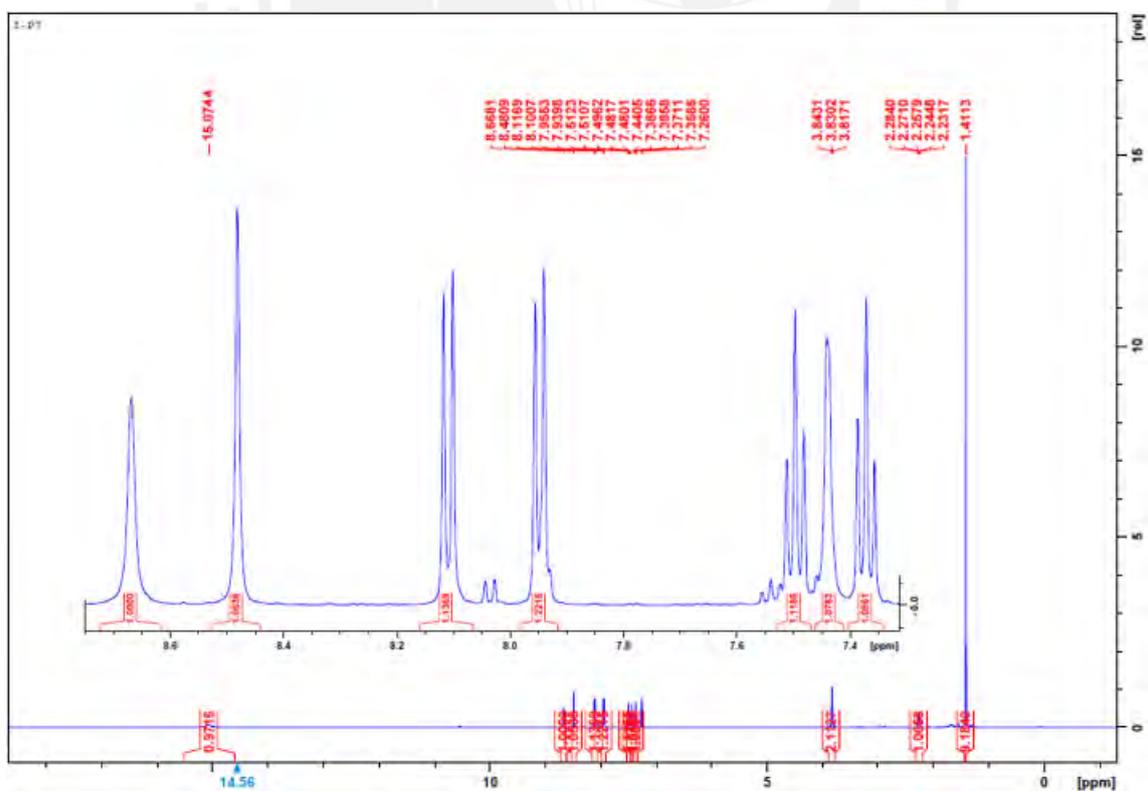
Anexo 11. Espectro ^1H -RMN del intermediario 2d en CDCl_3 (500 MHz).



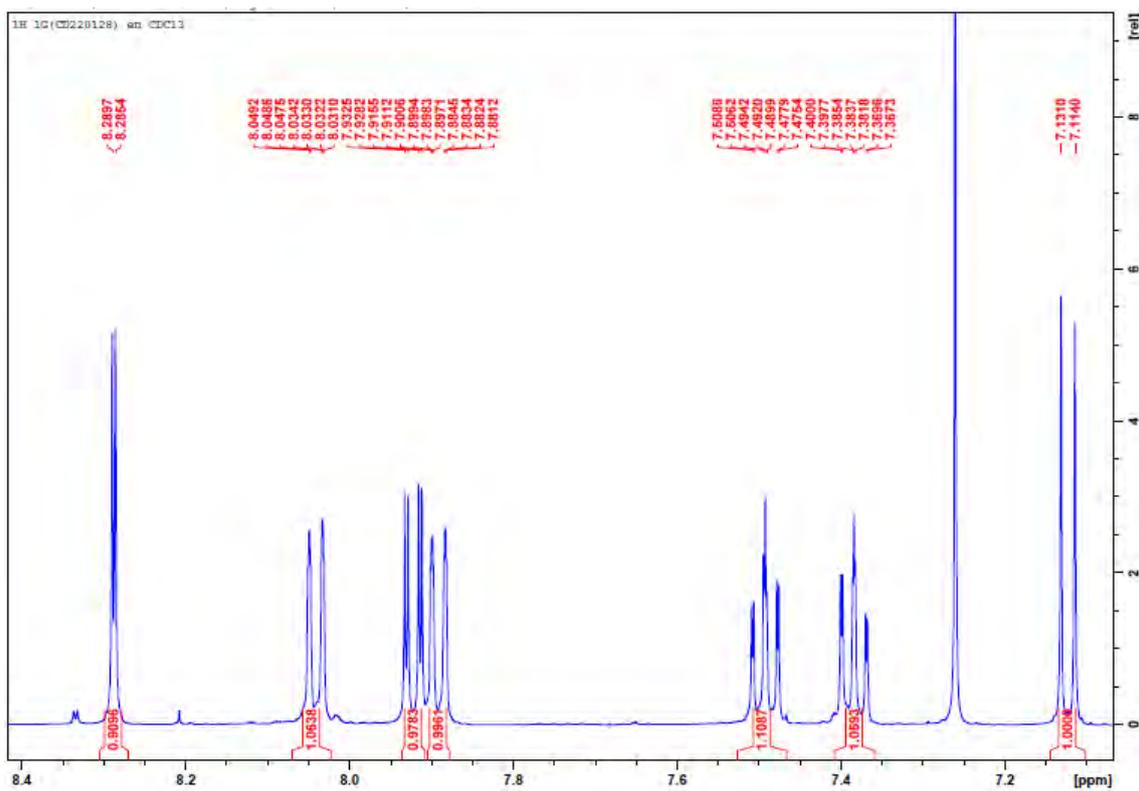
Anexo 12. Espectro ^1H -RMN del ligando Ld-I en CDCl_3 (500 MHz).



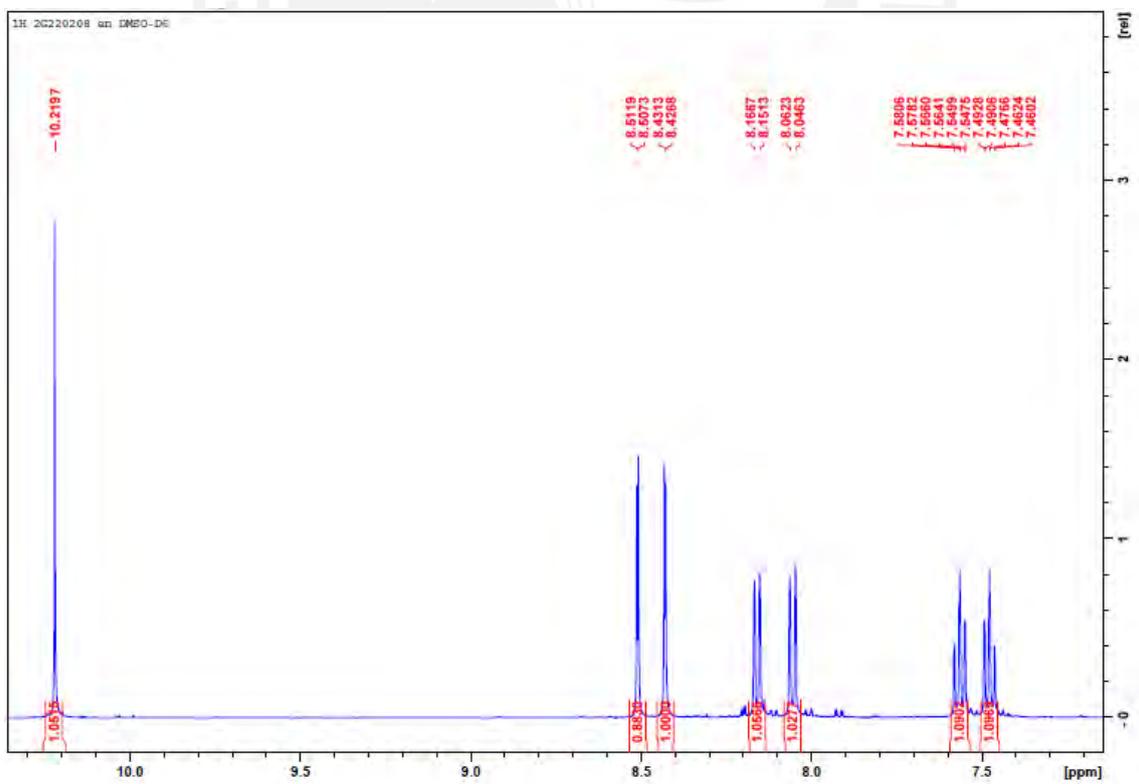
Anexo 13. Espectro ^1H -RMN del ligando Ld-II en CDCl_3 (500 MHz).



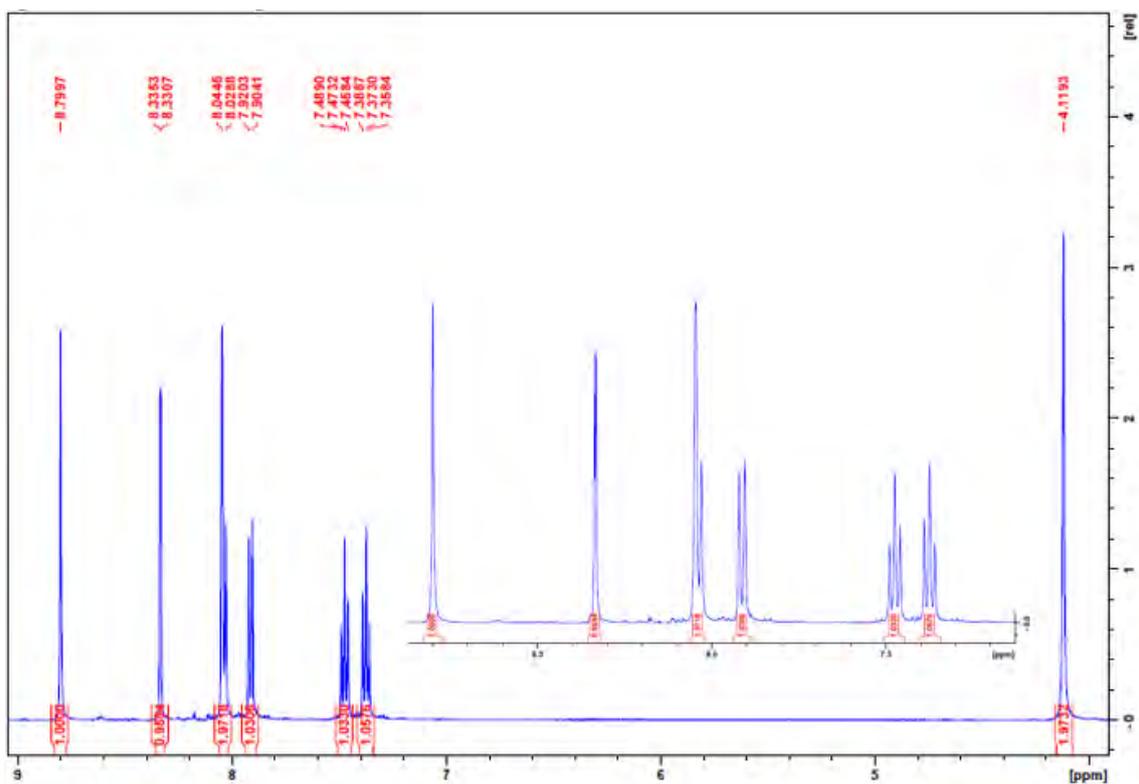
Anexo 14. Espectro ^1H -RMN del intermediario 1g en CDCl_3 (500 MHz).



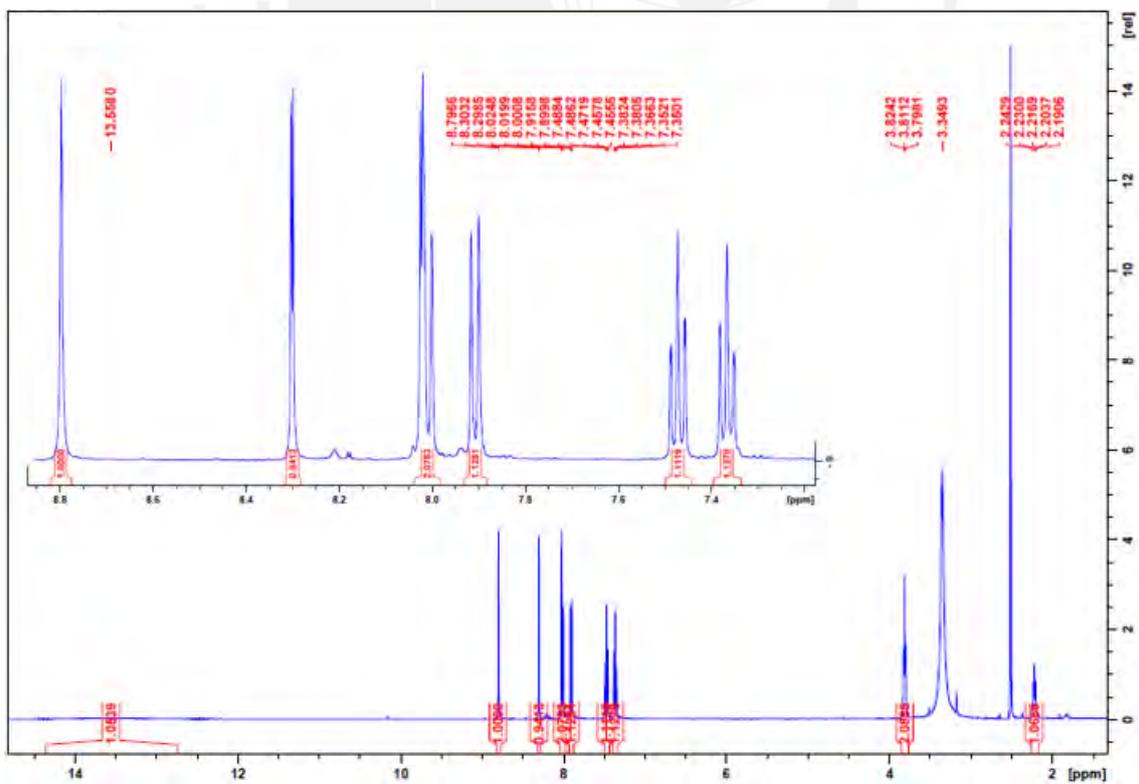
Anexo 15. Espectro ^1H -RMN del intermediario 2g en $\text{DMSO}-d_6$ (500 MHz).



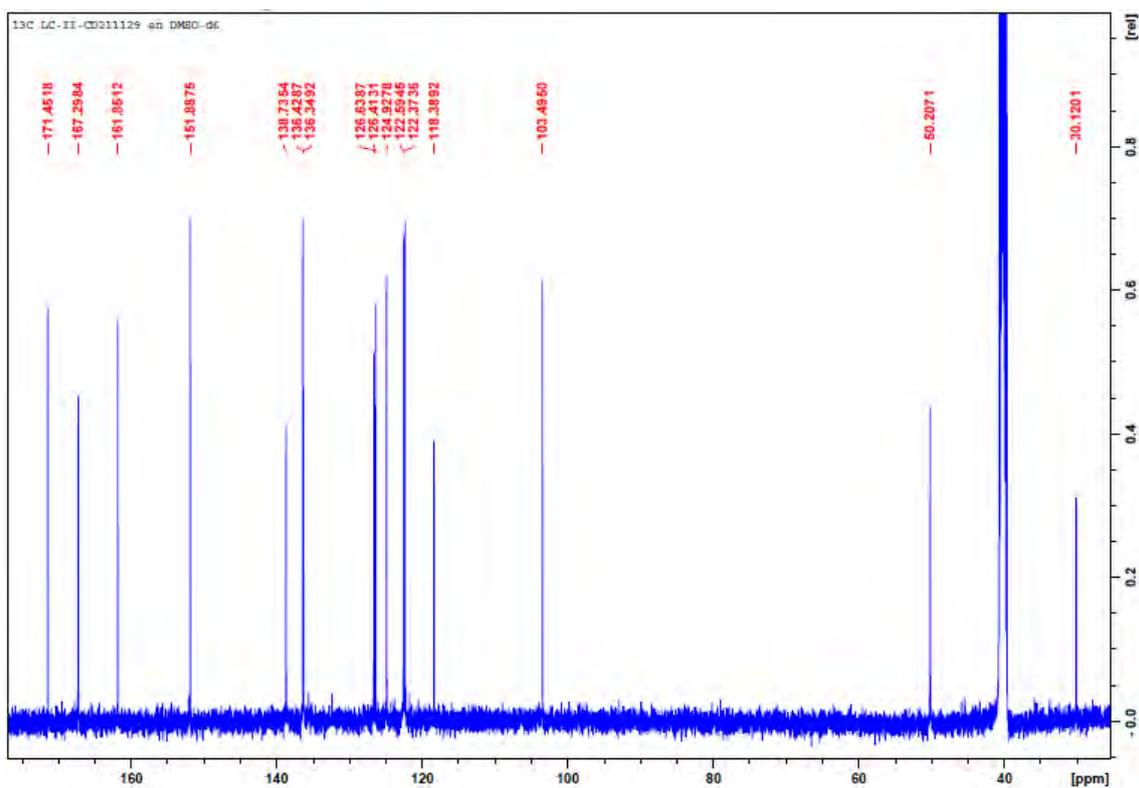
Anexo 16. Espectro ^1H -RMN del ligando Lg-I en DMSO-d_6 (500 MHz).



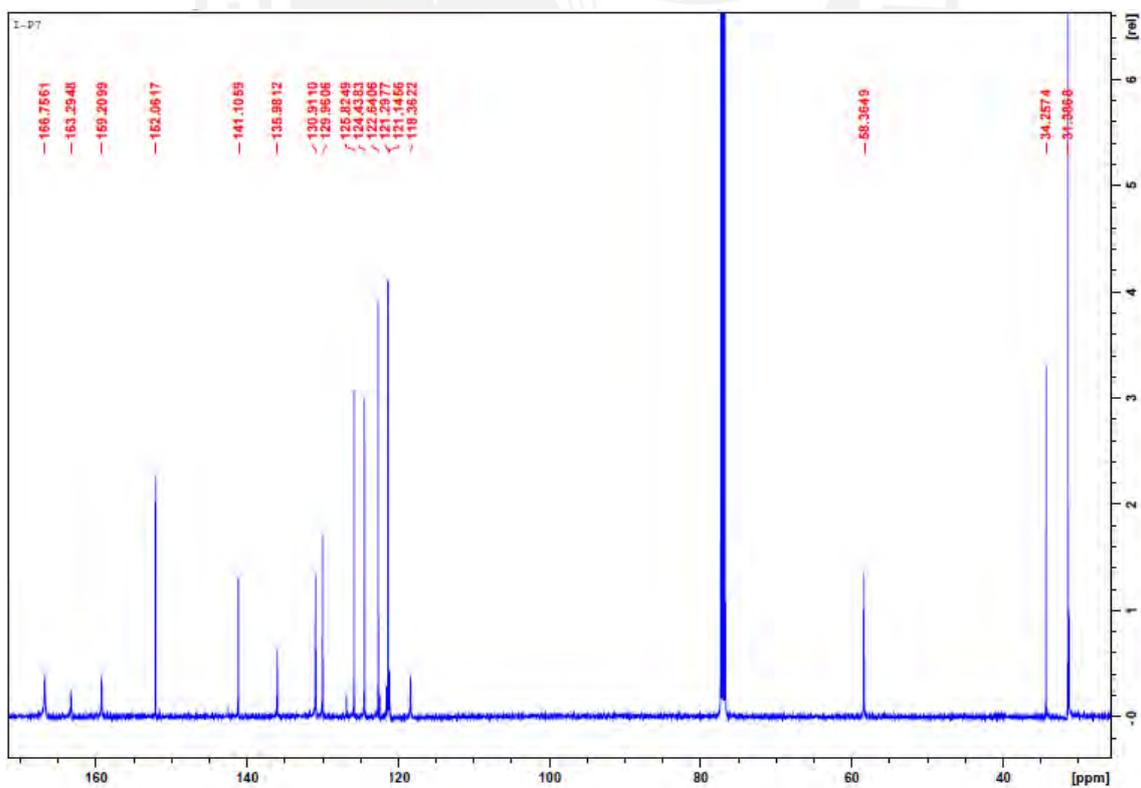
Anexo 17. Espectro ^1H -RMN del ligando Lg-II en DMSO-d_6 (500 MHz).



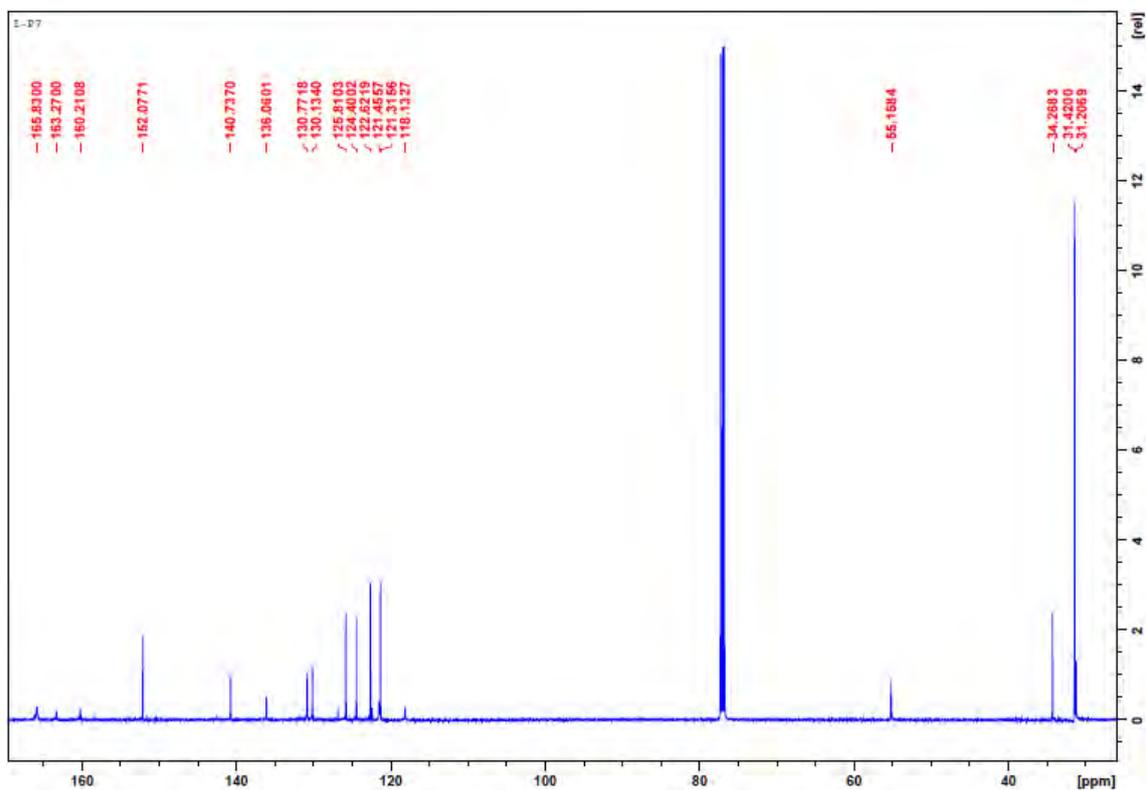
Anexo 18. Espectro ^{13}C -RMN del ligando Lc-II en DMSO-d_6 (125 MHz).



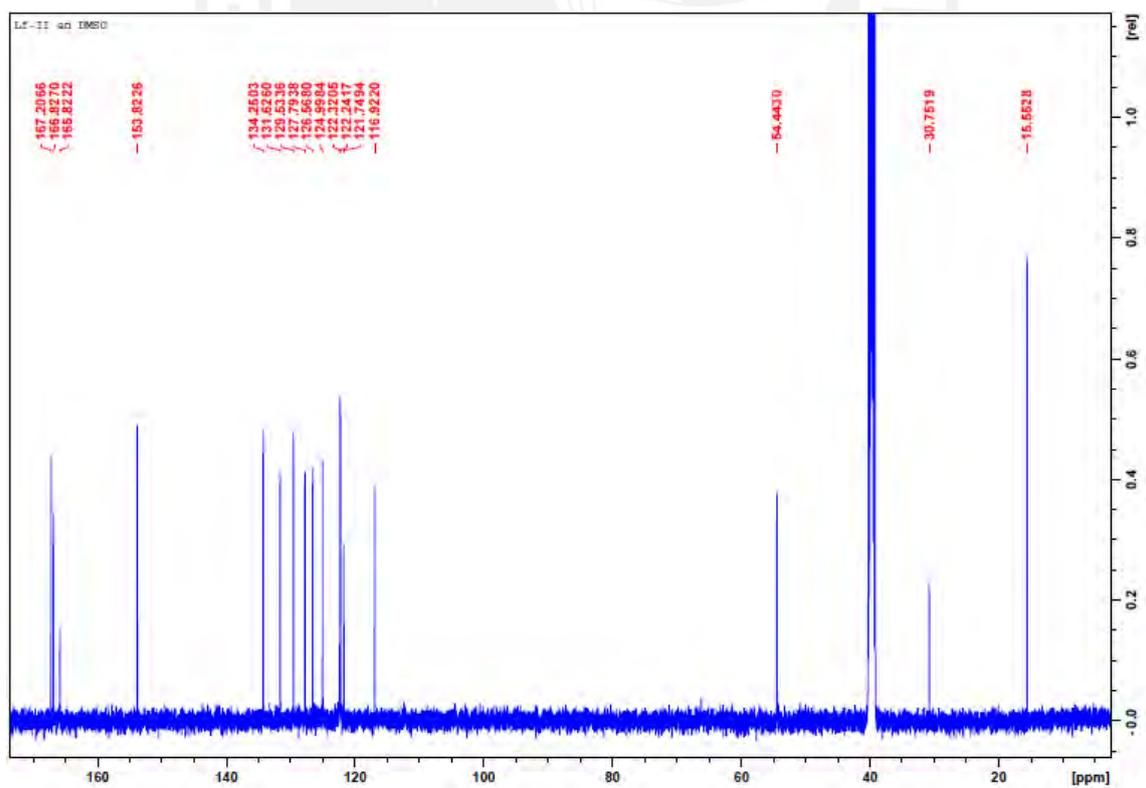
Anexo 19. Espectro ^{13}C -RMN del ligando Ld-I en CDCl_3 (125 MHz).



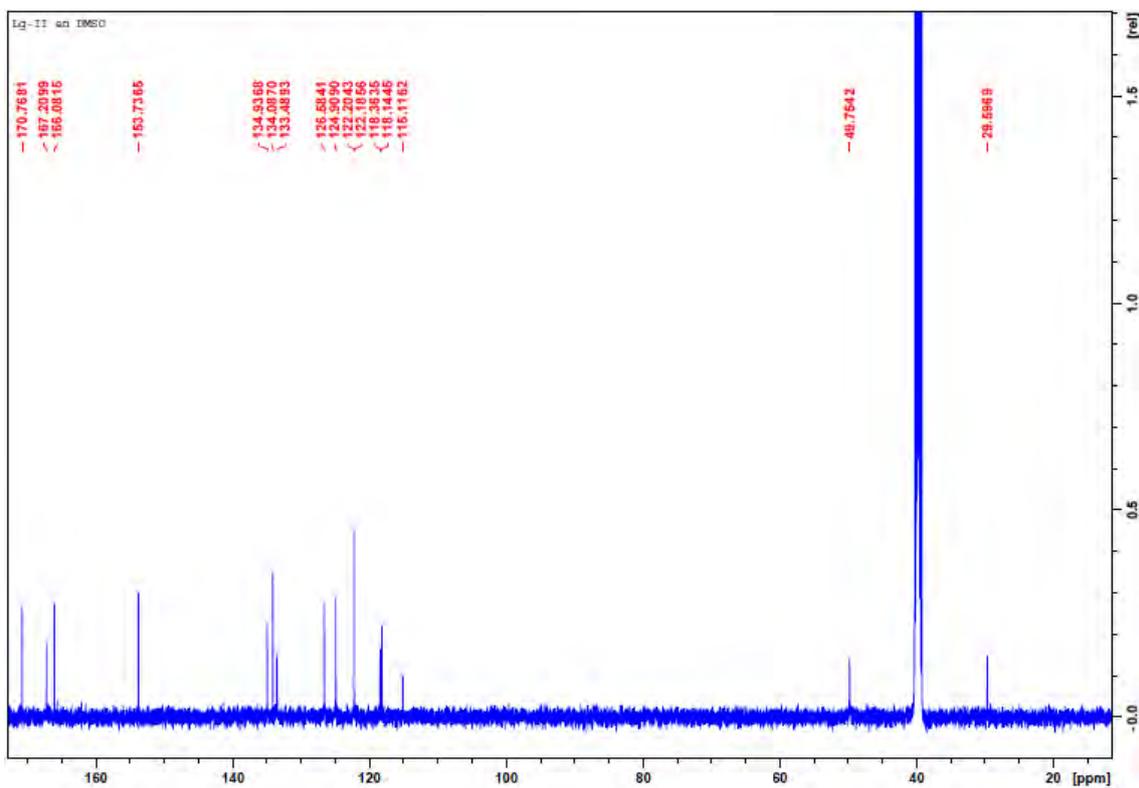
Anexo 20. Espectro ^{13}C -RMN del ligando Ld-II en CDCl_3 (125 MHz).



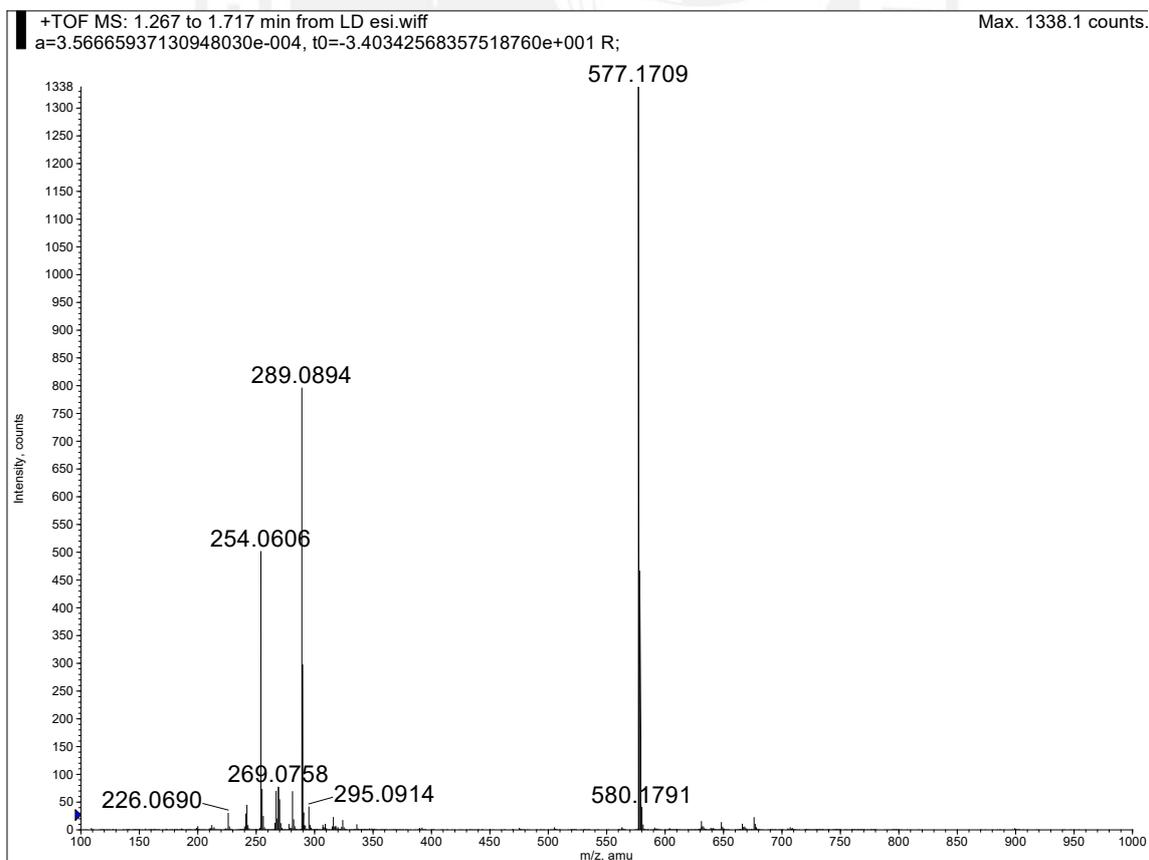
Anexo 21. Espectro ^{13}C -RMN del ligando Lf-II en DMSO-d_6 (125 MHz).

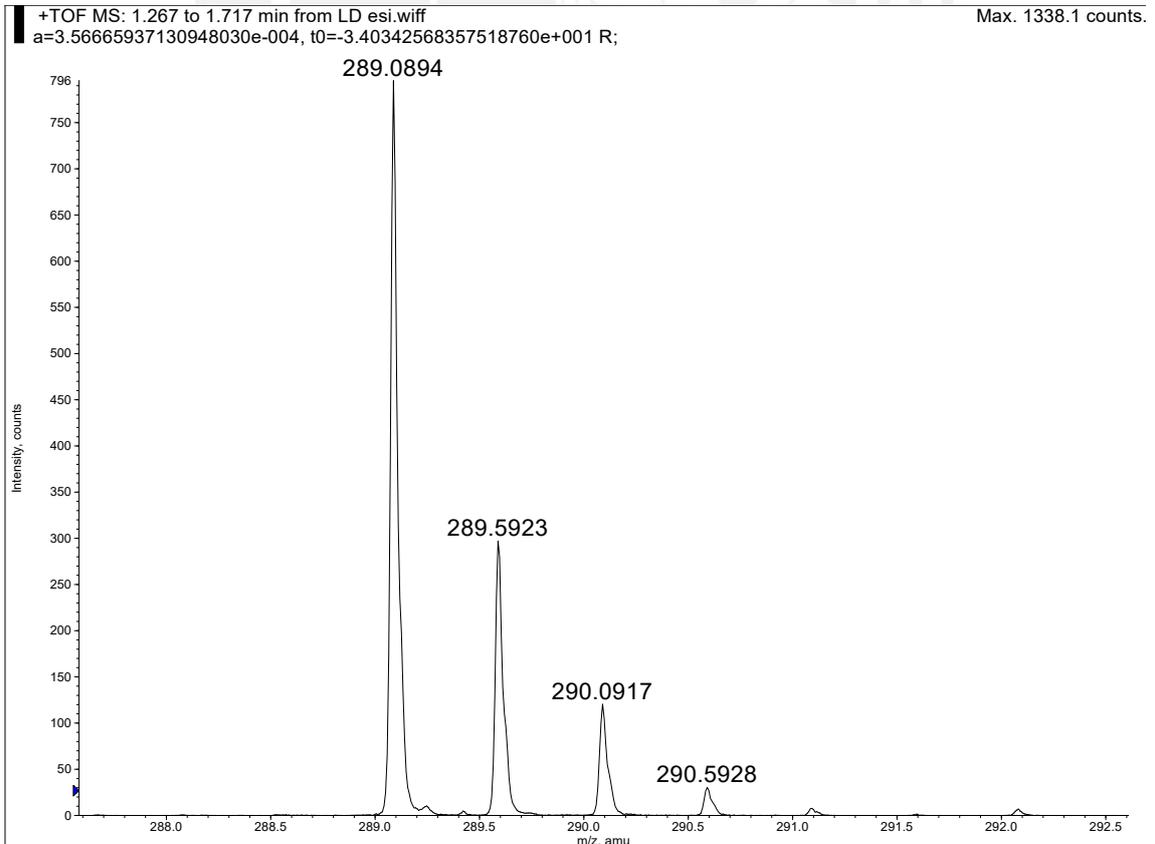
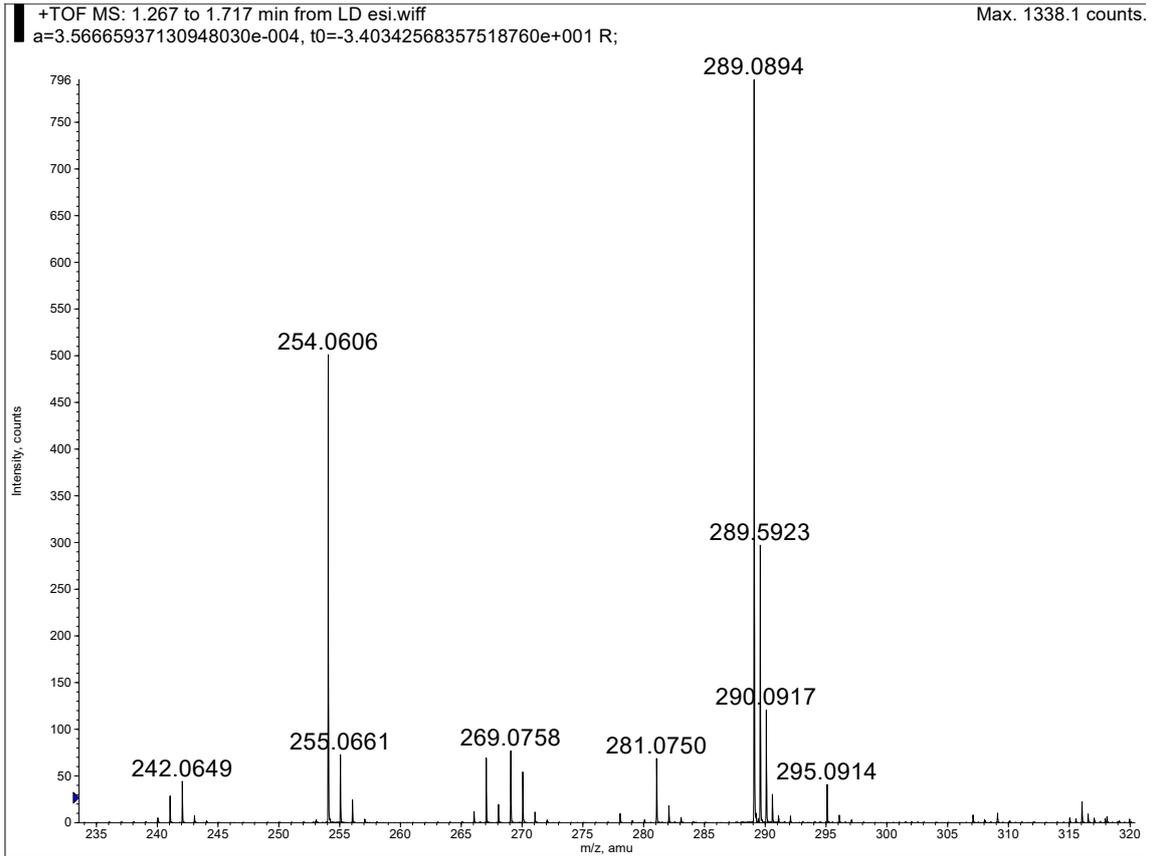


Anexo 22. Espectro ^{13}C -RMN del ligando Lg-II en DMSO-d_6 (125 MHz).

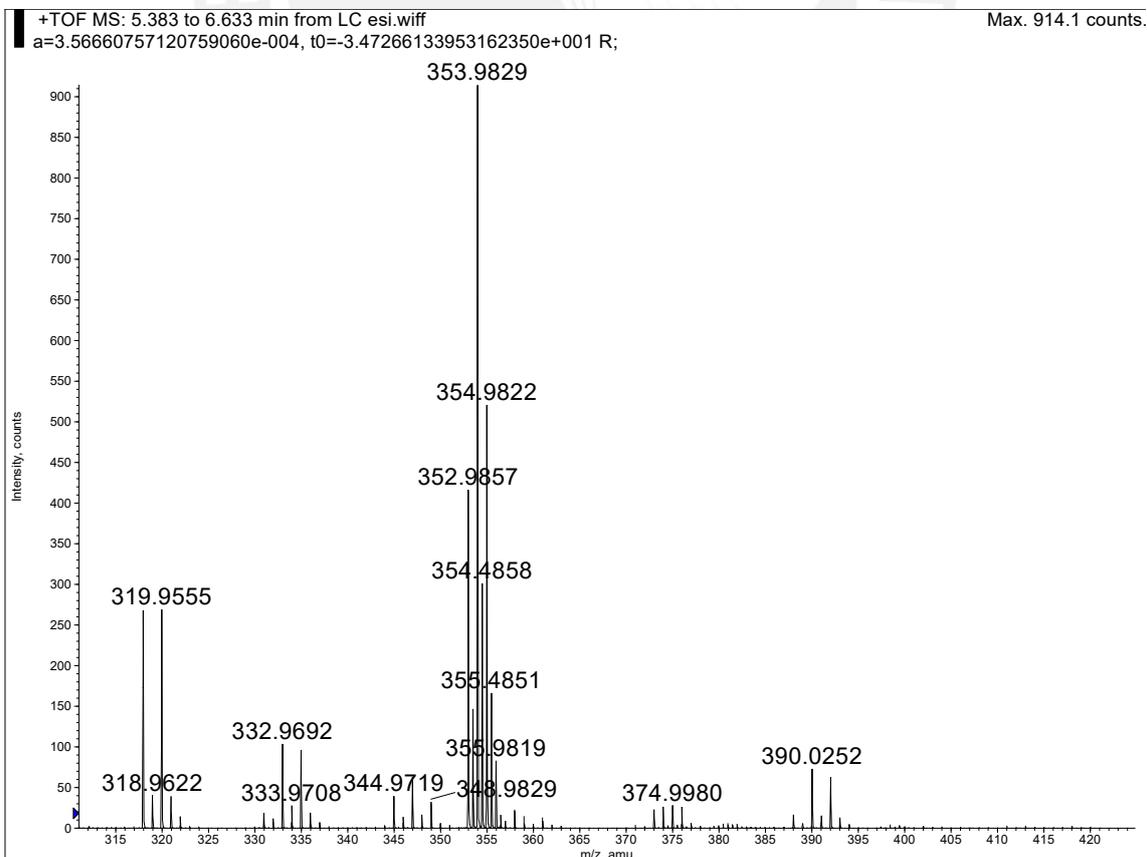
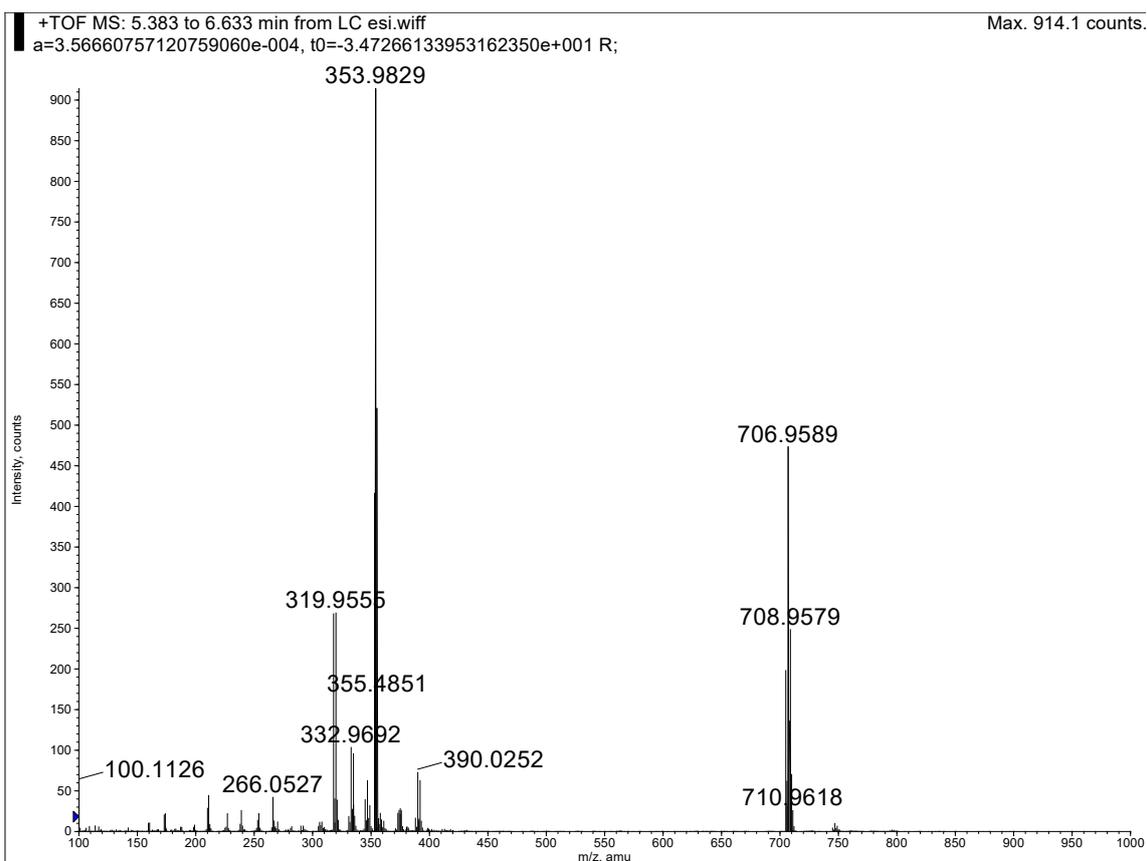


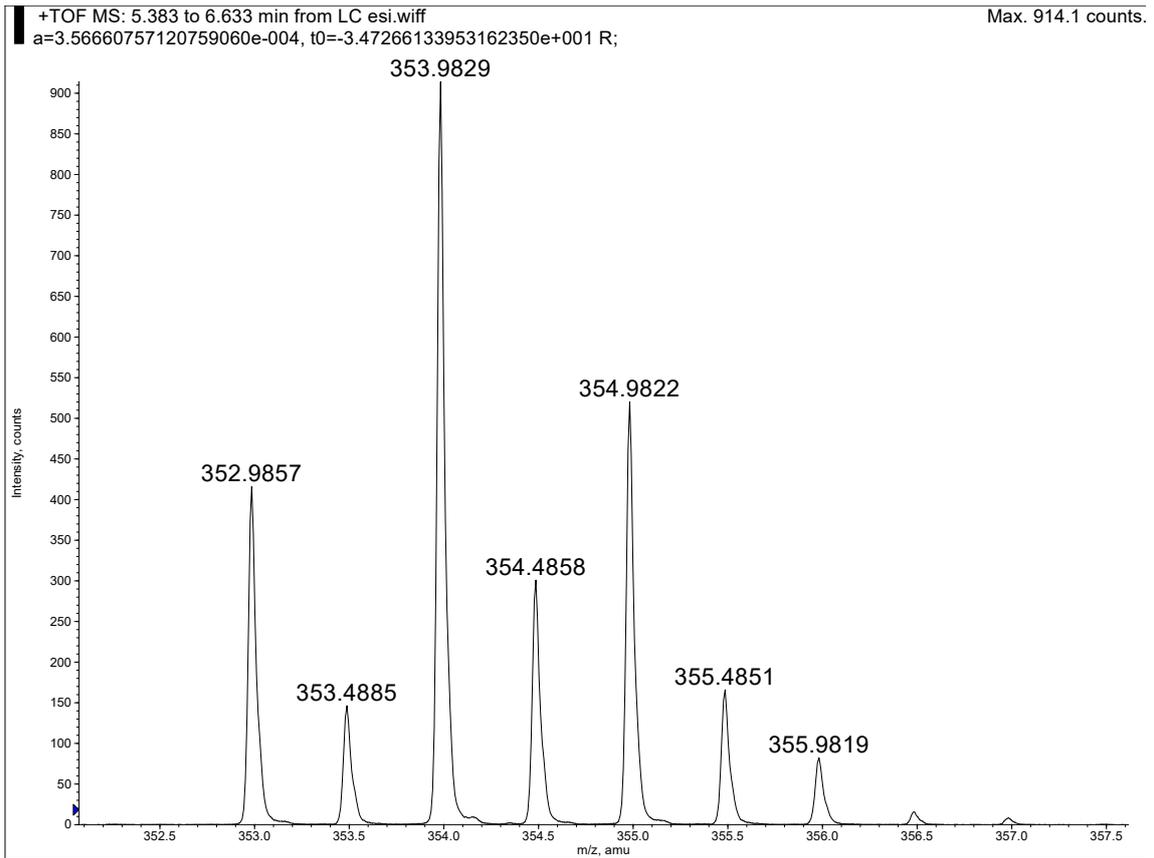
Anexo 23. Espectros HR-MS mediante ionización por FD en modo positivo del ligando Lb-II.



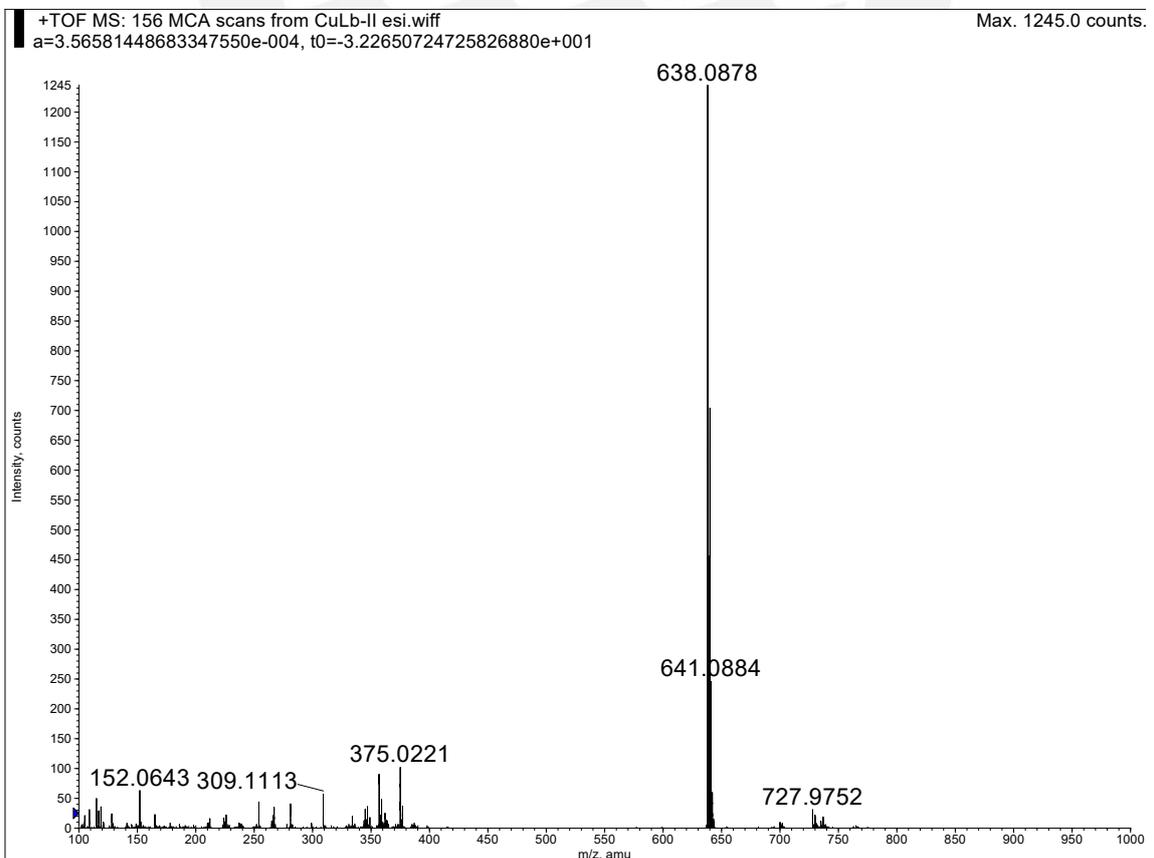


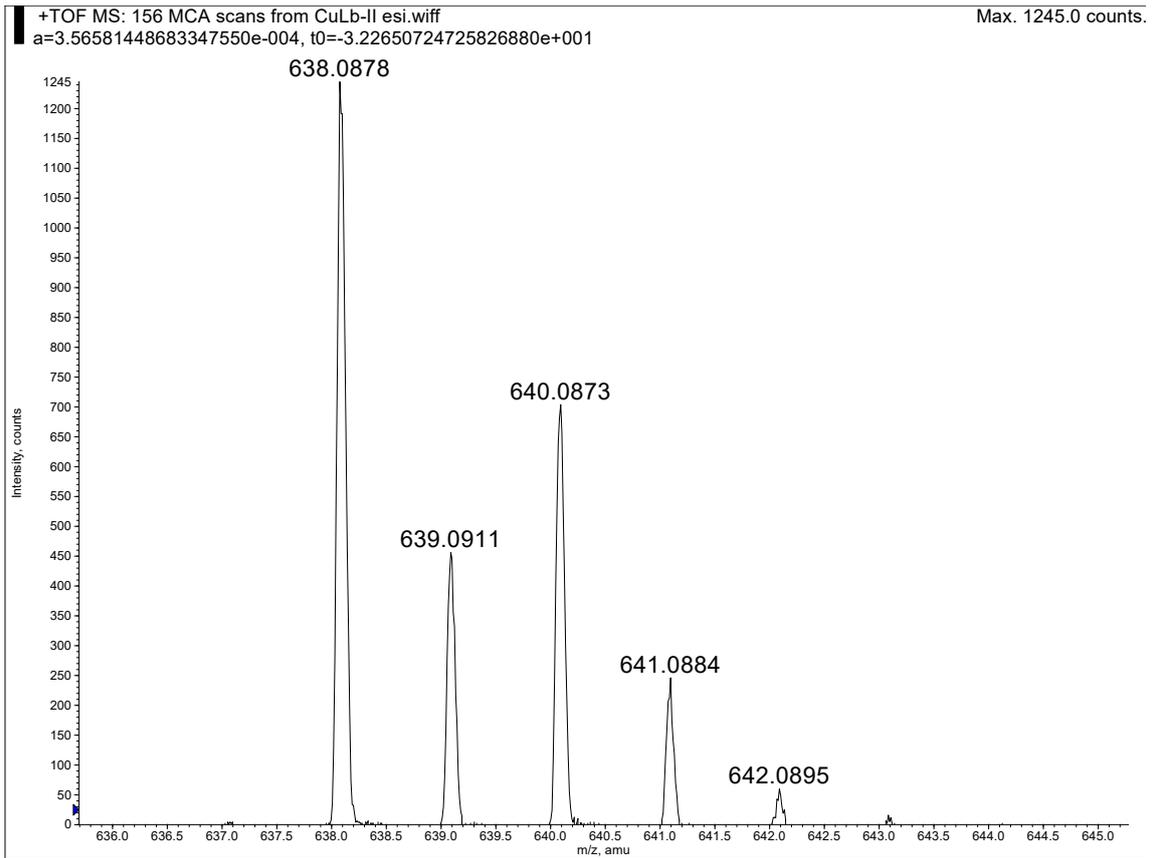
Anexo 24. Espectros HR-MS mediante ionización por FD en modo positivo del ligando Lg-II.



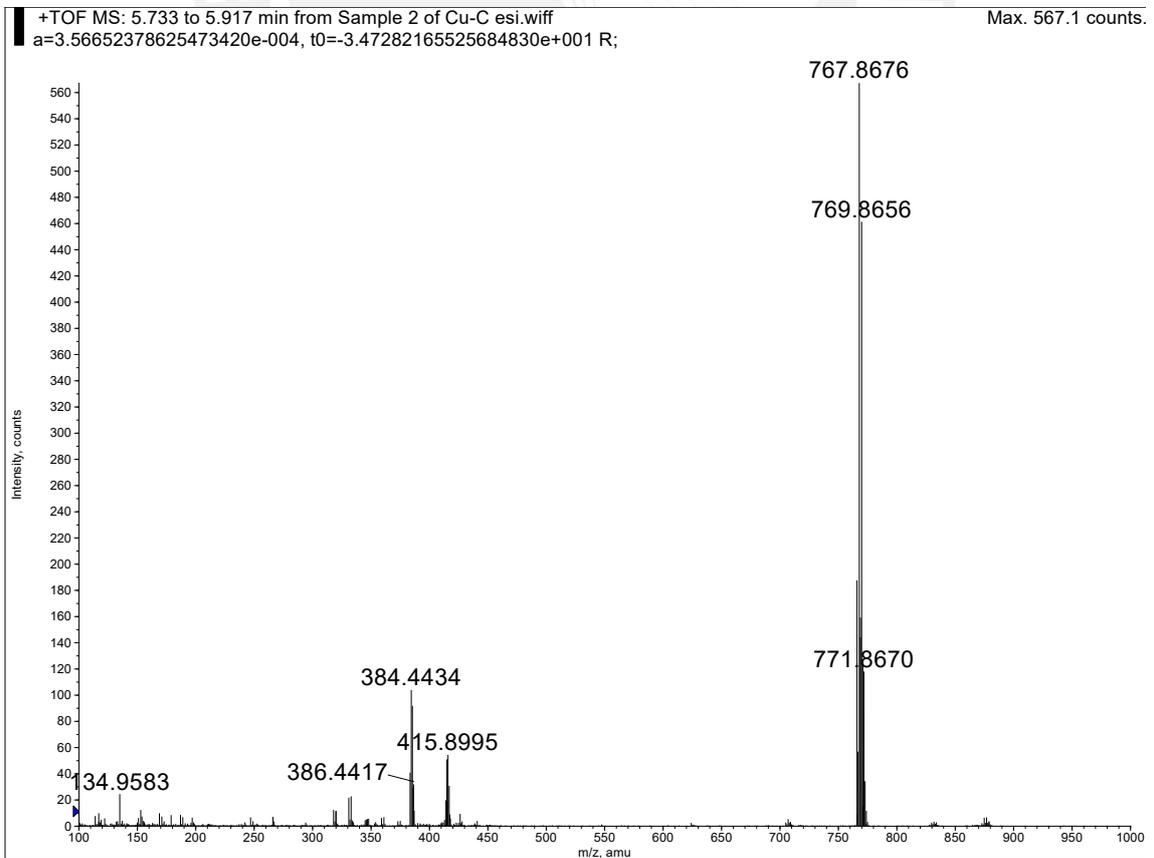


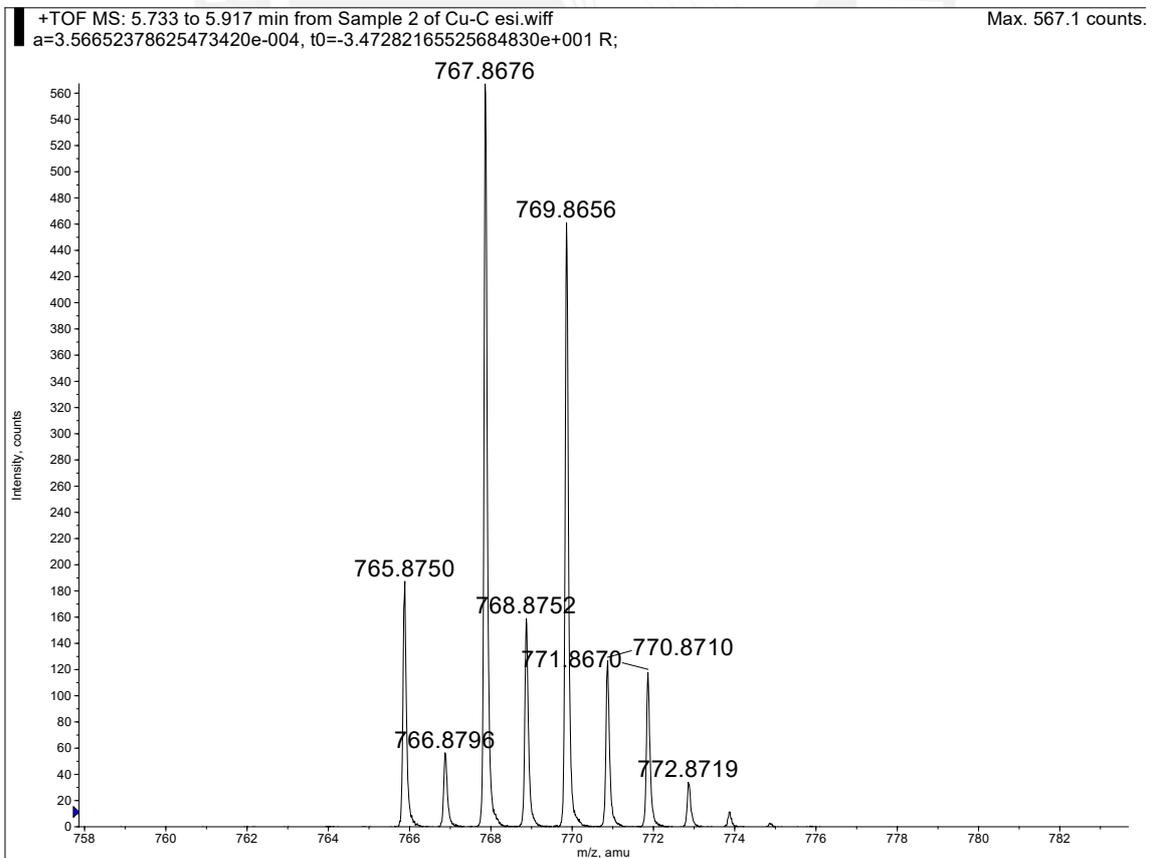
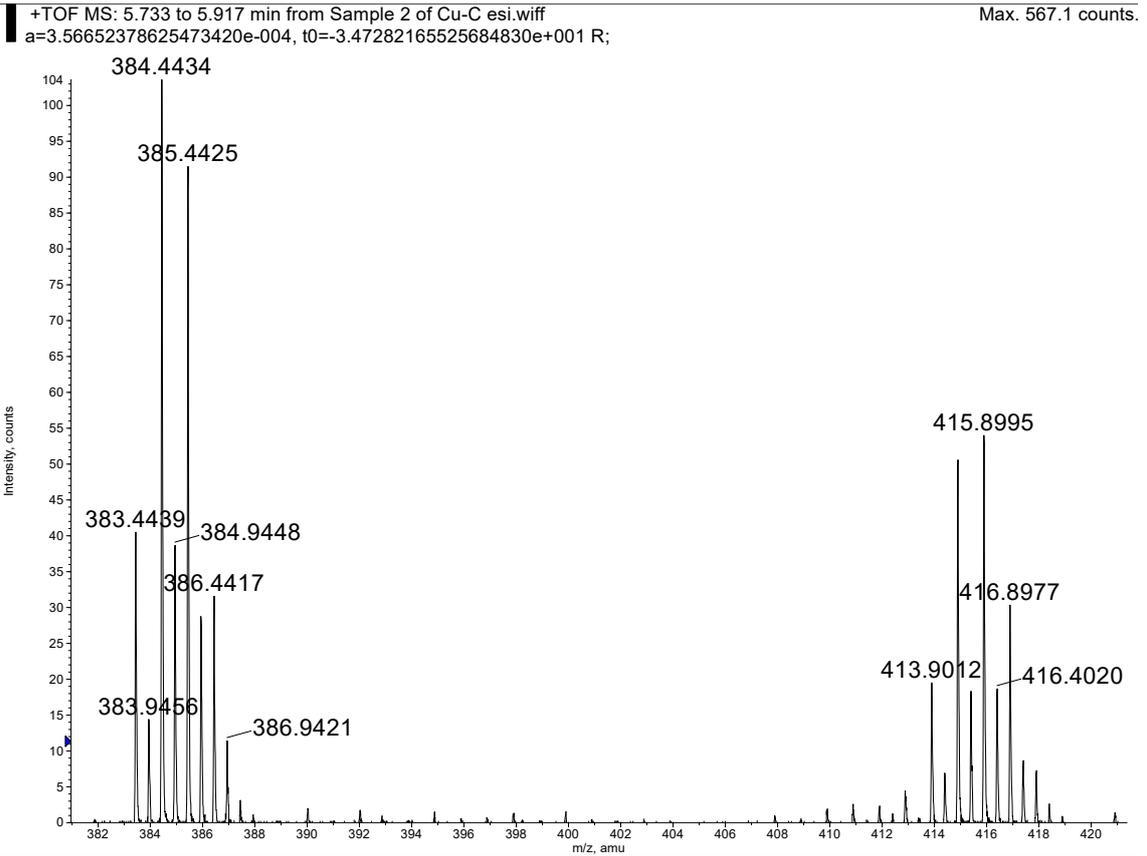
Anexo 25. Espectros HR-MS mediante ionización por FD en modo positivo del complejo CuLb-II.

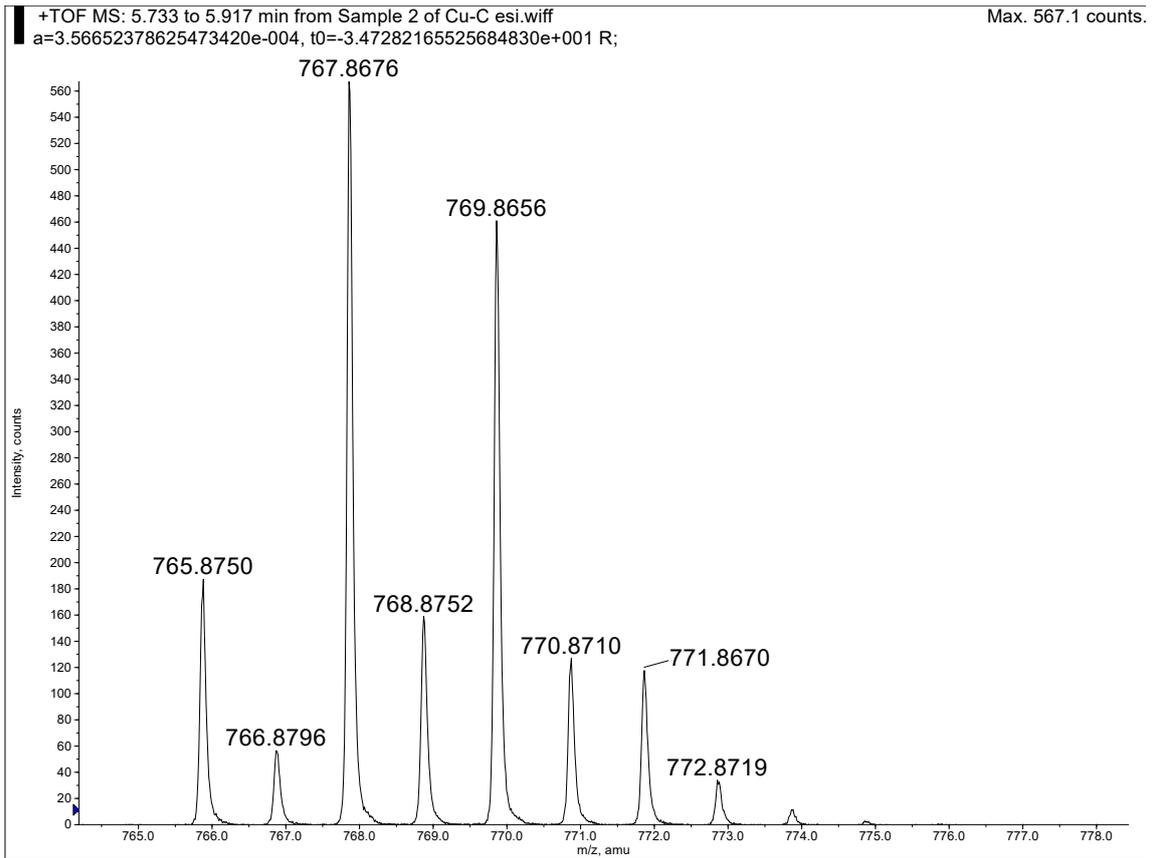




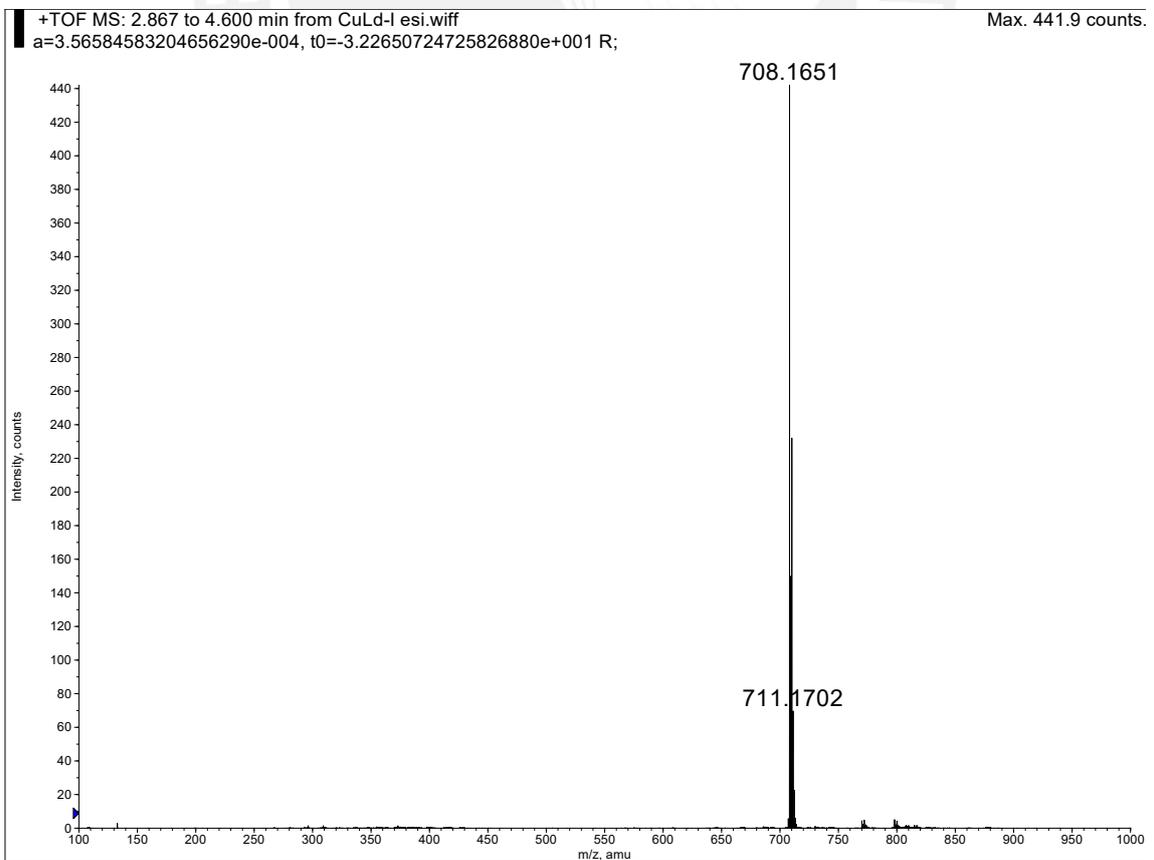
Anexo 26. Espectros HR-MS mediante ionización por FD en modo positivo del complejo CuLc-II.

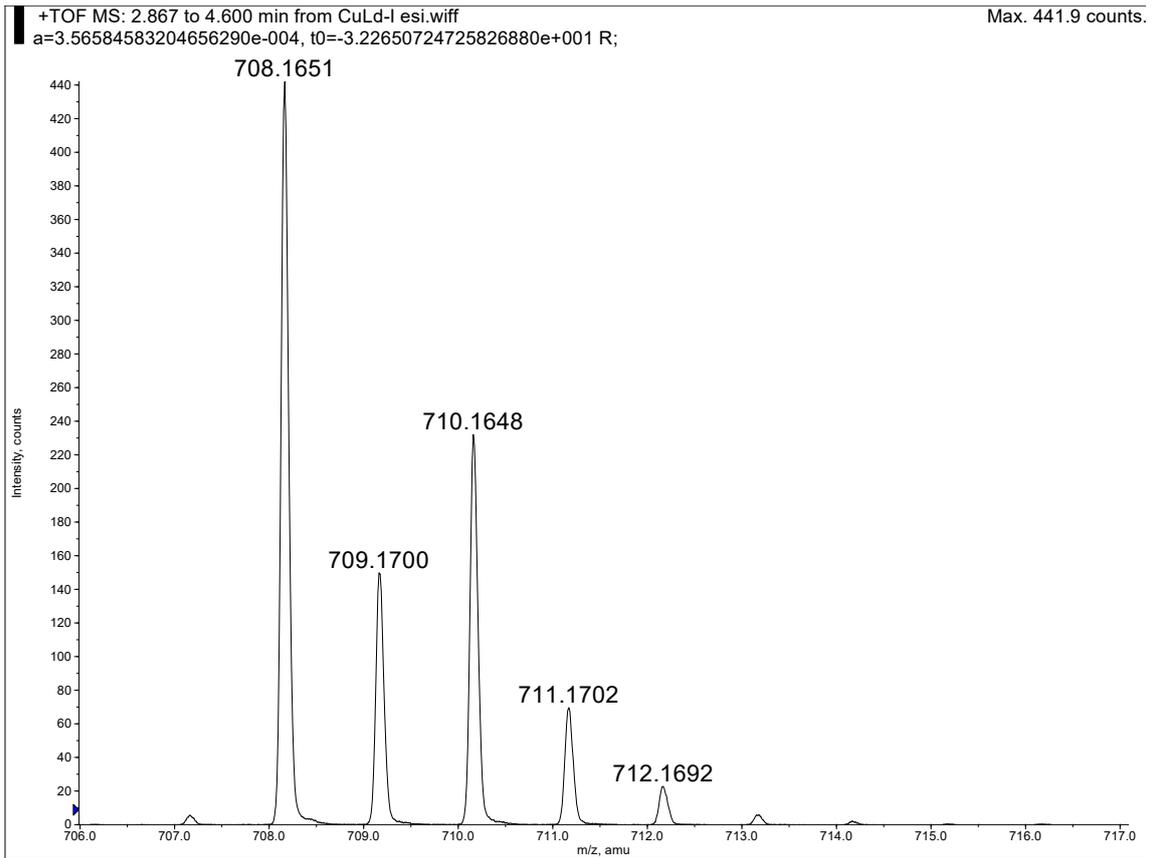




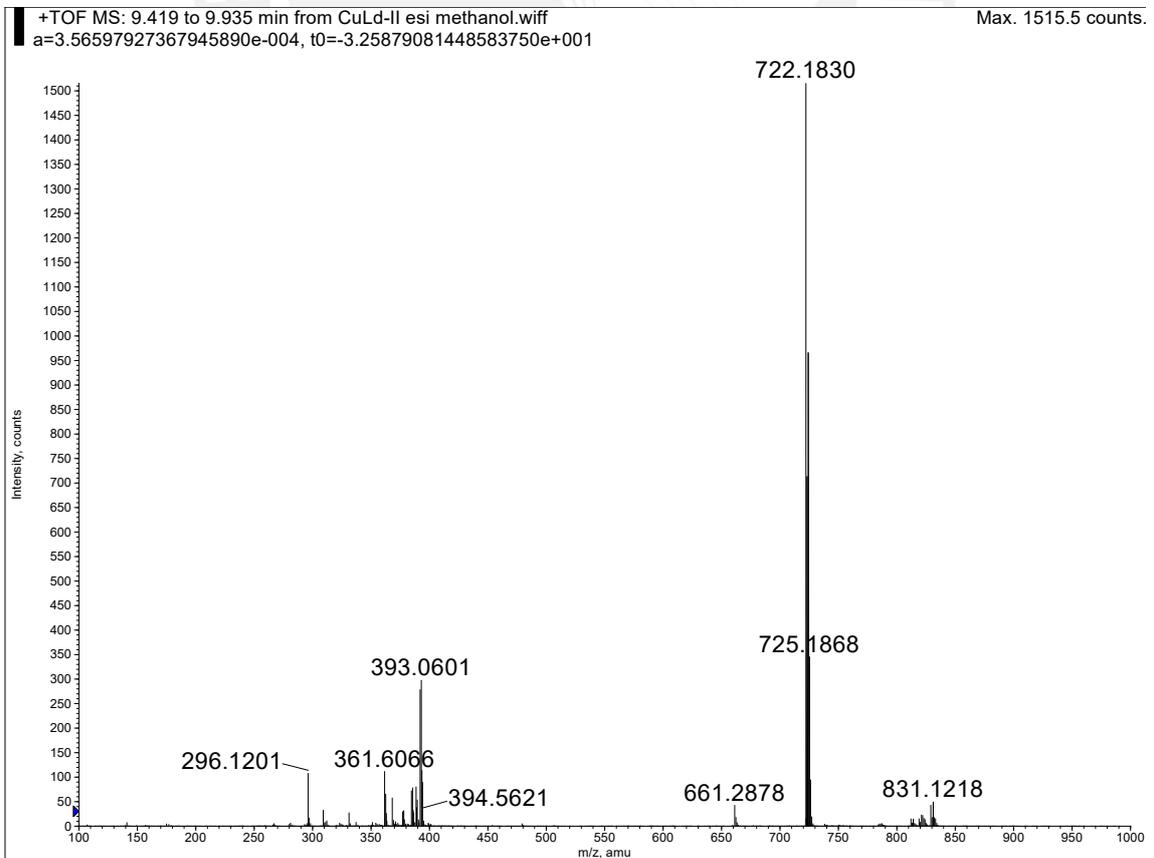


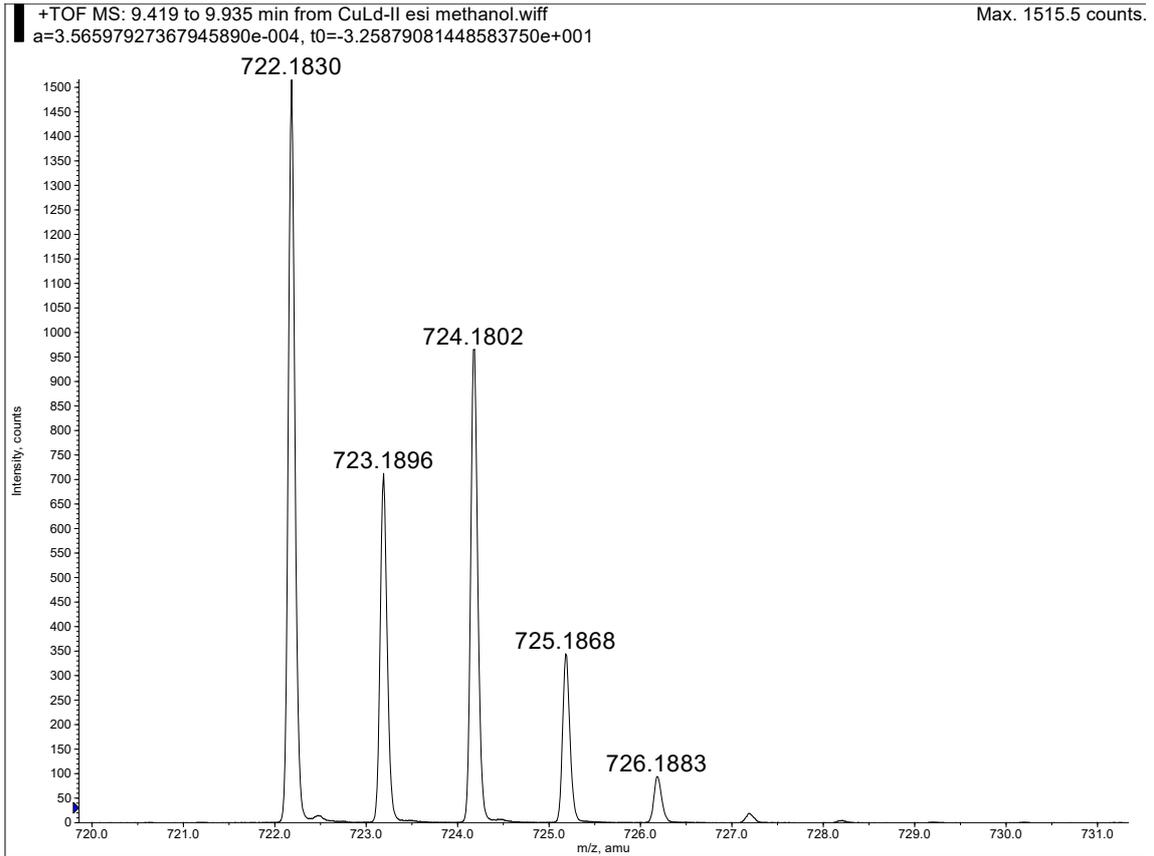
Anexo 27. Espectros HR-MS mediante ionización por FD en modo positivo del complejo CuLd-I.



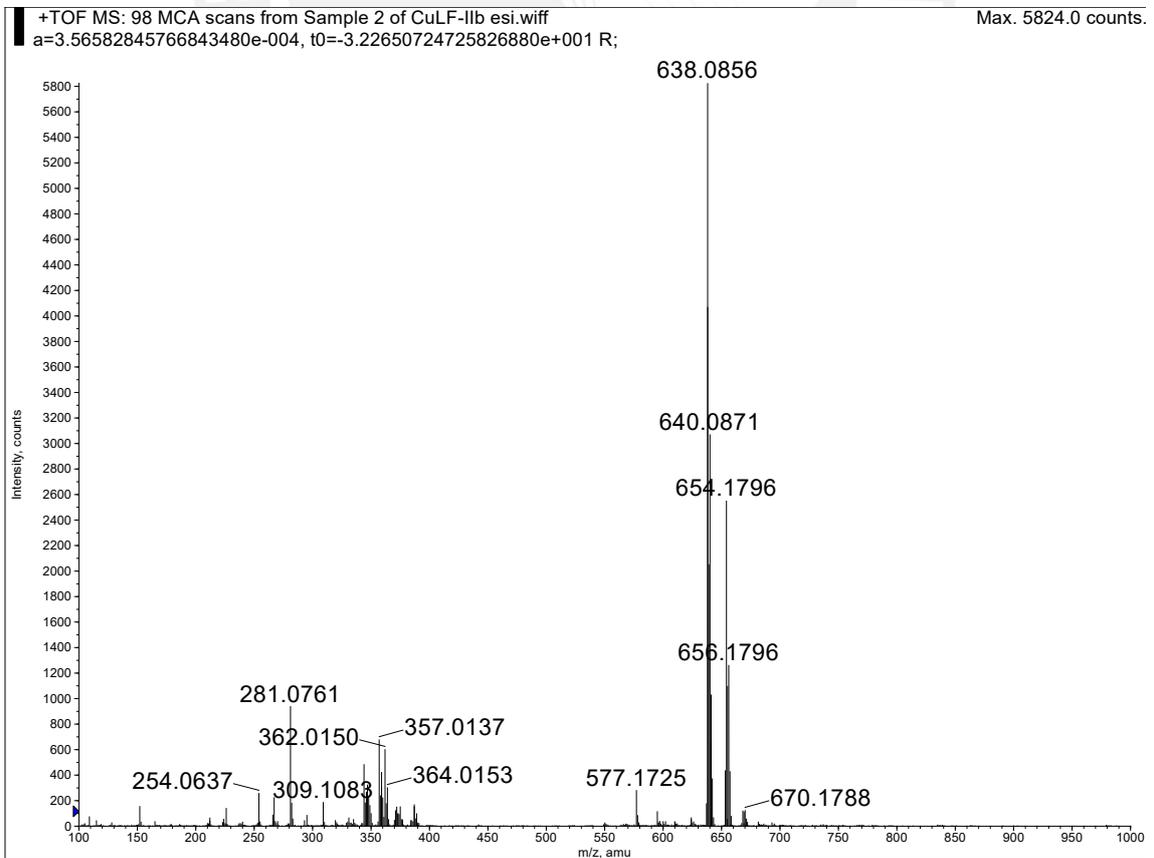


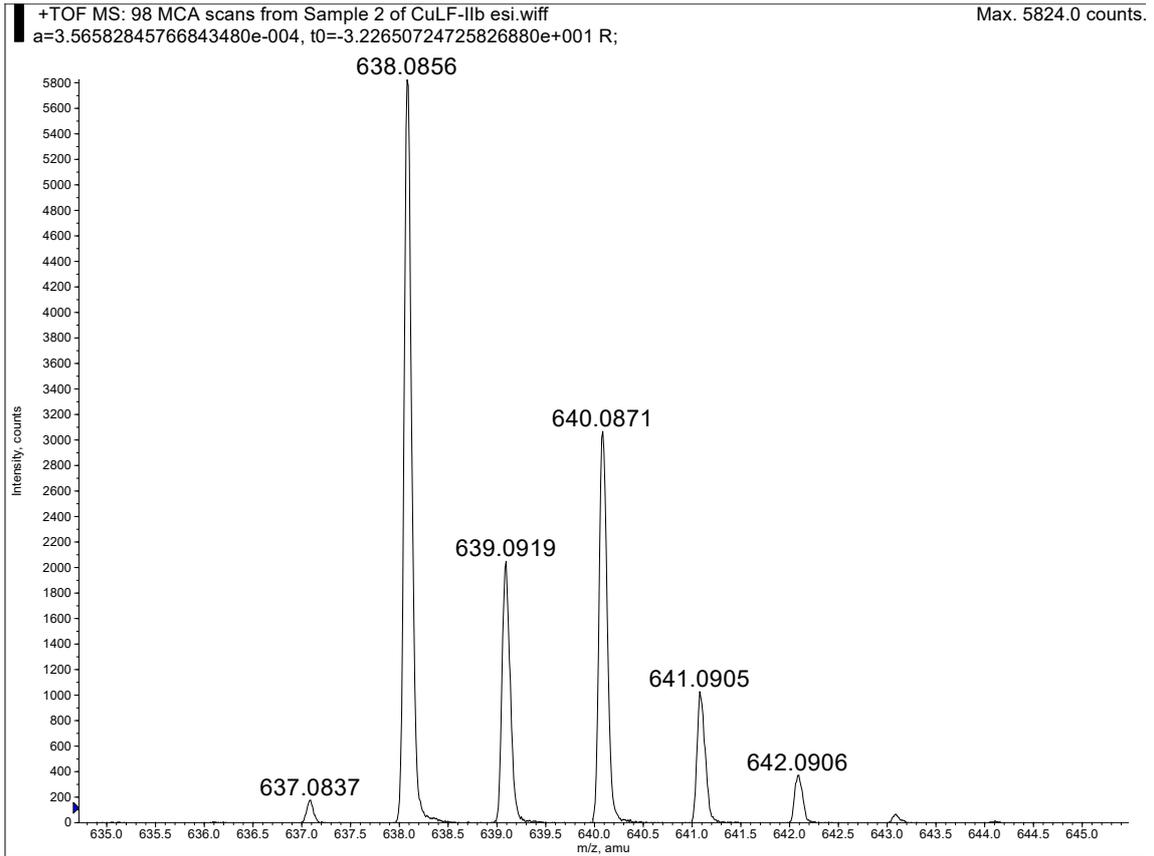
Anexo 28. Espectros HR-MS mediante ionización por FD en modo positivo del complejo CuLd-II.



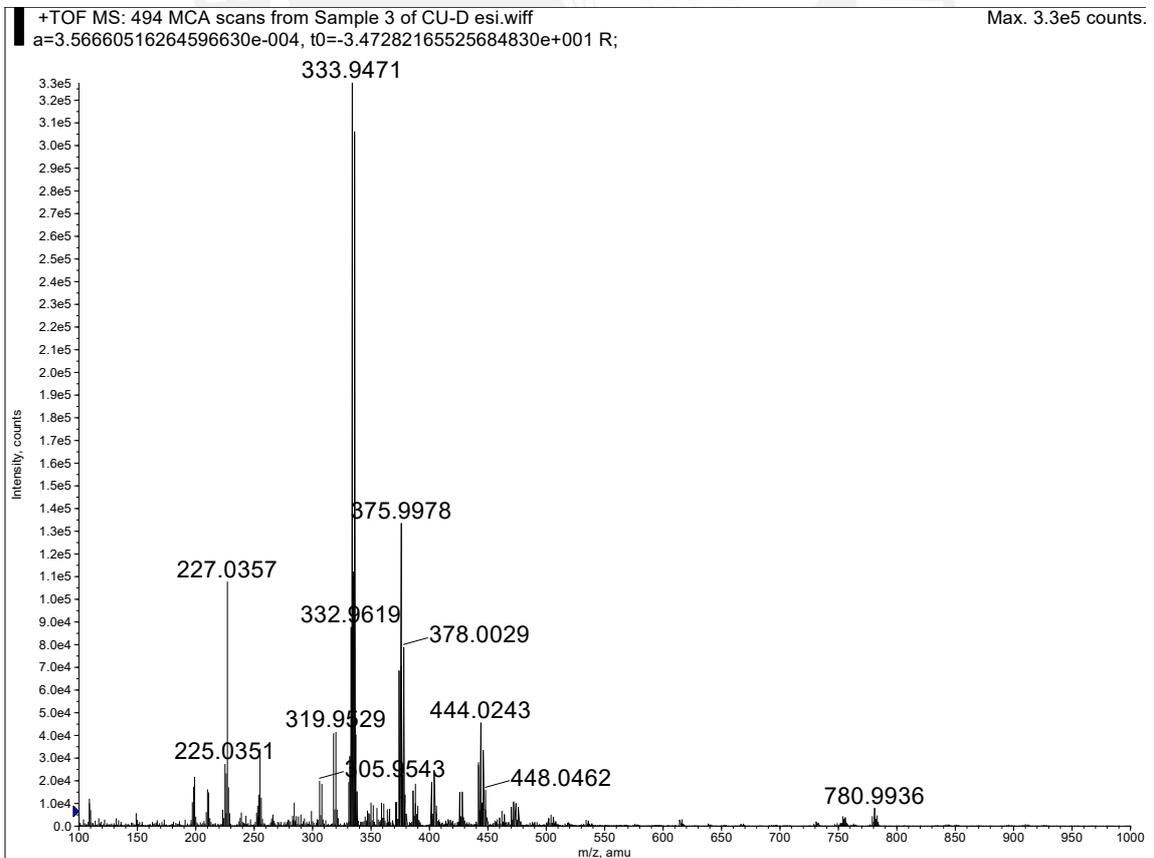


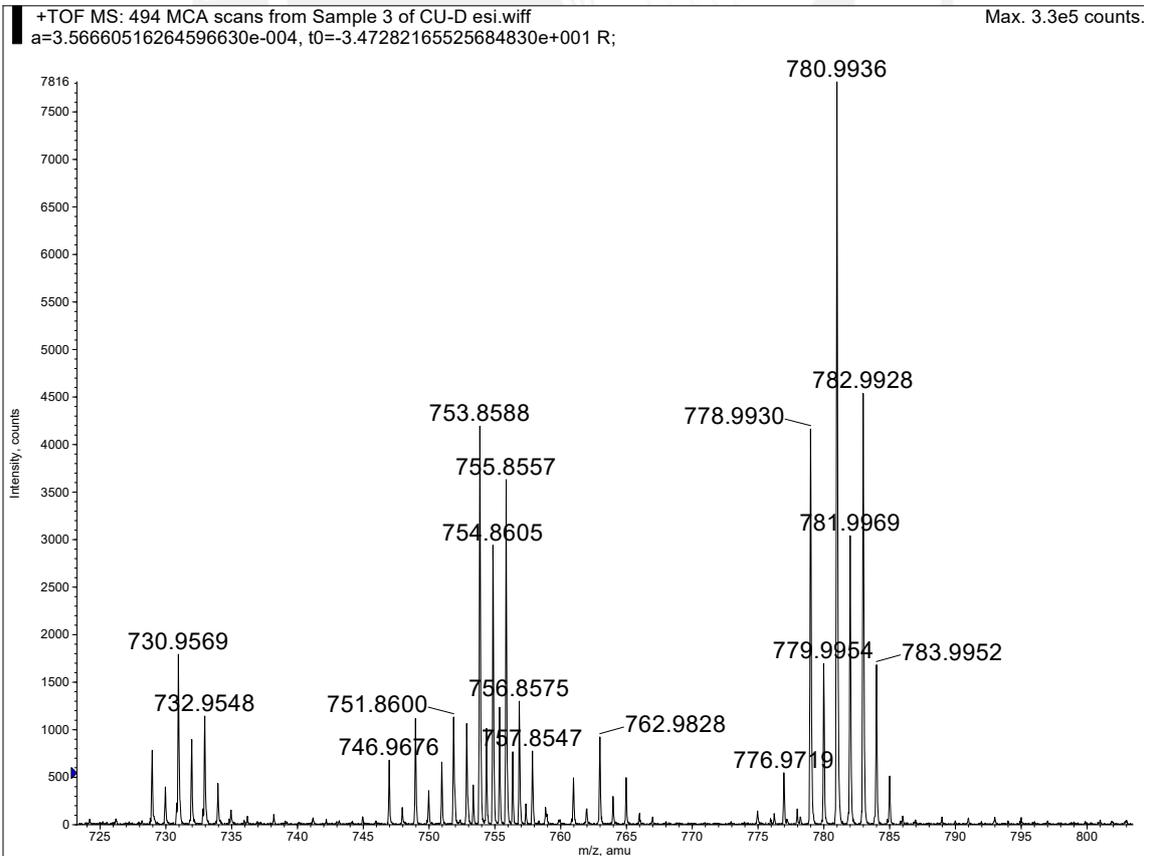
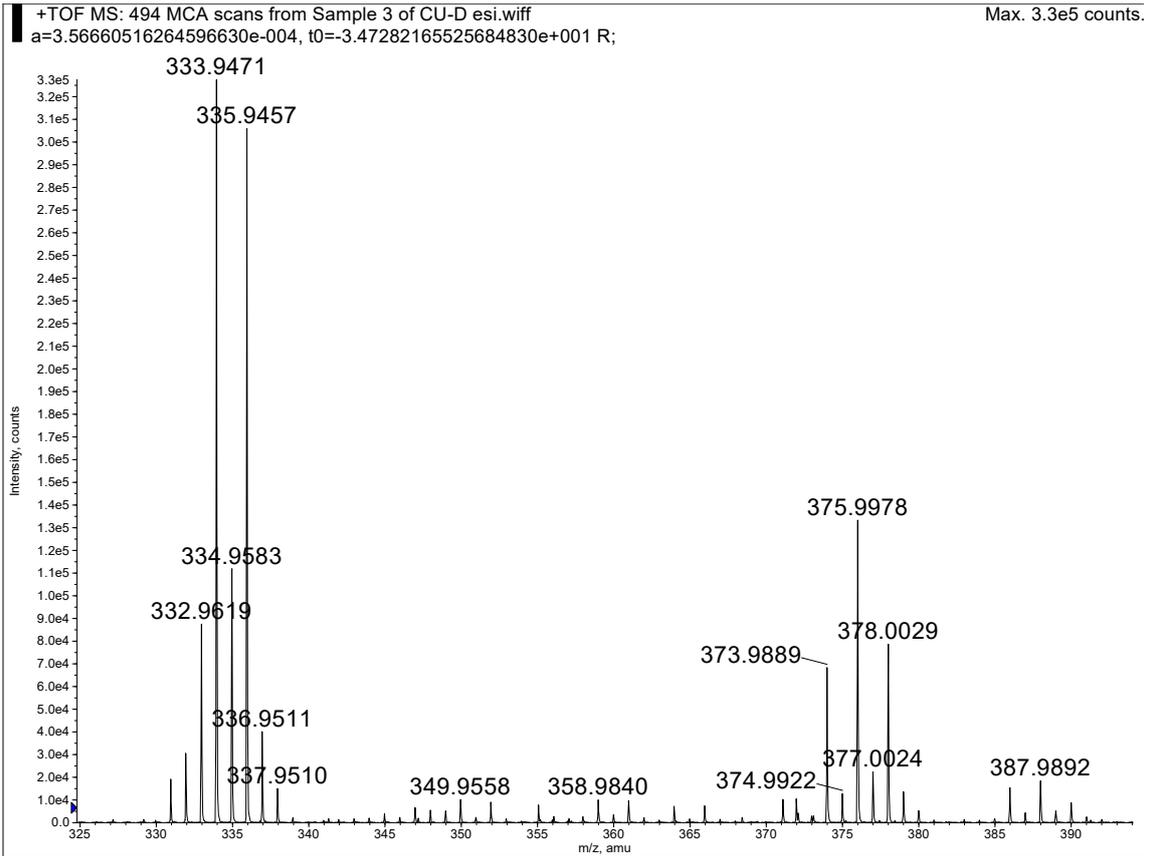
Anexo 29. Espectros HR-MS mediante ionización por FD en modo positivo del complejo CuLf-II.

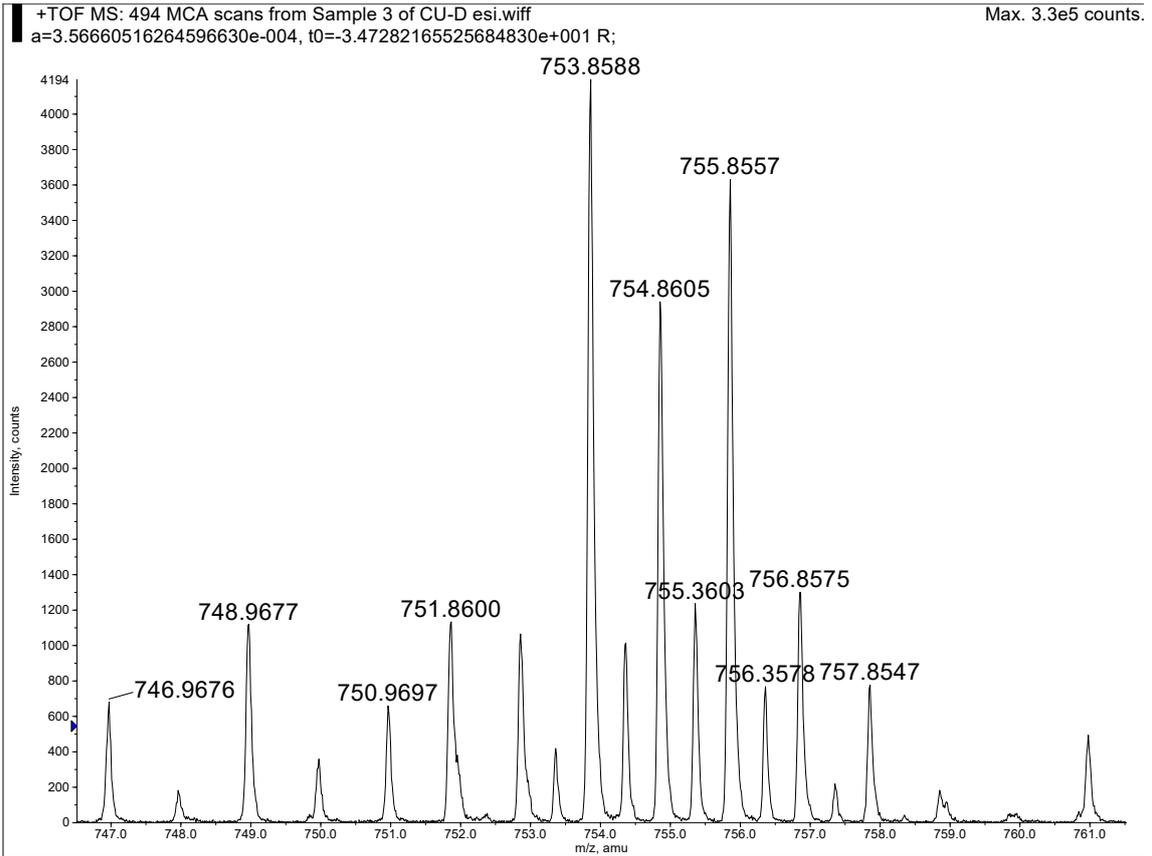




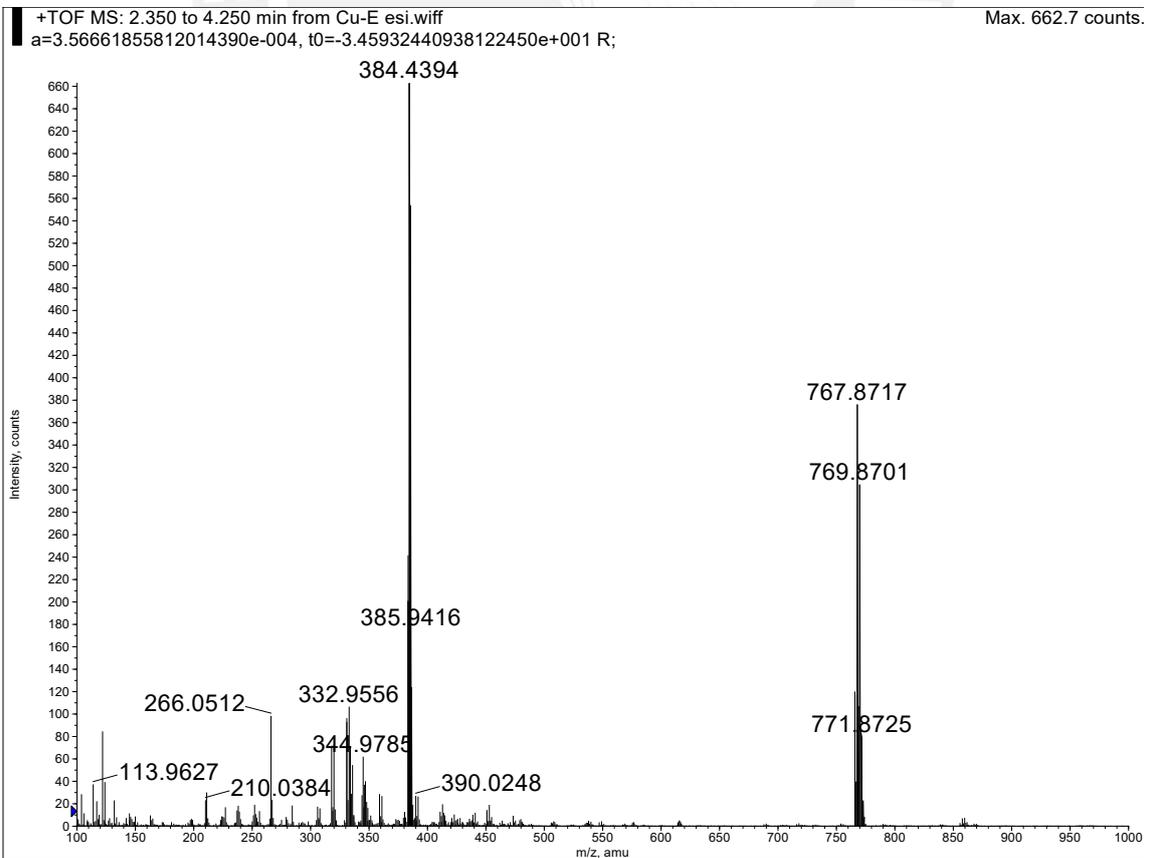
Anexo 30. Espectros HR-MS mediante ionización por FD en modo positivo del complejo CuLg-I.

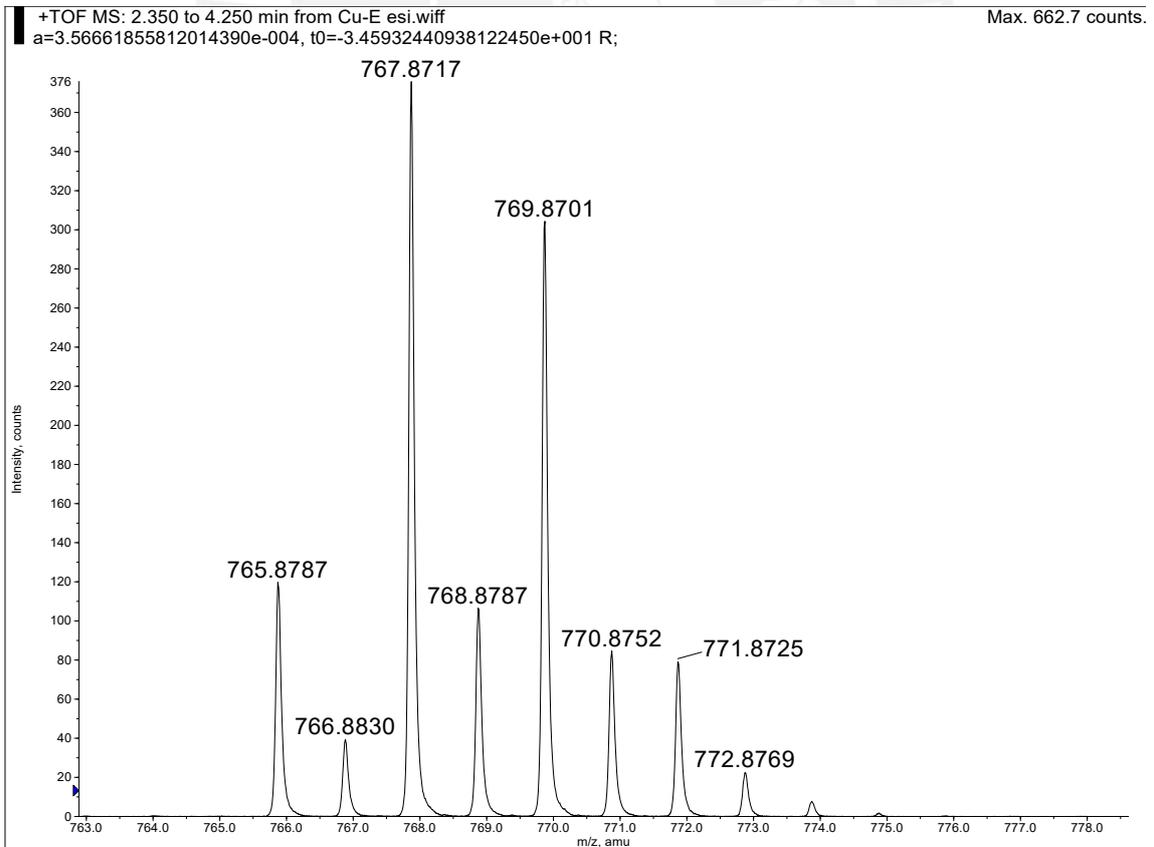
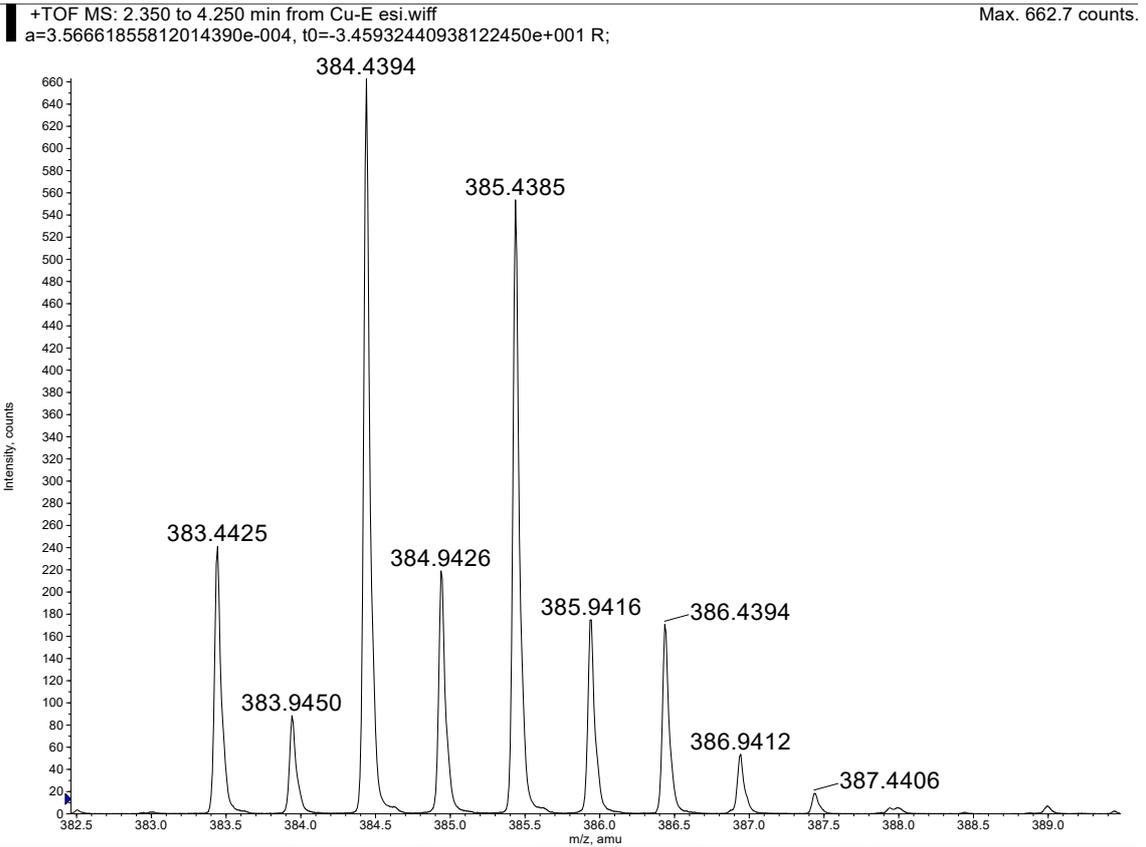






Anexo 31. Espectros HR-MS mediante ionización por FD en modo positivo del complejo CuLg-II.





Anexo 32. Refinamiento de estructura y datos de cristal para CuLb-II.

Código de identificación	1722b_sq	
Fórmula empírica	C ₃₃ H ₂₆ CuN ₄ O ₂ S ₂	
Peso molecular	638.24 g/mol	
Temperatura	173(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P21/n	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 10.1253(3) Å	α = 90°.
	b = 17.3258(5) Å	β = 96.2150(10)°.
	c = 18.0377(5) Å	γ = 90°.
Volumen	3145.74(16) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.348 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0.863 mm ⁻¹	
F(000)	1316	
Tamaño de Cristal	0.300 x 0.240 x 0.120 mm ³	
Rango theta para la recolección de data	2.272 to 27.513°.	
Rangos de índices	-13<=h<=13, -22<=k<=22, -23<=l<=23	
Reflexiones recolectadas	35640	
Reflexiones independientes	7204 [R(int) = 0.0320]	
Completitud a theta = 25.242°	99.80%	
Corrección de absorción	Multi-scan	
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restricciones / parámetros	7204 / 0 / 381	
Bondad de ajuste de F²	1.089	
Índices R finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0482, wR2 = 0.1221	
Índices de R (Toda la data)	R1 = 0.0694, wR2 = 0.1330	
Coefficiente de Extinción	n/a	

Anexo 33. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para CuLb-II.

	x	y	z	U(eq)
Cu(1)	1067(1)	6096(1)	6245(1)	25(1)
S(1)	1324(1)	4025(1)	7426(1)	27(1)
S(2)	4383(1)	4614(1)	6600(1)	27(1)
O(1)	1183(2)	5536(1)	7162(1)	28(1)
O(2)	2185(2)	5300(1)	5913(1)	26(1)
N(1)	585(3)	7066(2)	6730(2)	32(1)
N(2)	1309(3)	3933(2)	8860(2)	36(1)
N(3)	393(2)	6385(1)	5225(2)	27(1)
N(4)	5060(3)	3658(2)	5597(2)	29(1)
C(1)	223(4)	7763(2)	5500(3)	51(1)
C(2)	125(4)	7774(2)	6311(2)	49(1)
C(3)	724(3)	7154(2)	7441(2)	36(1)
C(4)	1047(3)	6586(2)	8012(2)	32(1)
C(5)	1191(3)	5789(2)	7838(2)	27(1)
C(6)	1329(3)	5264(2)	8444(2)	30(1)
C(7)	1421(3)	5539(2)	9176(2)	38(1)
C(8)	1364(4)	6321(2)	9343(2)	42(1)
C(9)	1153(3)	6828(2)	8756(2)	39(1)
C(10)	1507(5)	6588(3)	10154(2)	61(1)
C(11)	1337(3)	4427(2)	8321(2)	28(1)
C(12)	1247(3)	3114(2)	7817(2)	29(1)
C(13)	1246(3)	3184(2)	8591(2)	33(1)
C(14)	1161(3)	2522(2)	9026(2)	44(1)
C(15)	1079(3)	1813(2)	8680(3)	46(1)
C(16)	1066(3)	1746(2)	7909(3)	45(1)
C(17)	1153(3)	2396(2)	7463(2)	38(1)
C(18)	-445(3)	7082(2)	5099(2)	39(1)
C(19)	595(3)	5986(2)	4648(2)	28(1)
C(20)	1442(3)	5326(2)	4608(2)	24(1)
C(21)	2251(3)	5043(2)	5244(2)	22(1)
C(22)	3182(3)	4454(2)	5118(2)	23(1)
C(23)	3191(3)	4134(2)	4410(2)	26(1)
C(24)	2347(3)	4386(2)	3797(2)	29(1)
C(25)	1510(3)	4994(2)	3907(2)	28(1)
C(26)	2413(4)	4031(2)	3037(2)	39(1)
C(27)	4189(3)	4195(2)	5707(2)	22(1)
C(28)	5761(3)	4036(2)	6830(2)	25(1)
C(29)	5953(3)	3560(2)	6227(2)	27(1)
C(30)	6998(3)	3020(2)	6290(2)	38(1)
C(31)	7804(3)	2983(2)	6951(2)	41(1)
C(32)	7630(3)	3470(2)	7546(2)	40(1)
C(33)	6602(3)	3996(2)	7497(2)	35(1)

Anexo 34. Longitud de enlaces [Å] y ángulos [°] para CuLb-II.

Cu(1)-O(1)	1.911(2)
Cu(1)-O(2)	1.921(2)
Cu(1)-N(3)	1.957(3)
Cu(1)-N(1)	1.981(3)
S(1)-C(12)	1.734(3)
S(1)-C(11)	1.757(3)
S(2)-C(28)	1.731(3)
S(2)-C(27)	1.759(3)
O(1)-C(5)	1.294(4)
O(2)-C(21)	1.294(4)
N(1)-C(3)	1.283(5)
N(1)-C(2)	1.489(4)
N(2)-C(11)	1.299(4)
N(2)-C(13)	1.384(5)
N(3)-C(19)	1.285(4)
N(3)-C(18)	1.479(4)
N(4)-C(27)	1.312(4)
N(4)-C(29)	1.384(4)
C(1)-C(2)	1.478(6)
C(1)-C(18)	1.505(5)
C(1)-H(1A)	0.99
C(1)-H(1B)	0.99
C(2)-H(2A)	0.99
C(2)-H(2B)	0.99
C(3)-C(4)	1.437(5)
C(3)-H(3)	0.95
C(4)-C(9)	1.399(5)
C(4)-C(5)	1.427(4)
C(5)-C(6)	1.416(5)
C(6)-C(7)	1.397(5)
C(6)-C(11)	1.467(5)
C(7)-C(8)	1.390(5)
C(7)-H(7)	0.95
C(8)-C(9)	1.375(6)
C(8)-C(10)	1.527(5)
C(9)-H(9)	0.95
C(10)-H(10A)	0.98
C(10)-H(10B)	0.98
C(10)-H(10C)	0.98
C(12)-C(17)	1.397(5)
C(12)-C(13)	1.402(5)
C(13)-C(14)	1.397(5)
C(14)-C(15)	1.376(6)

C(14)-H(14)	0.95
C(15)-C(16)	1.394(6)
C(15)-H(15)	0.95
C(16)-C(17)	1.392(5)
C(16)-H(16)	0.95
C(17)-H(17)	0.95
C(18)-H(18A)	0.99
C(18)-H(18B)	0.99
C(19)-C(20)	1.435(4)
C(19)-H(19)	0.95
C(20)-C(25)	1.399(4)
C(20)-C(21)	1.423(4)
C(21)-C(22)	1.424(4)
C(22)-C(23)	1.394(4)
C(22)-C(27)	1.462(4)
C(23)-C(24)	1.391(4)
C(23)-H(23)	0.95
C(24)-C(25)	1.379(5)
C(24)-C(26)	1.510(5)
C(25)-H(25)	0.95
C(26)-H(26A)	0.98
C(26)-H(26B)	0.98
C(26)-H(26C)	0.98
C(28)-C(29)	1.395(4)
C(28)-C(33)	1.398(4)
C(29)-C(30)	1.407(4)
C(30)-C(31)	1.372(5)
C(30)-H(30)	0.95
C(31)-C(32)	1.391(5)
C(31)-H(31)	0.95
C(32)-C(33)	1.379(5)
C(32)-H(32)	0.95
C(33)-H(33)	0.95
O(1)-Cu(1)-O(2)	85.56(9)
O(1)-Cu(1)-N(3)	157.92(10)
O(2)-Cu(1)-N(3)	92.73(10)
O(1)-Cu(1)-N(1)	92.49(11)
O(2)-Cu(1)-N(1)	158.27(10)
N(3)-Cu(1)-N(1)	96.93(11)
C(12)-S(1)-C(11)	89.08(16)
C(28)-S(2)-C(27)	89.24(14)
C(5)-O(1)-Cu(1)	129.6(2)
C(21)-O(2)-Cu(1)	129.01(19)
C(3)-N(1)-C(2)	113.8(3)

C(3)-N(1)-Cu(1)	122.5(2)
C(2)-N(1)-Cu(1)	123.6(2)
C(11)-N(2)-C(13)	111.0(3)
C(19)-N(3)-C(18)	117.0(3)
C(19)-N(3)-Cu(1)	123.6(2)
C(18)-N(3)-Cu(1)	119.3(2)
C(27)-N(4)-C(29)	110.6(3)
C(2)-C(1)-C(18)	114.3(3)
C(2)-C(1)-H(1A)	108.7
C(18)-C(1)-H(1A)	108.7
C(2)-C(1)-H(1B)	108.7
C(18)-C(1)-H(1B)	108.7
H(1A)-C(1)-H(1B)	107.6
C(1)-C(2)-N(1)	116.3(3)
C(1)-C(2)-H(2A)	108.2
N(1)-C(2)-H(2A)	108.2
C(1)-C(2)-H(2B)	108.2
N(1)-C(2)-H(2B)	108.2
H(2A)-C(2)-H(2B)	107.4
N(1)-C(3)-C(4)	128.8(3)
N(1)-C(3)-H(3)	115.6
C(4)-C(3)-H(3)	115.6
C(9)-C(4)-C(5)	120.2(3)
C(9)-C(4)-C(3)	118.0(3)
C(5)-C(4)-C(3)	121.8(3)
O(1)-C(5)-C(6)	120.0(3)
O(1)-C(5)-C(4)	123.0(3)
C(6)-C(5)-C(4)	117.1(3)
C(7)-C(6)-C(5)	120.1(3)
C(7)-C(6)-C(11)	118.6(3)
C(5)-C(6)-C(11)	121.2(3)
C(8)-C(7)-C(6)	122.4(4)
C(8)-C(7)-H(7)	118.8
C(6)-C(7)-H(7)	118.8
C(9)-C(8)-C(7)	117.6(3)
C(9)-C(8)-C(10)	122.3(4)
C(7)-C(8)-C(10)	120.1(4)
C(8)-C(9)-C(4)	122.3(3)
C(8)-C(9)-H(9)	118.8
C(4)-C(9)-H(9)	118.8
C(8)-C(10)-H(10A)	109.5
C(8)-C(10)-H(10B)	109.5
H(10A)-C(10)-H(10B)	109.5
C(8)-C(10)-H(10C)	109.5
H(10A)-C(10)-H(10C)	109.5

H(10B)-C(10)-H(10C)	109.5
N(2)-C(11)-C(6)	122.5(3)
N(2)-C(11)-S(1)	115.3(3)
C(6)-C(11)-S(1)	122.1(2)
C(17)-C(12)-C(13)	121.7(3)
C(17)-C(12)-S(1)	129.0(3)
C(13)-C(12)-S(1)	109.3(2)
N(2)-C(13)-C(14)	125.1(3)
N(2)-C(13)-C(12)	115.2(3)
C(14)-C(13)-C(12)	119.6(3)
C(15)-C(14)-C(13)	118.9(4)
C(15)-C(14)-H(14)	120.5
C(13)-C(14)-H(14)	120.5
C(14)-C(15)-C(16)	121.2(3)
C(14)-C(15)-H(15)	119.4
C(16)-C(15)-H(15)	119.4
C(17)-C(16)-C(15)	121.1(4)
C(17)-C(16)-H(16)	119.5
C(15)-C(16)-H(16)	119.5
C(16)-C(17)-C(12)	117.4(4)
C(16)-C(17)-H(17)	121.3
C(12)-C(17)-H(17)	121.3
N(3)-C(18)-C(1)	110.2(3)
N(3)-C(18)-H(18A)	109.6
C(1)-C(18)-H(18A)	109.6
N(3)-C(18)-H(18B)	109.6
C(1)-C(18)-H(18B)	109.6
H(18A)-C(18)-H(18B)	108.1
N(3)-C(19)-C(20)	128.2(3)
N(3)-C(19)-H(19)	115.9
C(20)-C(19)-H(19)	115.9
C(25)-C(20)-C(21)	120.5(3)
C(25)-C(20)-C(19)	117.5(3)
C(21)-C(20)-C(19)	121.9(3)
O(2)-C(21)-C(20)	123.4(3)
O(2)-C(21)-C(22)	119.8(3)
C(20)-C(21)-C(22)	116.8(3)
C(23)-C(22)-C(21)	120.1(3)
C(23)-C(22)-C(27)	118.1(3)
C(21)-C(22)-C(27)	121.7(3)
C(24)-C(23)-C(22)	122.6(3)
C(24)-C(23)-H(23)	118.7
C(22)-C(23)-H(23)	118.7
C(25)-C(24)-C(23)	117.4(3)
C(25)-C(24)-C(26)	122.0(3)

C(23)-C(24)-C(26)	120.6(3)
C(24)-C(25)-C(20)	122.4(3)
C(24)-C(25)-H(25)	118.8
C(20)-C(25)-H(25)	118.8
C(24)-C(26)-H(26A)	109.5
C(24)-C(26)-H(26B)	109.5
H(26A)-C(26)-H(26B)	109.5
C(24)-C(26)-H(26C)	109.5
H(26A)-C(26)-H(26C)	109.5
H(26B)-C(26)-H(26C)	109.5
N(4)-C(27)-C(22)	122.4(3)
N(4)-C(27)-S(2)	115.0(2)
C(22)-C(27)-S(2)	122.6(2)
C(29)-C(28)-C(33)	121.2(3)
C(29)-C(28)-S(2)	109.4(2)
C(33)-C(28)-S(2)	129.4(3)
N(4)-C(29)-C(28)	115.7(3)
N(4)-C(29)-C(30)	124.5(3)
C(28)-C(29)-C(30)	119.8(3)
C(31)-C(30)-C(29)	118.2(3)
C(31)-C(30)-H(30)	120.9
C(29)-C(30)-H(30)	120.9
C(30)-C(31)-C(32)	121.9(3)
C(30)-C(31)-H(31)	119
C(32)-C(31)-H(31)	119
C(33)-C(32)-C(31)	120.6(3)
C(33)-C(32)-H(32)	119.7
C(31)-C(32)-H(32)	119.7
C(32)-C(33)-C(28)	118.3(3)
C(32)-C(33)-H(33)	120.9
C(28)-C(33)-H(33)	120.9

Anexo 35. Refinamiento de estructura y datos de cristal para CuLc-I.

Código de identificación		1721_0m
Fórmula empírica	C ₆₂ H ₄₂ Br ₄ Cu ₂ N ₈ O ₅ S ₅	
Peso molecular	1586.05 g/mol	
Temperatura	173(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclinic	
Grupo espacial	C2/c	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 28.5857(8) Å	α = 90°.
	b = 7.9291(2) Å	β = 102.6580(10)°.
	c = 26.3238(7) Å	γ = 90°.
Volumen	5821.5(3) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.810 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	3.716 mm ⁻¹	
F(000)	3152	
Tamaño de Cristal	0.300 x 0.150 x 0.120 mm ³	
Rango theta para la recolección de data	3.357 to 27.536°.	
Rangos de índices	-37<=h<=36, -10<=k<=9, -34<=l<=34	
Reflexiones recolectadas	60302	
Reflexiones independientes	6705 [R(int) = 0.0276]	
Complejidad a theta = 25.242°	99.70%	
Corrección de absorción	Multi-scan	
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restricciones / parámetros	6705 / 12 / 415	
Bondad de ajuste de F²	1.028	
Índices R finales [I>2σ(I)]	R1 = 0.0241, wR2 = 0.0597	
Índices de R (Toda la data)	R1 = 0.0316, wR2 = 0.0628	
Coefficiente de Extinción	n/a	

Anexo 36. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para CuLc-I.

	x	y	z	U(eq)
Cu(1)	6952(1)	6022(1)	4734(1)	17(1)
Br(1)	9305(1)	2049(1)	5833(1)	32(1)
Br(2)	4429(1)	8839(1)	4153(1)	41(1)
S(1)	6980(1)	3392(1)	6120(1)	19(1)
S(2)	6302(1)	7091(1)	6128(1)	27(1)
O(1)	7277(1)	4673(2)	5302(1)	18(1)
O(2)	6441(1)	6460(2)	5074(1)	23(1)
N(1)	7510(1)	6076(2)	4418(1)	18(1)
N(2)	7722(1)	1696(2)	6608(1)	20(1)
N(3)	6622(1)	7038(2)	4087(1)	22(1)
N(4)	5439(1)	5864(2)	5938(1)	26(1)
C(1)	7431(1)	7093(2)	3936(1)	22(1)
C(2)	7914(1)	5358(2)	4587(1)	19(1)
C(3)	8044(1)	4406(2)	5065(1)	19(1)
C(4)	7716(1)	4109(2)	5396(1)	16(1)
C(5)	7886(1)	3141(2)	5854(1)	18(1)
C(6)	8358(1)	2559(2)	5976(1)	22(1)
C(7)	8666(1)	2882(2)	5651(1)	23(1)
C(8)	8513(1)	3775(2)	5197(1)	22(1)
C(9)	7574(1)	2683(2)	6207(1)	17(1)
C(10)	6930(1)	2263(2)	6670(1)	19(1)
C(11)	7362(1)	1420(2)	6875(1)	19(1)
C(12)	7399(1)	382(3)	7312(1)	25(1)
C(13)	7012(1)	238(3)	7539(1)	28(1)
C(14)	6585(1)	1109(3)	7339(1)	27(1)
C(15)	6537(1)	2128(3)	6904(1)	23(1)
C(16)	6902(1)	7032(3)	3680(1)	25(1)
C(17)	6192(1)	7614(2)	3986(1)	24(1)
C(18)	5873(1)	7592(2)	4336(1)	23(1)
C(19)	6011(1)	7003(2)	4860(1)	21(1)
C(20)	5652(1)	7021(2)	5160(1)	23(1)
C(21)	5186(1)	7539(3)	4941(1)	27(1)
C(22)	5066(1)	8095(3)	4433(1)	28(1)
C(23)	5401(1)	8152(3)	4133(1)	28(1)
C(24)	5755(1)	6555(3)	5711(1)	23(1)
C(25)	6084(1)	6382(3)	6651(1)	24(1)
C(26)	5622(1)	5723(3)	6471(1)	24(1)
C(27)	5385(1)	4954(3)	6822(1)	35(1)
C(28)	5612(1)	4893(4)	7343(1)	41(1)
C(29)	6065(1)	5591(3)	7518(1)	37(1)
C(30)	6309(1)	6336(3)	7180(1)	32(1)
S(1S)	5000	10701(1)	7500	39(1)

O(1S)	4565(2)	11431(5)	7122(2)	69(2)
C(1S)	5263(1)	9309(4)	7132(1)	78(2)
S(1S')	4695(2)	9137(9)	7210(3)	41(2)
O(1S')	4565(2)	11431(5)	7122(2)	29(3)
C(1S')	5263(1)	9309(4)	7132(1)	20(2)

Anexo 37. Longitud de enlaces [Å] y ángulos [°] para CuLc-I.

Cu(1)-O(2)	1.907(1)
Cu(1)-O(1)	1.907(1)
Cu(1)-N(3)	1.933(2)
Cu(1)-N(1)	1.952(2)
Br(1)-C(7)	1.903(2)
Br(2)-C(22)	1.902(2)
S(1)-C(10)	1.737(2)
S(1)-C(9)	1.754(2)
S(2)-C(25)	1.726(2)
S(2)-C(24)	1.753(2)
O(1)-C(4)	1.304(2)
O(2)-C(19)	1.306(2)
N(1)-C(2)	1.277(3)
N(1)-C(1)	1.479(2)
N(2)-C(9)	1.308(2)
N(2)-C(11)	1.386(2)
N(3)-C(17)	1.282(3)
N(3)-C(16)	1.473(2)
N(4)-C(24)	1.309(3)
N(4)-C(26)	1.390(3)
C(1)-C(16)	1.514(3)
C(1)-H(1A)	0.99
C(1)-H(1B)	0.99
C(2)-C(3)	1.443(3)
C(2)-H(2)	0.95
C(3)-C(8)	1.401(3)
C(3)-C(4)	1.433(3)
C(4)-C(5)	1.421(3)
C(5)-C(6)	1.395(3)
C(5)-C(9)	1.468(3)
C(6)-C(7)	1.381(3)
C(6)-H(6)	0.95
C(7)-C(8)	1.375(3)
C(8)-H(8)	0.95
C(10)-C(15)	1.399(3)
C(10)-C(11)	1.404(3)
C(11)-C(12)	1.400(3)
C(12)-C(13)	1.374(3)

C(12)-H(12)	0.95
C(13)-C(14)	1.401(3)
C(13)-H(13)	0.95
C(14)-C(15)	1.383(3)
C(14)-H(14)	0.95
C(15)-H(15)	0.95
C(16)-H(16A)	0.99
C(16)-H(16B)	0.99
C(17)-C(18)	1.434(3)
C(17)-H(17)	0.95
C(18)-C(23)	1.411(3)
C(18)-C(19)	1.428(3)
C(19)-C(20)	1.425(3)
C(20)-C(21)	1.391(3)
C(20)-C(24)	1.464(3)
C(21)-C(22)	1.378(3)
C(21)-H(21)	0.95
C(22)-C(23)	1.369(3)
C(23)-H(23)	0.95
C(25)-C(30)	1.398(3)
C(25)-C(26)	1.404(3)
C(26)-C(27)	1.399(3)
C(27)-C(28)	1.385(3)
C(27)-H(27)	0.95
C(28)-C(29)	1.391(4)
C(28)-H(28)	0.95
C(29)-C(30)	1.377(3)
C(29)-H(29)	0.95
C(30)-H(30)	0.95
S(1S)-O(1S)	1.527(4)
S(1S)-C(1S)	1.745(3)
S(1S)-C(1S)#1	1.745(3)
C(1S)-H(1S1)	0.98
C(1S)-H(1S2)	0.98
C(1S)-H(1S3)	0.98
S(1S')-C(1S')	1.686(8)
S(1S')-O(1S')	1.861(8)
S(1S')-S(1S')#1	2.048(14)
C(1S')-H(1S4)	0.9501
C(1S')-H(1S5)	0.9769
C(1S')-H(1S6)	0.9802
O(2)-Cu(1)-O(1)	91.45(5)
O(2)-Cu(1)-N(3)	93.43(6)
O(1)-Cu(1)-N(3)	170.12(6)

O(2)-Cu(1)-N(1)	167.82(6)
O(1)-Cu(1)-N(1)	92.55(6)
N(3)-Cu(1)-N(1)	84.43(7)
C(10)-S(1)-C(9)	88.87(9)
C(25)-S(2)-C(24)	89.57(10)
C(4)-O(1)-Cu(1)	128.53(12)
C(19)-O(2)-Cu(1)	127.19(12)
C(2)-N(1)-C(1)	119.88(16)
C(2)-N(1)-Cu(1)	127.01(13)
C(1)-N(1)-Cu(1)	113.11(12)
C(9)-N(2)-C(11)	110.95(16)
C(17)-N(3)-C(16)	119.93(17)
C(17)-N(3)-Cu(1)	126.39(14)
C(16)-N(3)-Cu(1)	113.61(12)
C(24)-N(4)-C(26)	110.41(17)
N(1)-C(1)-C(16)	108.26(15)
N(1)-C(1)-H(1A)	110
C(16)-C(1)-H(1A)	110
N(1)-C(1)-H(1B)	110
C(16)-C(1)-H(1B)	110
H(1A)-C(1)-H(1B)	108.4
N(1)-C(2)-C(3)	125.32(17)
N(1)-C(2)-H(2)	117.3
C(3)-C(2)-H(2)	117.3
C(8)-C(3)-C(4)	120.50(17)
C(8)-C(3)-C(2)	117.01(17)
C(4)-C(3)-C(2)	122.49(17)
O(1)-C(4)-C(5)	118.71(16)
O(1)-C(4)-C(3)	124.05(17)
C(5)-C(4)-C(3)	117.24(16)
C(6)-C(5)-C(4)	120.50(17)
C(6)-C(5)-C(9)	117.53(17)
C(4)-C(5)-C(9)	121.95(17)
C(7)-C(6)-C(5)	120.77(18)
C(7)-C(6)-H(6)	119.6
C(5)-C(6)-H(6)	119.6
C(8)-C(7)-C(6)	120.62(18)
C(8)-C(7)-Br(1)	120.18(15)
C(6)-C(7)-Br(1)	119.20(15)
C(7)-C(8)-C(3)	120.34(18)
C(7)-C(8)-H(8)	119.8
C(3)-C(8)-H(8)	119.8
N(2)-C(9)-C(5)	121.60(17)
N(2)-C(9)-S(1)	115.57(14)
C(5)-C(9)-S(1)	122.82(14)

C(15)-C(10)-C(11)	121.28(17)
C(15)-C(10)-S(1)	128.93(15)
C(11)-C(10)-S(1)	109.79(14)
N(2)-C(11)-C(12)	125.38(18)
N(2)-C(11)-C(10)	114.81(16)
C(12)-C(11)-C(10)	119.80(18)
C(13)-C(12)-C(11)	118.91(19)
C(13)-C(12)-H(12)	120.5
C(11)-C(12)-H(12)	120.5
C(12)-C(13)-C(14)	120.96(19)
C(12)-C(13)-H(13)	119.5
C(14)-C(13)-H(13)	119.5
C(15)-C(14)-C(13)	121.30(19)
C(15)-C(14)-H(14)	119.4
C(13)-C(14)-H(14)	119.4
C(14)-C(15)-C(10)	117.73(19)
C(14)-C(15)-H(15)	121.1
C(10)-C(15)-H(15)	121.1
N(3)-C(16)-C(1)	109.02(16)
N(3)-C(16)-H(16A)	109.9
C(1)-C(16)-H(16A)	109.9
N(3)-C(16)-H(16B)	109.9
C(1)-C(16)-H(16B)	109.9
H(16A)-C(16)-H(16B)	108.3
N(3)-C(17)-C(18)	125.29(18)
N(3)-C(17)-H(17)	117.4
C(18)-C(17)-H(17)	117.4
C(23)-C(18)-C(19)	120.55(19)
C(23)-C(18)-C(17)	116.35(18)
C(19)-C(18)-C(17)	123.08(18)
O(2)-C(19)-C(20)	119.28(17)
O(2)-C(19)-C(18)	123.88(18)
C(20)-C(19)-C(18)	116.84(17)
C(21)-C(20)-C(19)	120.92(19)
C(21)-C(20)-C(24)	116.87(18)
C(19)-C(20)-C(24)	122.18(17)
C(22)-C(21)-C(20)	120.6(2)
C(22)-C(21)-H(21)	119.7
C(20)-C(21)-H(21)	119.7
C(23)-C(22)-C(21)	120.94(19)
C(23)-C(22)-Br(2)	119.69(16)
C(21)-C(22)-Br(2)	119.35(16)
C(22)-C(23)-C(18)	120.14(19)
C(22)-C(23)-H(23)	119.9
C(18)-C(23)-H(23)	119.9

N(4)-C(24)-C(20)	123.26(18)
N(4)-C(24)-S(2)	115.28(16)
C(20)-C(24)-S(2)	121.16(15)
C(30)-C(25)-C(26)	121.3(2)
C(30)-C(25)-S(2)	129.48(17)
C(26)-C(25)-S(2)	109.17(15)
N(4)-C(26)-C(27)	124.88(19)
N(4)-C(26)-C(25)	115.47(18)
C(27)-C(26)-C(25)	119.63(19)
C(28)-C(27)-C(26)	118.8(2)
C(28)-C(27)-H(27)	120.6
C(26)-C(27)-H(27)	120.6
C(27)-C(28)-C(29)	120.9(2)
C(27)-C(28)-H(28)	119.6
C(29)-C(28)-H(28)	119.6
C(30)-C(29)-C(28)	121.6(2)
C(30)-C(29)-H(29)	119.2
C(28)-C(29)-H(29)	119.2
C(29)-C(30)-C(25)	117.9(2)
C(29)-C(30)-H(30)	121.1
C(25)-C(30)-H(30)	121.1
O(1S)-S(1S)-C(1S)	105.45(18)
O(1S)-S(1S)-C(1S)#1	102.3(2)
C(1S)-S(1S)-C(1S)#1	101.5(2)
S(1S)-C(1S)-H(1S1)	109.5
S(1S)-C(1S)-H(1S2)	109.3
H(1S1)-C(1S)-H(1S2)	109.5
S(1S)-C(1S)-H(1S3)	109.6
H(1S1)-C(1S)-H(1S3)	109.5
H(1S2)-C(1S)-H(1S3)	109.5
C(1S')-S(1S')-O(1S')	94.5(4)
C(1S')-S(1S')-S(1S')#1	53.6(3)
O(1S')-S(1S')-S(1S')#1	102.0(3)
S(1S')-C(1S')-S(1S')#1	74.1(4)
S(1S')-C(1S')-H(1S4)	108.6
S(1S')#1-C(1S')-H(1S4)	83.9
S(1S')-C(1S')-H(1S5)	107.1
S(1S')#1-C(1S')-H(1S5)	54.3
H(1S4)-C(1S')-H(1S5)	112.3
S(1S')-C(1S')-H(1S6)	106.9
S(1S')#1-C(1S')-H(1S6)	162
H(1S4)-C(1S')-H(1S6)	112
H(1S5)-C(1S')-H(1S6)	109.7

Anexo 38. Refinamiento de estructura y datos de cristal para CuLd-I.

Código de identificación	1751_0m	
Fórmula empírica	C38 H36 Cu N4 O2 S2	
Peso molecular	708.37 g/mol	
Temperatura	173(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclinic	
Grupo espacial	P2 ₁ /n	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 18.1512(13) Å	α = 90°.
	b = 9.1850(6) Å	β = 111.949(3)°.
	c = 21.5299(15) Å	γ = 90°.
Volumen	3329.3(4) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.413 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0.823 mm ⁻¹	
F(000)	1476	
Tamaño de Cristal	0.330 x 0.120 x 0.100 mm ³	
Rango theta para la recolección de data	3.013 to 27.567°.	
Rangos de índices	-23<=h<=23, -11<=k<=9, -28<=l<=27	
Reflexiones recolectadas	56117	
Reflexiones independientes	7620 [R(int) = 0.0487]	
Completitud a theta = 25.242°	99.70%	
Corrección de absorción	Multi-scan	
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restricciones / parámetros	7620 / 0 / 430	
Bondad de ajuste de F ²	1.058	
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0441, wR2 = 0.1093	
Índices de R (Toda la data)	R1 = 0.0732, wR2 = 0.1245	
Coefficiente de Extinción	n/a	

Anexo 39. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para CuLd-I.

	x	y	z	U(eq)
Cu(1)	3944(1)	8616(1)	5049(1)	22(1)
S(1)	4851(1)	8610(1)	7135(1)	28(1)
S(2)	5301(1)	5472(1)	6304(1)	28(1)
O(1)	3812(1)	8606(2)	5882(1)	24(1)
O(2)	4902(1)	7535(2)	5399(1)	26(1)
N(1)	2860(1)	9212(3)	4557(1)	24(1)
N(2)	3963(1)	8668(2)	7842(1)	26(1)
N(3)	4114(1)	9151(2)	4244(1)	23(1)
N(4)	6705(1)	4670(2)	6372(1)	24(1)
C(1)	3454(2)	10012(3)	3779(1)	27(1)
C(2)	2697(2)	9443(3)	3844(1)	29(1)
C(3)	2304(2)	9293(3)	4788(1)	25(1)
C(4)	2399(1)	9043(3)	5473(1)	23(1)
C(5)	3151(1)	8768(3)	5984(1)	22(1)
C(6)	3176(1)	8707(3)	6651(1)	22(1)
C(7)	2476(2)	8735(3)	6773(1)	25(1)
C(8)	1725(1)	8891(3)	6265(1)	26(1)
C(9)	1708(1)	9083(3)	5625(1)	26(1)
C(10)	987(2)	8857(3)	6450(1)	30(1)
C(11)	1077(2)	10037(3)	6976(2)	39(1)
C(12)	929(2)	7350(4)	6727(2)	39(1)
C(13)	227(2)	9163(5)	5845(2)	53(1)
C(14)	3930(1)	8654(3)	7227(1)	22(1)
C(15)	5312(2)	8639(3)	7998(1)	26(1)
C(16)	4740(2)	8649(3)	8290(1)	24(1)
C(17)	4981(2)	8650(3)	8987(1)	33(1)
C(18)	5782(2)	8627(3)	9372(1)	36(1)
C(19)	6346(2)	8635(3)	9074(2)	36(1)
C(20)	6125(2)	8646(3)	8393(2)	33(1)
C(21)	4725(2)	8851(3)	4107(1)	24(1)
C(22)	5386(1)	7976(3)	4513(1)	23(1)
C(23)	5415(1)	7298(3)	5118(1)	22(1)
C(24)	6056(1)	6311(3)	5432(1)	21(1)
C(25)	6631(2)	6092(3)	5162(1)	24(1)
C(26)	6620(2)	6785(3)	4576(1)	24(1)
C(27)	5990(2)	7704(3)	4266(1)	24(1)
C(28)	7265(2)	6430(3)	4301(1)	26(1)
C(29)	7226(2)	4806(3)	4134(1)	34(1)
C(30)	8081(2)	6823(3)	4823(1)	34(1)
C(31)	7145(2)	7277(3)	3656(1)	36(1)
C(32)	6095(1)	5482(3)	6027(1)	22(1)
C(33)	5816(2)	4233(3)	6912(1)	26(1)

C(34)	6565(1)	3954(3)	6887(1)	21(1)
C(35)	7088(2)	3007(3)	7354(1)	26(1)
C(36)	6849(2)	2309(3)	7816(1)	30(1)
C(37)	6094(2)	2565(3)	7826(1)	34(1)
C(38)	5575(2)	3531(3)	7381(2)	35(1)



Anexo 40. Longitud de enlaces [Å] y ángulos [°] para CuLd-I.

Cu(1)-O(2)	1.8964(17)
Cu(1)-O(1)	1.897(2)
Cu(1)-N(3)	1.932(2)
Cu(1)-N(1)	1.933(2)
S(1)-C(15)	1.729(3)
S(1)-C(14)	1.755(2)
S(2)-C(33)	1.724(3)
S(2)-C(32)	1.752(2)
O(1)-C(5)	1.307(3)
O(2)-C(23)	1.304(3)
N(1)-C(3)	1.284(3)
N(1)-C(2)	1.466(3)
N(2)-C(14)	1.303(3)
N(2)-C(16)	1.380(3)
N(3)-C(21)	1.281(3)
N(3)-C(1)	1.472(3)
N(4)-C(32)	1.312(3)
N(4)-C(34)	1.392(3)
C(1)-C(2)	1.525(4)
C(1)-H(1A)	0.99
C(1)-H(1B)	0.99
C(2)-H(2A)	0.99
C(2)-H(2B)	0.99
C(3)-C(4)	1.438(3)
C(3)-H(3)	0.95
C(4)-C(9)	1.409(3)
C(4)-C(5)	1.420(3)
C(5)-C(6)	1.421(3)
C(6)-C(7)	1.390(3)
C(6)-C(14)	1.464(3)
C(7)-C(8)	1.399(3)
C(7)-H(7)	0.95
C(8)-C(9)	1.377(4)
C(8)-C(10)	1.535(3)
C(9)-H(9)	0.95
C(10)-C(12)	1.526(4)
C(10)-C(13)	1.529(4)
C(10)-C(11)	1.530(4)
C(11)-H(11A)	0.98
C(11)-H(11B)	0.98
C(11)-H(11C)	0.98
C(12)-H(12A)	0.98
C(12)-H(12B)	0.98
C(12)-H(12C)	0.98

C(13)-H(13A)	0.98
C(13)-H(13B)	0.98
C(13)-H(13C)	0.98
C(15)-C(16)	1.399(4)
C(15)-C(20)	1.401(4)
C(16)-C(17)	1.397(4)
C(17)-C(18)	1.378(4)
C(17)-H(17)	0.95
C(18)-C(19)	1.395(4)
C(18)-H(18)	0.95
C(19)-C(20)	1.369(4)
C(19)-H(19)	0.95
C(20)-H(20)	0.95
C(21)-C(22)	1.437(4)
C(21)-H(21)	0.95
C(22)-C(27)	1.409(3)
C(22)-C(23)	1.428(3)
C(23)-C(24)	1.429(3)
C(24)-C(25)	1.387(3)
C(24)-C(32)	1.469(3)
C(25)-C(26)	1.406(4)
C(25)-H(25)	0.95
C(26)-C(27)	1.377(4)
C(26)-C(28)	1.532(3)
C(27)-H(27)	0.95
C(28)-C(29)	1.530(4)
C(28)-C(30)	1.531(4)
C(28)-C(31)	1.534(4)
C(29)-H(29A)	0.98
C(29)-H(29B)	0.98
C(29)-H(29C)	0.98
C(30)-H(30A)	0.98
C(30)-H(30B)	0.98
C(30)-H(30C)	0.98
C(31)-H(31A)	0.98
C(31)-H(31B)	0.98
C(31)-H(31C)	0.98
C(33)-C(38)	1.399(4)
C(33)-C(34)	1.404(3)
C(34)-C(35)	1.398(4)
C(35)-C(36)	1.382(4)
C(35)-H(35)	0.95
C(36)-C(37)	1.397(4)
C(36)-H(36)	0.95
C(37)-C(38)	1.385(4)

C(37)-H(37)	0.95
C(38)-H(38)	0.95
O(2)-Cu(1)-O(1)	92.43(7)
O(2)-Cu(1)-N(3)	93.45(8)
O(1)-Cu(1)-N(3)	165.41(9)
O(2)-Cu(1)-N(1)	163.81(9)
O(1)-Cu(1)-N(1)	93.26(8)
N(3)-Cu(1)-N(1)	84.70(8)
C(15)-S(1)-C(14)	88.76(12)
C(33)-S(2)-C(32)	88.89(12)
C(5)-O(1)-Cu(1)	127.39(16)
C(23)-O(2)-Cu(1)	127.61(16)
C(3)-N(1)-C(2)	121.1(2)
C(3)-N(1)-Cu(1)	126.28(17)
C(2)-N(1)-Cu(1)	112.39(15)
C(14)-N(2)-C(16)	110.9(2)
C(21)-N(3)-C(1)	120.8(2)
C(21)-N(3)-Cu(1)	126.50(18)
C(1)-N(3)-Cu(1)	112.67(15)
C(32)-N(4)-C(34)	110.6(2)
N(3)-C(1)-C(2)	106.6(2)
N(3)-C(1)-H(1A)	110.4
C(2)-C(1)-H(1A)	110.4
N(3)-C(1)-H(1B)	110.4
C(2)-C(1)-H(1B)	110.4
H(1A)-C(1)-H(1B)	108.6
N(1)-C(2)-C(1)	108.0(2)
N(1)-C(2)-H(2A)	110.1
C(1)-C(2)-H(2A)	110.1
N(1)-C(2)-H(2B)	110.1
C(1)-C(2)-H(2B)	110.1
H(2A)-C(2)-H(2B)	108.4
N(1)-C(3)-C(4)	125.3(2)
N(1)-C(3)-H(3)	117.4
C(4)-C(3)-H(3)	117.4
C(9)-C(4)-C(5)	120.4(2)
C(9)-C(4)-C(3)	117.3(2)
C(5)-C(4)-C(3)	122.3(2)
O(1)-C(5)-C(4)	124.6(2)
O(1)-C(5)-C(6)	118.8(2)
C(4)-C(5)-C(6)	116.6(2)
C(7)-C(6)-C(5)	120.3(2)
C(7)-C(6)-C(14)	118.2(2)
C(5)-C(6)-C(14)	121.5(2)

C(6)-C(7)-C(8)	123.1(2)
C(6)-C(7)-H(7)	118.5
C(8)-C(7)-H(7)	118.5
C(9)-C(8)-C(7)	116.5(2)
C(9)-C(8)-C(10)	124.6(2)
C(7)-C(8)-C(10)	118.9(2)
C(8)-C(9)-C(4)	122.6(2)
C(8)-C(9)-H(9)	118.7
C(4)-C(9)-H(9)	118.7
C(12)-C(10)-C(13)	109.1(3)
C(12)-C(10)-C(11)	111.0(2)
C(13)-C(10)-C(11)	108.2(3)
C(12)-C(10)-C(8)	108.3(2)
C(13)-C(10)-C(8)	111.8(2)
C(11)-C(10)-C(8)	108.4(2)
C(10)-C(11)-H(11A)	109.5
C(10)-C(11)-H(11B)	109.5
H(11A)-C(11)-H(11B)	109.5
C(10)-C(11)-H(11C)	109.5
H(11A)-C(11)-H(11C)	109.5
H(11B)-C(11)-H(11C)	109.5
C(10)-C(12)-H(12A)	109.5
C(10)-C(12)-H(12B)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12B)	109.5
C(10)-C(12)-H(12C)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12C)	109.5
H(12B)-C(12)-H(12C)	109.5
C(10)-C(13)-H(13A)	109.5
C(10)-C(13)-H(13B)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
C(10)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5
N(2)-C(14)-C(6)	122.3(2)
N(2)-C(14)-S(1)	115.43(18)
C(6)-C(14)-S(1)	122.26(18)
C(16)-C(15)-C(20)	121.1(2)
C(16)-C(15)-S(1)	109.86(19)
C(20)-C(15)-S(1)	129.0(2)
N(2)-C(16)-C(17)	125.3(2)
N(2)-C(16)-C(15)	115.0(2)
C(17)-C(16)-C(15)	119.7(2)
C(18)-C(17)-C(16)	118.9(3)
C(18)-C(17)-H(17)	120.6
C(16)-C(17)-H(17)	120.6

C(17)-C(18)-C(19)	120.9(3)
C(17)-C(18)-H(18)	119.6
C(19)-C(18)-H(18)	119.6
C(20)-C(19)-C(18)	121.4(3)
C(20)-C(19)-H(19)	119.3
C(18)-C(19)-H(19)	119.3
C(19)-C(20)-C(15)	118.1(3)
C(19)-C(20)-H(20)	121
C(15)-C(20)-H(20)	121
N(3)-C(21)-C(22)	125.3(2)
N(3)-C(21)-H(21)	117.4
C(22)-C(21)-H(21)	117.4
C(27)-C(22)-C(23)	120.0(2)
C(27)-C(22)-C(21)	117.4(2)
C(23)-C(22)-C(21)	122.5(2)
O(2)-C(23)-C(22)	124.1(2)
O(2)-C(23)-C(24)	118.9(2)
C(22)-C(23)-C(24)	117.0(2)
C(25)-C(24)-C(23)	120.0(2)
C(25)-C(24)-C(32)	119.5(2)
C(23)-C(24)-C(32)	120.4(2)
C(24)-C(25)-C(26)	123.4(2)
C(24)-C(25)-H(25)	118.3
C(26)-C(25)-H(25)	118.3
C(27)-C(26)-C(25)	116.3(2)
C(27)-C(26)-C(28)	123.9(2)
C(25)-C(26)-C(28)	119.7(2)
C(26)-C(27)-C(22)	123.2(2)
C(26)-C(27)-H(27)	118.4
C(22)-C(27)-H(27)	118.4
C(29)-C(28)-C(30)	110.4(2)
C(29)-C(28)-C(26)	108.8(2)
C(30)-C(28)-C(26)	109.6(2)
C(29)-C(28)-C(31)	107.7(2)
C(30)-C(28)-C(31)	108.4(2)
C(26)-C(28)-C(31)	111.9(2)
C(28)-C(29)-H(29A)	109.5
C(28)-C(29)-H(29B)	109.5
H(29A)-C(29)-H(29B)	109.5
C(28)-C(29)-H(29C)	109.5
H(29A)-C(29)-H(29C)	109.5
H(29B)-C(29)-H(29C)	109.5
C(28)-C(30)-H(30A)	109.5
C(28)-C(30)-H(30B)	109.5
H(30A)-C(30)-H(30B)	109.5

C(28)-C(30)-H(30C)	109.5
H(30A)-C(30)-H(30C)	109.5
H(30B)-C(30)-H(30C)	109.5
C(28)-C(31)-H(31A)	109.5
C(28)-C(31)-H(31B)	109.5
H(31A)-C(31)-H(31B)	109.5
C(28)-C(31)-H(31C)	109.5
H(31A)-C(31)-H(31C)	109.5
H(31B)-C(31)-H(31C)	109.5
N(4)-C(32)-C(24)	123.0(2)
N(4)-C(32)-S(2)	115.60(18)
C(24)-C(32)-S(2)	121.41(18)
C(38)-C(33)-C(34)	120.8(2)
C(38)-C(33)-S(2)	128.7(2)
C(34)-C(33)-S(2)	110.41(19)
N(4)-C(34)-C(35)	126.1(2)
N(4)-C(34)-C(33)	114.4(2)
C(35)-C(34)-C(33)	119.5(2)
C(36)-C(35)-C(34)	119.6(2)
C(36)-C(35)-H(35)	120.2
C(34)-C(35)-H(35)	120.2
C(35)-C(36)-C(37)	120.4(3)
C(35)-C(36)-H(36)	119.8
C(37)-C(36)-H(36)	119.8
C(38)-C(37)-C(36)	121.0(2)
C(38)-C(37)-H(37)	119.5
C(36)-C(37)-H(37)	119.5
C(37)-C(38)-C(33)	118.6(2)
C(37)-C(38)-H(38)	120.7
C(33)-C(38)-H(38)	120.7

Anexo 41. Refinamiento de estructura y datos de cristal para CuLf-II.

Código de identificación	1752_0m	
Fórmula empírica	C ₃₃ H ₂₆ CuN ₄ O ₂ S ₂	
Peso molecular	638.24 g/mol	
Temperatura	173(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclinic	
Grupo espacial	P2 ₁ /n	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 15.0977(4) Å	α = 90°.
	b = 12.1429(3) Å	β = 100.1240(10)°.
	c = 15.5338(3) Å	γ = 90°.
Volumen	2803.47(12) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.512 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0.968 mm ⁻¹	
F(000)	1316	
Tamaño de Cristal	0.300 x 0.150 x 0.120 mm ³	
Rango theta para la recolección de data	3.148 to 27.528°.	
Rangos de índices	-19<=h<=19, -15<=k<=15, -20<=l<=20	
Reflexiones recolectadas	129170	
Reflexiones independientes	6444 [R(int) = 0.0348]	
Complejidad a theta = 25.242°	99.80%	
Corrección de absorción	Multi-scan	
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restricciones / parámetros	6444 / 0 / 409	
Bondad de ajuste de F ²	1.046	
Índices R finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0337, wR2 = 0.0912	
Índices de R (Toda la data)	R1 = 0.0437, wR2 = 0.0978	
Coefficiente de Extinción	n/a	

Anexo 42. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para CuLf-II.

	x	y	z	U(eq)
Cu(1)	3774(1)	7136(1)	4812(1)	26(1)
S(1)	8805(1)	5215(1)	5778(1)	34(1)
S(2)	-1170(1)	9194(1)	4136(1)	41(1)
O(1)	4447(1)	6280(1)	5736(1)	31(1)
O(2)	2882(1)	7020(1)	5544(1)	33(1)
N(1)	4863(1)	7403(2)	4299(1)	41(1)
N(2)	8318(1)	4172(1)	7077(1)	28(1)
N(3)	2928(1)	7861(1)	3870(1)	26(1)
N(4)	-1214(4)	8358(5)	5634(3)	24(1)
N(4')	-1255(11)	8192(13)	5880(8)	18(2)
C(1)	3159(1)	8219(2)	3022(1)	36(1)
C(2)	4039(2)	7879(3)	2843(2)	30(1)
C(3)	4800(2)	8210(4)	3562(2)	32(1)
C(2')	4227(6)	8500(12)	3134(7)	37(3)
C'3	4873(7)	7620(13)	3314(7)	38(3)
C(4)	5644(1)	6958(2)	4577(1)	37(1)
C(5)	5892(1)	6250(2)	5317(1)	28(1)
C(6)	5277(1)	5964(2)	5873(1)	26(1)
C(7)	5598(1)	5317(2)	6638(1)	28(1)
C(8)	6480(1)	4967(2)	6789(1)	29(1)
C(9)	7084(1)	5214(2)	6216(1)	27(1)
C(10)	6785(1)	5857(2)	5501(1)	29(1)
C(11)	4957(2)	5055(2)	7244(1)	38(1)
C(12)	8013(1)	4811(2)	6419(1)	27(1)
C(13)	9612(1)	4447(2)	6450(1)	30(1)
C(14)	9226(1)	3945(2)	7110(1)	28(1)
C(15)	9750(1)	3274(2)	7722(1)	33(1)
C(16)	10647(2)	3111(2)	7673(2)	36(1)
C(17)	11020(2)	3618(2)	7016(2)	41(1)
C(18)	10514(2)	4291(2)	6398(1)	39(1)
C(19)	2105(1)	8090(2)	3928(1)	29(1)
C(20)	1640(1)	7879(2)	4637(1)	28(1)
C(21)	2052(1)	7346(2)	5414(1)	28(1)
C(22)	1526(1)	7171(2)	6083(1)	32(1)
C(23)	646(1)	7516(2)	5955(1)	32(1)
C(24)	233(1)	8059(2)	5181(1)	30(1)
C(25)	740(1)	8223(2)	4537(1)	31(1)
C(26)	1963(2)	6596(2)	6911(2)	48(1)
C(27)	-692(1)	8455(2)	5088(1)	30(1)
C(28)	-2140(1)	9342(2)	4561(1)	33(1)
C(29)	-2046(1)	8829(2)	5381(1)	31(1)
C(30)	-2761(2)	8847(2)	5838(2)	41(1)

C(31)	-3534(2)	9381(2)	5486(2)	45(1)
C(32)	-3621(2)	9917(2)	4685(2)	44(1)
C(33)	-2932(2)	9910(2)	4204(2)	43(1)

Anexo 43. Longitud de enlaces [Å] y ángulos [°] para CuLf-II.

Cu(1)-O(1)	1.9125(13)
Cu(1)-O(2)	1.914(1)
Cu(1)-N(3)	1.973(2)
Cu(1)-N(1)	1.976(2)
S(1)-C(13)	1.731(2)
S(1)-C(12)	1.755(2)
S(2)-C(28)	1.719(2)
S(2)-C(27)	1.771(2)
O(1)-C(6)	1.292(2)
O(2)-C(21)	1.297(2)
N(1)-C(4)	1.299(3)
N(1)-C(3)	1.497(3)
N(1)-C'3	1.556(9)
N(2)-C(12)	1.300(2)
N(2)-C(14)	1.391(2)
N(3)-C(19)	1.292(3)
N(3)-C(1)	1.487(2)
N(4)-C(27)	1.261(5)
N(4)-C(29)	1.373(7)
N(4')-C(29)	1.516(14)
N(4')-C(27)	1.646(14)
C(1)-C(2)	1.464(3)
C(1)-C(2')	1.626(10)
C(1)-H(1A)	0.99
C(1)-H(1B)	0.99
C(1)-H(1C)	0.99
C(1)-H(1D)	0.99
C(2)-C(3)	1.508(6)
C(2)-H(2A)	0.99
C(2)-H(2B)	0.99
C(3)-H(3A)	0.99
C(3)-H(3B)	0.99
C(2')-C'3	1.442(19)
C(2')-H(2C)	0.99
C(2')-H(2D)	0.99
C'3-H(3C)	0.99
C'3-H(3D)	0.99
C(4)-C(5)	1.432(3)
C(4)-H(4)	0.95
C(5)-C(10)	1.412(3)

C(5)-C(6)	1.417(3)
C(6)-C(7)	1.435(3)
C(7)-C(8)	1.379(3)
C(7)-C(11)	1.498(3)
C(8)-C(9)	1.414(3)
C(8)-H(8)	0.95
C(9)-C(10)	1.369(3)
C(9)-C(12)	1.466(3)
C(10)-H(10)	0.95
C(11)-H(11A)	0.98
C(11)-H(11B)	0.98
C(11)-H(11C)	0.98
C(13)-C(18)	1.391(3)
C(13)-C(14)	1.405(3)
C(14)-C(15)	1.389(3)
C(15)-C(16)	1.383(3)
C(15)-H(15)	0.95
C(16)-C(17)	1.394(3)
C(16)-H(16)	0.95
C(17)-C(18)	1.384(3)
C(17)-H(17)	0.95
C(18)-H(18)	0.95
C(19)-C(20)	1.428(3)
C(19)-H(19)	0.95
C(20)-C(25)	1.405(3)
C(20)-C(21)	1.413(3)
C(21)-C(22)	1.430(3)
C(22)-C(23)	1.374(3)
C(22)-C(26)	1.510(3)
C(23)-C(24)	1.416(3)
C(23)-H(23)	0.95
C(24)-C(25)	1.376(3)
C(24)-C(27)	1.460(3)
C(25)-H(25)	0.95
C(26)-H(26A)	0.98
C(26)-H(26B)	0.98
C(26)-H(26C)	0.98
C(28)-C(29)	1.403(3)
C(28)-C(33)	1.407(3)
C(29)-C(30)	1.392(3)
C(30)-C(31)	1.363(3)
C(30)-H(30)	0.95
C(31)-C(32)	1.389(4)
C(31)-H(31)	0.95
C(32)-C(33)	1.382(3)

C(32)-H(32)	0.95
C(33)-H(33)	0.95
O(1)-Cu(1)-O(2)	81.43(6)
O(1)-Cu(1)-N(3)	171.21(6)
O(2)-Cu(1)-N(3)	92.39(6)
O(1)-Cu(1)-N(1)	91.25(7)
O(2)-Cu(1)-N(1)	166.89(7)
N(3)-Cu(1)-N(1)	95.96(7)
C(13)-S(1)-C(12)	89.15(9)
C(28)-S(2)-C(27)	88.96(10)
C(6)-O(1)-Cu(1)	131.09(12)
C(21)-O(2)-Cu(1)	130.32(12)
C(4)-N(1)-C(3)	117.3(2)
C(4)-N(1)-C'3	103.4(5)
C(4)-N(1)-Cu(1)	124.64(15)
C(3)-N(1)-Cu(1)	118.04(17)
C'3-N(1)-Cu(1)	125.3(4)
C(12)-N(2)-C(14)	110.98(16)
C(19)-N(3)-C(1)	112.16(16)
C(19)-N(3)-Cu(1)	123.37(13)
C(1)-N(3)-Cu(1)	124.47(13)
C(27)-N(4)-C(29)	114.6(4)
C(29)-N(4')-C(27)	89.0(6)
C(2)-C(1)-N(3)	116.60(19)
N(3)-C(1)-C(2')	110.4(3)
C(2)-C(1)-H(1A)	108.1
N(3)-C(1)-H(1A)	108.1
C(2)-C(1)-H(1B)	108.1
N(3)-C(1)-H(1B)	108.1
H(1A)-C(1)-H(1B)	107.3
N(3)-C(1)-H(1C)	109.6
C(2')-C(1)-H(1C)	109.6
N(3)-C(1)-H(1D)	109.6
C(2')-C(1)-H(1D)	109.6
H(1C)-C(1)-H(1D)	108.1
C(1)-C(2)-C(3)	112.5(4)
C(1)-C(2)-H(2A)	109.1
C(3)-C(2)-H(2A)	109.1
C(1)-C(2)-H(2B)	109.1
C(3)-C(2)-H(2B)	109.1
H(2A)-C(2)-H(2B)	107.8
N(1)-C(3)-C(2)	109.2(3)
N(1)-C(3)-H(3A)	109.8
C(2)-C(3)-H(3A)	109.8

N(1)-C(3)-H(3B)	109.8
C(2)-C(3)-H(3B)	109.8
H(3A)-C(3)-H(3B)	108.3
C'3-C(2')-C(1)	119.3(11)
C'3-C(2')-H(2C)	107.5
C(1)-C(2')-H(2C)	107.5
C'3-C(2')-H(2D)	107.5
C(1)-C(2')-H(2D)	107.5
H(2C)-C(2')-H(2D)	107
C(2')-C'3-N(1)	101.1(10)
C(2')-C'3-H(3C)	111.6
N(1)-C'3-H(3C)	111.6
C(2')-C'3-H(3D)	111.6
N(1)-C'3-H(3D)	111.6
H(3C)-C'3-H(3D)	109.4
N(1)-C(4)-C(5)	127.59(19)
N(1)-C(4)-H(4)	116.2
C(5)-C(4)-H(4)	116.2
C(10)-C(5)-C(6)	119.90(17)
C(10)-C(5)-C(4)	118.09(18)
C(6)-C(5)-C(4)	121.99(18)
O(1)-C(6)-C(5)	123.12(17)
O(1)-C(6)-C(7)	118.38(17)
C(5)-C(6)-C(7)	118.48(17)
C(8)-C(7)-C(6)	119.02(18)
C(8)-C(7)-C(11)	122.57(18)
C(6)-C(7)-C(11)	118.40(18)
C(7)-C(8)-C(9)	122.55(18)
C(7)-C(8)-H(8)	118.7
C(9)-C(8)-H(8)	118.7
C(10)-C(9)-C(8)	118.33(18)
C(10)-C(9)-C(12)	122.14(18)
C(8)-C(9)-C(12)	119.50(17)
C(9)-C(10)-C(5)	121.64(18)
C(9)-C(10)-H(10)	119.2
C(5)-C(10)-H(10)	119.2
C(7)-C(11)-H(11A)	109.5
C(7)-C(11)-H(11B)	109.5
H(11A)-C(11)-H(11B)	109.5
C(7)-C(11)-H(11C)	109.5
H(11A)-C(11)-H(11C)	109.5
H(11B)-C(11)-H(11C)	109.5
N(2)-C(12)-C(9)	124.10(17)
N(2)-C(12)-S(1)	115.49(15)
C(9)-C(12)-S(1)	120.38(14)

C(18)-C(13)-C(14)	121.29(19)
C(18)-C(13)-S(1)	129.13(17)
C(14)-C(13)-S(1)	109.57(15)
C(15)-C(14)-N(2)	125.56(18)
C(15)-C(14)-C(13)	119.64(18)
N(2)-C(14)-C(13)	114.80(17)
C(16)-C(15)-C(14)	119.5(2)
C(16)-C(15)-H(15)	120.3
C(14)-C(15)-H(15)	120.3
C(15)-C(16)-C(17)	120.2(2)
C(15)-C(16)-H(16)	119.9
C(17)-C(16)-H(16)	119.9
C(18)-C(17)-C(16)	121.6(2)
C(18)-C(17)-H(17)	119.2
C(16)-C(17)-H(17)	119.2
C(17)-C(18)-C(13)	117.8(2)
C(17)-C(18)-H(18)	121.1
C(13)-C(18)-H(18)	121.1
N(3)-C(19)-C(20)	128.59(18)
N(3)-C(19)-H(19)	115.7
C(20)-C(19)-H(19)	115.7
C(25)-C(20)-C(21)	120.10(18)
C(25)-C(20)-C(19)	117.32(18)
C(21)-C(20)-C(19)	122.58(18)
O(2)-C(21)-C(20)	122.74(18)
O(2)-C(21)-C(22)	119.08(17)
C(20)-C(21)-C(22)	118.19(18)
C(23)-C(22)-C(21)	119.67(18)
C(23)-C(22)-C(26)	122.09(19)
C(21)-C(22)-C(26)	118.24(18)
C(22)-C(23)-C(24)	122.39(18)
C(22)-C(23)-H(23)	118.8
C(24)-C(23)-H(23)	118.8
C(25)-C(24)-C(23)	117.76(18)
C(25)-C(24)-C(27)	121.65(18)
C(23)-C(24)-C(27)	120.56(18)
C(24)-C(25)-C(20)	121.88(18)
C(24)-C(25)-H(25)	119.1
C(20)-C(25)-H(25)	119.1
C(22)-C(26)-H(26A)	109.5
C(22)-C(26)-H(26B)	109.5
H(26A)-C(26)-H(26B)	109.5
C(22)-C(26)-H(26C)	109.5
H(26A)-C(26)-H(26C)	109.5
H(26B)-C(26)-H(26C)	109.5

N(4)-C(27)-C(24)	127.1(3)
C(24)-C(27)-N(4')	118.2(5)
N(4)-C(27)-S(2)	113.5(3)
C(24)-C(27)-S(2)	119.45(14)
N(4')-C(27)-S(2)	122.3(5)
C(29)-C(28)-C(33)	121.3(2)
C(29)-C(28)-S(2)	110.17(16)
C(33)-C(28)-S(2)	128.50(17)
N(4)-C(29)-C(30)	127.8(2)
N(4)-C(29)-C(28)	112.8(2)
C(30)-C(29)-C(28)	119.4(2)
C(30)-C(29)-N(4')	111.0(5)
C(28)-C(29)-N(4')	129.5(5)
C(31)-C(30)-C(29)	119.3(2)
C(31)-C(30)-H(30)	120.3
C(29)-C(30)-H(30)	120.3
C(30)-C(31)-C(32)	121.4(2)
C(30)-C(31)-H(31)	119.3
C(32)-C(31)-H(31)	119.3
C(33)-C(32)-C(31)	121.3(2)
C(33)-C(32)-H(32)	119.3
C(31)-C(32)-H(32)	119.3
C(32)-C(33)-C(28)	117.2(2)
C(32)-C(33)-H(33)	121.4
C(28)-C(33)-H(33)	121.4