

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE BAJA CALIFORNIA**

**Escuela de Ciencias de la Ingeniería y Tecnología**

**Unidad Valle de las Palmas**



**SINTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LIGANTES TIPO BASE DE SCHIFF  
DERIVADAS DE 5-AMINO-1,10-FENANTROLINA Y SUS RESPECTIVOS  
COMPLEJOS DE CU(II), COMO CATALIZADORES EN LA OBTENCIÓN DE  
MOLECULAS CON INTERÉS BIOLÓGICO Y OTRAS APLICACIONES EN EL ÁREA  
DE BIOINGENIERIA**

**Tesis para obtener el título de:**

**BIOINGENIERO**

**Presenta:**

**Romero Soto Christian Alfonso**

**Director de tesis**

**Dra. Ana Leticia Iglesias**

**Tijuana, B.C. Junio de 2016**

## **Dedicatoria**

Este trabajo está a mi familia por ser la base de mi persona. A mi padre por enseñarme la dedicación y disciplinas necesarias para trabajar. A mi madre por enseñarme a ver el mundo con ojos de amor. Y a mis hermanos por su presencia constante en mi crecimiento; y esa capacidad de brindar amistad cuando menos se espera.

## **Agradecimientos**

Gracias a todas aquellas personas que participaron en el desarrollo y culminación del presente trabajo de investigación, ya sea de manera técnica o humana. Mi más sincero agradecimiento por la atención y tiempo prestado.

Agradezco a toda la institución UABC y en especial a todo aquel que favorece el desarrollo de la vida estudiantil en la ECITEC. Esto aunado a mis maestros que favorecieron mi desarrollo académico; y al trabajo de algunos ellos que hizo nacer mi interés en la investigación científica.

Quiero agradecer de manera especial a la Dra. Ana Leticia Iglesias, directora de este trabajo de tesis, por su apoyo durante el desarrollo de este trabajo y sus previos consejos durante mis estudios de licenciatura. Por ingresarme y guiarme en el mundo de la investigación. Por hacer del laboratorio de trabajo un lugar cálido, donde impera la confianza y la alegría.

A Antonio Juárez, Icxih Hernández y Gerardo Quiñonez por ser compañeros de clase, de laboratorio y amigos.

A Alan Alvares, compañero de la carrera, por su disposición para realizar las espectrofotometrías IR y los bioensayos antimicrobianos.

A todos ellos y demás amigos por el apoyo recibido

## Contenido.

Resumen (9)

Introducción (11)

Objetivo general (14)

Objetivos específicos (14)

Hipótesis (15)

1. Antecedentes (12)

1.1. Química de coordinación (16)

1.2. Bases de schiff (16)

1.3. Biología del cobre (17)

1.4. Reacción de catálisis: Hidroaminación (19)

1.4.1. Mecanismos de reacción (20)

1.4.2. Estereoselectividad de centro metálico (22)

1.4.3. Selectividad markovnikov (23)

1.5. Análisis antimicrobianos (24)

1.6. Técnicas de caracterización (24)

1.7. Herramientas *In Silico* para evaluación de actividad biológica (26)

2. Metodología (28)

2.1. Síntesis de ligantes (28)

2.2. Síntesis de complejos (29)

2.3. Catálisis: hidroaminación (32)

2.4. Actividad antimicrobiana (33)

2.5. Evaluación *In Silico*: PASSonline (34)

3. Resultados y discusiones (35)

3.1. Síntesis (35)

3.2. Caracterización de compuestos (35)

3.2.1. Espectrofotometría de IR (35)

3.2.2. Espectrofotometría de UV-Vis (38)

3.2.3. Punto de fusión (40)

3.2.4. Espectrofotometría de RMN (40)

3.3. Actividad antimicrobiana (45)

3.4. Predicción de actividad *In Silico* (51)

Conclusión (53)

Referencias (55)

Experimental (59)

## Índice de figuras.

- Figura 1. Estructura de complejos tridentados tipo (N,N,N) (11)
- Figura 2. Reacción de condensación para la formación de bases de schiff (16)
- Figura 3. Modos de coordinación de las bases de schiff (17)
- Figura 4. Mecanismo de reacción de la hidroaminación por centros metálicos (20)
- Figura 5. Tipos de isomería (22)
- Figura 6. Producto markovnikov y antimarkovnikov de la hidroaminación (23)
- Figura 7- Espectro  $H^1$  RMN del ligante 1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina) piridina (41)
- Figura 8- Espectro  $H^1$  RMN del ligante 1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina) benceno (42)
- Figura 9- Espectro  $H^1$  RMN del reactivo 1,10-fenantrolina-5-amina (43)
- Figura 10 Espectro  $H^1$  RMN del reactivo 1,10-fenantrolina-5-amina entre 9 y 6 ppm (43)
- Figura 11 Espectro  $H^1$  RMN del reactivo 1,10-fenantrolina-5-amina entre 9 y 6 ppm (44)

## Índice de tablas.

Tabla 1. Compuestos sintetizados (35)

Tabla 2. Absorciones características de IR por grupos funcionales de interés (36)

Tabla 3. Absorciones características de IR de compuestos sintetizados (37)

Tabla 4. Absorciones características de UV-Vis de compuestos sintetizados (39)

Tabla 5. Puntos de fusión de compuestos sintetizados (40)

Tabla 6. Efecto inhibitorio en *Escherichia Coli* a 24 horas de incubación (46)

Tabla 7. Efecto inhibitorio en *Escherichia Coli* a 48 horas de incubación (46)

Tabla 8. Efecto inhibitorio en *Pseudomona aeruginosa* a 24 hrs de incubación (47)

Tabla 9. Efecto inhibitorio en *Pseudomona aeruginosa* a 48 hrs. de incubación (47)

Tabla 10. Efecto inhibitorio en *Staphylococcus aureus* a 24 hrs. de incubación (48)

Tabla 11. Efecto inhibitorio en *Staphylococcus aureus* a 48 hrs. de incubación (48)

Tabla 12 Comparación entre efecto antimicrobiano de compuestos y blanco positivo, periodo de incubación 24 hrs (50)

Tabla 13 Comparación entre efecto antimicrobiano de compuestos y blanco positivo, periodo de incubación 48 hrs (50)

Tabla 14 Resultados de predicción de actividad biológica mediante programa PASSonline (51)

## Índice de esquemas

Esquema 1. Síntesis 1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina [N,N] CuCl<sub>2</sub>) benceno, 1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina [N,N] NiCl<sub>2</sub>) benceno, 1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina [N,N] CuCl<sub>2</sub>) piridina y 1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina [N,N] NiCl<sub>2</sub>) piridina (30)

Esquema 2. Síntesis 1,3-bis (imino (N,N) CuCl<sub>2</sub> [1,10] fenantrolina (N,N) CuCl<sub>2</sub>) benceno, 1,3-bis (imino (N,N,N) CuCl<sub>2</sub> [1,10] fenantrolina (N,N) CuCl<sub>2</sub>) piridina, 1,3-bis (imino (N,N) NiCl<sub>2</sub> [1,10] fenantrolina (N,N) NiCl<sub>2</sub>) benceno y 1,3-bis (imino (N,N,N) CuCl<sub>2</sub> [1,10] fenantrolina (N,N) NiCl<sub>2</sub>) piridina (31)

Esquema 3. Reacción de hidroaminación (32)

## Resumen

Los compuestos de coordinación son un arreglo entre una molécula donadora de electrones y un metal de transición aceptor de ellos. Su estudio se ha extendido debido a la variedad de aplicaciones que poseen, las cuales invaden diferentes campos de la ciencia, algunos ejemplos son anticancerígenos como intercaladores de ADN, transporte de fármacos y en reacciones de catálisis.

La utilización de complejos metálicos como catalizadores ha ganado popularidad en los últimos años debido a la necesidad de llevar a cabo y aumentar el rendimiento de transformaciones que son apenas termodinámicamente viables. Los centros metálicos interactúan en la ruta catalítica creando intermediarios cuyas energías de activación disminuyen y se reintegran al mecanismo de reacción. Una de las transformaciones que ha ganado relevancia es la hidroaminación por su capacidad de producir elaborados compuestos nitrogenados a partir de reactivos de fácil adquisición. La importancia de tales compuestos nitrogenados se la ganan por su labor biológica y la gran cantidad de moléculas de las que forman parte los grupos funcionales que pueden ser generados como productos de la hidroaminación; como lo son las aminas, iminas y enaminas.

Varios complejos organometálicos han sido evaluados como catalizadores hacia la reacción de hidroaminación y se han obtenido resultados favorables con alto porcentaje de conversión; además se han encontrado en algunas ocasiones propiedades de regio y quimioselectividad hacia estructuras determinadas que no se han podido obtener por otros métodos.

Las bases de Schiff cumplen con la característica de ser compuestos nitrogenados, por lo que el interés biológico es el mismo que para los productos de la hidroaminación. Su capacidad como ligandos es respetada debido a la posibilidad de formar compuestos coordinantes polidentados. De la misma manera el ligando auxiliar fenantrolina destaca por ser un heterociclo capaz de coordinarse a los centros metálicos de manera bidentada.

Los complejos de Cu(II) se han destacado por coordinarse de manera tridentada, tetradentada, pentadentada y hexadentada; con lo cual se han conseguido variedad de geometrías y estructuras. Esta característica es de especial interés si se desean explorar los modos de coordinación en las bases de Schiff aumentando las posibilidades de encontrar variedad de geometrías en estructuras homólogas.

Este trabajo comienza con la síntesis y caracterización de diversos ligandos cuyos centros coordinantes son la base de schiff y los N-heterociclos de la fenantrolina. Se procede con el establecimiento de las metodologías para la síntesis de los respectivos complejos de metales divalentes de la primera fila Cu(II) y Ni(II); así como su caracterización. Además de explorar las formas de coordinación.

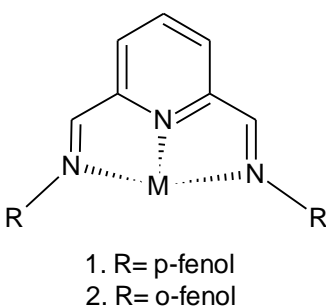
La segunda parte evalúa las capacidades catalíticas de los complejos sintetizados hacia la reacción de hidroaminación. Además del rendimiento se buscan propiedades de regio y quimioselectividad hacia los productos determinados.

Debido a la composición rica en grupos nitrogenados por parte de los compuestos sintetizados se espera que presenten actividad antimicrobiana. Se utilizó la técnica de microdilución para evaluar dicha actividad.

Para predecir futuras aplicaciones biológicas de los compuestos sintetizados se hizo uso de una herramienta *In Silico* que evalúa la posible actividad biológica de una estructura comparándola con una base de datos de compuestos ya conocidos. La herramienta utilizada es PASSonline.

## Introducción

Los ligantes bis (imino) piridina (N,N,N) y sus homólogos bis (imino) benceno (N,N) han sido estudiados como catalizadores en una variedad de reacciones orgánicas de interés, debido a su capacidad para formar complejos con distintos metales de transición, con la posibilidad de cambiar a complejos bidentados o tridentados. Un ejemplo de complejos tridentados tipo (N,N,N), son los sintetizados y caracterizados por Mohamed<sup>1</sup> (Figura 1) utilizando diversos metales de transición, los cuales en el caso del Co(II), Ni(II), Cu(II) y Zn(II) formaron la geometría bipirámide trigonal mientras que para el caso solitario del Fe(II) formó una estructura Octaédrica.



**Figura 1** Estructura de ejemplos de complejos tridentados tipo (N,N,N)

Una gran variedad de complejos de bases de schiff han sido empleados como catalizadores hacia diversas reacciones de catálisis, por ejemplo la catálisis de oxidación de olefinas con oxígeno molecular con complejos salen de Mn(II) o Co(II)<sup>2</sup>; apertura enantioselectiva de anillos de meso aziridinas con complejos de Cr(III) y bases de schiff quirales tridentadas<sup>3</sup>; reacciones asimétricas hetero-Diels Alder<sup>4</sup>; y reacciones de ciclopropanación enantioselectiva de olefinas con complejos de Cu(II) y bases de schiff quirales bidentadas<sup>5</sup>.

Otros ejemplos de las aplicaciones de complejos formados a partir de ligantes tipo (N,N,N) son los de Fe y Co que muestran notable actividad hacia la polimerización de etileno y otras olefinas<sup>6</sup>. Otro ejemplo de la diversidad de complejos formados a partir de estos ligantes son los tipos pincer apoyados en la base schiff (N,N) aplicados como catalizadores hacia la reacción de adición de Kharasch, la reacción aldólica, ciclopropanación y la reacción de Michael<sup>7</sup>. Otro punto a favor del

compuesto bis (imino) piridina su estructura es heterocíclica, ya que estas son importantes en la química de productos naturales, en la síntesis orgánica y en aplicaciones antimicrobianas<sup>8</sup>.

El compuesto bis (imino) forma parte de un grupo de sustancias llamadas diiminas, las cuales consisten en moléculas orgánicas que presentan dos grupos iminas en su estructura ( $RCH=NR'$ ). Su uso dentro de la química organometálica se debe a su capacidad de coordinarse al centro metálico vía átomos donadores (N,N). Las capacidades coordinativas de las diiminas son aprovechadas para síntesis de nuevos complejos y la exploración de posibles aplicaciones, como los complejos de Ru(II) probados como sensores aniónicos<sup>9,10</sup> o los complejos de Pt(II) cuya actividad como intercaladores de ADN fue comprobada por Shahabadi<sup>11</sup>.

La fenantrolina es un compuesto nitrogenado heterocíclico que puede coordinarse de diversas maneras y por lo tanto formar estructuras de diferente naturaleza. Múltiples complejos de Fe y el ligante 1,10-fenantrolina fueron sintetizados por Dela Varga<sup>12</sup>; y sus estructuras analizadas por medio de cristalografía de rayos x, destacaron la facilidad de la 1,10-fenantrolina para coordinarse de diversas maneras e incluso formar una estructura de apilamiento pi.

La síntesis de ligantes bis (imino) enlazados a heterociclos con capacidades coordinativas como la fenantrolina es una ruta para el desarrollo de complejos trimetálicos, donde un átomo metálico se coordina a la base de schiff mientras que un segundo y tercero se coordinan en el grupo (N,N) de la fenantrolina. Centros metálicos extras pueden incrementar la capacidad catalíticas de los complejos e incluso asignar propiedades de selectividad hacia diversas moléculas. El centro metálico utilizado influye en las características del complejo aun cuando el ligante sea el mismo.

El Cu(II) es un ion metálico de configuración electrónica  $d^9$ , el interés en dicho metal de transición radica en su capacidad para coordinarse y presentar diversas geometrías: trigonal plana en complejos tricoordinados, tetraédrica, tetraédrica distorsionada, plano cuadrado y plano cuadrado distorsionado, en especies tetracoordinadas; bipirámide trigonal o pirámide de base cuadrada, en sistemas pentacoordinados; geometría octaédrica en compuesto hexacoordinados<sup>13</sup>. El cobre es un metal de transición que se encuentra presente de manera natural en el cuerpo humano, que además ha mostrado propiedades antimicrobianas. Dichas características junto a las capacidades de las bases de schiff y la fenantrolina para coordinarse de diversas maneras es la razón por la que estamos interesados en trabajar con Cu(II) para la síntesis de complejos tipos bases de schiff derivados de 1,10-fenantrolina-5-amina.

Los complejos organometálicos han sido estudiados como compuestos antimicrobianos debido a la capacidad de algunos centros metálicos como los del cobre(II) para inhibir el crecimiento bacteriano en pequeñas concentraciones sin tener efectos cito tóxicos. De tal manera la actividad antimicrobiana del grupo N=C en la base de Schiff se ve incrementada por la propia actividad de los centros metálicos.

### **Objetivo general**

Síntesis y caracterización de ligantes tipo base de schiff derivadas de 5-amino-1,10-fenantrolina y sus respectivos complejos de Cu(II), como catalizadores en la obtención de moléculas con interés biológico y otras aplicaciones en Bioingeniería.

### **Objetivos específicos**

- Síntesis y caracterización de complejos de 1,10-fenantrolina-5-amina con Cu(II) y Ni(II)
- Síntesis y caracterización de ligantes tipo bases de schiff bis (imino) benceno y bis (imino) piridina derivados de 1,10-fenantrolina-5-amina.
- Síntesis y caracterización de complejos de Cu(II) y Ni(II) con bases de schiff derivadas de 1,10-fenantrolina-5-amina.
- Evaluación de la actividad de los complejos en reacciones de hidroaminación.
- Evaluación de la capacidad antibacteriana.
- Predicción *In Silico* de actividad biológica.

### **Hipótesis**

Se propone sintetizar una serie de ligantes de las familias homólogas bis (imino) benceno (N,N) y bis (imino) piridina (N,N,N), y sus correspondientes complejos de Cu(II) y Ni(II). Se espera que presenten propiedades catalíticas hacia la reacción de hidroaminación para formación de enlaces C-C Y C-N, además que la variación de los ligantes auxiliares influya sobre el modo de coordinación y sus efectos catalíticos hacia la mencionada reacción. También se espera que presenten actividad antibacteriana hacia diferentes cepas.

## **1. Antecedentes**

## 1.1 Compuestos de coordinación.

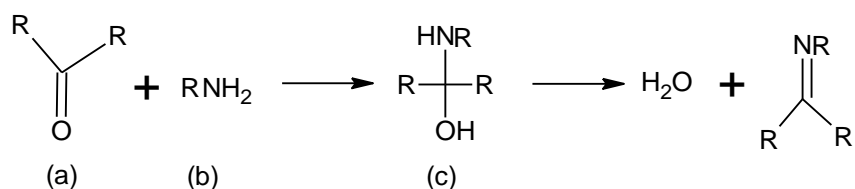
Un compuesto de coordinación es aquel que se forma por la interacción de una molécula que contiene un orbital vacío, con uno que posee un orbital lleno. La molécula con el orbital lleno se denomina donador y aquel con el orbital vacío se le llama aceptor. La forma más común de compuestos de coordinación es aquella en la que un metal de transición actúa como aceptor de electrones; la molécula o ion donadora se le llama ligando<sup>14</sup>.

La coordinación del ligando al centro metálico está dada por la donación de electrones del ligando al orbital vacío del metal. El número de electrones aceptados por el centro metálico puede exceder las capacidades donadoras del ligando, por lo tanto el centro metálico se coordina a más de un ligando. Así mismo cada ligando puede variar el número de electrones que dona, así como también los orbitales de procedencia: orbital de enlace, no enlace y antienlace.

Los ligandos con la capacidad de coordinarse al centro metálico a través de dos o más átomos donadores son de particular importancia en la química de coordinación. El número de centros coordinantes involucrados son denominados denticidad. Si un ligando actúa como coordinante a través de dos átomos donadores se le denomina bidentado; así mismo si es el mismo centro metálico el punto de coordinación, se les llama quelantes a los ligandos y quelatos al complejo<sup>15</sup>.

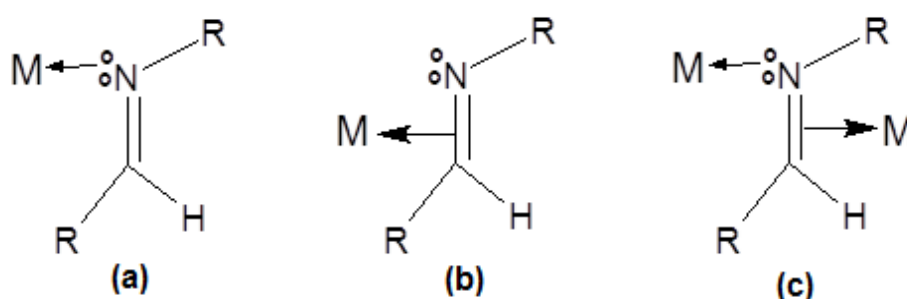
## 1.2 Bases de Schiff

Una base de schiff es un grupo funcional que contiene un enlace doble carbono-nitrógeno, donde el nitrógeno se encuentra conectado a otro grupo alquino pero nunca a un hidrógeno. El método de síntesis (Figura 2) implica una reacción de condensación entre aldehídos o cetonas (a) y aminas primarias (b), con la formación de un intermediario hemiaminal.



**Figura 2** Reacción de condensación para la formación de bases de schiff.

La importancia de este grupo funcional como parte de un ligante radica en su capacidad para coordinarse a un metal de transición de tres maneras distintas (Figura 3): la coordinación de la imina puede ser por el par de electrones libres sobre el N o  $\eta^1$ , por la nube pi del doble enlace o  $\eta^2$  C=N, incluso se puede presentar una coordinación mixta  $\eta^1$ - $\eta^2$  bimetálica, dependiendo del centro metálico y los auxiliares L<sup>16</sup>. La coordinación mixta es atractiva desde el punto de vista de la química de coordinación porque favorece la presencia de ligandos de campo fuerte que pueden poseer propiedades innovadoras, dicho efecto ocurre por la capacidad del ligando de ser aceptor-pi y donador-sigma.



**Figura 3** Modos de coordinación de las bases de schiff: a) N o  $\eta^1$ , b) C=N o  $\eta^2$  y c)  $\eta^1$ - $\eta^2$ .

Como precursores de ligandos en la preparación de complejos metálicos, las bases de schiff han sido objetivo de numerosos estudios gracias en gran medida a la simplicidad de su síntesis, a la asequible modificación de los factores estéricos y electrónicos, pero sobre todo a la versatilidad de sus modos de coordinación.

Los complejos metálicos de bases de schiff han jugado un papel importante en el desarrollo de modelos estereoquímicos, tanto para los metales representativos como para los de transición, gracias a su estabilidad, fácil preparación y variabilidad en su estructura.

### 1.3 Biología del cobre.

El cobre es un cofactor esencial y un componente estructural de un número importante de enzimas de plantas y animales. Su actividad está dada principalmente por sus capacidades oxido reductivas. Una variedad de enzimas humanas son dependiente de este metal de transición. En los años

recientes se ha reconocido la importancia del cobre en la salud humana, pasó de ser conocido como un elemento que afecta sólo en algunas raras condiciones a uno de vital importancia en la patología de importantes desórdenes neurológicos<sup>17</sup>. Ejemplos de estas enzimas dependientes del cobre son la ceruloplasmina encargada de la homeostasis del propio cobre y poseedora de actividad ferroxidasa que facilita el transporte de hierro en la sangre<sup>18</sup>; y la Citocromo C Oxidasa cuya deficiencia es una de las más comunes causas de defectos en la cadena respiratoria<sup>19</sup>. El cobre se ha posicionado como un metal de transición de interés en la investigación de aplicaciones biomédicas debido a su presencia natural en el organismo humano.

Otro fenómeno a favor del cobre, es su actividad antimicrobiana. Complejos organometálicos de Cu(II) han sido sintetizados y analizada su actividad antimicrobiana por diferentes autores. Complejos de cobre tipo base de schiff sintetizados por Islam<sup>20</sup> y colaboradores mostraron actividad antibacteriana por zona de inhibición; los resultados estuvieron por encima del control positivo de la medicina estándar Streptomycin, hacia las bacterias *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*. Por otra parte Casas<sup>21</sup> evaluó la actividad antimicrobiana midiendo la concentración mínima inhibidora de los complejos, consiguiendo para el complejo más efectivo <15 µg/ml de concentración mínima hacia *E. Coli* y *Staphylococcus aureus*. Un estudio similar fue presentado por Joseph<sup>22</sup> con complejos derivados de 4-aminoantipirina, aunque en este caso se analizaron además *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* y *Pseudomonas aeruginosa*, con control positivo de PenicilinaG, ampicilina, vancomicina y ofloxacina. Tanto ligantes como complejos presentaron actividad antibacteriana pero con concentraciones mínimas por encima que las presentadas por la medicina estándar.

La actividad antimicrobiana aunada a la presencia natural de cobre en el cuerpo humano ha despertado el reciente interés en la industria de los materiales ortopédicos-dentales. Con la modificación y adición de Cobre a la superficie, los implantes metálicos comerciales pueden presentar actividad antimicrobiana<sup>23</sup>. Debido a esto Zhang<sup>24</sup> y colaboradores han realizado estudios de biocompatibilidad y propiedades antibacteriales de una aleación de Ti-Cu sintetizada por ellos mismos. Los estudios invitro han mostrado que el Cu puede inhibir y matar bacterias, pero por otra parte puede afectar el crecimiento y proliferación celular. Una concentración adecuada ha conseguido la citocompatibilidad de la aleación junto a una fuerte actividad antibacteriana.

#### **1.4 Reacción de catálisis: Hidroaminación**

Un catalizador es toda aquella sustancia que aumenta la velocidad de una reacción termodinámicamente viable, sin consumirse durante dicho proceso. Lo anterior ocurre debido a la capacidad del catalizador de combinarse con los reactivos generando así compuestos intermedios, lo que facilita la transformación en productos a través de las etapas del ciclo catalítico. Un catalizador incrementa la velocidad de los procesos al generar nuevas rutas de reacción con energías de activación menores<sup>25</sup>.

En la catálisis homogénea el sustrato el catalizador se encuentra en una sola fase mientras que en la heterogénea los sitios de coordinación se encuentran en interfase, provocando que sólo los átomos de la superficie sean catalíticamente activos. Lo que provoca ciertas ventajas de la catálisis homogénea sobre la heterogénea como lo son su alta especificidad, capacidad de modular la estructura de los ligandos, y bajas temperaturas de reacción; además el estudio del mecanismo de reacción es más asequible.

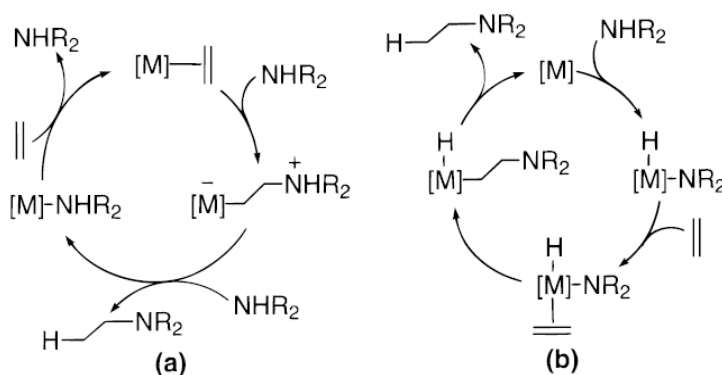
Las aminas son compuestos orgánicas derivados del amoniaco que resultan de la sustitución de al menos un hidrógeno por otro sustituyente. Su importancia biológica radica en la enorme cantidad de moléculas de las que forma parte este grupo funcional. Junto a las iminas y enaminas, debido a que son compuestos nitrogenados, se les tiene gran interés en la industria farmacéutica<sup>26</sup>.

La forma más sencilla para sintetizar aminas es por medio de la alquilación del amoniaco u otra amina, pero debido a la poli-alquilación concomitante<sup>27</sup> su valor práctico en laboratorio se ve limitado. Por tal razón se han estudiado y desarrollado una considerable cantidad de rutas para la síntesis de aminas, entre las cuales destaca la hidroaminación porque ofrece una atractiva economía atómica del 100% a partir de accesibles alquenos y alquinos.

La hidroaminación es la formación de enlaces C-N a partir de la adición de una amina a un enlace C-C insaturado. Dicha reacción es débilmente exergónica o dicho de otra manera termodinámicamente viable, por lo tanto la reacción puede ser llevada a cabo por la simple adición de la amina al enlace C-C. El uso de catalizadores basados en metales de transición no sólo mejora el rendimiento de reacción al facilitar la formación del enlace C-N, sino también aporta otras cualidades como la quimio regioselectividad y estereoselectividad<sup>28</sup>.

#### **1.4.1. Mecanismos de reacción**

La catálisis por medio de centros metálicos hacia la reacción de hidroaminación puede llevarse a cabo mediante la activación de la amina o la activación del alqueno, ambas rutas catalíticas son representadas en la figura 4. La activación de la amina se lleva a cabo vía adición oxidativa del enlace N-H de la amina, seguida por la coordinación del alqueno al centro metálico y la estabilización del mismo junto a la amina, finalizando con eliminación reductiva C-H para completar el ciclo catalítico. Por su parte la activación del alqueno comienza con la activación del enlace C=C por coordinación del metal y la formación del enlace C-N debido al ataque nucleofílico de la amina hacia el alqueno; enseguida se produce la eliminación reductiva C-H obteniendo así el producto debido a la aminación del centro metálico que a su vez será reemplazado por un nuevo alqueno.



**Figura 4** Principales mecanismos de reacción hacia la catálisis de hidroaminación por centros metálicos: a) activación de alquenos y b) activación de amina.

La condición para que un complejo de metal de transición pueda actuar como catalizador, es que posea un sitio de coordinación vacante en el metal. Con este propósito se han probado diversos complejos metálicos, encontrándose que los metales más apropiados son Cu, Rh, Co y Ru<sup>29</sup>.

Diversos factores influyen en la ruta que una reacción de hidroaminación seguirá. Un ejemplo de ello es que la activación del alqueno necesita de un complejo catiónico debido a su facilidad para aceptar la nube pi del enlace C=C con lo cual queda susceptible al ataque de aminas nucleofílicas,

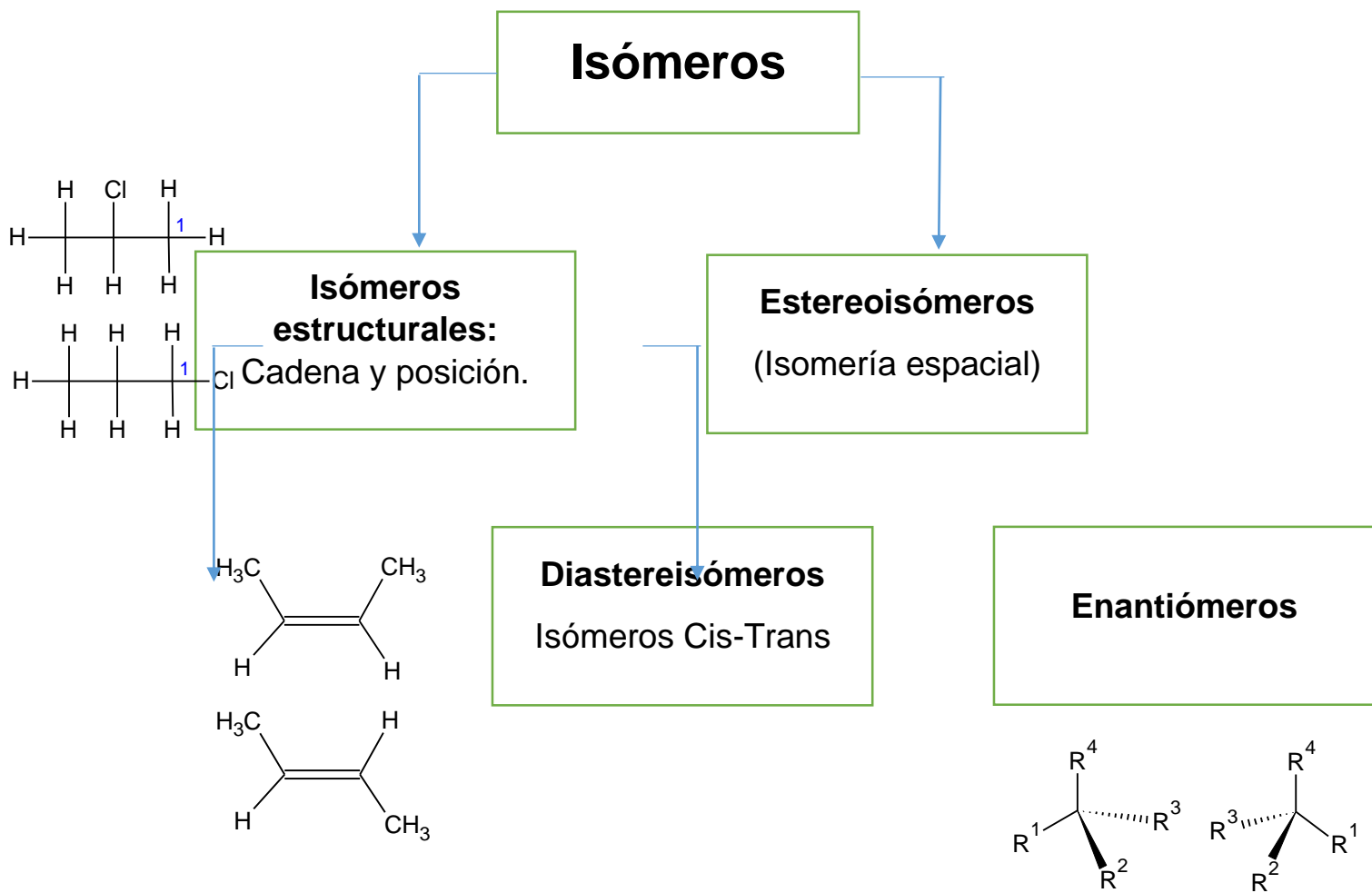
comprobado con el trabajo de comparación para la catálisis de hidroaminación con complejos de Ni(0) y Ni(II)<sup>30</sup>. Otra particularidad que se puede mencionar es que la adición oxidativa del grupo amino al centro metálico no es favorable energéticamente para metales de transición tardíos debido a la baja energía de enlace M-N<sup>31</sup>, como lo son los utilizados en este trabajo, razón por la que se propone que la ruta seguida por los complejos sintetizados hacia la reacción de hidroaminación es la activación del alqueno.

El estudio de las reacciones catalíticas tiene como objetivo principal el mejorar el rendimiento de reacción. La hidroaminación es un proceso que requiere de la activación del alqueno o la amina para aumentar su viabilidad termodinámicamente; los complejos organometálicos son introducidos buscando inducir tal viabilidad. Las características del complejo son importantes para mejorar el rendimiento de reacción pero las condiciones bajo las cuales se lleva a cabo también pueden ser determinantes. Para la serie de reacciones de hidroaminación de alquinos reportada por Reyes<sup>32</sup>, se obtuvieron rendimientos moderados y altos que dependieron de dos cosas: el uso de disolventes con poca capacidad coordinativa y el exceso de amina agregada. Por otra parte Hartwig<sup>33</sup>, para sus reacciones de adición de anilinas a vinilarenos obtiene altos rendimientos de reacción para la hidroaminación al utilizar anilinas ricas en electrones, mientras que los bajos rendimientos se consiguen con anilinas pobres en electrones.

El centro metálico del catalizador influye tanto en el mecanismo de reacción como en el rendimiento de la misma; lo primero ocurre debido a la densidad electrónica y varía dependiendo del metal a utilizar, mientras que la influencia al rendimiento sucede por la necesidad de pre-activación del centro metálico hacia la catálisis. Penzien y colaboradores<sup>34</sup>, realizaron un análisis de reacciones de hidroaminación con diferentes catalizadores entre los cuales se destacan los centros metálicos de Cu(II) y Cu(I). Un rendimiento muy alto fue reportado para Cu(I) el cual siguió una cinética de primer orden, mientras que el rendimiento menor del Cu(II) fue acompañado por un periodo de inducción. Mediciones por medio de espectroscopia EPR confirmaron que el periodo de inducción se debía a la lenta reducción de Cu(II) a Cu(I) en presencia del sustrato.

#### **1.4.2. Estereoselectividad de Catalizadores.**

La catálisis con complejos organometálicos puede presentar variedad de modos de coordinación, que a su vez provocan diversas formas de enlace así como diferentes tipos de isomería (Figura 5).



**Figura 5** Tipos de isomería.

Enlaces intramoleculares pueden ser generados entre los grupos funcionales potencialmente activos que acompañen al centro metálico o en el caso de este trabajo a la imina. Lo anterior fue reportado por gemel<sup>35</sup> con sus complejos de Ru(II) tipo pincer: Bis(ter-butilaminometil)piridina, donde el centro metálico Ru(N<sub>2</sub>Py)Cl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>) presento hasta 5 conformaciones distintas mientras

que el centro  $\text{Ru}(\text{N}_2\text{Py})\text{Cl}_2(\text{DMSO})$  favoreció sólo a una de ellas, posiblemente por un puente de hidrógeno intramolecular entre el DMSO y el protón de la imina.

### 1.4.3. Selectividad Markovnikov

Con la adición de un reactivo asimétrico del tipo H-X a un alqueno o alquino, el átomo de hidrógeno se une al átomo de carbono con el mayor número de átomos de hidrógeno, y el grupo halogenuro se une al átomo de carbono restante (Figura 5).

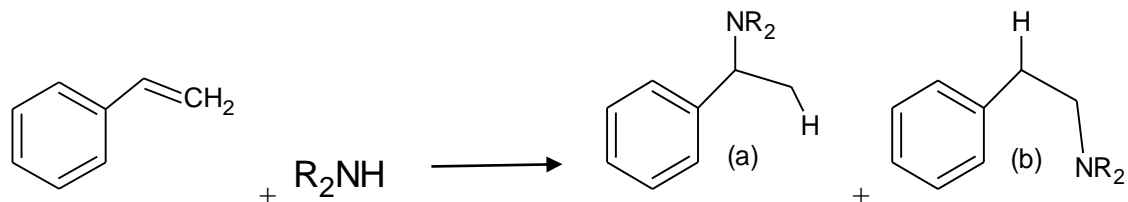


Figura 6 Reacción de hidroaminación y sus dos posibles productos: a) markovnikov y b) antimarkovnikov.

El uso de catalizadores organometálicos hacia reacciones de hidroaminación puede permitir el control sobre la adición de la amina a la posición Markovnikov o antimarkovnikov; lo cual es uno de los más grandes retos de la catálisis<sup>36</sup>. Un ejemplo de ello fue reportado por Eisen, donde la catálisis por metales actínidos hacia alquinos terminales mostró alto rendimiento y selectividad hacia el producto antimarkovnikov<sup>37</sup>.

## 1.5 Análisis antimicrobianos

Las pruebas antimicrobianas son usadas principalmente para la obtención de nuevas drogas. Es la primera prueba a la que un compuesto con posible actividad biológica es sometido, si los resultados

de estas pruebas son positivas se debe proceder con otras pruebas como las farmacocinéticas o de citocompatibilidad.

Diversas técnicas pueden ser utilizadas para la evaluación de capacidad antimicrobiana *in vitro* de un compuesto o extracto. Los métodos más básicos y conocidos para realizar las pruebas antimicrobianas son difusión de disco y dilución de agar. Aunque hay algunos otros elaborados estos destacan como pruebas preliminares.

El método de dilución es el más apropiado para obtener la concentración mínima inhibitoria de un compuesto, es decir, la mínima concentración en que el compuesto comienza a atacar el crecimiento bacteriano<sup>38</sup>. Debido a lo anterior la prueba de dilución puede utilizarse para obtener medidas cuantitativas de actividad antimicrobiana en contra de los microorganismos. El método consiste en colocar una concentración conocida del compuesto a analizar en un cultivo microbiológico y luego realizar diluciones para obtener concentraciones cada vez más pequeñas y así obtener el rango de concentraciones en el cual la muestra tiene actividad antimicrobiana.

## **1.6 Técnicas de caracterización**

### **1.6.1 Espectroscopia molecular de absorción ultravioleta/visible.**

La interacción de la luz con ciertas partículas provoca la atenuación de la potencia de entrada desde  $P_0$  hasta  $P$ . Bajo este proceso se emplea el concepto de transmitancia  $T$ , que es la fracción de la radiación incidente transmitida por la solución

$$T = P/P_0 \text{ o } \%T = (P/P_0) * 100$$

La transmitancia  $T$  de una solución disminuye con respecto a la atenuación de la luz, en cambio, la absorbancia  $A$  fue definida de manera inversa

$$A = -\log_{10} T = \log P_0/P$$

Por otra parte, la absorbancia es directamente proporcional a la longitud  $l$  de la trayectoria a través de la solución y a la concentración  $C$  de la especie absorbente

$$A = \epsilon * l * C \text{ (Ley de Beer)}$$

Donde  $\epsilon$  es la absorptividad molar con unidades  $L \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  siempre que  $b$  y  $c$  estén dados en  $\text{cm}$  y moles por litro respectivamente.

La absorción de radiación ultravioleta o visible proviene de la excitación de los electrones enlazantes y como consecuencia, las longitudes de onda de los picos de absorción pueden relacionarse con los tipos de enlaces que existen en las especies de estudio. La absorción de radiación y visible de longitud de onda larga se restringe a un número limitado de grupo funcionales (Cromóforos) que contienen los electrones de valencia con energías de excitación relativamente bajas. Los electrones que participan directamente en la formación del enlace entre átomos y que están además asociados a más de un átomo y los electrones no enlazantes o externos que no participan y que están localizados alrededor de átomos como el oxígeno, los halógenos, el azufre y el nitrógeno.

En la espectroscopia de UV-Visible se irradia luz del espectro visible y ultravioleta que poseen la suficiente energía para provocar transiciones electrónicas, es decir saltos de electrones desde un orbital de baja energía a uno vacante de alta energía, lo cual sólo puede ser llevado a cabo durante la absorción de dicha luz.

### **1.6.2 Espectroscopia de infrarrojo.**

La espectroscopia de infrarrojo es una técnica basada en el movimiento vibracional de las moléculas. Esta técnica permite obtener información sobre la fuerza de los enlaces moleculares determinando la frecuencia armónica o fundamental del mismo, esto a partir del espectro de IR. En el caso de las moléculas diatómicas sólo poseen un grado de libertad vibracional, por lo tanto una frecuencia fundamental de vibración, pero en el caso de las moléculas poliatómicas no lineales con  $N$  átomos tiene  $(3N-6)$  grados de libertad vibracional.

Debido a la complejidad de las vibraciones moleculares de las moléculas se utiliza esta técnica para el análisis químico. Dos moléculas diferentes no pueden producir espectros IR idénticos. Observando dichas vibraciones se obtiene información sobre la estructura y los enlaces presentes en la molécula.

Para esta técnica se utiliza la región del espectro electromagnético entre 2500 y 16000 nm, correspondientes a la región del infrarrojo. Durante la absorción de dicha energía se provocan estiramientos y flexiones de los enlaces moleculares.

### **1.6.3 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear.**

Algunos núcleos atómicos tiene un movimiento giratorio o movimiento de spin, a los cuáles se les asocia un momento magnético. Este efecto ocurre cuando se poseen átomos despareados en la estructura molecular. El  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  son núcleos que cumplen con dicha característica, cuando un compuesto con uno de estos átomos es puesto en un fuerte campo magnético y es irradiado con energía electromagnética el compuesto puede absorber energía a través de la resonancia magnética. Con la cuantización de la energía absorbida por los átomos se obtiene el espectro de RMN, con el cual se determinan el número de átomos y posiciones en una molécula, es decir, su estructura.

### **1.7 Evaluación de propiedades biológicas *in silico***

Una predicción de ciertas propiedades biológicas de una molécula se puede realizar mediante técnicas *in silico*, es decir, utilizando técnicas informáticas de procesamiento de datos. La gran ventaja de este método es que no se requiere la existencia física del compuesto, puesto que su estructura dibujada mediante paquetería informática es suficiente para realizar el análisis. Dichas predicciones son tomadas en cuenta para saber las posibles propiedades biológicas de moléculas a sintetizar; y una vez realizado esto pueden ser comprobadas con experimentos *in vitro* y/o *in vivo*<sup>39</sup>.

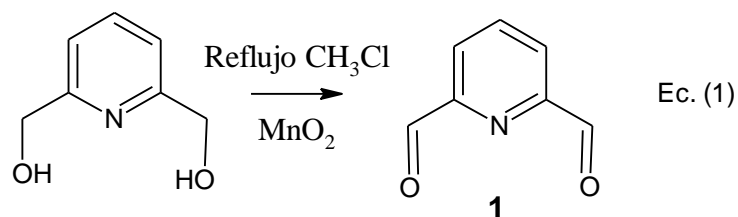
La herramienta web PASSonline puede ser utilizada para predecir la actividad biológica de los compuestos y contiene una gran cantidad de información disponible en su base de datos de libre acceso. Esta herramienta lleva a cabo una comparación de la muestra con 250,000 datos de drogas, candidatos a drogas, compuesto bajo procedimientos de registro, sustancias tóxicas, oncogenes químicos y otros compuestos biológicamente activos<sup>40</sup>.

Las predicciones de las diferentes actividades biológicas del compuesto son realizadas en base a su estructura. Los datos obtenidos del procesamiento es una lista de las posibles actividades de la molécula y su probabilidad de ser o no ser activos hacia dicha actividad; esta última es dada por Pa (Probabilidad de ser activo) y Pi (Probabilidad de ser inactivo).

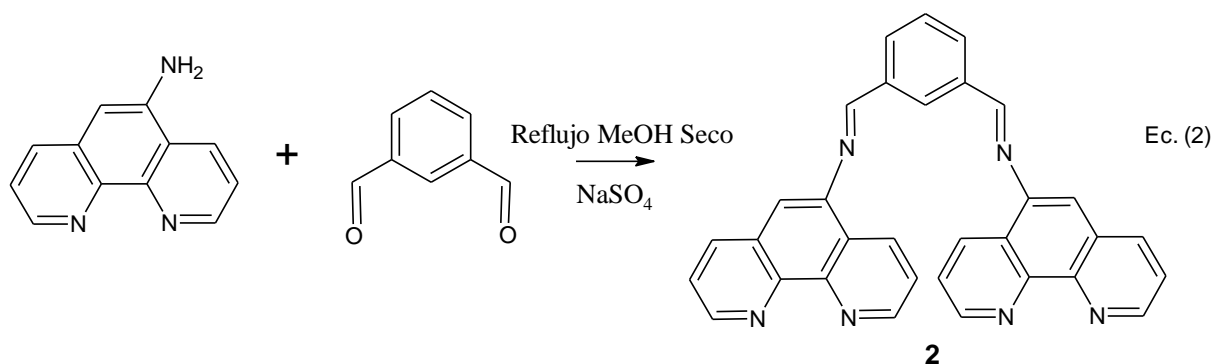
## **2. Metodología**

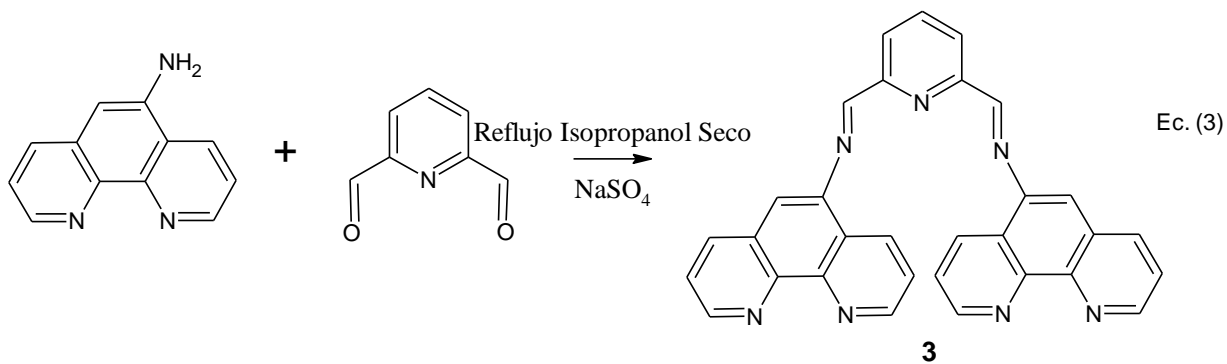
### **2.1. Síntesis de ligantes**

La ecuación 1 muestra la preparación previa del compuesto 2,6-piridincarbaldehido a partir del 2,6-piridinmetanol mediante la reacción de oxidado-reducción donde el  $\text{MnO}_2$  actúa como agente oxidante, reduciéndose a sí mismo y oxidando el alcohol para convertirlo en aldehído. El compuesto (**1**) sirve como precursor de los ligantes tipo (N,N,N).



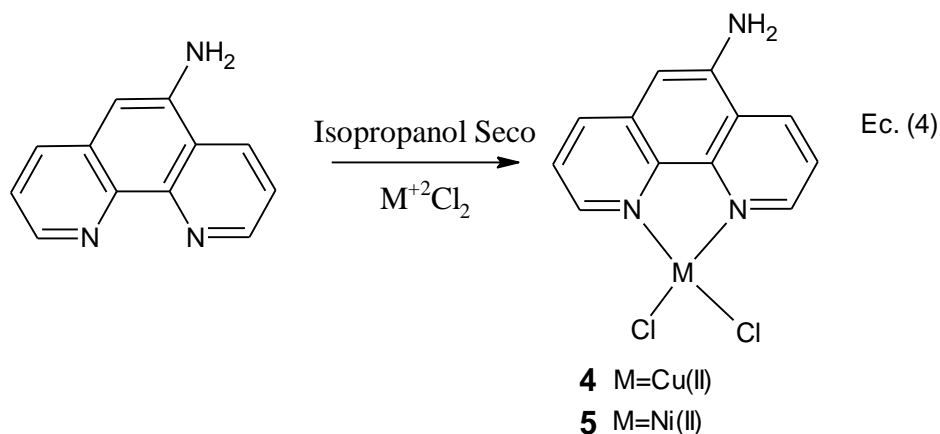
La síntesis de los ligantes 1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina) benceno (**2**) y 1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina) piridina (**3**) fueron llevadas a cabo siguiendo la metodología de las ecuaciones 2 y 3 respectivamente. Las cuáles son reacciones de condensación entre los grupos funcionales amina y aldehído, termodinámicamente viable, en la cual se genera el grupo funcional imina y una moléculas de agua. Se utiliza el  $\text{NaSO}_4$  como agente desecante.



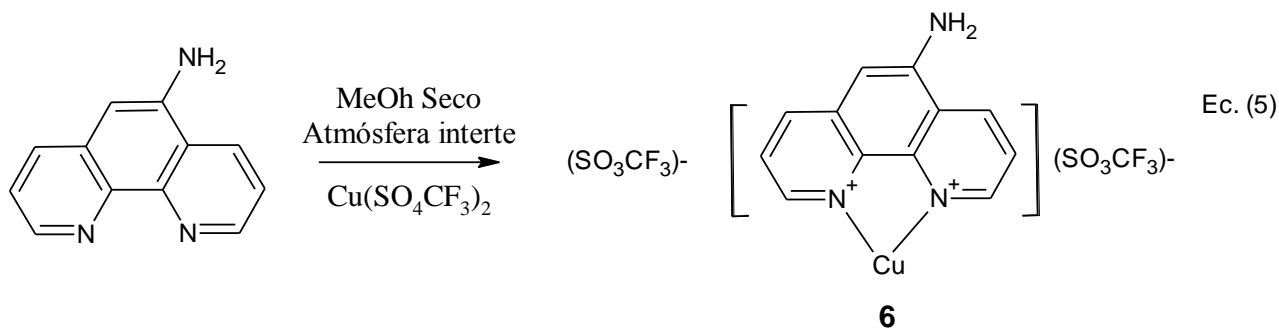


## 2.2. Síntesis de complejos

Los complejos de 1,10-fenantrolina (N,N)  $\text{CuCl}_2$  (**4**) y 1,10-fenantrolina (N,N)  $\text{NiCl}_2$  (**5**) fueron sintetizados según la metodología de la ecuación 4 que es la adición directa de la sal metálica al ligante. Se usa disolvente seco para evitar la interferencia de moléculas de agua en la coordinación de los metales.



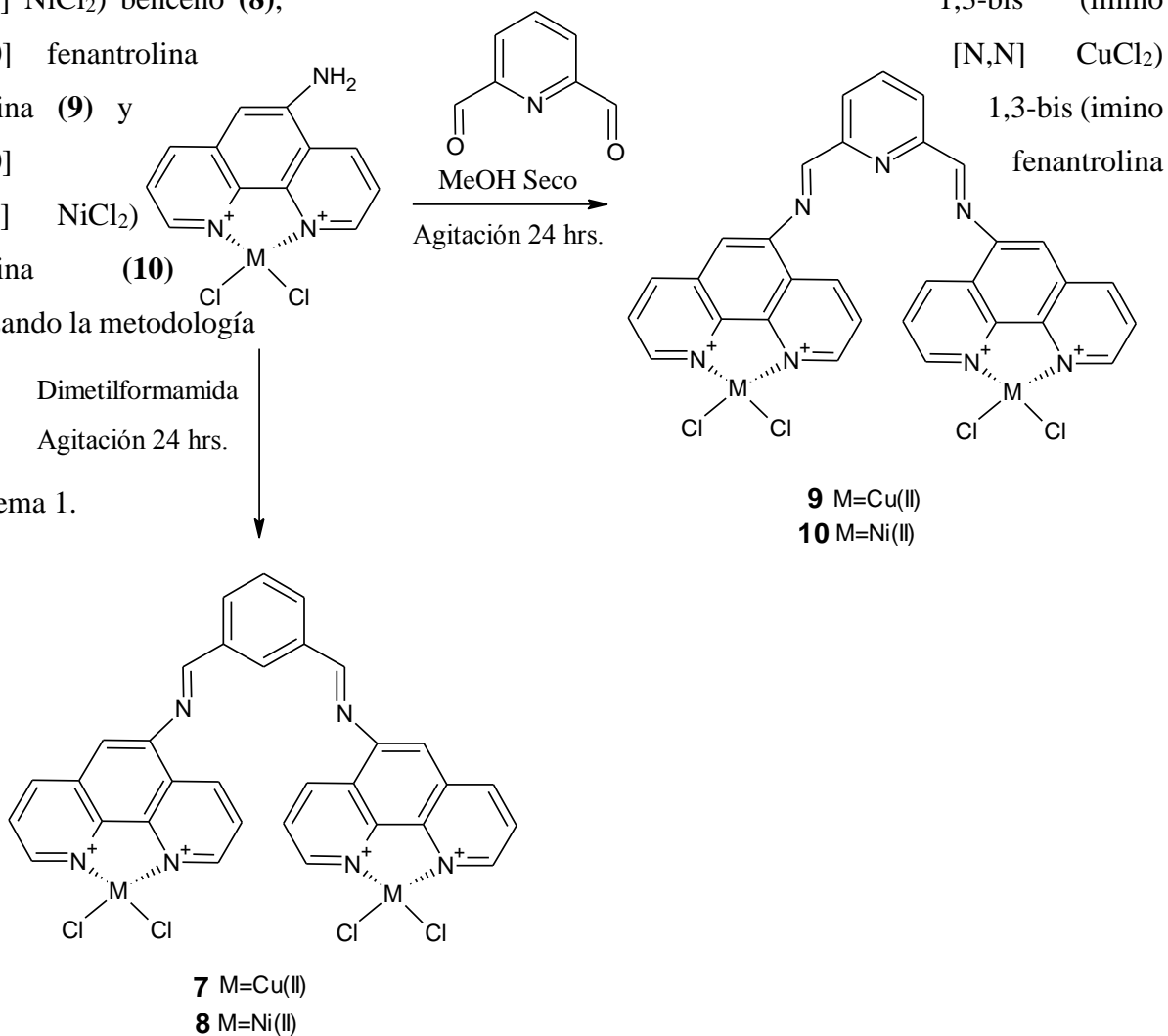
Por su parte el complejo 1,10-fenantrolina (N,N)  $\text{Cu}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$  (**6**) fue trabajado dentro de la caja seca debido a la necesidad de atmósfera dada por la reactividad del triflato al agua. La metodología de este procedimiento se aprecia en el esquema 5.



Los productos (4) y (5) de la ecuación 4 se hicieron reaccionar para sintetizar las bases de schiff 1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina [N,N] CuCl<sub>2</sub>) benceno (7), 1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina [N,N] NiCl<sub>2</sub>) benceno (8),

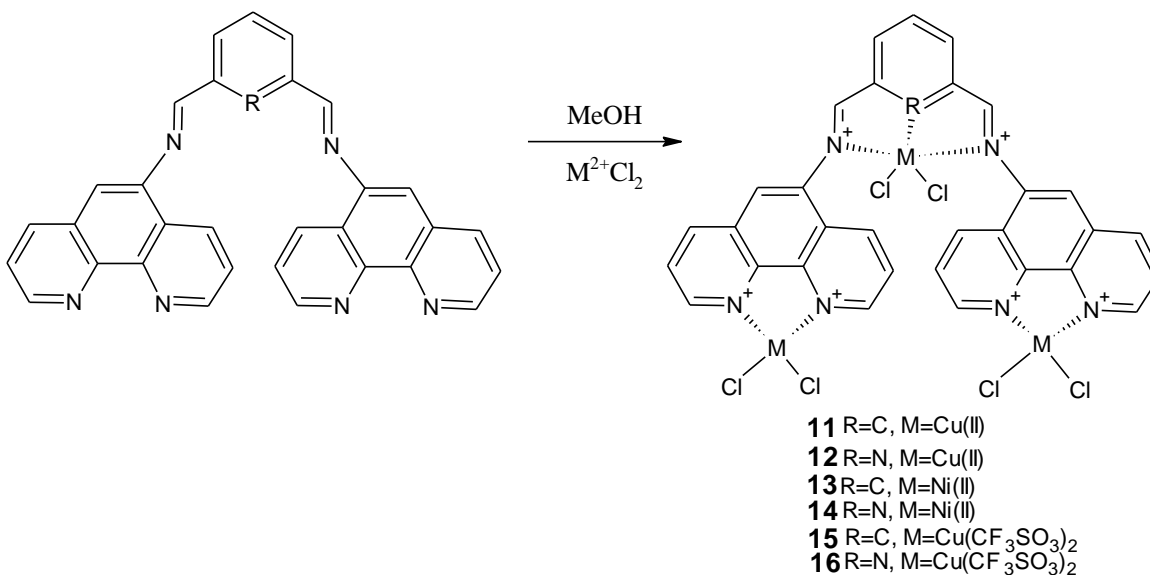
1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina [N,N] CuCl<sub>2</sub>) piridina (9) y 1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina [N,N] NiCl<sub>2</sub>) piridina (10)

utilizando la metodología del Dimetilformamida Agitación 24 hrs. esquema 1.



Esquema 1

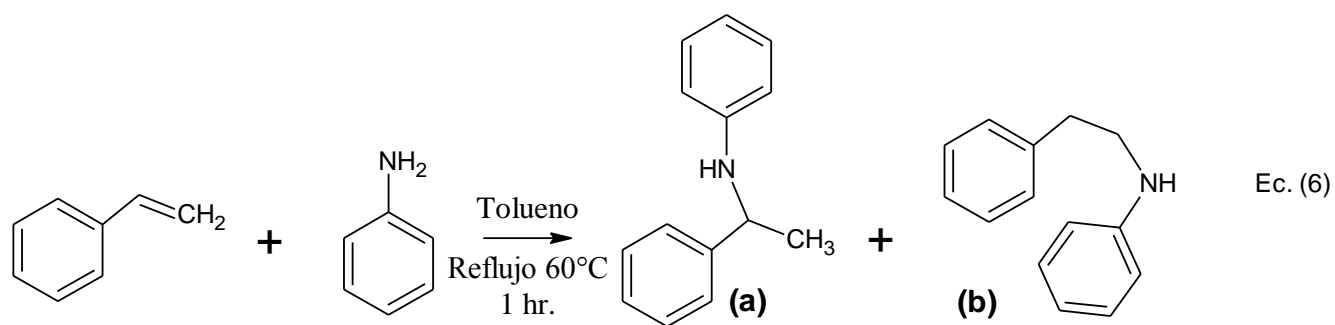
El esquema 2 muestra la metodología usada para llevar a cabo complejos tridentados a partir del ligante **(2)** y **(3)** con las sales cloradas de Ni y Cu. Dichos complejos son 1,3-bis (imino (N,N) CuCl<sub>2</sub> [1,10] fenantrolina (N,N) CuCl<sub>2</sub>) benceno **(11)**, 1,3-bis (imino (N,N,N) CuCl<sub>2</sub> [1,10] fenantrolina (N,N) CuCl<sub>2</sub>) piridina **(12)**, 1,3-bis (imino (N,N) NiCl<sub>2</sub> [1,10] fenantrolina (N,N) NiCl<sub>2</sub>) benceno **(13)** y 1,3-bis (imino (N,N,N) CuCl<sub>2</sub> [1,10] fenantrolina (N,N) NiCl<sub>2</sub>) piridina **(14)**.



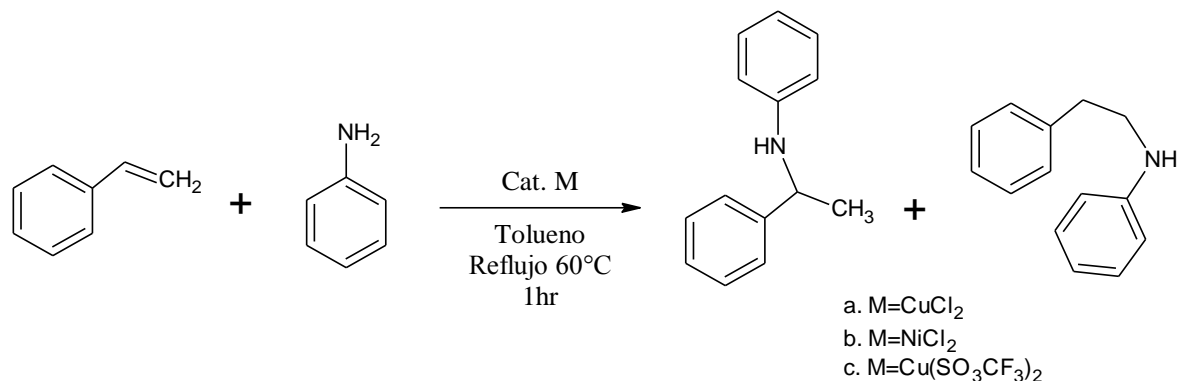
**Esquema 2**

### 2.3 Catálisis: Hidroaminación.

La reacción de hidroaminación es ligeramente viable, para aumentar su velocidad de reacción y el rendimiento se utilizaron catalizadores organometálicos sintetizados durante este trabajo. Los reactivos utilizados para dicha reacción son el estireno y la anilina; el producto pueden ser dos moléculas diferentes debido a la selectividad markovnikov **(a)** y antimarkovnikov **(b)**. La ecuación 6 muestra la reacción de hidroaminación utilizada como blanco negativo.



El blanco positivo de la reacción de hidroaminación se propone en el esquema 3. Realizando la catálisis con las sales metálicas utilizadas como precursores de los complejos.



### Esquema 3

Los complejos sintetizados durante este trabajo serán probados como catalizadores de la reacción del esquema 9. Se espera que la variedad de estructuras presenten diferentes rendimientos y selectividad por los productos.

#### 2.4 Ensayo antimicrobiano.

Las microplacas son incubadas a 35°C durante 24 hrs. Con la finalidad de observar el efecto inhibitor de las muestras se realiza la lectura de absorbancia de la microplaca y aplicando la ecuación del efecto inhibitorio teniendo en cuenta los controles negativos del crecimiento normal de la cepa.

$$\text{Efecto Inhibitorio} = \left( \frac{\text{Abs Ctrl}^{(-)} - \text{Abs Mtra Xhr}}{\text{Abs Ctrl}^{(-)}} \right) * 100$$

El procedimiento de inoculación y depósito de muestra presuntivamente antimicrobiana es el siguiente:

En la fila A de las microplacas se depositaron un volumen de 96µL de medio MHB inoculado con la cepa patógena a probar, al cual se le adicionaron 4µL de la muestra (a una concentración de 10mg/mL en DMSO), homogenizando perfectamente. A partir de la fila B y hasta la H, se depositó

un volumen de 50µL de medio MHB inoculado. Se tomó un volumen de 50µL del homogenizado de la fila A, y se trasvasó a la fila B homogenizando y completando un volumen total de 100 µL de los cuales se tomaron un volumen de 50µL, se repitió consecutivamente este procedimiento hasta llegar a los pozos de la fila H, del cual se descartaron los 50µL sobrantes.

Para llevar a cabo la prueba de inhibición bacteriana con la finalidad de establecer la CI<sub>50</sub> (Concentración inhibitoria media) se procederá de manea similar.

Aprovechando la disposición de los pozos en las microplacas, se tendría una capacidad de 12 pruebas por placa, considerando 8 concentraciones (diluciones seriadas) para cada una de las muestras a probar.

En la fila A de las microplacas se depositará un volumen de 96µL de medio MHB inoculado con la cepa patógena a probar, al cual se le adicionarán 4µL de la muestra (a una concentración de 10mg/mL en DMSO), homogenizando perfectamente. A partir de la fila B y hasta la H, se depositará un volumen de 50µL de medio MHB inoculado. Se toma un volumen de 50µL del homogenizado de la fila A, y se trasvasa a la fila B homogenizando y completando un volumen total de 100 µL de los cuales se tomara un volumen de 50µL, repitiendo consecutivamente este procedimiento hasta llegar a los pozos de la fila H, del cual se descartarán los 50µL sobrantes.

Terminado el proceso de diluciones seriadas se tendrán 8 diluciones de la muestra de interés las cuales se incubaran a 35°C durante 24 horas, tras las cuales se medirá la absorbancia de los pozos de la dicha microplaca a una longitud de onda de 492nm, para efectuar el cálculo del efecto inhibitorio por cada una de las concentraciones establecidas.

## **2.5 Evaluación *In Silico*: PASSonline.**

La plataforma PASSonline se encuentra como recuerdo abierto en la plataforma “pharmaexpert” dedicada a prestar servicios de predicción sobre el potencial biológico de compuestos. La predicción de obtiene a partir de la estructura química del compuesto y esto se puede realizar de dos maneras, adjuntando el archivo .mol o dibujando directamente la estructura el compuesto en el

programa web. Una vez se encuentra la estructura en el sistema, el programa realiza la correlación con la base de datos y se obtiene la predicción.

### 3. Resultados y discusión.

#### 3.1. Síntesis.

Los ligantes y complejos sintetizados pueden ser observados en la tabla 1. Se realizaron pruebas de solubilidad para determinar los disolventes a utilizar durante la caracterización.

**Tabla 1** Resumen de compuestos sintetizados

Compuesto	PM (g/mol)	Rendimiento (%)	Solubilidad Cloroformo	Acetona	DMSO
1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina) benceno	488.54	87	P	N	S
1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina) piridina	489.54	98	P	N	S
1,10-fenantrolina (N,N) CuCl <sub>2</sub>	365.7	56	N	N	S
1,10-fenantrolina (N,N) NiCl <sub>2</sub>	432.93	56	P	N	S
1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina [N,N] CuCl <sub>2</sub> ) benceno	829.53	88	N	N	S
1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina [N,N] NiCl <sub>2</sub> ) benceno	963.99	65	P	P	S

1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina [N,N] CuCl <sub>2</sub> ) piridina	830.6	99	N	N	S
1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina [N,N] NiCl <sub>2</sub> ) piridina	965.06	87	N	N	S

*S=Soluble, P=Parcialmente soluble, N=Insoluble.*

## 3.2. Técnicas de caracterización.

### 3.2.1. Espectrofotometría de IR.

El equipo utilizado para realizar la caracterización de absorción por IR es el Spectrum Two de PERKIN ELMER. Las caracterizaciones fueron realizadas utilizando la tabla absorciones características de IR (Tabla 2).

El compuesto base a partir del cual se realizaron las reacciones de este trabajo es 1,10-fenantrolina-5-amina (FNA), por lo tanto es el punto de partida para hacer comparaciones durante la caracterización de los compuestos. En el reactivo FNA hay dos grupos funcionales útiles para la caracterización por infrarrojo. El primero de ellos es la amina primaria que debe aparecer con dos picos en la longitud de onda de 3400-3250 cm<sup>-1</sup>, los picos obtenidos experimentalmente son 3417 y 3315 cm<sup>-1</sup>; mientras que el segundo es el grupo diimina con su respectivo pico del N=C se encuentra en 1800-1500 cm<sup>-1</sup>, para el cual se obtuvo un pico en 1634.58. Por su parte el pico más importante para identificar los reactivos isoftaldehído y 2,6-piridincaboaldehído correspondiente al grupo aldehído se encuentra en 1760-1665 cm<sup>-1</sup>; para los cuáles se obtuvieron los picos 1691.41 y 1715.78 cm<sup>-1</sup> respectivamente. Tales datos experimentales coinciden con los valores en la tabla mencionada y son utilizados como comparadores al realizar el análisis de los compuestos sintetizados.

La reacción de condensación para formar la base de schiff puede ser analizada mediante el espectro IR. El grupo imina formado presenta un pico en 1800-1500 cm<sup>-1</sup>, por lo tanto la formación de la base de schiff podría ser comprobada directamente buscando el pico en tales número de onda. El problema se presenta cuando alguno de los reactivos para la formación del ligante también posee el grupo funcional a analizar, que en este caso se encuentra en FNA, debido a lo anterior la detección del producto se hace a partir de la desaparición de los reactivos. El grupo amina y el aldehído reaccionan entre sí para formar el grupo imina, por lo tanto en el espectro IR del producto

en que se llevan a cabo dichas reacciones deben desaparecer los picos característicos de tales grupos funcionales.

**Tabla 2** Absorciones característica de IR por grupos funcionales de interés.

Grupo funcional	Número de onda (cm <sup>-1</sup> )
Alcoholes	3650-3200
Aminas primarias, aminas secundarias y amidas	3400-3250
Alquinos terminales	3330-3270
Anillos aromáticos	3000-3100
Nitrilos	2260-2210
Carbonilos	1760-1665
Iminas	1800-1500
Piridina	665-600

La reacción de condensación para formar la base de schiff puede ser analizada mediante el espectro IR. El grupo imina formado presenta un pico en 1800-1500 cm<sup>-1</sup>, por lo tanto la formación de la base de schiff podría ser comprobada directamente buscando el pico en tales número de onda. El problema se presenta cuando alguno de los reactivos para la formación del ligante también posee el grupo funcional a analizar, que en este caso se encuentra en FNA, debido a lo anterior la detección del producto se hace a partir de la desaparición de los reactivos. El grupo amina y el aldehído reaccionan entre sí para formar el grupo imina, por lo tanto en el espectro IR del producto en que se llevan a cabo dichas reacciones deben desaparecer los picos característicos de tales grupos funcionales.

**Tabla 3** Absorciones de IR características de compuestos trabajados.

Compuesto	CH=N	C=N	py	C=O	NH <sub>2</sub>
-----------	------	-----	----	-----	-----------------

1,10-fenantrolina-5-amina	1634	1612	-	-	3418, 3315
Isoftalehido	-	-	-	1690	-
2,6-piridincarboaldehido	-	-	-	1715	-
1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina) benceno	1622	1589	-	-	-
1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina) piridina	1630	1596	608	-	-
1,10-fenantrolina (N,N) CuCl <sub>2</sub>	1628	1602	-	-	3432, 3329
1,10-fenantrolina (N,N) NiCl <sub>2</sub>	-	1613	-	-	3326
1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina [N,N] CuCl <sub>2</sub> ) benceno	1629	1603	-	-	-
1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina [N,N] NiCl <sub>2</sub> ) benceno	1629	1610	-	-	-
1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina [N,N] CuCl <sub>2</sub> ) piridina	1628	1602	645	-	-
1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina [N,N] NiCl <sub>2</sub> ) piridina	1628	1611	643	-	-

Para el complejo 1,10-fenantrolina (N,N) CuCl<sub>2</sub> se presentó el desplazamiento ya mencionado del pico C=N mientras que los picos de la amina primaria permanecieron igual. Con lo anterior se establece que el modo de coordinación del centro metálico de Cu(II) hacia la 1,10-fenantrolina-5-amina se da vía (N,N). Por su parte el complejo 1,10-fenantrolina (N,N) NiCl<sub>2</sub> actúa justo al contrario, los picos de enlace C=N se mantienen donde mismo mientras los de la amina son desplazados; se asume que la coordinación ocurre entre el centro metálico de Ni(II) y el grupo amina.

En el caso de los complejos tipo bis (imino) FNA (N,N) M que son los compuestos (7), (8), (9) y (10) se obtuvieron espectros IR limpios de picos que se le asignan al enlace C=O que poseen los reactivos, por tal razón se asume que la reacción se llevó a cabo y el producto es puro. Otro punto importante para estos complejos es que la banda C=N sufrió desplazamientos muy claros desde el 1612 cm<sup>-1</sup> original del grupo diimina, por lo tanto el centro metálico está coordinado de la forma (N,N) a la fenantrolina<sup>41,42</sup>. Así mismo la piridina se desplazó del 608 a los 645 cm<sup>-1</sup> aproximadamente, lo que nos hace pensar en una coordinación tridentada para los compuestos bis (imino) piridina.

Los datos sobre los picos de absorción utilizados para realizar la caracterización de los productos se encuentra en la tabla 3. Los infrarrojos de cada producto pueden encontrarse en los anexos de este trabajo.

### 3.2.2. Espectrofotometría de UV-Vis.

Para realizar la caracterización por UV-Vis se utilizó el equipo BECKMAN COULTER DU 730. Se realizaron pruebas de solubilidad para todos los compuestos y se determinó utilizar DMSO para las muestras, así como el blanco. La concentración utilizada en todas mediciones fue  $1 \times 10^{-4}$  M. Los datos obtenidos se muestran en la tabla 4.

Se obtuvieron picos correspondientes a los saltos  $n-\pi^*$  y  $\pi-\pi^*$  en la 1,10-fenantrolina-5-amina con absorptividades relativamente altas. En el caso de los otros dos compuestos precursores que son el isoftaldehído y el 2,6-piridincarboaldehído las absorptividades molares fueron bajas por lo que no son apreciadas al ser comparadas. Los picos de absorción se mantuvieron en la misma posición que los de la fenantrolina para los ligantes 1,3-bis(imino [1,10] fenantrolina) benceno y 1,3-bis(imino [1,10] fenantrolina) piridina mientras que los picos del isoftaldehído y el 2,6-piridincarboaldehído no se logran apreciar.

Tanto los complejos de Cu(II) como los de Ni(II) presentaron los desplazamientos esperados de los picos de absorción, los cuáles ocurren hacia energías más bajas debido a la coordinación del metal y la estabilización del enlace a menor energía. El desplazamiento de 20nm aproximadamente se da en el pico 346nm.

Otro efecto que se puede notar a partir de los datos obtenidos, es la contribución del Cu(II) a la absorptividad molar del compuesto mientras que el Ni(II) parece intervenir con dicha propiedad de la molécula. La absorptividad en el caso del Cu(II) alcanzó hasta  $25,330 L cm^{-1} mol^{-1}$  a partir de los  $10,240 L cm^{-1} mol^{-1}$ . El caso del Ni(II) es el contrario debido que a partir de la misma absorptividad obtuvo un máximo de  $5,790 L cm^{-1} mol^{-1}$ .

**Tabla 4** Absorciones UV-Vis características de compuestos trabajados.

Compuesto	Espectro de absorción UV-VIS (DMSO, $1 \times 10^{-4}$ )
1,10-fenantrolina-5-amina	$\lambda$ 294nm, $\lambda$ 10,240 L cm <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup> $\lambda$ 346nm, $\lambda$ 6,130 L cm <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup>
1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina) benceno	$\lambda$ 295nm, $\lambda$ 14,070 L cm <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup> $\lambda$ 343nm, $\lambda$ 11,040 L cm <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup>
1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina) piridina	$\lambda$ 296nm, $\lambda$ 19,989 L cm <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup> $\lambda$ 348nm, $\lambda$ 16,160 L cm <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup>
1,10-fenantrolina (N,N) CuCl <sub>2</sub>	$\lambda$ 304nm, $\lambda$ 25,330 L cm <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup> $\lambda$ 366nm, $\lambda$ 10,031 L cm <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup>
1,10-fenantrolina (N,N) NiCl <sub>2</sub>	$\lambda$ 293nm, $\lambda$ 2,860 L cm <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup> $\lambda$ 368nm, $\lambda$ 1,091 L cm <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup>
1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina [N,N] CuCl <sub>2</sub> ) benceno	$\lambda$ 304nm, $\lambda$ 19,720 L cm <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup> $\lambda$ 366nm, $\lambda$ 6,690 L cm <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup>
1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina [N,N] NiCl <sub>2</sub> ) benceno	$\lambda$ 303nm, $\lambda$ 2,234 L cm <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup> $\lambda$ 363nm, $\lambda$ 790 L cm <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup>
1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina [N,N] CuCl <sub>2</sub> ) piridina	$\lambda$ 302nm, $\lambda$ 14,030 L cm <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup> $\lambda$ 363nm, $\lambda$ 4,610 L cm <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup>
1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina [N,N] NiCl <sub>2</sub> ) piridina	$\lambda$ 301nm, $\lambda$ 5,790 L cm <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup> $\lambda$ 361nm, $\lambda$ 4,360 L cm <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup>

### 3.2.3. Punto de fusión.

El análisis de punto de fusión determina la temperatura en la cual un compuesto pasa del estado sólido al estado líquido. Para obtener los puntos de fusión de los compuestos sintetizados en este trabajo se utilizó el fusionómetro Stuart SMP10 que tiene un alcance hasta 300°C. Se calcularon los puntos de fusión de los compuestos isoftaldehído y 1,10-fenantrolina-5-amina; experimentalmente se obtuvieron los P.F. en 87 y 255°C respectivamente que corresponden a los datos dados por el fabricante comprobando la funcionalidad del equipo. La caracterización del P.F. permite que la muestra sea identificada en un futuro con esta sencilla técnica. Los P.F. de fusión para los compuestos sintetizados en este trabajo se observan en la tabla 5, al estar la mayoría por encima del alcance del fusionómetro esta técnica no resulta útil para hacer alguna diferenciación entre los productos pero si para establecer si la reacción se llevó a cabo.

**Tabla 5** Puntos de fusión de compuestos sintetizados.

Compuesto	P.F. (°C)
2,6-piridincarboaldehído	120-121

1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina) benceno	214-219
1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina) piridina	264-269
1,10-fenantrolina (N,N) CuCl <sub>2</sub>	>300
1,10-fenantrolina (N,N) NiCl <sub>2</sub>	>300
1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina [N,N] CuCl <sub>2</sub> ) benceno	>300
1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina [N,N] NiCl <sub>2</sub> ) benceno	>300
1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina [N,N] CuCl <sub>2</sub> ) piridina	>300
1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina [N,N] NiCl <sub>2</sub> ) piridina	>300

### 3.2.4. Análisis de RMN.

La espectrofotometría de resonancia magnética nuclear es una técnica que otorga información acerca del número y tipo de átomos en una molécula. Para determinar las estructuras de este trabajo se utilizó la resonancia magnética nuclear de protón o <sup>1</sup>H-RMN. Los ensayos se llevan a cabo disolviendo 10mg del compuesto a analizar disueltos en 700 micro litros de disolvente deuterado y colocando la solución en tubos de resonancia.

Los espectros RMN determinan la formación del producto o no después de que la reacción y purificación se lleva a cabo. En las figuras 6 y 7, se observan los espectros del ligante 1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina) piridina y el 1,3-bis(imino[1,10] fenantrolina) benceno. Los cuales presentan los picos correspondientes a la muestra analizada aunque en el caso de la figura 7 se aprecia que el producto está relativamente sucio. En este punto se utiliza un disolvente en el cual el producto sea insoluble para lavar la muestra y aumentar su pureza.

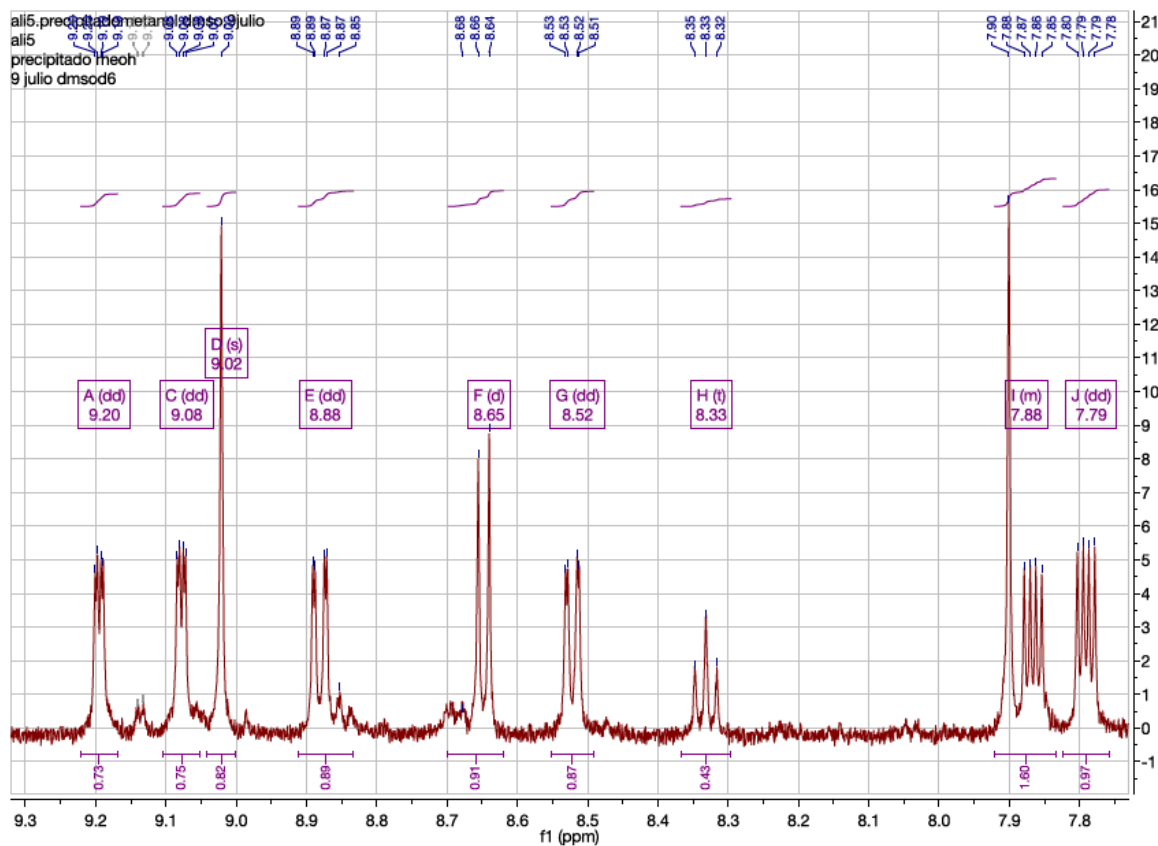


Figura 7 Espectro  $H^1$  RMN del ligante 1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina) piridina.

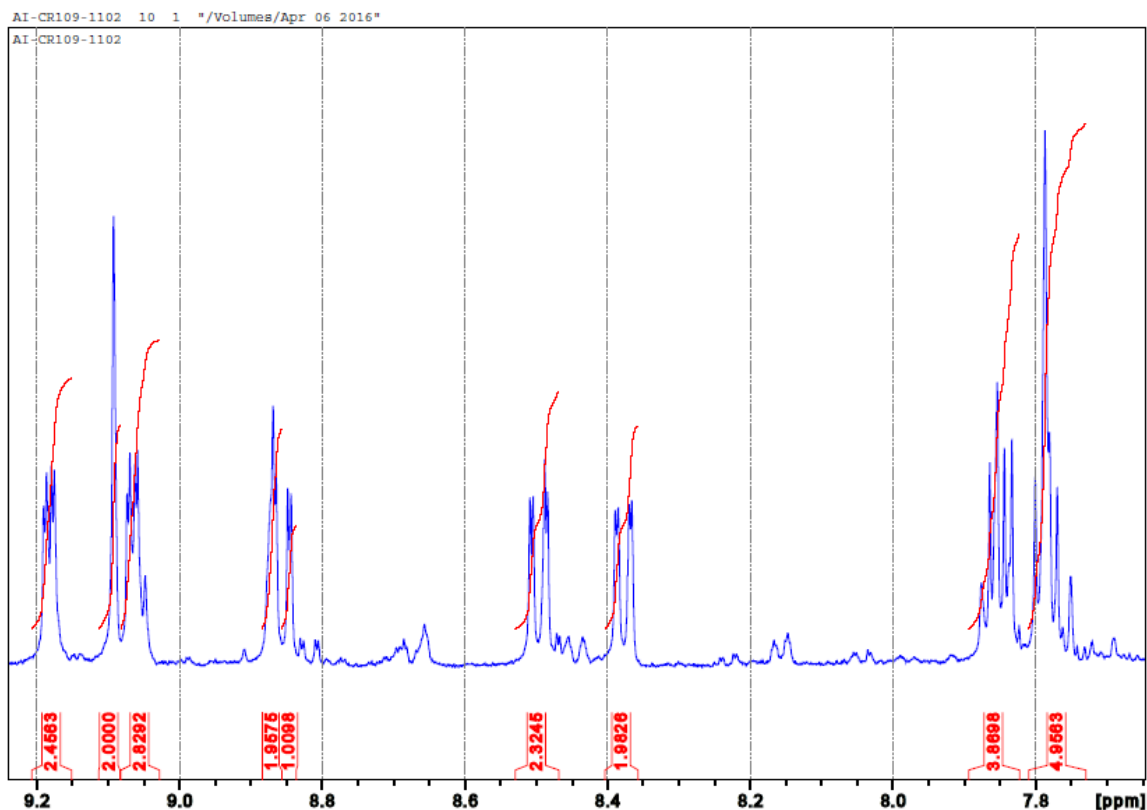


Figura 8 Espectro  $H^1$  RMN del ligante 1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina) benceno.

Igualmente el espectro del reactivo 1,10-fenantrolina-5-amina se puede observar en la figura 9. En este espectro se observa el pico del grupo amina cuya desaparición en los RMN de los productos comprueba que la reacción se llevó a cabo. En las figuras 10 y 11 se encuentran ampliaciones de espectro de la 1,10-fenantrolina-5-amina en los rangos de 9 a 6 ppm y 9 a 7.5 ppm para una mayor resolución.

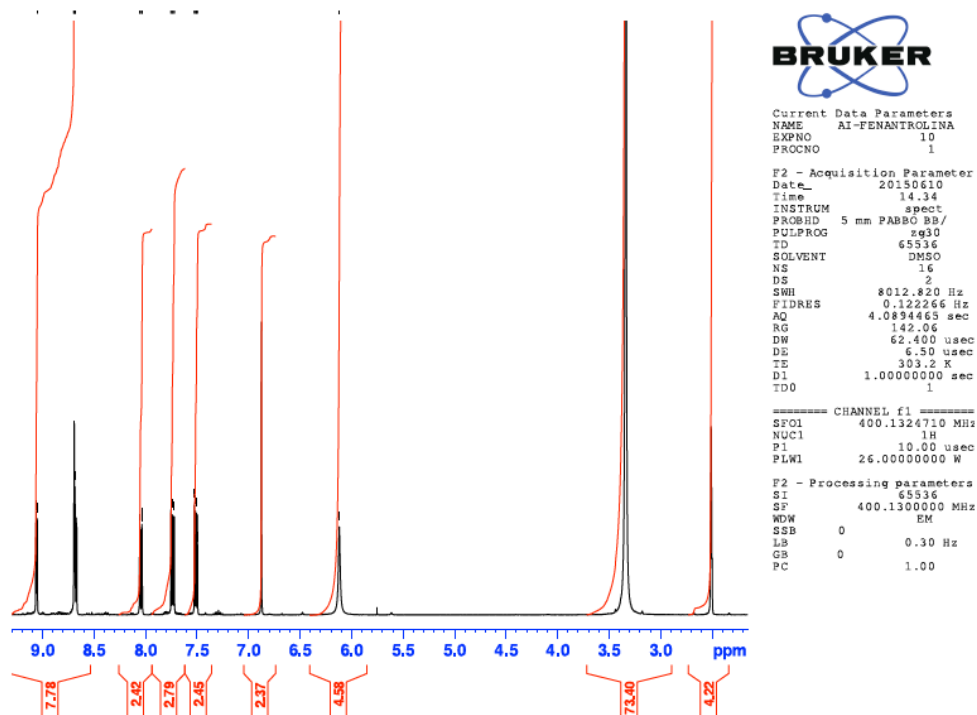


Figura 9 Espectro H<sup>1</sup> RMN del reactivo 1,10-fenantrolina-5-amina

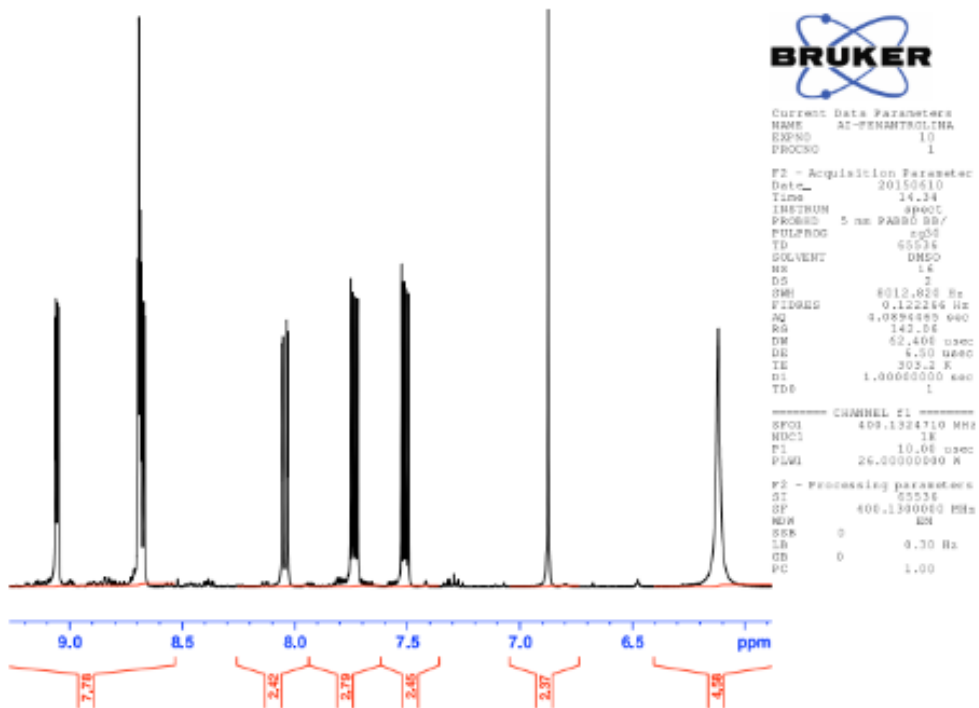


Figura 10 Espectro H<sup>1</sup> RMN del reactivo 1,10-fenantrolina-5-amina entre 9 y 6 ppm.

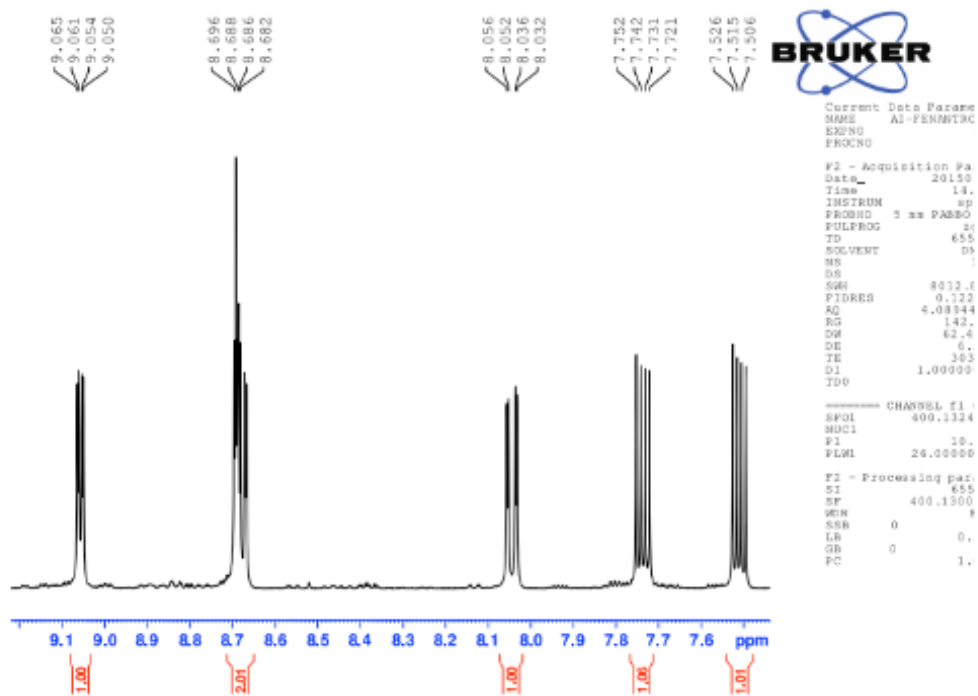


Figura 11 Espectro H<sup>1</sup> RMN del reactivo 1,10-fenantrolina-5-amina entre 9 y 7.5 ppm.

### 3.3 Actividad antimicrobiana.

La prueba presuntiva de bioactividad antimicrobiana, se lleva a cabo mediante la inoculación de la cepa patógena previamente incubada por espacio de 24 hrs. a 35°C en medio Mueller Hinton (MHB a 23g/L) en microplacas de 96 pozos. En donde se coloca el medio de inoculado, adicionando de la muestra a probar en una concentración de 10mg/ml en DMSO. De igual manera se general los controles para las pruebas; Gentamicina como control positivo, y medio de cultivo MHB inoculado como control negativo, para verificar la inhibición y el crecimiento normal del organismo. Después de la inoculación se lee la absorbancia de dichas muestras con lector de microplacas a 492 nm. Se deja a incubar a 24 y 48 hrs para volver a leer absorbancia. El procedimiento de inoculación y depósito; así como la explicación del formato reportado se encuentra en los anexos.

Se realizaron las pruebas antimicrobianas hacia tres bacterias patógenas diferentes: *Escherichia Coli*, *Pseudomona aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. El periodo de incubación fue de 24 y 48 horas, lo que permite analizar la actividad antimicrobiana con el paso del tiempo. Se analizaron 4 compuestos productos de este trabajo: 1,10-fenantrolina (N,N) CuCl<sub>2</sub> (a), 1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina) benceno (b), 1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina) piridina (c) y 1,10-fenantrolina (N,N) NiCl<sub>2</sub> (d).

Las tablas 6 y 7 son los datos de inhibición obtenidos contra la cepa *Escherichia Coli*, a 24 y 48 horas de incubación respectivamente. Los datos de la cepa *Pseudomona aeruginosa* se encuentran en la tabla 8 y 9, de 24 y 48 horas de incubación respectivamente. Por último los datos de la cepa *Staphylococcus aureus* son observados en la tabla 10 y 11, de igual manera a 24 y 48 horas de incubación respectivamente.

**Tabla 6** Efecto inhibitorio en *Escherichia Coli* a 24 horas de incubación.

**Reporte de Bioensayo Efecto Inhibitorio en *Escherichia coli***

**24 Horas de incubación**

Dilución	A	b	c	d	Gentamicina
A	53.34	64.56	47.94	32.46	69.82
B	55.95	59.34	48.33	-7.61	4.97
C	56.35	59.71	46.42	-4.30	5.83
D	45.34	42.47	41.68	-6.61	8.34
E	38.69	14.47	47.29	5.64	18.81
F	18.46	0.86	26.60	11.31	28.20
G	-27.63	-35.80	-0.81	-6.34	-0.79
H	-15.36	-10.07	-0.15	-8.58	5.05

**Tabla 7** Efecto inhibitorio en *Escherichia Coli* a 48 horas de incubación.

**Reporte de Bioensayo Efecto Inhibitorio en *Escherichia coli***

**48 Horas de incubación**

Dilución	A	b	c	d	Gentamicina
A	59.76	64.09	62.97	30.55	74.43
B	63.98	58.47	59.53	8.67	12.86
C	53.26	49.61	49.15	-7.97	-9.54
D	44.23	33.42	33.84	-20.56	-7.73
E	43.22	21.49	44.30	-5.06	6.35
F	8.48	-17.87	19.50	-18.17	13.20
G	-43.84	-29.06	5.48	-9.43	0.78
H	-31.44	-14.62	-7.81	-22.38	6.96

**Tabla 8** Efecto inhibitorio en *Pseudonoma aeruginosa* a 24 horas de incubación.

**Reporte de Bioensayo Efecto Inhibitorio en *Pseudomona aeruginosa*  
24 Horas de incubación**

Dilución	a	b	c	d	Gentamicina
A	-127.18	-64.82	-51.18	-84.36	4.02
B	-10.93	3.71	-1.21	0.16	43.42
C	19.30	17.43	21.90	19.09	55.87
D	-17.19	-26.23	-27.03	-24.18	36.57
E	6.29	2.03	3.03	8.83	48.20
F	17.71	19.74	10.08	13.43	52.81
G	33.64	36.98	8.09	8.81	28.38
H	-2.80	-7.75	5.38	5.61	26.98

**Tabla 9** Efecto inhibitorio en *Pseudomona aeruginosa* a 48 horas de incubación.

**Reporte de Bioensayo Efecto Inhibitorio en *Pseudomona aeruginosa*  
48 Horas de incubación**

Dilución	a	b	c	d	Gentamicina
A	-37.41	-10.39	-9.65	-0.99	-0.61
B	9.26	28.70	14.75	22.48	51.48
C	-9.46	21.88	13.93	18.55	44.68
D	-65.14	-29.13	-35.27	-39.79	12.95
E	-16.51	0.71	6.43	3.61	31.50
F	12.93	25.97	12.80	13.23	19.14
G	29.21	46.28	13.46	3.84	10.03
H	-18.73	-25.00	10.10	2.61	13.14

**Tabla 10** Efecto inhibitorio en *Staphylococcus aureus* a 24 horas de incubación.

**Reporte de Bioensayo Efecto Inhibitorio en *Staphylococcus aureus*  
24 Horas de incubación**

Dilución	a	b	c	d	Gentamicina
A	15.34	-21.15	24.29	-109.80	20.87
B	53.77	46.25	61.12	3.55	46.96
C	47.26	32.56	61.43	-5.45	39.65
D	33.42	10.92	55.01	-26.09	43.25
E	31.61	-13.88	42.41	-10.80	34.31
F	2.27	-16.73	16.18	-10.06	41.18
G	-11.75	-14.59	4.15	7.15	36.44
H	-30.11	-27.41	9.61	0.13	32.23

**Tabla 11** Efecto inhibitorio en *Staphylococcus aureus* a 48 horas de incubación.

**Reporte de Bioensayo Efecto Inhibitorio en *Staphylococcus aureus*  
48 Horas de incubación**

Dilución	a	b	c	d	Gentamicina
A	29.61	-18.04	37.61	-106.24	35.39
B	53.83	50.55	65.04	11.26	53.49
C	55.56	49.30	71.12	9.56	50.11
D	36.08	24.28	66.69	0.35	45.78
E	40.86	-10.23	51.03	1.03	44.96
F	9.77	-7.57	17.89	-13.92	39.77
G	-19.19	-14.75	4.65	-2.34	44.88
H	-36.61	-39.39	-2.92	-12.33	31.00

Las muestras cuyo valor es negativo son consideradas como efecto de inhibición negativa, es decir, favorecen el crecimiento bacteriano por encima del blanco utilizado como estándar que es sólo el medio de cultivo.

En general los resultados mostraron actividad antimicrobiana moderada y alta hacia las cepas *Escherichia Coli* y *Staphylococcus aureus* por parte de los compuestos a, b y c. La gentamicina presenta actividad alta hacia las tres cepas pero su efectividad se ve reducida drásticamente por la prolongación de la incubación, en cambio los compuestos a, b y c mantienen su actividad e incluso en casos particulares la aumentan. El compuesto c presenta una alta actividad antimicrobiana hacia la cepa *staphylococcus aureus*, incluso por encima de la gentamicina.

La química de las muestras analizadas está relacionada con el efecto antimicrobiano que poseen. El interés en las bases de schiff tridentados para realizar pruebas antimicrobianas esta reportado en la literatura, la remarcable actividad de las bases de schiff tipo (N,N,N) se le atribuye a la piridina, la cual es características por su rol en la actividad antibacteriana<sup>43</sup>. Lo anterior, es la razón por la que el compuesto c (1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina) piridina) posee notable actividad, por encima de las otras muestras y el blanco. Las muestras a y d sólo poseen una diferencia estructural, la cual es su centro metálico que en el primer caso es de Cu(II) y el segundo de Ni(II); mientras que su actividad antimicrobiana es radicalmente diferente. En este sentido se puede atribuir la actividad antimicrobiana del complejo 1,10-fenantrolina (N,N) CuCl<sub>2</sub> a su centro metálico, Cu(II). Siendo lo anterior de especial interés para la promover las pruebas presuntivas con otros complejos con el mismo centro metálico.

Otra manera de analizar los resultados obtenidos mediante las pruebas presuntivas de actividad antimicrobiana es por medio de la extracción de la concentración mínima inhibitoria desde las tablas de porcentaje de inhibición ya presentadas. Como ya se había definido antes la concentración mínima inhibitoria es aquella concentración en que la actividad antimicrobiana comienza a ser notable.

A continuación se muestran las tablas de comparación de la concentración mínima inhibitoria entre los compuestos a, b, c y d; así como el fármaco de uso comercial gentamicina hacia las tres bacterias ya mencionadas. Los datos fueron extraídos de las tablas de porcentajes de inhibición para ser evaluados desde otra perspectiva.

**Tabla 12** Comparación entre efecto antimicrobiano de compuestos y blanco positivo, periodo de incubación 24 hrs.

\*MCI. Mínima concentración inhibitoria ( $\mu\text{g/ml}$ )

Compuesto	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudonoma aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
a	12.5*	6.25	3.12
b	25	6.25	50
c	12.5	12.5	12.5
d	-	12.5	-
Gentamicina	12.5	3.12	3.12

**Tabla 13** Comparación entre efecto antimicrobiano de compuestos y blanco positivo, periodo de incubación 48 hrs.

Compuesto	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudonoma aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
a	12.5	6.25	3.12
b	25	6.25	50
c	12.5	12.5	12.5
d	400	12.5	100
Gentamicina	12.5	3.12	3.12

\*MCI. Mínima concentración inhibitoria ( $\mu\text{g/ml}$ )

A partir de los datos obtenidos de la tabla 12 y tabla 13 se pueden analizar los compuestos que poseen actividad antimicrobiana desde bajas concentración en el orden de concentración de  $\mu\text{g/ml}$  debido a la técnica de dilución utilizada. Las actividades antimicrobianas no sufren algún notable cambio entre las 24 y 48 horas analizadas, mantenido las MCI casi en todos los casos igual.

Al hacer la comparación entre los compuestos sintetizados y el blanco positivo gentamicina es observable que sólo 2 compuestos poseen una MCI equivalente a la del fármaco comercial. El ligante 1,3-bis(imino)-1,10-fentrantrolinapiridina (c) destaca sobre el ligante que posee la base benceno (b), dicho fenómeno se le atribuye al anillo nitrogenado piridina. En el caso del diclorofenantrolina de cobre(II) mostró una baja MCI en todos los casos aunque un notable 3.12

hacia la bacteria *Staphylococcus aureus*, en este caso se le atribuye la actividad al centro metálico de Cu(II) junto a la teoría del quelato que le permite atravesar las membranas bacterianas.

### 3.4 Predicción *In Silico* de actividad biológica.

Los resultados de la predicción *In Silico* de los ligantes sintetizados se muestran en la tabla 14. Dónde el compuesto 2 corresponde al ligante con base de benceno y el compuesto 3 al ligante con base de piridina. Los valores mostrados en la tabla en la substracción de la probabilidad de ser inactivo a la probabilidad de ser activo, es decir, Pa-Pi.

**Tabla 14** Resultados de predicción de actividad biológica mediante programa PASSonline.

Actividad	1,10-fenantrolina-5-amina (1975*)	Compuesto 2 (1083)	Compuesto 3 (937)
Antineoplásico	0.544	0.443	0.608
Antineoplásico (Cáncer cerebral)	0.331	0.172	0.615
Antineoplásico (Cáncer colorectal)	0.399	0.535	0.27
Antineoplásico (Cáncer de mama)	0.318	0.527	0.272
Antineoplásico (Cáncer de colón)	0.373	0.522	0.252
Antineoplásico (Cáncer de pulmón)	0.195	0.487	0.339
Antimicobacterial	0.438	0.495	0.195
Antiinfeccioso	0.466	0.348	-
Antituberculosos	0.484	0.529	0.299
Antibacterianos	0.429	0.32	0.489
Intercaladores de ADN	0.088	0.169	0.169

\*Número de resultados obtenidos, los mostrados son los más relevantes.

La probabilidad de que los ligantes sintetizados muestren las actividades biológicas mostradas son altas, y la recomendación por el sitio web de la herramienta es que cuando se obtienen resultados donde Pa-Pi>.5 debería de proseguirse a realizarse las pruebas *In Vitro*. Se puede observar en la tabla 14 que la actividad como antineoplásicos destaca sobre todas las demás y junto a la aplicación contra el cáncer cerebral están por encima del .6.

Por otra parte la actividad antibacteriana aunque sin una alta probabilidad está presente. Los resultados obtenidos durante las pruebas *In Vitro* en este caso demuestran por esta ocasión la efectividad de la herramienta PASSonline.

## **Conclusión**

Las bases de Schiff derivadas de 5-amino-1,10-fenantrolina tienen importantes características como ligandos. Poseen tres centros coordinantes basados en sus átomos de N, lo que da apertura a variedad de complejos organometálicos con diferente denticidad; centros de coordinación; y dependiendo del metal de transición elegido como centro metálico, geometría. La variedad de complejos sintetizados durante este trabajo denotan las propiedades ya mencionadas del ligando. Así mismo el uso de Cu(II) como centro metálico permite la variedad de productos sintetizados.

Las técnicas de espectrofotometría IR y UV-Vis; y la resonancia magnética nuclear (RMN) con complementarias entre sí para realizar la caracterización de los complejos sintetizados, de esta manera saber si la reacción se llevó a cabo y tener información sobre los tipos de enlace. Pero algunas otras técnicas como el análisis TGA, difracción de rayos X y voltamperometría cíclica pueden complementar dicha caracterización otorgando información sobre el mecanismo de reacción, geometría formada y procesos de oxidación-reducción; por lo que son considerados como trabajo futuro.

Las altas absorptividades molares de los ligandos y complejos sintetizados predicen límites de cuantificación con un rango muy elevado. Lo que permitiría realizar mediciones de nuestros compuestos a partir de la técnica UV-Vis con una alta sensibilidad. Aunque es necesario realizar las curvas de calibración para cada uno de los compuestos sintetizados así como calcular de manera experimental los límites de cuantificación por medio de la obtención de datos que se mantenga con una alta correlación lineal donde la intersección  $b$ , de la ecuación de la recta  $y=mx+b$  sea 0.

Las pruebas presuntivas sobre la actividad inhibitoria hacia cepas patógenas son un resultado positivo para este trabajo. Algunos de los compuestos tienen actividad superior a la de los compuestos utilizados en el mercado. Es vital mencionar que dichas pruebas abren el camino hacia bioensayos más avanzados donde se puede determinar la toxicidad de la muestra y sus formas de inhibición. De igual manera una vez realizados dichos ensayos se pueden llegar a aplicar las técnicas seguidas en química medicinal para mejorar la actividad farmacéutica de los productos y disminuir los efectos adversos que podrían llegar a producir.

De manera general, es fácil apreciar que el contenido de este trabajo abrió la posibilidad de seguir nuevas líneas de investigación siguiendo con el proyecto en curso. Además dadas las pruebas y herramientas utilizadas durante la tesis se ha desarrollado una cantidad sensible de trabajo a futuro que será realizado durante estudios posteriores.

## Referencias

1. Mohamed, G.G. *Spectrochimica Acta Part A* **2006**, 64, 188-195.

2. Wang, R. Hao, C. He, Y. Wang, Y. Li, S. *J. Mol. Catal.* **1999**, 147, 173-178.
3. Li, Z. Fernández, M. Jacobsen, E. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1611-1613.
4. Dossetter, A. Jamison, T. Jacobsen, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 2398-2400.
5. Nozaki, H. Takaya, H. Moriuti, S. Noyori, R. *Tetrahedron* **1968**, 24, 3655-3658.
6. Chen, Y., Qian, C., Sun, J. *Organometallics* **2003**, 22, 1231-1236.
7. Fossey, J.S. Richards, C.J. *Organometallics* **2002**, 21, 5259-5264.
8. Pernak, J. Rogoza, J. *Arkivoc* **2000**, 6, 889-904.
9. Cheng, F. Tang, N. Miao, K. Wang, F. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2014**, 640, (8-9), 1816-1821.
10. Saha, D. Das, S. Mardanya, S. Baitalik, S. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 8886.
11. Shahabadi, N. Mohammadi, S. Alizadeh, R. *Bioinorg. Chem. And Applic.* **2001**
12. Dela Varga, M. Costa, R. Reina, R. Nuñez, A. Maestro, M. Mahía, J. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 677, 101-117.
13. Padwa, A. Austin, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 1797-1815.
14. Constable, E.C. *Metals and ligand reactivity*; VCH: New York, 1996; pp 1-3, 24.
15. Gerloch, M; Contestable, C. *Transition Metal Chemistry*; VHC: New York, 1994; p 6.
16. Fryzuk, M. D.; Piers, W.E. *Organometallics* **1990**, 9, 986-998
17. Scheiber, I. Dringen, R. Mercer, J. *Met. Ions. Sci.* **2013**, 13, 359-387.

18. Hellman, N. Gitlin, J. *Annu. Rev. Nutr.* **2002**, 22, 439-458.
19. Diaz, F. *Biochim. Biophys. Acta.* **2010**, 1802, 100-110.
20. Islam, S. Singha, A. Mondal, P. Mubarak, M. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2011**, 336, 106-114.
21. Joseph, J. Nagashri, K. *Journal of Saudi Chemical Society* **2013**, 17, 285-294.
22. Casas, K. Oliveira, M. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* **2015**, 9(42), 1009-1019.
23. Liu, J. Zhang, X. Wang, H. Li, F. Li, M. Yang, K. Zhang, E. *Biomed. Mater.* **2014**, 9, 1-11.
24. Zhang, E. Zheng, L. Liu, J. Bai, B. Liu, C. *Materials Science and Engineering C* **2015**, 46, 148-157.
25. Moya, S. En: *Fundamentos y Aplicaciones de la Catálisis Homogénea*; Oro, A. Sola, E. CYTED: Zaragoza, España. **2000**, Catálisis Asimétrica, pp 139-140
26. Dash, C.; Shaikh, M. M.; Butcher, R. J.; Ghosh, P. *The Royal Society of Chemistry* **2010**, 39, 2515-2524.
27. Mitsunobu, O. *Comprehensive Organic Synthesis* **1992**, 6, 65.
28. Müller, T. E.; Hultsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3795-3892.
29. Iglesias, A. Aguirre, G. Somanathan, R. Parra-Hake, M. *Polyhedron* **2004**, 23, 3051-3062.

30. Akermark, B. Almemark, M. Almlöf, J. Backvall, J.E. Roos, B.O. Stogard, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 99, 4617-4624.
31. Senn, H.M. Blochl, P.E. Togni, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4098-4107.
32. Reyes, A. Cañavera, F. Barrios, R. Cifuentes, O. Flores, M. García, J. *Organometallics* **2011**, 30, 3340-3350.
33. Hartwig, J. F. *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 507-516.
34. Penzien, J. Haeßner, C. Jentys, A. Köhler, K. Müller, T. Lercher, Johannes. *J. Catal.* **2004**, 221, 302-312.
35. Gemel, C. Folting, K. Caulton, K.G. *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 1593-1597.
36. Borman, S. *Chem. Eng. New.* **2004**, 82(11), 42-43.
37. Eisen, M. *Organometallics* 1996, 3773.
38. Balouiri, M. Sadiki, M. Koraichi, S. *Journal of Pharmaceutical Analysis* **2016**, 6, 71-79
39. Casas, K. Oliveira, M. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* **2015**, 9(42), 1009-1019.
40. Filimonov, D. Lagunin, A. Glorizova, T. Rudik, A. Druzhilovskii, D. Pogodin, P. Poroikov, V. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2014**, 50, 444-457.
41. Soliman, A. Mohamed, G. *Termochimia Acta 421* **2004**, 151-159.
42. Pasini, A. Demartin, F. Piovesna, O. Chairi, B. Cinti, A. Crispu, O. *Dalton Trans.* **2000** 3467-3462

43. Zidan, A. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **2003**, 178, 603.

## **Experimentación**

### **2,6-piridincarboaldehido**

El compuesto (**1**) fue sintetizado a partir de la oxidación de 2,6-piridincarboaldehído (5gr, .036mol) con el agente oxidante MnO<sub>2</sub> (49.98gr, .576mol) disueltos en 250ml de cloroformo; la reacción se deja en reflujo a 100°C durante 5 hrs. Se realizó filtrado con cloroformo a través de una cama compacta de celite. Sólido blanco. *Rendimiento: 2.68g, 55%. PF=120-121°C IR (cm-1, KBr): 1715.*

### **1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina) benceno**

El compuesto (**2**) fue sintetizado a partir de la reacción Isoftaldehído (75mg, .5591 mmoles) y 1,10-Fenantrolina-5-amina (218.31mg, 1.1183 mmoles), disueltos en isopropanol seco y 2 gr de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; la reacción se dejó en agitación por 24 hrs y al termino se formó precipitado. Se realizó filtrado al vacío y se lavó con isopropanol para retirar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se evaporó en rotavapor y lavó con acetona.. Sólido anaranjado. *Rendimiento: 0.234g, 85.66%. PF=214-219°C UV-VIS(DMSO, 1X10<sup>-4</sup>) λ 295nm, ε 14,070 L cm<sup>-1</sup> mol<sup>-1</sup> λ 343nm, ε 11,040 L cm<sup>-1</sup> mol<sup>-1</sup> IR (cm-1, KBr): 3332.27, 2925.18, 1621.6, 1588.57, 1566.43, 739.35, 716.08.*

### **1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina) piridina**

El compuesto (**3**) fue sintetizado a partir de la reacción 2-6 piridincarboaldehído (75mg, .5551 mmoles) y 1,10-Fenantrolina-5-amina (216.75mg, 1.1102 mmoles), disueltos en isopropanol seco y 2 gr de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; la reacción se dejó en agitación por 24 hrs y al termino se formó precipitado. Se realizó filtrado al vacío y se lavó con isopropanol para retirar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se evaporó en rotavapor y lavó con acetona.. Sólido verde-amarillo. *Rendimiento: 0.266g, 97.88%. PF= 264-269°C UV-VIS(DMSO, 1X10<sup>-4</sup>) λ 296nm, ε 19,989 L cm<sup>-1</sup> mol<sup>-1</sup> λ 348 nm, ε 16,160 L cm<sup>-1</sup> mol<sup>-1</sup> IR (cm-1, KBr): 3341.26, 1629.7, 1595.21, 1562.53, 742.6, 712.44, 607.76.*

### **1,10-fenantrolina (N,N) CuCl<sub>2</sub>**

El compuesto (**4**) fue sintetizado a partir de la reacción 1,10-Fenantrolina-5-amina (23 mg, .1178 mmoles) y Cloruro de Cobre (II) di-hidratado (20.08 mg, .1178 mmoles), disueltos en isopropanol seco tornándose café al momento; la reacción se dejó en agitación por 24 hrs y al termino se formó precipitado. Se realizó filtrado al vacío y se lavó con isopropanol. Sólido verde. *Rendimiento:* 0.360g, 83.65%. *PF*>300°C. *UV-VIS(DMSO, 1X10<sup>-4</sup>)*  $\lambda$  304nm,  $\epsilon$  25,330 L cm<sup>-1</sup> mol<sup>-1</sup>  $\lambda$  366nm,  $\epsilon$  10,031 L cm<sup>-1</sup> mol<sup>-1</sup> *IR (cm-1, KBr):* 3432.30, 3329.19, 3221.03, 1628.20, 1602, 1584.6, 721.43.

### **1,10-fenantrolina (N,N) NiCl<sub>2</sub>**

El compuesto (**5**) fue sintetizado a partir de la reacción 1,10-Fenantrolina-5-amina (23 mg, .1178 mmoles) y Cloruro de Níquel (II) hexa-hidratado (28 mg, .1178 mmoles), disueltos en isopropanol seco tornándose café al momento; la reacción se dejó en agitación por 24 hrs y al termino se formó precipitado. Se realizó filtrado al vacío y se lavó con isopropanol. Sólido verde. *Rendimiento:* 0.030g, 56.36%. *PF*>300°C. . *UV-VIS(DMSO, 1X10<sup>-4</sup>)*  $\lambda$  293nm,  $\epsilon$  2,860L cm<sup>-1</sup> mol<sup>-1</sup>  $\lambda$  368nm,  $\epsilon$  1,090 L cm<sup>-1</sup> mol<sup>-1</sup> *IR (cm-1, KBr):* 3325.74, 3253.87, 1613.59, 724.86.

### **1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina [N,N] CuCl<sub>2</sub>) benceno**

El compuesto (**7**) fue sintetizado a partir de la reacción (**4**) (20mg, .054 mmoles) e Isoftaldehido (3.66 mg, .054 mmoles) con un exceso de 1.34mg disueltos en dimetilformamida; la reacción se dejó en agitación por 24 hrs. Se secó con rotavapor. Sólido verde. *Rendimiento:* 0.020g, 88.18%. *PF*>300°C *UV-VIS(DMSO, 1X10<sup>-4</sup>)*  $\lambda$  304nm,  $\epsilon$  19,720L cm<sup>-1</sup> mol<sup>-1</sup>  $\lambda$  366nm,  $\epsilon$  6,690 L cm<sup>-1</sup> mol<sup>-1</sup> *IR (cm-1, KBr):* 3432.36, 3329.94, 3221.56, 3067.97, 1629.05, 1603.28, 1585.25, 721.87.

### **1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina [N,N] NiCl<sub>2</sub>) benceno**

El compuesto (**8**) fue sintetizado a partir de la reacción (**5**) (64.55mg, .1491mmoles) e isoftaldehido (10mg, .0745mmoles) disueltos en metanol seco; la reacción se dejó en agitación por 24 hrs. Se secó con rotavapor. Sólido verde-amarillo. *Rendimiento: 0.0466g, 64.84%. PF>300°C UV-VIS(DMSO, 1X10<sup>-4</sup>) λ 303nm, ε 2,234 L cm<sup>-1</sup> mol<sup>-1</sup> λ 363nm, ε 790 L cm<sup>-1</sup> mol<sup>-1</sup> IR (cm<sup>-1</sup>, KBr): 3317.91, 3254.40, 2924.24, 2854.09, 1628.77, 1609.91, 726.77*

### **1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina [N,N] CuCl<sub>2</sub>) piridina**

El compuesto (**9**) fue sintetizado a partir de la reacción (**4**) (20mg, .054 mmoles) e Isoftaldehido (3.69 mg, .054 mmoles) con un exceso de 1.31mg disueltos en dimetilformamida; la reacción se dejó en agitación por 24 hrs. Se secó con rotavapor. Sólido verde. *Rendimiento: 0.022g, 99%. PF>300°C UV-VIS(DMSO, 1X10<sup>-4</sup>) λ 302nm, ε 14,030 L cm<sup>-1</sup> mol<sup>-1</sup> λ 363nm, ε 4,610 L cm<sup>-1</sup> mol<sup>-1</sup> IR (cm<sup>-1</sup>, KBr): 3430.61, 3329.08, 3222, 3067.11, 1627.89, 1602.46, 1585.17, 721.46.*

### **1,3-bis (imino [1,10] fenantrolina [N,N] NiCl<sub>2</sub>) piridina**

El compuesto (**10**) fue sintetizado a partir de la reacción (**5**) (64.04mg, .1479mmoles) e isoftaldehido (10mg, .0739mmoles) disueltos en metanol seco; la reacción se dejó en agitación por 24 hrs. Se secó con rotavapor. Sólido verde-amarillo. *Rendimiento: 0.062g, 86.87%. PF>300°C UV-VIS(DMSO, 1X10<sup>-4</sup>) λ 301nm, ε 5,790 L cm<sup>-1</sup> mol<sup>-1</sup> λ 361nm, ε 4,360 L cm<sup>-1</sup> mol<sup>-1</sup> IR (cm<sup>-1</sup>, KBr): 3327.38, 3253.31, 2923.71, 2853.85, 1628.37, 1611, 1595.07, 726.52*