



**UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE LA PLATA**

**Facultad de Ciencias Exactas  
Departamento de Química**

*Trabajo de Tesis doctoral*

---

**“Síntesis, estudio estructural, espectroscópico y de  
bioactividad de nuevos ligandos y su aplicación en  
complejos de coordinación”**

---

**Lic. Mariana Rocha**

**Director : Prof. Dr. Sonia Elizabeth Ulic**

**Codirector: Prof. Dr. Diego Mauricio Gil**

**La Plata, Argentina 2020**

El presente trabajo de Tesis Doctoral se desarrolló en el CEQUINOR, Centro de Química Inorgánica “Dr. Pedro J. Aymonino” del Departamento de Química (Cat. A219/99 CONEAU), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, y en el INQUINOA, Instituto de Química del Noroeste Argentino, Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia, Universidad Nacional de Tucumán, bajo la dirección de la Prof. Dr. Sonia Elizabeth Ulic y la codirección del Prof. Dr. Diego Mauricio Gil, el cual elevo a consideración de las autoridades correspondientes para optar al título de Doctor de la Facultad de Ciencias Exactas, Orientación en Química.

*A mis padres (Q.E.P.D).*

*Por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad; muchos de mis logros se los debo a ustedes y aunque hoy no estén físicamente, sigo recibiendo todo su amor para seguir adelante a través de otras personas. Me educaron con reglas y libertades pero, al fin de cuentas, me motivaron constantemente para alcanzar mis  
anhelos.*



## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a cada una de las personas que han aparecido en mi vida a lo largo de éstos 5 años y que me han ayudado a seguir adelante a pesar de la adversidad. Todo éste trabajo no hubiera sido posible sin la participación de cada de una de ellas.

A mi Directora, Dra. Sonia E. Ulic, por ser una excelente profesional y persona. Gracias por brindarme tu conocimiento, por recibirme en cada estadía en La Plata y hacerme sentir como en casa. Gracias por permitirme realizar éste trabajo de tesis y por tus palabras de aliento en los momentos más difíciles de mi vida.

A mi codirector, Dr. Diego M. Gil, por su soporte académico diario y su calidez humana. Gracias por enseñarme, por sobre todas las cosas, a través del ejemplo. Por mostrarme el valor de la constancia, el esfuerzo y por ayudarme a ver una solución en cada problema. Gracias por tu amistad, tus consejos y paciencia infinita.

A la Dra. Aida Ben Altabef por aceptar ser la co-directora de beca doctoral de CONICET.

Al Dr. Oscar E. Piro y Gustavo A. Echeverría por las medidas de difracción de Rayos X.

Al Dr. Jorge L. Jios por brindarme su conocimiento y por la colaboración en los trabajos de investigación.

Al Dr. Fabio D. Cukiernik por la colaboración en las medidas de Microscopía Óptica de luz polarizada.

A la Dr. Mario Arena, Lic. Rocío Molina, Lic. Myriam Anabel Díaz y Lic. Carolina María Viola por los ensayos biológicos.

Al Dr. Ignacio León, Dra. Ana Laura Di Virgilio y Bioq. Carolina Ruiz por los ensayos de citotoxicidad.

A las instituciones que financiaron éste trabajo de investigación: CIUNT, CONICET y FONCyT.

Al INQUINOA y al CEQUINOR por el lugar de trabajo y el uso del equipamiento y la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP por permitir mi inscripción al doctorado de esta casa de estudios.

A mis compañeros de la cátedra de Fisicoquímica I, Alejandro y Jorge, que me acompañaron durante cuatro años. Gracias por las charlas compartidas, almuerzos de los viernes y risas. Los recordaré siempre.

A los profesores de la cátedra de Fisicoquímica: Sonia, Lis, María Eugenia, Rafa, Normita, Marta. Gracias por los momentos compartidos.

A mis compañeros de la Facultad de Agronomía, Jesús, Cristian, Eduardo, Chino. Gracias por brindarme su apoyo y cubrirme en momentos críticos para que pueda culminar éste trabajo de tesis, y en especial a Eliana por su amistad, su cariño y acompañarme en todo éste camino.

A mis compañeros de la cátedra de Orgánica I, Fanny, Lucre, Carlitos, Carito y Juan. Gracias por recibirme en su lugar de trabajo, por las charlas en el box, por su cariño y por incentivar me a seguir adelante. En especial a Nanny por sus ocurrencias, por su optimismo y su amistad.

A mis queridas compañeras de CEQUINOR, Ede, Eli y Yace. Gracias por su amistad, por su hospitalidad, por recibirme en sus hogares en cada estadía en La Plata, por los fines de semana en las cervecerías. Las quiero mucho, siempre estarán en mi corazón.

A mis amigas de toda la vida, Paula, Nuria, Mirna, Cyntia, y Lorena gracias por las reuniones y el apoyo incondicional en los momentos más difíciles de mi vida y en los felices también.

A mis compañeras de la Facultad, las de siempre, con las que pasamos horas de estudio y desvelo y que me acompañan hasta el día de hoy, Celeste, Marce y Clau.

A mis nuevos amigos, que aparecieron en el momento justo para alegrarme los días. Gracias por la compañía y por las horas de risas Nati, Meli, Dani y Walter.

A Ale, por ser un gran amigo, por sus palabras de aliento y su apoyo incondicional a pesar de la distancia.

Agradezco especialmente a mis padres, Dolly y Eduardo. A mi madre por haberme alentado siempre a ser una mujer independiente, por incentivar me a estudiar y a terminar mi carrera, por enseñarme a luchar y a no bajar nunca los brazos con su ejemplo. A mi padre, por todo su esfuerzo para permitirme estudiar, por inculcarme valores, y por enseñarme la disciplina y el valor del trabajo. Nunca olvidaré todo el amor que me brindaron, sé que desde algún lugar me acompañan.

A mis hermanos, Martín y María José, gracias por su cariño y por haber cuidado de mis padres en los momentos más difíciles. Sin su ayuda diaria, la culminación de este trabajo no hubiera sido posible. ¡Los quiero mucho!

**CAPITULO 1**

1. INTRODUCCION	1
1.1. Diazepinas	2
1.2. $\beta$ -aminoenonas	3
1.3. Bases de Schiff	4
1.4. Importancia de la Química Bioinorgánica	5
1.5. Química Supramolecular	5
1.5.1. Interacciones intermoleculares	6
1.5.1.1. Fuerzas de largo alcance	7
1.5.1.2. Fuerzas electrostáticas	7
1.5.1.3. Fuerzas inductivas	7
1.5.1.4. Fuerzas dispersivas	8
1.5.2. Fuerzas de corto alcance	8
1.5.3. Fuerzas de van der Waals	9
Objetivo General	10
Objetivos Específicos	10
Referencias	12

**CAPITULO 2**

2. METODOS EXPERIMENTALES Y COMPUTACIONALES	14
2.1. Espectroscopía Infrarroja por transformadas de Fourier	14
2.2. Espectroscopía Raman	14
2.3. Espectroscopía de Resonancia magnética nuclear	14
2.4. Espectroscopía UV-Visible	15
2.5. Espectroscopía de Fluorescencia	15
2.6. Punto de fusión	15
2.7. Cromatografía en capa fina	15
2.8. Difracción de rayos X de monocristal	15
2.9. Análisis Termogravimétrico (TGA)	16
2.10. Métodos computacionales	16
2.11. Cálculos de las superficies de Hirshfeld	19
2.12. Ensayos de bioactividad	22
Referencias	25

**CAPITULO 3**

3.1. Introducción	27
3.2. Síntesis de (5Z)-5-(6-oxo-ciclohexa-2,4-dien-1-iliden)-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-diazepina (DZP)	28
3.3. Difracción de Rayos X	28
3.4. Discusión de la estructura cristalina	29
3.5. Análisis de las Superficies de Hirshfeld	35
3.6. Estudio teórico	38
3.6.1. Estudio de la transferencia protónica intramolecular	38
3.6.2. Análisis de NBO	40
3.6.3. Análisis topológico (AIM)	41
3.6.4. Mapa de potencial electrostático (MEP)	43
3.7. Análisis de los espectros IR y Raman	44
3.8. Análisis de los espectros electrónicos	47
3.8.1. Tautómero ceto-enamina (O=DZP)	49
3.8.2. Tautómero enol-imino (OH-DZP)	50

---

3.9. Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	50
3.9.1. Espectroscopía de RMN en $\text{CDCl}_3$	52
3.9.2. Espectroscopía de RMN en $\text{CD}_3\text{OD}$	53
Referencias	57
<b>CAPITULO 4</b>	
4.1. Introducción	59
4.2. Síntesis	60
4.2.1. Síntesis de los complejos $[\text{Cu}(\text{DZP})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Ni}(\text{DZP})_2]$ .	60
4.2.2. Síntesis de complejos $[\text{Co}(\text{DZP})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Mn}(\text{DZP})_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	60
4.3. Determinación de la estructura cristalina de $[\text{Cu}(\text{DZP})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ por difracción de rayos X.	61
4.4. Descripción de la estructura cristalina del complejo $[\text{Cu}(\text{DZP})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .	62
4.5. Análisis de las superficies de Hirshfeld	67
4.6. Análisis de los espectros IR	70
4.7. Análisis de los espectros electrónicos	72
4.8. Análisis Termogravimétrico (TGA)	74
4.9. Estudio teórico	76
4.9.1. Mapa de potencial electrostático (MEP)	76
4.9.2. Análisis topológico de AIM	77
4.10. Propiedades biológicas	80
4.10.1. Inhibición de crecimiento y formación de biofilm	80
Referencias	84
<b>CAPITULO 5</b>	
5.1. Introducción	86
5.2. Síntesis de (Z)-4,4,4-trifluoro-1-(2-hidroxifenil)-3-(metilamino)-2-butenona (MeAE). El	87
5.3. Difracción de rayos X	88
5.4. Discusión de la estructura cristalina de MeAE	88
5.5. Análisis de las superficies de Hirshfeld	95
5.6. Análisis de los espectros IR y Raman	100
5.6.1. Vibraciones del grupo OH	103
5.6.2. Vibraciones del grupo C=O	103
5.6.3. Vibraciones del grupo N-H	104
5.6.4. Vibraciones del grupo $\text{CH}_3$	104
5.6.5. Vibraciones del anillo aromático	104
5.6.6. Vibraciones del grupo $\text{CF}_3$	105
5.7. Estudio teórico	105
5.7.1. Cálculo de los Orbitales Naturales de Enlace (NBO)	105
5.7.2. Análisis topológico de AIM	107
5.8. Espectros electrónicos	109
5.9. Análisis de RMN. Estudio de la tautomería en solución	113
Referencias	116



**CAPITULO 6**

6.1. Introducción	118
6.2. Síntesis de 4-(4-dimetilaminobenciliden)aminoacetofenona (BA-AF)	119
6.3. Determinación de la estructura cristalina de BA-AF por difracción de rayos X	120
6.4. Descripción de la estructura cristalina	121
6.5. Análisis de las superficies de Hirshfeld	124
6.6. Análisis de los espectros IR y Raman	128
6.6.1. Vibraciones del grupo metilo	131
6.6.2. Vibraciones del grupo C=O	131
6.6.3. Vibraciones del anillo fenilo	132
6.6.4. Vibraciones del grupo imino C=N	132
6.7. Estudio teórico	133
6.7.1. Análisis conformacional	133
6.7.2. Análisis de los Orbitales Naturales de Enlace (NBO)	135
6.8. Análisis de los espectros de RMN de <sup>1</sup> H y <sup>13</sup> C	136
6.9. Análisis térmico	137
6.10. Análisis de los espectros electrónicos	139
6.11. Espectros de fluorescencia	140
6.12. Comportamiento mesomórfico	142
6.13. Compuestos de coordinación de Cu(II), Co(II) y Ni(II) con BA-AF como ligando	144
6.13.1. Síntesis de complejos de Cu(II), Co(II) y Ni(II) con BA-AF	144
6.13.2. Análisis de los espectros IR	144
6.13.3. Medidas de Conductancia	146
6.13.4. Análisis termogravimétrico (TGA) de los complejos de Cu(II), Co(II) y Ni(II) con BA-AF como ligando	147
6.13.5. Análisis de los espectros electrónicos	150
6.14. Pruebas biológicas	151
6.14.1. Efecto de Base de Schiff y sus complejos en el crecimiento bacteriano y la formación de biofilm	151
6.14.2. Efecto en la Producción de Pilocianina	153
Referencias	156

**CAPITULO 7**

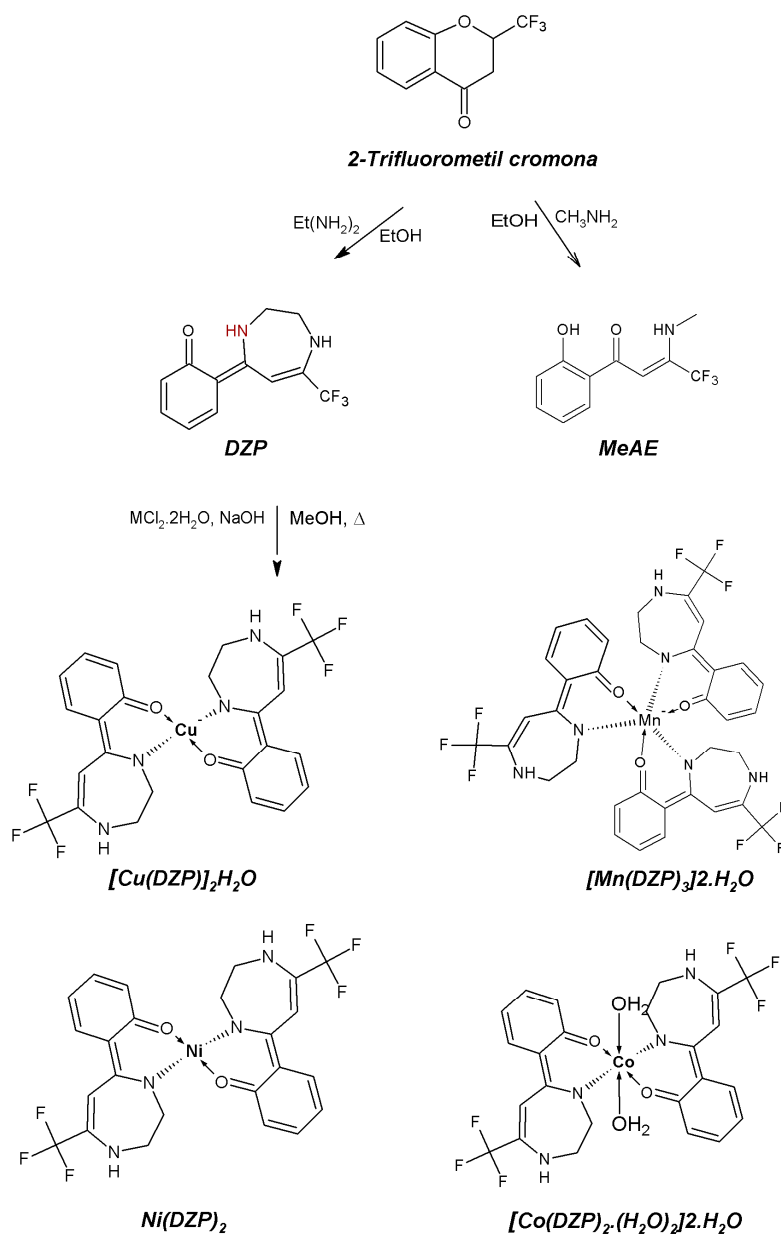
7.1. Introducción	159
7.2. Síntesis	160
7.2.1. Síntesis de la base de Schiff (H <sub>2</sub> L)	160
7.2.2. Síntesis del complejo [Cu(L)]·H <sub>2</sub> O	161
7.2.3. Síntesis del complejo [VO(L)]	161
7.3. Determinación de la estructura cristalina por difracción de rayos X de H <sub>2</sub> L y [Cu(L)]·H <sub>2</sub> O	161
7.3.1. H <sub>2</sub> L	162
7.3.2. [Cu(L)]·H <sub>2</sub> O	162
7.4. Descripción de las estructuras cristalinas	163
7.4.1. H <sub>2</sub> L	163
7.4.2. [Cu(L)]·H <sub>2</sub> O	165
7.5. Análisis de las superficies de Hirshfeld	169

7.6. Análisis de los espectros IR	172
7.7. Análisis de los espectros electrónicos	173
7.8. Análisis térmico	175
7.9. Estudio teórico	176
7.10. Propiedades antitumorales	182
Referencias	185
<b>CONCLUSIONES GENERALES</b>	188

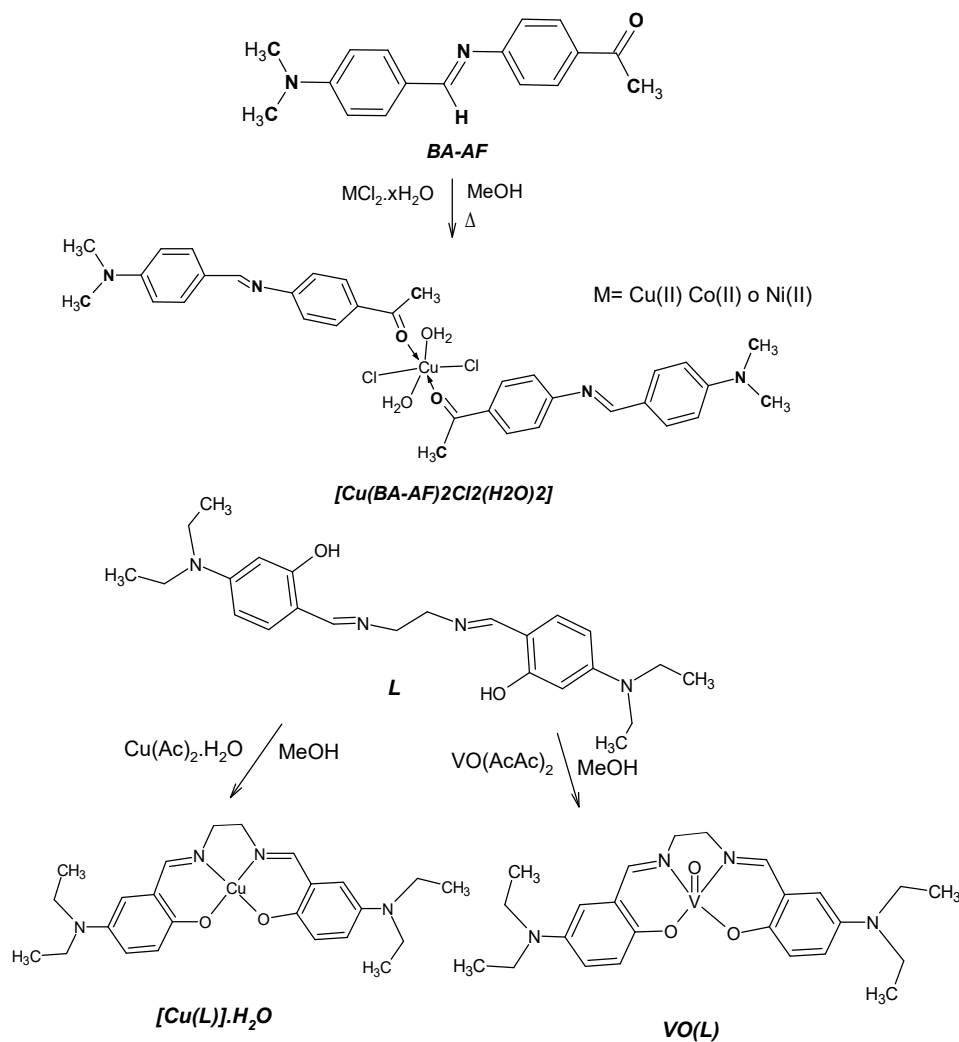
## 1. INTRODUCCION

Durante el desarrollo de este trabajo de tesis doctoral se estudiaron diferentes sistemas de importancia en la química orgánica y de coordinación, con interesantes propiedades desde el punto de vista biológico. A continuación, se presenta un resumen de los compuestos sintetizados (*Esquema 1.1*). Las características de cada uno de ellos, en particular, fueron desarrolladas en profundidad en los capítulos correspondientes.

a)



b)

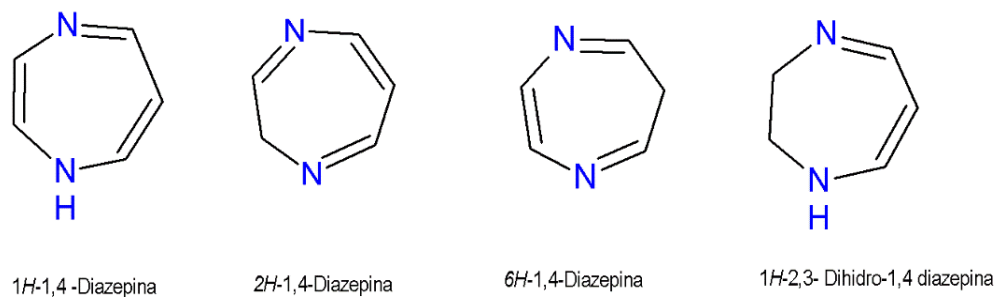


**Esquema 1.1:** Resumen de compuestos sintetizados: **a)** Derivados de 2-trifluorometilcromona **b)** Bases de Schiff.

### 1.1. Diazepinas

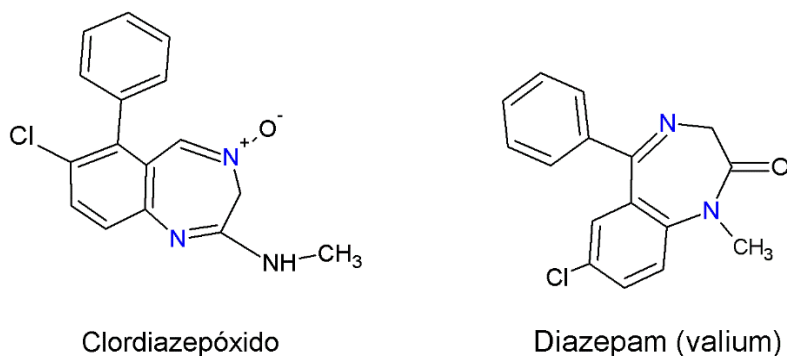
Las diazepinas son heterociclos insaturados de siete miembros, con dos átomos de nitrógeno. Existen tres grupos de diazepinas monocíclicas, con los átomos de nitrógeno en las posiciones 1,2, 1,3 y 1,4 [1]. De todos ellos, el sistema 1,4 diazepina constituye un andamiaje estructural útil que ha sido reconocido por la química medicinal como una estructura privilegiada, ya que ha demostrado ser de gran utilidad en el diseño de fármacos [2].

En el **Esquema 1.2** se muestra la estructura y nomenclatura de los diferentes tautómeros de las 1,4 diazepinas.



**Esquema 1.2:** Estructura y nomenclatura de 1,4 -diazepinas.

El estímulo principal para la síntesis y el estudio de las propiedades de los heterociclos de siete miembros proviene del descubrimiento de la actividad biológica de las benzodiazepinas y dibenzazepinas. A finales de la década del 70, las benzodiazepinas, derivadas del sistema 1,4 diazepina, cobraron una enorme importancia ya que se habían sintetizado miles de compuestos como potenciales fármacos [1]. El clordiazepóxido y el diazepam (Valium) son prototipos de las 1,4-benzodiazepinas que se emplean principalmente para tratar la ansiedad. Sus estructuras están esquematizadas en el **Esquema 1.3**.

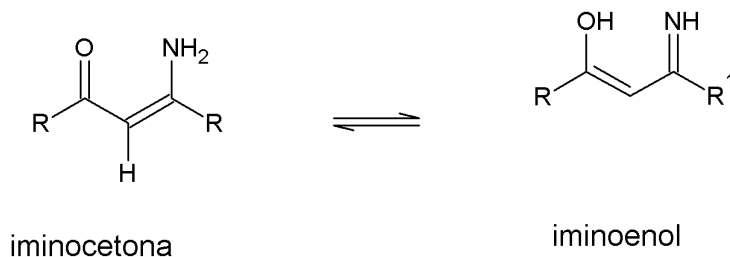


**Esquema 1.3:** Derivados de las 1,4 benzodiazepinas de importancia clínica.

### 1.2. $\beta$ -aminoenonas

Las  $\beta$ -aminoenonas son compuestos que se caracterizan por poseer el fragmento  $N-C=C-C=O$ , que le otorga propiedades físicas y químicas pertenecientes tanto a los grupos carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturados como a las enaminas, con aplicaciones en la química orgánica, y en la química medicinal [3,4]. Recientemente, se investigaron sus propiedades analgésicas, hipoglucémicas y anticonvulsivas [5,6]. Además, es interesante destacar que

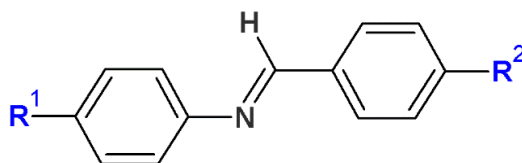
estos compuestos presentan tautomería asimétrica, tal como se muestra en el *Esquema 1.4*.



*Esquema 1.4: Estructura y posibles equilibrios tautoméricos en las aminoenonas.*

### 1.3. Bases de Schiff

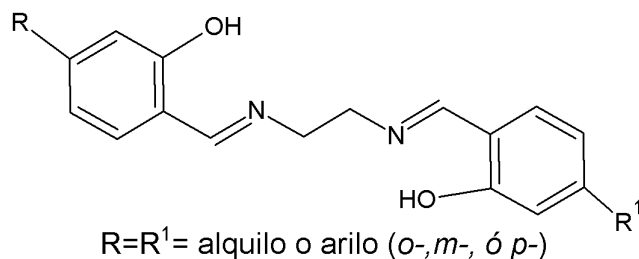
Las bases de Schiff, conocidas también como azometinas, fueron sintetizadas por primera vez por Hugo Schiff en 1864, a partir de la condensación de aminas primarias con compuestos carbonílicos [7]. El rasgo estructural característico es la presencia del grupo funcional  $\text{-HC=N-}$ . Dentro de este grupo de compuestos, las bencilidenanilinas resultan interesantes debido a que poseen numerosas aplicaciones, tanto en la química de coordinación como en química biológica y medicinal. Entre sus propiedades recientemente reportadas se destacan la actividad antifúngica, antibacteriana, antiproliferativa, antiinflamatoria y antiviral, entre otras [8,9]. El *Esquema 1.5* muestra la estructura general de las bencilidenanilinas.



*Esquema 1.5: Estructura general de las bencilidenanilinas ( $R^1$  y  $R^2$ : sustituyentes alquilo o arilo).*

Las bases de Schiff de tipo Salen son un tipo especial de ligandos tetradentados N, N, O, O que se sintetizan a partir de la condensación de un *orto*-hidroxialdehído aromático con una 1,2-diamina primaria en relación molar 2:1 [10]. La estructura del prototipo Salen, o N,N'-bis(saliciden)etilendiamina, fue reportado por primera vez en

1889. Debido a sus potenciales sitios de coordinación son ampliamente usados como ligandos en química de coordinación, ciencia de los materiales y catálisis [10,11]. Sus complejos metálicos resultan en la actualidad muy interesantes debido a sus múltiples aplicaciones en diferentes áreas, tal como industrial, analítica y farmacéutica [12,13], entre ellas tratamiento de cáncer [14], bactericida [15], agente antiviral [16] entre otras [17]. En el *Esquema 1.6* se muestra la estructura de las bases de Schiff tipo Salen.



*Esquema 1.6: Representación esquemática de las bases de Schiff de tipo Salen.*

#### 1.4. Importancia de la Química Bioinorgánica

El estudio de complejos entre iones metálicos y moléculas orgánicas ha adquirido un gran interés en los últimos años debido a que presentan, en general, tanto actividad biológica como farmacológica. La química bioinorgánica abarca desde el uso de complejos de platino tales como el *cis*-diclorodiaminplatino (II) como agente anticarcinógeno [18] hasta la administración de sustancias quelantes para la eliminación de metales pesados nocivos para el organismo. Además, diversos estudios han reportado que las propiedades terapéuticas de los complejos metal-medicamento son mucho más efectivas que el medicamento en sí mismo, aumentando de esta forma la actividad del mismo. [19]

Teniendo en cuenta estos antecedentes, en el presente trabajo de tesis se plantea la síntesis de nuevos compuestos orgánicos y la evaluación de su actividad biológica, antes y después de la quelación con metales de importancia bioinorgánica.

#### 1.5. Química Supramolecular

El presente trabajo involucra la síntesis de los compuestos, su caracterización por RMN y FTIR, entre otras espectroscopias, la obtención de monocristales, la determinación de sus estructuras por difracción de rayos X y la interpretación de los resultados obtenidos con la asistencia de cálculos mecano-cuánticos. En éste trabajo

proponemos explorar aspectos específicos de la arquitectura supramolecular de ligandos y complejos.

La química supramolecular [20] abarca el estudio, diseño y síntesis de estructuras moleculares relacionadas entre sí mediante enlaces no covalentes, por lo que también se conoce como “química más allá de la molécula”, “química del enlace no covalente” o “química no molecular”. En 1978, el término Química Supramolecular fue introducido por primera vez por J.M Lehn para referirse a grupos de moléculas que se mantienen unidas entre sí por diferentes tipos de interacciones no covalentes [21].

Los estudios pioneros en el área de la Química Supramolecular fueron los concernientes a la habilidad de secuestrar selectivamente cationes alcalinos por parte de ligandos macrocíclicos y macropolicíclicos naturales [22] o sintéticos, cómo los éteres corona [23] y los criptandos [24]. Estos antecedentes llevaron al reconocimiento de la Química Supramolecular como una nueva área de investigación, que experimentó un rápido crecimiento en el desarrollo de moléculas receptoras sintéticas de sustratos catiónicos, aniónicos o neutros, de naturaleza orgánica, inorgánica o biológica a través de interacciones electrostáticas, de van der Waals, coordinación y enlaces de hidrógeno, entre otros.

### ***1.5.1. Interacciones intermoleculares***

Las interacciones intra e inter-moleculares son las responsables de las conformaciones como así también de los agregados moleculares, ya que juegan un rol fundamental en las reacciones químicas y en el reconocimiento molecular.

A partir del surgimiento de la teoría cuántica y de la elucidación de la estructura electrónica en átomos y moléculas fue posible empezar a entender el origen de las fuerzas intermoleculares. El teorema de Hellman-Feynman [25] afirma que las fuerzas intermoleculares pueden ser calculadas en base a la electrostática clásica, una vez que se conoce la distribución electrónica al resolver la ecuación de Schrödinger. Aunque existen otras fuerzas cuyo origen es magnético o gravitacional, sus magnitudes son despreciables al compararlas con las electrostáticas.

C.A. Coulson [26] clasificó por primera vez las diferentes contribuciones a la energía de interacción, entre las que se distinguen las componentes electrostáticas, de deslocalización y de repulsión. Posteriormente, se consideró la contribución debido a la dispersión.



Por otro lado, existe una segunda clasificación que divide a las interacciones en dos grandes grupos: “fuerzas de largo alcance” y “fuerzas de corto alcance”.

#### **1.5.1.1. Fuerzas de largo alcance**

La energía asociada a estas fuerzas es función de la potencia inversa de la distancia que separa a las moléculas interaccionantes. La componente atractiva de las fuerzas de largo alcance es significativa cuando la superposición de las nubes electrónicas es pequeña. Las contribuciones a la energía de interacción de largo alcance son: electrostática, de inducción, de dispersión, de resonancia y magnética.

#### **1.5.1.2. Fuerzas electrostáticas**

Las fuerzas electrostáticas surgen de la interacción clásica entre dos cargas puntuales (monopolos) o distribuciones de carga estáticas de dos moléculas (multipolos). La interacción modifica la distribución de carga de las moléculas, pero no forma parte de la energía electrostática, por lo que ésta debe determinarse a partir de las moléculas libres.

Una interacción de tipo electrostático puede tener lugar entre dos cargas, entre una carga y un momento multipolar, o bien entre dos momentos multipolares permanentes. Las fuerzas que derivan de las interacciones puramente electrostáticas son estrictamente aditivas y pueden ser de carácter atractivo o repulsivo.

Cuando dos moléculas que poseen carga neta interaccionan, la principal fuerza involucrada es la que deriva de la interacción de ambas cargas, aunque también pueden participar otras interacciones entre momentos multipolares, que serán mucho más débiles y por ello muchas veces se desprecian.

#### **1.5.1.3. Fuerzas inductivas**

Surgen de la distorsión de una molécula provocada por el campo eléctrico que generan las moléculas vecinas. En una interacción entre una molécula dipolar y otra no polar, el campo eléctrico de la molécula polar distorsiona la distribución de carga electrónica de la molécula que no lo es, produciendo en ella un momento dipolar inducido. En ésta interacción descrita por Debye [27], el momento dipolar inducido interacciona con el dipolo permanente resultando en una fuerza atractiva. Puesto que la energía de inducción es fruto de la distorsión de la distribución de carga como respuesta a un campo externo, es siempre negativa para las moléculas en sus estados electrónicos fundamentales

y no es aditiva porque la interacción entre dos moléculas se ve afectada por la presencia de terceras.

La polarizabilidad molecular ( $\alpha$ ) es la tendencia de una molécula a ser polarizada, es decir, la facilidad con que se crea en ella un momento dipolar inducido ( $\mu_{\text{inducido}}$ ) a causa de campos eléctricos externos (E) producidos.

#### 1.5.1.4. Fuerzas dispersivas

También se denominan Fuerzas de London [28] y son las únicas de largo alcance presentes en todas las interacciones intermoleculares. Son la contribución más importante a las fuerzas de van der Waals, excepto en moléculas polares pequeñas, y el único término que contribuye a la energía de largo alcance en el caso de la interacción de dos moléculas neutras apolares.

La energía de dispersión tiene origen en la mecánica cuántica y proviene de la continua fluctuación de las distribuciones de carga de las moléculas a causa del movimiento de sus electrones. Estos movimientos ocurren y el efecto que resulta es una disminución en la energía, por lo que las fuerzas dispersivas son siempre atractivas y prácticamente aditivas.

La energía de dispersión se atribuye a la interacción de los diferentes multipolos instantáneos de las moléculas como describe el modelo de Drude [29] como una serie expandida en serie:

$$E_{disp.} = \frac{C_6}{r^6} = \frac{C_8}{r^8} = \frac{C_{10}}{r^{10}} + \dots \quad (1)$$

Los coeficientes  $C_n$  son negativos y corresponden a la interacción atractiva que tiene lugar entre la serie de multipolos instantáneos: dipolo-dipolo ( $C_6$ ), dipolo-cuadrupolo ( $C_8$ ), cuadrupolo-cuadrupolo ( $C_{10}$ ), etc.

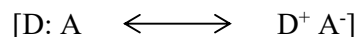
Debido a que la polarizabilidad es una medida de la fluctuación de carga en una molécula, los multipolos instantáneos e inducidos se pueden relacionar con la polarizabilidad, ya que a mayor polarizabilidad más fuertes serán sus interacciones por dispersión.

#### 1.5.2. Fuerzas de corto alcance

Son las fuerzas que participan en la energía de interacción como consecuencia del solapamiento orbital y toman relevancia sólo a corta distancia. La contribución más

importante es la que se conoce como intercambio-repulsión que es una combinación de dos efectos. La energía de intercambio es consecuencia del principio de Pauli que reduce la repulsión electrostática entre pares de electrones, de manera que es un término atractivo. La energía de repulsión entre dos moléculas proviene por un lado de la repulsión electrostática de los electrones de las moléculas y, en parte, de los núcleos que no están totalmente apantallados. Cuando se solapan las nubes electrónicas de dos moléculas adyacentes, por el principio de exclusión de Pauli algunos electrones no pueden ocupar la misma región del espacio reduciendo así la densidad electrónica. Por ello, los núcleos de los átomos están parcialmente desapantallados los unos respecto de los otros, provocando una repulsión entre ellos.

La transferencia de carga también puede considerarse parte de las fuerzas de inducción que actúan a corto alcance. El modelo de transferencia de carga fue introducido por Mulliken [29] en complejos que poseen un componente rico en electrones (dador, D) y otro que los atrae con gran fuerza (aceptor, A), por lo que también son conocidos como complejos dador-aceptor de electrones (*electron donor-acceptor, EDA*)\* y pueden ser representados en términos de resonancia como un híbrido entre dos estructuras:



Se demostró que la contribución debido a la transferencia de carga en la energía de interacción es generalmente pequeña en relación a las otras contribuciones.

La penetración de carga es un efecto atractivo de origen puramente electrostático que tiene lugar a distancias donde se solapan las densidades electrónicas de las moléculas interaccionantes. Puede ser entendida como la atracción que experimentan los núcleos atómicos parcialmente desapantallados de una molécula hacia la nube electrónica asociada a otra molécula.

### 1.5.3. Fuerzas de van der Waals

Cuando una molécula posee un momento dipolar permanente las fuerzas electrostáticas e inductivas son las más importante, sin embargo, existen otras fuerzas que actúan entre las moléculas de un sistema. Estas fuerzas son las responsables de la desviación en el comportamiento de los gases respecto de un sistema ideal. A diferencia de las fuerzas gravitacionales o coulombicas son generalmente no aditivas, pues la fuerza

entre dos moléculas se ve afectada por la presencia de otras moléculas cercanas, de manera que no se pueden sumar simplemente todos los pares potenciales de una molécula para obtener su energía neta de interacción con el resto de moléculas [30].

Las fuerzas de van der Waals pueden ser repulsivas o atractivas y la expresión empírica que las describe en el potencial de Lennard-Jones [31] es:

$$V(r) = 4\varepsilon \left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r}\right)^6 \quad (2)$$

Donde  $\sigma$  es el diámetro de colisión, que es la distancia para la cual la energía es cero,  $r_m$  es la distancia a la cual el potencial es mínimo,  $\varepsilon$  es la profundidad del pozo de potencial.

De acuerdo a la ecuación, las fuerzas de van der Waals tienen dos componentes. La componente atractiva proviene de los efectos dispersivos y tiene su base en el término dominante del modelo de Drude ( $r^{-6}$ ). En cambio, la repulsiva surge del principio de exclusión de Pauli cuando las nubes electrónicas de los átomos interpenetran, aunque no existen argumentos teóricos a favor de  $r^{-12}$  [32].

### **OBJETIVO GENERAL**

El objetivo general de este trabajo de tesis doctoral es sintetizar una serie de nuevos compuestos y caracterizarlos desde el punto de vista estructural, estudiar sus estructuras supramoleculares y evaluar sus potenciales propiedades biológicas.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

-Sintetizar compuestos derivados del anillo cromona (diazepina y  $\beta$ -aminoenonas), como así también bases de Schiff (simples y salen). Estos compuestos se seleccionaron dado que presentan un amplio espectro de actividad biológica.

-Caracterizar estructuralmente los compuestos obtenidos por diversas técnicas experimentales y por cálculos teóricos (*ab-initio* y Teoría del Funcional de la Densidad (DFT)).

-Sintetizar complejos con metales de transición tales como Cu(II), VO(IV), Ni(II), Co(II) y Mn(II/III) relevantes en el campo de la bioinorgánica.

-Caracterizar estructuralmente los complejos preparados por espectroscopia UV-Vis, infrarrojo, Raman, RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{19}\text{F}$  y por espectrometría de masas. Determinar las estructuras cristalinas por difracción de rayos X de monocristal. Estudiar la estabilidad y estructura mediante análisis termogravimétrico.

-Estudiar el empaquetamiento cristalino de ligandos y complejos y el ensamblado supramolecular a través de diferentes herramientas computacionales.

-Evaluar el efecto en la actividad biológica de la incorporación de los iones metálicos a las estructuras sintetizadas, a fin de establecer la relación existente entre estructura-actividad.

## Referencias

- [1] N.A. Meanwell, M.A. Walker, I.A. Katritzky, C.A. Ramsden, E.F.V. Scriven, R.J.K. Taylor (Eds.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Elsevier Ltd, Oxford, 2008, 183.
- [2] T.L. Gilchrist *Química Heterocíclica*. Addison-Wesley Iberoamericana (1995).
- [3] Greenhill, J.V. *Chem. Soc. Rev.* 6 (1977) 277.
- [4] N.Y. Gorobets., Y.V. Sedash, S.V. Shishkina, O.V. Shishkin, S.A. Yermolayev, S.M. Desenko, *ARKIVOC*: 2009 (2009) 23.
- [5] I.O. Edafiogho, et. Al, *J. Med. Chem.* 35 (1992) 2798
- [6] K.R Scott, *J. Med.Chem.* 38 (1995) 4033
- [7] H. Schiff, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 131 (1864) 118.
- [8] D.N. Dhar, C.L. Taploo, *J. Sci. Ind. Res.* 41 (1982) 501.
- [9] P. Przybylski, A. Huczynski, K. Pyta, B. Brzezinski, F. Bartl. *Curr Org. Chem.* 13 (2009) 124.
- [10] Cozzi, *Chem.Soc.Rev.* 33 (2004)33, 410.
- [11] K. Matsumoto; B. Saito; and T. Katsuki., *Chem. Commun.* (2007), 3619.
- [12] G.H. Clever; Y. Sötl; W. Spahl; Carell, *Chem. Eur. J.* 12 (2006) 8708.
- [13] D.A. Plattner, D. Feichtinger; J. El-Bahraoui; O. Wiest., *Int. J. Mass. Spectr.* 195 (2000) 351
- [14] N.N Gulerman, S. Rollas, H. Erdeniz, M.Kiraj, *J.Pharm Sci.* 26(2001),1.
- [15] P.Tarasconi; S. Capacchi; G. Pelosi; M. Corina, R. Albertini; A. Bonati; P. Dall'Aglio; P. Lunghi; S. Pinelli, *Bioorg Med Chem.* 8 (2000),154.
- [16] J. Charo; J.A. Lindencroma; L.M. Carlson; J. Hinkula; R. Kiessling, *J. Virol* 78(2004)11321.
- [17] D.X. West; C.S. Carison; A.E. Liberta, J.N. Albert; C.R. Daniel, *Transit.Met Chem.* 15(1990)341.
- [18] M.A. Fuertes, C. Alonso, J.M. Pérez, *Chem. Rev.* 103 (2003) 645
- [19] Z.H. Chohan, M.S. Iqbal, S.K. Aftab. *Appl. Organometal. Chem.* 24 (2010) 47.
- [20] J.M: Lehn, *Supram Chem. Concepts and Perspectives*, VCH: Weinheim, Germany, 1995.
- [21] J.M: Lehn, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 27 (1988)89
- [22] Y.A: Ovchinnikov; V.T:Ivanov; A.M: Scrob, *Membrane Active Complexones*, Elsevier: New York, USA, 1974. (b) Pressman, B. C. *Annu. Rev. Biochem.* 45 (1976),

501. (c) M.M. Shemyaki; N.A. Aldanova; E.I. Vinogradova; M. Feigina, Yu. *Tetrahedron Lett.* 4(1963)1921. (d) B.C. Pressman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 53(1965) 1076
- [23] C.J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 2495.
- [24] Lehn, J.-M. *Science*, 227 (1985) 849.
- [25] R. Feynman, *P. Phys. Rev.* 56(1939) 340.
- [26] C.A. Coulson, *Research*, 10(1957) 149.
- [27] Debye, P. Polar Molecules, *Chemical Catalog Company*: New York, USA, 1929.
- [28] (a) London, F. *Z. Physik*, 63 (1930)245. (b) London, F. *Z. Physik. Chem. B*, 11(1930) 221.
- [29] (a) R.S. Mulliken, *J. Am. Chem. Soc.* 72 (1950) 600. (b) R.S. Mulliken, *J. Am. Chem. Soc.* 74 (1952) 811.
- [30] J.N. Israelachvili, *Intermolecular and Surface Forces*, Academic Press: San Diego (California), USA, (2000)106.
- [31] J.E. Lennard-Jones, *Proc. R. Soc., Ser. A London*, 106 (1924) 463
- [32] J.N. Israelachvili, *Intermolecular and Surface Forces*, Academic Press: San Diego (California), USA, 2000, pág. 106.

## **2. METODOS EXPERIMENTALES Y COMPUTACIONALES**

El trabajo experimental de la presente Tesis Doctoral fue realizado en los laboratorios del Instituto de Química del Noroeste (INQUINOA) de la Universidad Nacional de Tucumán y en los laboratorios del Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR), de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP), Argentina.

### ***2.1. Espectroscopia infrarroja por transformadas de Fourier***

Todos los espectros infrarrojos se midieron en estado sólido y a temperatura ambiente, en la región de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ . Para los compuestos sólidos se diluyó la muestra con bromuro de potasio (KBr) y se prepararon pastillas por prensado de la mezcla. Los espectros infrarrojos se midieron con una resolución de 4  $\text{cm}^{-1}$  en un espectrofotómetro Bruker modelo Equinox 55, equipado con un detector DLATGS (Sulfato de Triglicina Deuterada dopado con L-Alanina) (CEQUINOR) y un espectrofotómetro Perkin-Elmer GX1 (INQUINOA).

### ***2.2. Espectroscopia Raman***

Los espectros Raman de sólidos fueron medidos a temperatura ambiente entre 3500 a 100  $\text{cm}^{-1}$ , con un equipo Termoscientific modelo DXR y resolución espectral de 4  $\text{cm}^{-1}$  (CCT-TUCUMAN). El mismo está provisto con dos láseres, uno de  $\lambda = 532 \text{ nm}$  y otro de  $\lambda = 780 \text{ nm}$ , los que usaron teniendo en cuenta las características de los diferentes compuestos.

### ***2.3. Espectroscopia de Resonancia magnética nuclear***

Las medidas de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{19}\text{F}$  a temperatura ambiente se realizaron en los espectrómetros Varian Mercury Plus 200 (UNLP), Bruker Advance AC200 (UNT) y Bruker Advance III (600 MHz; Universidad de Rostock, Alemania). Las muestras fueron disueltas en diferentes solventes deuterados de acuerdo a su solubilidad e introducidas en tubos de RMN de 5 mm de diámetro. Los solventes utilizados fueron cloroformo ( $\text{CDCl}_3$ ), metanol ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ), dimetilsulfóxido (DMSO) y dimetilformamida (DMF).

Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  están expresados en ppm relativos a la señal del tetrametilsilano (TMS;  $\delta = 0 \text{ ppm}$ ) y/o referenciados



mediante la señal residual del solvente deuterado. Para los espectros de  $^{19}\text{F}$  se usó ácido trifluoroacético (TFA) 0,05% en solución de  $\text{CDCl}_3$  como referencia externa (TFA;  $\delta^{\text{T}} = -71,00$  ppm).

#### **2.4. Espectroscopia UV-Visible**

Los espectros UV-Visible en solución se midieron usando una celda de cuarzo de 10 mm de camino óptico en un espectrofotómetro Chromtech modelo CT-5700 con una resolución de 2 nm (CEQUINOR) y en un espectrofotómetro Beckman/DU 7500 (INQUINOA) en la región espectral de 200 a 800 nm.

Los espectros de reflectancia difusa, para las muestras en estado sólido, se midieron en un espectrofotómetro Shimadzu UV-2600 (CEQUINOR) equipado con una esfera de integración y se utilizó  $\text{BaSO}_4$  como referencia.

#### **2.5. Espectroscopia de Fluorescencia**

Las medidas de fluorescencia se realizaron en espectrofotómetro Perkin Elmer LS-50B equipado con una celda de cuarzo de 1 cm de paso óptico, con una lámpara de xenón como fuente de excitación y un tubo fotomultiplicador R928 (UNLP).

#### **2.6. Punto de fusión**

Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Karl Kolb con control de temperatura y termómetro digital TC-207, el cual permite medir puntos de fusión hasta  $370\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La muestra sólida se colocó entre dos vidrios sobre una superficie metálica calefaccionada con una resistencia eléctrica. El cambio de estado se observa mediante oculares de diferente aumento.

#### **2.7. Cromatografía en capa fina**

El desarrollo de las reacciones químicas se siguió por cromatografía en capa fina (CCF) en placas sílica gel 60. Para el revelado se utilizó luz ultravioleta de  $\lambda = 254$  nm.

#### **2.8. Difracción de rayos X de monocristal**

Las medidas fueron realizadas en un difractómetro Oxford Xcalibur Gemini, provisto de una fuente de cobre  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,54184\text{ \AA}$ ) y monocromador de grafito. Consta de un detector Eos CCD para registrar el patrón de difracción de las sustancias.

Las intensidades de difracción de rayos X fueron medidas e integradas con el conjunto de programas CrysAlisPro [1]. Los parámetros de cada celda unidad fueron obtenidos por el método de refinamiento de cuadrados mínimos (teniendo en cuenta los ajustes angulares para todas las reflexiones recolectadas con intensidades mayores a 7 veces la desviación estándar de los errores de medición). Los datos fueron corregidos empíricamente por el método *multi-scan* implementado en CrysAlisPro. Las estructuras fueron resueltas por métodos directos con el programa SHELXS-97 [2] y los modelos moleculares correspondientes, refinados por matriz completa usando el procedimiento de cuadrados mínimos en F2, con SHELXS-97 [3]. Todos los átomos de hidrógeno fueron localizados en un mapa de Fourier, eliminando los átomos más pesados y refinando hasta encontrar la posición con el desplazamiento de los parámetros isotrópicos.

### **2.9. Análisis Termogravimétrico (TGA)**

El análisis termogravimétrico registra continuamente la masa de una muestra, colocada en una atmósfera controlada, en función de la temperatura o del tiempo. La representación de la masa o la pérdida de masa en función de la temperatura o tiempo se denomina *Termograma* o *curva de descomposición térmica*. [4]. Los portamuestras más utilizados pueden ser de aluminio, cuarzo o platino. Este último es el más utilizado, dado que es inerte, y tiene un punto de fusión elevado (1772 °C). Las medidas termogravimétricas de este trabajo de tesis se realizaron en un Analizador Termogravimétrico Shimadzu TGA-50 del Instituto de Química Inorgánica de la Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia (UNT).

### **2.10. Métodos computacionales**

Se realizaron cálculos teóricos usando el paquete de programas de Gaussian 09 para Windows [5] y los resultados fueron visualizados utilizando el programa Gauss View 5.0. Se usaron métodos *ab-initio* y de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT), con el funcional híbrido de gradiente corregido de tres parámetros de Becke y correlación de Lee, Yang y Parr (B3LYP) [6]. El conjunto de bases utilizado en general fue 6-311++G(d,p) (en los casos que se usó una base distinta se aclaró en la sección correspondiente) con funciones polarizadas *d* y *p* y funciones difusas *s* y *p* [7].

A continuación, se detallan los pasos que se siguieron para el análisis conformacional:

1. Se graficó la molécula con el programa Gauss View y se realizó una primera optimización de geometría (B3LYP/6-31G).
2. Se exploró el espacio conformacional, realizando escanes para los ángulos diedros seleccionados, utilizando el método y la base B3LYP/6-31G\*. Este procedimiento consiste en rotar los ángulos diedros seleccionados cada 10° en el intervalo de 0-360°. De esta manera se obtuvieron las curvas de energía potencial, teniendo en cuenta la variación de dichos ángulos y optimizando el resto de los parámetros geométricos.
3. Se identificaron las estructuras con los mínimos de energía locales y/o globales y se realizó la optimización de geometría molecular relajando la totalidad de los parámetros [B3LYP/6-311++G(d,p)].
4. Las propiedades vibracionales calculadas correspondieron, en todos los casos, a los mínimos de energía de potencial y sin valores imaginarios para las frecuencias (valores positivos para la matriz hessiana). Los cálculos de frecuencias fueron realizados empleando la misma base y método utilizados para la optimización de geometría, de manera que tengan validez [6].
5. Se realizaron los cálculos de desplazamiento químico de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  por el método GIAO [7] (Gauge Including Atomic Orbital), teniendo en cuenta lo siguiente:
  - a) Se optimizó la energía y se realizó el cálculo de los parámetros isotrópicos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para el tetrametilsilano ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ ; TMS), con el método y base B3LYP/6-311+G(2d,p) [8,9]. Se incluyó implícitamente el efecto del solvente usando el método CPCM (Conductor like Polarizable Continuum Model) [10].
  - b) De los resultados obtenidos para el TMS, se tomó del cálculo el valor isotrópico que corresponde al desplazamiento químico absoluto con valores de 31,8821 y 182,4656 para  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , respectivamente
  - c) Para cada molécula en estudio, se realizó el cálculo de desplazamientos químicos absolutos (nuevamente, los valores isotrópicos) empleando la geometría de la molécula optimizada y la misma base que se utilizó para el TMS, e incluyendo también el efecto del solvente (método CPCM) [10].

- d)** Para convertir los desplazamientos químicos en valores de ppm, a los valores obtenidos con el TMS (punto b) se le restó el valor isotrópico (ubicado en el archivo de salida del cálculo) de los diferentes carbonos e hidrógenos del compuesto.
- e)** Se realizó una gráfica ubicando los valores de desplazamiento (ppm) obtenidos experimentalmente en el eje X y los calculados en el punto anterior, en el eje Y.
- f)** Mediante regresión lineal se obtuvo la ecuación de la gráfica, lo que permitió realizar una comparación entre los desplazamientos químicos experimentales y teóricos. Por medio de la correlación obtenida se pudo analizar la similitud en los modelos.
6. Se realizó el cálculo de los espectros electrónicos de las moléculas optimizadas previamente en fase gaseosa B3LYP/6-311++g(d,p). El efecto del solvente fue incluido implícitamente mediante el modelo CPCM [11,12] de manera de obtener la energía libre de solvatación. Las transiciones electrónicas se calcularon dentro del marco de la teoría del funcional de la densidad dependiente del tiempo (Time Dependent Density Functional Theory, TDDFT) [13] utilizando el método y la base B3LYP/6-311++g(d,d)
7. Se realizaron cálculos de los orbitales naturales de enlace (NBO) [14] y análisis topológico de enlace (AIM) [15], con el objeto de estudiar los factores estereo electrónicos que estabilizan las conformaciones de mínima energía. La evaluación de la interacción entre orbitales electrónicos [16] donante-aceptor, mediante la transferencia parcial de electrones, permite ilustrar la naturaleza de la interacción. Esto nos permite explicar la conformación de mínima energía, como así también su comportamiento conformacional.
8. Se evaluó la naturaleza de los enlaces de hidrógeno inter e intramoleculares mediante el programa Atoms in Molecules (AIM) [15]. El enlace, en este caso, es la línea de máxima densidad electrónica que une a los núcleos (A-B), siendo el PCE (Punto Crítico de Enlace) el mínimo energético en esta dirección [17,18]. En el análisis topológico del enlace, los parámetros como la densidad electrónica ( $\rho$ ), la función laplaciana de la densidad de carga ( $\nabla^2(\rho)$ ) y la elipticidad ( $\varepsilon$ ) permiten estimar las posibles interacciones intra e intermoleculares. Los resultados asociados a estos descriptores tienen en cuenta lo siguiente [19]:

- La densidad electrónica ( $\rho$ ): está relacionada directamente con la fuerza del enlace. Los valores usuales de  $\rho$  están en el intervalo de 0,0-0,5. Este parámetro adquiere valores máximos en la posición de cada núcleo y decae rápidamente al alejarse del mismo.
- La función laplaciana: es la segunda derivada de  $\rho$  y el signo indica regiones de concentración o disminución local de la carga electrónica respecto a los alrededores. Los valores positivos ( $\nabla^2(\rho) > 0$ ) están asociados a una reducción de carga, como la que puede existir en la proximidad de los enlaces iónicos o interacciones del tipo de enlace hidrógeno y de van der Waals. En cambio, si  $\nabla^2(\rho) < 0$  significa que hay concentración de carga que puede asociarse con enlaces covalentes [20].
- La elipticidad ( $\varepsilon$ ) se define como  $|\lambda_1/\lambda_2| - 1$  donde  $\lambda_1$  y  $\lambda_2$  son valores propios de la matriz Hessiana de signo negativo, derivados del análisis de la densidad electrónica al formar un PCE [19]. Esta propiedad mide la simetría de la acumulación de carga, determinando las direcciones preferenciales. Es una propiedad de enlace que siempre es positiva ( $\varepsilon > 0$ ), dando una estimación del carácter  $\pi$  de un enlace. Por ejemplo, la elipticidad de un sistema aromático es aproximadamente 0,23 del benceno, en comparación con un valor de 0,45 para el enlace doble en el etileno. Los valores usuales se encuentran en el rango 0,0-0,5 y aquellos valores muy elevados son indicios de inestabilidad.

### **2.11. Cálculos de las superficies de Hirshfeld**

Las superficies de Hirshfeld [21] y los gráficos bidimensionales de huella dactilar fueron realizados con el programa Crystal Explorer 3.1. El objetivo de estos gráficos fue determinar la naturaleza de las interacciones intermoleculares, como así también permitieron cuantificar y evaluar la contribución de cada una de ellas al empaquetamiento cristalino. Este programa utiliza la información contenida en el archivo cristalográfico, obtenido a partir de las medidas de difracción de rayos X de monocristal.

La superficie de Hirshfeld se grafica considerando el sistema de partición de Hirshfeld [22], el cual consiste en dividir el espacio cristalino en regiones donde la suma de las densidades electrónicas de los átomos (supuestamente esféricos) de la molécula (llamada promolécula) domina la correspondiente suma de los átomos en el

crystal (llamado procrystal). De acuerdo a esto, para una molécula en un cristal se puede definir la función ponderada  $w(r)$ , definida por:

$$w(r) = \sum_{a \in \text{molécula}} \rho(r) / \sum_{a \in \text{cristal}} \rho(r) \quad (1)$$

$$= \rho_{\text{promolécula}}(r) / \rho_{\text{procrystal}}(r) \quad (2)$$

$$\approx \rho_{\text{molécula}}(r) / \rho_{\text{cristal}}(r) \quad (3)$$

Donde  $\rho_a(r)$  es la función de densidad electrónica de Hartree-Fock del átomo  $a$ , centrada en su núcleo. Teniendo en cuenta la ecuación (1), podemos introducir una nueva definición de molécula en un cristal como el volumen dentro del cual la densidad electrónica de la promolécula domina a la del procrystal, es aquella donde  $w(r) \geq 0,5$  [22]. Para la construcción de la superficie de Hirshfeld, se considera que  $w(r) = 0,5$ . La relación entre las densidades electrónicas de la promolécula y del procrystal puede ser considerada como una aproximación a la relación entre las densidades electrónicas de la molécula y el cristal real.

El gráfico de la superficie de Hirshfeld condensa la información en un gráfico de color [23], exclusivo para cada molécula en particular y además representa una “huella dactilar” de las interacciones intermoleculares en el cristal.

La superficie se construye teniendo en cuenta puntos superficiales obtenidos por triangulación; dos parámetros ( $d_i$  y  $d_e$ ) aportan la información de las distancias entre contactos intermoleculares desde cada punto:  $d_i$  representa la distancia desde la superficie hasta el átomo interior más cercano a la superficie, mientras que  $d_e$  representa la distancia desde la superficie hasta el átomo exterior más cercano a la superficie. La propiedad  $d_e$  no tiene en cuenta el tamaño de los átomos, esto quiere decir que los contactos entre átomos más pequeños (por ejemplo, H, C, N, y O) se destacan mejor que los contactos entre átomos grandes (por ejemplo, P, S, Cl), pero éste problema se evita utilizando la propiedad  $d_{norm}$  ( $d$  normalizada) [24] como se muestra en la ecuación (4):

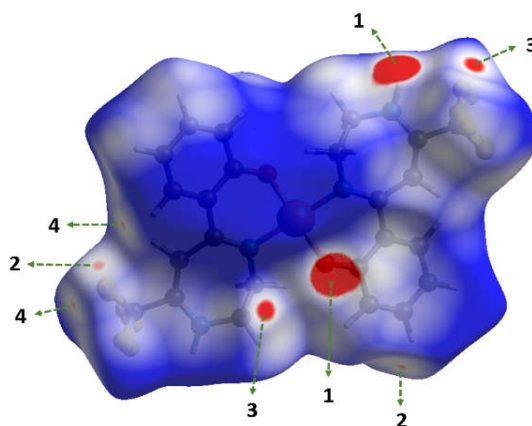
$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdw}}{r_i^{vdw}} + \frac{d_e - r_e^{vdw}}{r_e^{vdw}} \quad (4)$$

donde  $r_i^{vdw}$  y  $r_e^{vdw}$  es el radio de van der Waals (vdW) del átomo interno de la superficie y externo a la superficie, respectivamente. El signo de  $d_{norm}$  es negativo si las

distancias de los contactos interatómicos son menores que los calculados según los radios de vdW y positivo si las distancias son mayores.

Las magnitudes de la propiedad normalizada  $d_{norm}$  están representadas en la superficie de Hirshfeld con la siguiente escala de colores (**Figura 2.1**): azul, cuando las distancias son mayores que la suma de los radios de vdW; blanco, si las distancias son cercanas a la suma de los radios de vdW y rojo, si las distancias son menores que las de vdW. De esta forma los contactos más relevantes se muestran como manchas rojas en la superficie, independientemente de la naturaleza de los átomos.

La **Figura 2.1** muestra la superficie de Hirshfeld graficada con la función  $d_{norm}$  del complejo  $[Cu(DZP)_2]$  sintetizado en este trabajo de tesis, en la cual se visualizan como puntos rojos los contactos intermoleculares más importantes. Los números sobre la superficie ayudan a identificar los diferentes contactos intermoleculares (detallados en el capítulo 4).



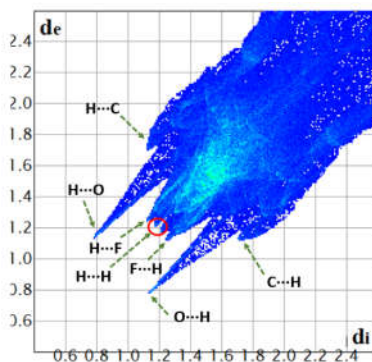
**Figura 2.1:** Superficie de Hirshfeld del complejo  $[Cu(DZP)_2]$ , donde se visualizan con números los contactos intermoleculares más relevantes.

Si bien las superficies de Hirshfeld son una herramienta útil para representar los contactos intermoleculares responsables del empaquetamiento cristalino, éstas son gráficos 3D en los cuáles es difícil cuantificar la contribución de cada interacción particular a la superficie total. Este problema se resuelve con la ayuda de los gráficos de huella dactilar bidimensionales (2D-fingerprints plots) que constan de histogramas de valores de  $d_i$  y  $d_j$ .

El gráfico de huella dactilar completo muestra, en color azul, los picos correspondientes a todos los contactos intermoleculares, pero, debido a que éstos

generalmente aparecen superpuestos, se hace difícil identificarlos. Sin embargo, el programa CrystalExplorer permite individualizarlo en gráficos de huellas particulares para cada tipo de interacción. Estos diagramas muestran uno o dos picos de color azul mientras que el fondo se colorea gris, lo que corresponde al gráfico completo de huellas. Los gráficos permiten, además, visualizar la contribución porcentual de una interacción específica a la superficie de Hirshfeld (ver **Figura 2.2**). Un gráfico de huella dactilar específico entre dos átomos X e Y (contactos  $X\cdots Y$ ) evidencia sólo un pico en el caso de que el átomo X esté dentro de la superficie y el átomo Y fuera de ella. Por otro lado, para el contacto recíproco ( $Y\cdots X$ ), es decir el átomo Y dentro y el X fuera de la superficie, aparece otro pico muy similar.

Los gráficos de huellas dactilares facilitan el análisis cuantitativo de patrones de empaquetamiento y son poderosas herramientas para comparar interacciones intermoleculares. Estos gráficos complementan otros que se usan para la visualización de las estructuras cristalinas y sus descripciones sistemáticas, como es el caso de los patrones de enlaces de hidrógeno *Graph-set* para el estudio de moléculas orgánicas y el análisis topológico.



**Figura 2.2:** Gráfico de huella dactilar completo para  $[Cu(DZP)_2]$  en el que se muestran los picos con los principales contactos en el empaquetamiento cristalino.

## 2.12 Ensayos de bioactividad

### 2.12.1. Bioensayo de actividad antibacteriana

La inhibición del crecimiento bacteriano se determinó luego de 24 horas de incubación a 37 °C en condiciones basales (en ausencia de los compuestos) y en presencia de los mismos a diferentes concentraciones. Se realizaron diluciones 1/100 (v/v) en medio fresco a partir de cultivos de toda la noche en medio Luria Bertani (LB)



de *P. aeruginosa* PAO1 y Müller-Hinton (MH) de *Staphylococcus aureus* ATCC 6538. Se inocularon 195  $\mu\text{L}$  de cada cultivo (OD 560 nm: 0,08 =  $1,2 \times 10^6$  CFU  $\text{mL}^{-1}$ ) en los pocillos de una microplaca de poliestireno. Luego, se agregaron 5  $\mu\text{L}$  de cada solución de los compuestos a ensayar para alcanzar concentraciones finales de 10 y 100  $\mu\text{g mL}^{-1}$  en los pocillos. Como control de crecimiento se empleó un cultivo bacteriano adicionado con 5  $\mu\text{L}$  de DMSO (concentración final del 2% en el pocillo). Se usó un antibiótico que pertenece al grupo de las fluoroquinolonas con efecto bactericida, ciprofloxacina, como control positivo de la inhibición del crecimiento (5  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ). El crecimiento bacteriano se monitoreo a DO 560 nm en microplacas de poliestireno, usando un lector espectrofotométrico de microplacas (Multiskan Go, Thermo).

### **2.12.2. Ensayo de formación de biofilm**

Los biofilms se forman cuando las bacterias libres flotantes perciben una superficie, se adhieren a ella y, a continuación, elaboran señales químicas para coordinar la diferenciación y formación de estructuras, incluyendo el desarrollo de una cubierta polisacárida protectora [25].

Para la cuantificación de biofilm se empleó un micro-método basado en un protocolo previamente informado [26]. Las biopelículas, formadas después de 24 horas de incubación de los cultivos bacterianos en presencia de 10 y 100  $\mu\text{g mL}^{-1}$  de cada uno de los compuestos ensayados, se tiñeron con 200  $\mu\text{L}$  de una solución acuosa de cristal violeta (CV), (0.1% w  $\text{v}^{-1}$ ) durante 30 minutos. Posteriormente, el líquido se descartó de los pocillos y el material que permaneció fijado al poliestireno (que contiene biopelícula) se lavó con agua (dos veces). Teniendo en cuenta la mayor solubilidad del cristal violeta en etanol que su afinidad por la biopelícula, se añadieron 200  $\mu\text{L}$  de etanol absoluto con agitación suave a 37 °C durante 15 minutos. La absorbancia a 595 nm se midió usando un lector espectrofotométrico de microplaca (Multiskan Go, Thermo). Como control negativo se usó una suspensión celular con DMSO al 2%. La ciprofloxacina, un conocido inhibidor de biofilm, se incorporó en el mismo bioensayo como control positivo a 5  $\mu\text{g mL}^{-1}$ .

### **2.12.3. Ensayo de cuantificación de piocianina**

*Pseudomonas aeruginosa* es una bacteria gramnegativa, patógeno oportunista de importancia clínica que causa gran cantidad de enfermedades intrahospitalarias. Esta

bacteria tiene la capacidad de producir varios pigmentos extracelulares, uno de ellos, la piocianina es una exotoxina perteneciente al grupo de las fenazinas que cuenta con la capacidad de inhibir el desarrollo de organismos competidores. [27]

La concentración de piocianina se midió en un ensayo químico cuantitativo. Se agregaron el ligando, y sus complejos (10 y 100  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) y DMSO (1%, control positivo) al caldo LB que contiene un cultivo de *P. aeruginosa* PAO1 a una DO de 560 nm de 0,08 de absorbancia y posteriormente se incubaron a 37 ° C durante 24 horas. Después de la incubación, se centrifugaron los cultivos a 3500 rpm y luego se extrajo 10 mL de sobrenadante libre de células de los cultivos tratados o no tratados con 5 mL de cloroformo. Posteriormente se volvieron a re-extraer en 1 mL de HCl 0,2 M para obtener una solución de color rosa a rojo intenso. La concentración de piocianina en esta solución se midió a OD 520 nm.

#### **2.12.4. Ensayo de MTT**

Este es un ensayo colorimétrico de viabilidad celular (actividad metabólica) en el que se produce la reducción del bromuro de 4,5-dimetiltiazol-2,5-difeniltetrazolol (MTT) (un compuesto perteneciente a la familia de sales de tetrazolio,<sup>35</sup> soluble en agua y de color amarillo) a formazán (un producto insoluble en agua y de color violeta). Este último se cuantifica disolviendo el mismo en DMSO midiendo la  $A_{570}$  (se mide la absorbancia a  $\lambda = 570$  nm). Las líneas celulares empleadas para éste ensayo fueron MG-63 (osteosarcoma), HT-29 (adenocarcinoma de colon), MCF7 y MDA-MB-231 (cáncer de mama).

## Referencias

- [1] CrysAlisPro., Oxford Diffraction Ltd. 1.171.33.48 ed. Release 15092009, CrysAlis171.net.
- [2] G.M. Sheldrick, SHELXS97. Program for Crystal Structure Resolution, University of Göttingen: Göttingen, Germany: Germany, 1997.
- [3] G.M. Sheldrick, SHELXL97. Program for Crystal Structures Analysis, University of Göttingen: Göttingen: Germany, 1997.
- [4] D.A. Skoog, F.J. Holler, S.R. Crouch, Principios de Análisis Instrumental 6<sup>o</sup> Edición. Cengage Learning (2008).
- [5] M.J. Frisch,, G.W: Trucks, H.B: Schlegel, G.E: Scuseria, M.A: Robb, J.R. Cheeseman, J.A Montgomery, T Vreven., K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci,,M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A:Pettersson, H. Nakatsuji, M.cHada, M. Ehara, K. Toyota, R: Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima., Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E: Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski,P.Y. Ayala, K. Morokuma., G.A: Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, K. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck., K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L: Martin., D.J. Fox., T. Keith, M:A. Allaham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, J.A: Pople, Gaussian 03; Revision B.04 ed., Gaussian, Inc.: Pittsburgh PA, 2003.
- [6]J. Foresman, A. Frisch., Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods. Gaussian, Inc. 1996, 21. 22
- [7]R. Ditchfield, Selfconsistent Perturbation Theory of Diamagnetism. *Mol. Phys.* 27 (1974), 789.
- [8] J.R. Cheeseman, Trucks, G.W., Keith, T.A., Frisch, M.J., *J. Chem. Phys.* 104 (1996) 5497
- [9] K.Wolinski, J.F. Hinton, P. Pulay, Efficient Implementation of the Gauge Independent Atomic Orbital Method for NMR Chemical Shift Calculations. *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 8251.

- [10] J.Tomasi, B Mennucci, E. Cancès, E. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* 464 (1999) 211.
- [11] V.Barone, M. Cossi, *J. Phys. Chem. A.* 102(1998)1995.
- [12] M. Cossi, N. Rega, G. Scalmani,V. Barone, *J. Comput. Chem.* 24(2003), 669.
- [13] A Dreuw, M. HeadGordon, *Chem. Rev.*105(2005) 4009.
- [14] E.D. Glendening; C.R. Landis; F. Weindhold, *Journal of Comput.Chem.* 36 (2103) 1429.
- [15] a)R.F. Bader, *Atoms in molecules.* Wiley Online Library: 1990; (b) R.F.Bader, *Atoms in molecules. Accounts of Chemical Research,* 18 (1985)9.
- [16] I.V. Alabugin., *Stereoelectronic effects: A Bridge between Structure and reactivity.* Jhon Wiley &Sons: 2016
- [17] R.G. Parr, *Density functional theory of atoms and molecules. Chemical Modelling: Applications and Theory* 1(2000)198
- [18] N. Trendafilova; G. Bauer; T. Mihaylov,. *Chemical physics* 302 (2004) 95.
- [19] C. S.López; O.N: Faza; F.P. Cossio; York, D.M.; de Lera, A.R., *Chemistry-A European Journal,* 11 (2005) 1734.
- [20] N. Trendafilova; G. Bauer; T. Mihaylov, *Chem. Phys.* 302(1) (2004) 95.
- [21]J.J. McKinnon., M.A. Spackman, A.S: Mitchell, *Acta Crystallogr.B* 60 (2004) 62.
- [22] F.L. Hirshfeld, *Theor. Chim. Acta,* 44 (1977) 129
- [23] M.A. Spackman,J.J McKinnon,, *CrystEngComm.* 4 (2002) 378.
- [24] J.J. McKinnon, D. Jayatilaka, M.A Spackman, *Chem. Commun.* (2007) 3814.
- [25] C. Scott , S.C. Manning, *Basics of biofilm in clinical otolaryngology. Ear Nose Throat J* 82(2003)18.
- [26] G.A. O’Toole, R. Kolter, *Mol. Microbiol.* 28 (1998) 449.
- [27] S Justo, T. Churasacari, C. E. Alcides Guerra, *Revista de Ciencias* 10 (2014) 127.

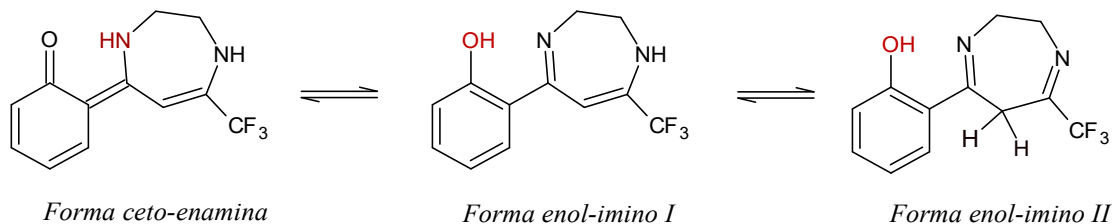
### 3.1. Introducción

La importancia clínica y el éxito comercial de las 1,4-benzodiazepinas (BDZP) se deben a su acción como agentes activos a nivel del sistema nervioso central. Los sistemas que contienen el anillo diazepínico en su estructura han sido de mucha utilidad en el diseño de fármacos, los que poseen un variado espectro de actividades biológicas. Además, se usaron ampliamente en el diseño de compuestos que se unen a receptores o enzimas y también como plantillas para modelar la estructura secundaria de las proteínas.

Los compuestos heterocíclicos que contienen el núcleo 1,4-diazepina (DZP) conocidos como Zometapina, Etizolam, Brotizolam, Clozapina, Dibenzepina y Diazepam presentan diversas actividades biológicas [1-3]. Además, algunos derivados de 1,4- benzodiazepinas (1,4-BDZP) son utilizados en el tratamiento de algunas enfermedades como insomnio [4], epilepsia y alcoholismo [5]. La primera BDZP fue sintetizada en 1955 por Sternbach y, desde 1963, se comercializa como Diazepam (Valium). Por otro lado, las 1,4-DZPs resultan de gran interés debido a que pueden ser usadas como agentes antibacterianos [6,7], antioxidantes [8], antivirales [9], anticonvulsivos [10] y antitumorales [11], también como herbicidas [12] y como un fármaco anti-VIH [13]. La actividad biológica de las DZPs depende fuertemente de la conformación del anillo 1,4-diazepina, los sustituyentes unidos a él y la presencia de interacciones de enlace hidrógeno fuertes. En ausencia de éstos últimos, otros tipos de interacciones no covalentes pueden resultar dominantes y ser responsables de la estabilidad cristalina y sus propiedades biológicas. La tautomería también juega un papel importante en las interacciones dentro de la red cristalina y en el comportamiento de los derivados de DZP como ligandos en compuestos de coordinación.

Las 1,4-DZPs presentan una clase de tautomería prototrópica, en la cual la entidad que migra es un protón, acompañada de un reordenamiento de los enlaces dobles y simples adyacentes. Particularmente, las 1,4 DZPs muestran un tipo especial de tautomería llamada ceto-enólica, propia de compuestos con grupos carbonilo en posición alfa, que pueden actuar como ácidos débiles eliminando un protón del carbono alfa para formar un ion enolato estabilizado por resonancia. El equilibrio tautomérico entre las formas enol-imino (**OH-DZP**) y ceto-enamina (**O=DZP**) puede observarse en el *Esquema 3.1*. La preferencia de una forma u otra depende del estado de agregación

del compuesto y se puede interpretar teniendo en cuenta la naturaleza y fuerza de las interacciones intra e intermoleculares.



**Esquema 3.1.** Forma ceto-enamina (**O=DZP**) y formas enol-imino (**OH-DZP**) de DZP.

### 3.2. Síntesis de (5Z)-5-(6-oxo-ciclohexa-2,4-dien-1-iliden)-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-diazepina (DZP).

DZP fue sintetizada a partir de la mezcla directa de soluciones de 2-trifluorometilcromona (4 mmol; 0,856 g) y etilendiamina (4 mmol; 0,240 g) en etanol, con agitación continua a temperatura ambiente. Después de algunos minutos la solución cambió de color y la mezcla se mantuvo en agitación durante 30 minutos más. El sólido naranja obtenido se separó de la solución por filtración y se recristalizó en etanol caliente, resultando el compuesto puro con un excelente rendimiento (1,03 g; 98%). Dado que se obtuvieron monocristales adecuados por evaporación lenta de una solución del compuesto en etanol, su estructura cristalina fue resuelta por difracción de rayos X, resultando la forma ceto-enamina (**O=DZP**) la predominante en el estado sólido. Punto de fusión: 206-209 °C.

### 3.3. Difracción de rayos X

La estructura cristalina del compuesto se determinó mediante difracción de rayos X (DRX) de monocristal. Las medidas experimentales se realizaron en un difractómetro Oxford Xcalibur Gemini, Eos CCD con monocromador de grafito. Las intensidades fueron medidas usando radiación  $\text{MoK}\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ) monocromatizada con grafito, empleando el método  $\omega/2\theta$  scan, integrados y escalados con el programa CrysAlisPro [14]. Los detalles concernientes a los datos cristalográficos, parámetros de refinamiento de las estructuras y otras características de las técnicas se muestran en la **Tabla 3.1**. Las

estructuras fueron resueltas por el método de Patterson usando el programa SHELXT [15] y los modelos moleculares se refinaron con el programa SHELXL [15].

**Tabla 3.1: Datos cristalográficos y de refinamiento de O=DZP.**

Fórmula empírica	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O
Peso Fórmula	256,23
Temperatura (K)	293(2)
Longitud de Onda (Å)	0,71073
Sistema Cristalino	Ortorrómbico
Grupo Espacial	<i>Pbcn</i>
Dimensiones Celda Unitaria	
a (Å)	15,6241(5)
b (Å)	17,7725(7)
c (Å)	8,3960(5)
β (°)	90,00
Volumen (Å <sup>3</sup> )	2331,4(2)
Z, densidad (calc., mg/m <sup>3</sup> )	8,1460
Coefficiente de Absorción (mm <sup>-1</sup> )	0,127
F(000)	1056
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0,225 x 0,152 x 0,131
Rango de colección de datos(°)	2,983 a 29,082
Rango de los índices	-19≤h≤19, -21≤k≤21, -7≤l≤11
Reflexiones colectadas	8087
Reflexiones independientes	2581 [R(int)= 0.0342]
Reflexiones observadas [I>2σ(I)]	1555
Cumplimiento de θ (%)	99,7 (a θ = 25,242 °)
Método de Refinamiento	Matriz completa de mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>
Datos / restricciones / parámetros	2581 / 73 / 264
Calidad del ajuste en F <sup>2</sup>	1.034
Indices R finales [I>2σ(I)]	R1 = 0,0496, Wr2 = 0,1021
Indices R(todos los datos)	R1 = 0,0929, Wr2 = 0,1219
Mayor Diferencia Pico y Valle (e·Å <sup>-3</sup> )	0,148 y -0,162

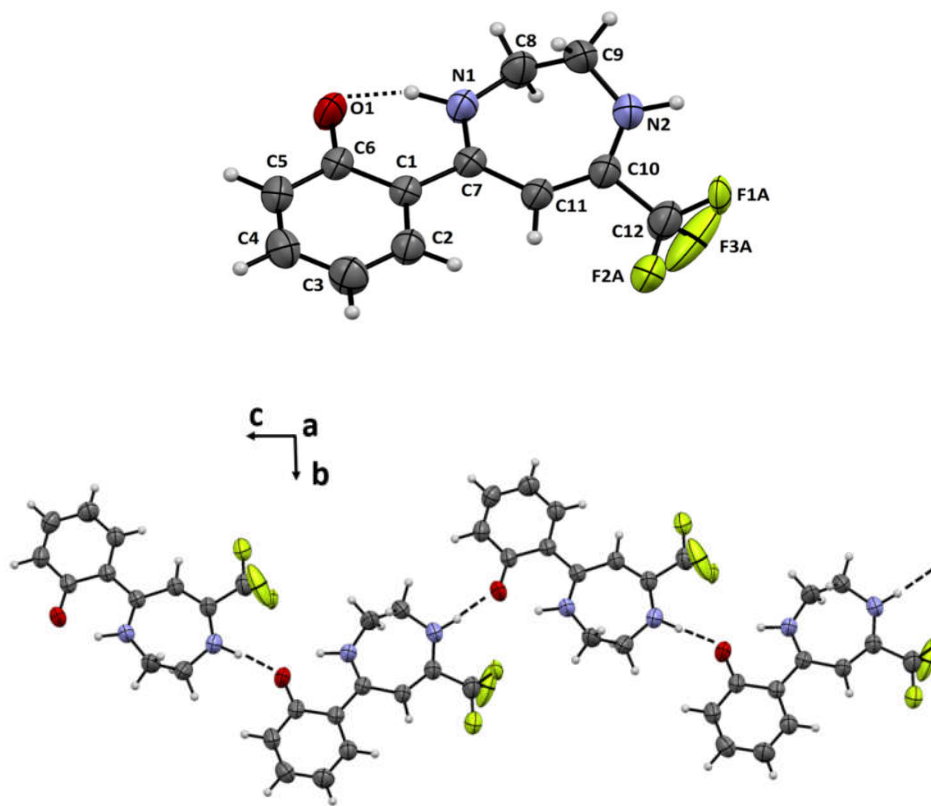
$$^a R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}, wR_2 = \frac{[\sum w(|F_o|^2 - |F_c|^2)^2]}{\sum w(|F_o|^2)^2}]^{1/2}$$

### 3.4. Discusión de la estructura cristalina

La estructura molecular obtenida experimentalmente mediante DRX se muestra en la **Figura 3.1**, donde se puede observar que la molécula cristaliza en la forma ceto-enamina (**O=DZP**). En la **Tabla 3.2** se presentan algunas distancias y ángulos de enlace experimentales relevantes, junto con los correspondientes valores calculados para cada forma tautómera **O=DZP** (ceto-enamina) y **OH-DZP** (enol-imino) al nivel B3LYP/6-311++G(d,p). El compuesto cristalizó en el grupo espacial ortorrómbico *Pbcn*, con ocho moléculas por celda unidad. La estructura molecular de **O=DZP** está basada en el fragmento ciclohexadienona, una estructura menos común y menos estable comparada

con su contraparte fenólica, la que se estabiliza por aromaticidad. De acuerdo a los valores reportados en la **Tabla 3.2**, los parámetros geométricos experimentales resultaron similares a los encontrados para un derivado diazepínico reportado en la literatura, para el cual se propuso la forma *enol-imino* como la mayoritaria en estado sólido [16].

a)



b)

**Figura 3.1.** (a) Estructura molecular de **O=DZP** mostrando la numeración de todos los átomos, excepto los de hidrógeno. Los elipsoides de desplazamiento se muestran al nivel de probabilidad del 30% excepto para los átomos de flúor. Para mayor claridad, de las tres posiciones que modelan el desorden rotacional del grupo  $-CF_3$ , sólo se exhibe la conformación que presenta la mayor ocupación. Los enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares se visualizan con líneas discontinuas. Operaciones de simetría en el cristal: (i)  $x-1/2, -y+1/2, -z+1$ ; (ii)  $x+1/2, -y+1/2, -z+1$ . (b) Proyección de la molécula de DZP a lo largo del eje  $c$ , indicando los enlaces de hidrógeno intermoleculares,  $N-H\cdots O$ , como líneas discontinuas.



**Capítulo 3: Síntesis y caracterización estructural y espectroscópica de una nueva trifluorometil diazepina**

**Tabla 3.2:** Parámetros geométricos (distancias y ángulos de enlace) experimentales y calculados para las formas tautoméricas **OH-DZP** y **O=DZP** de **DZP**.

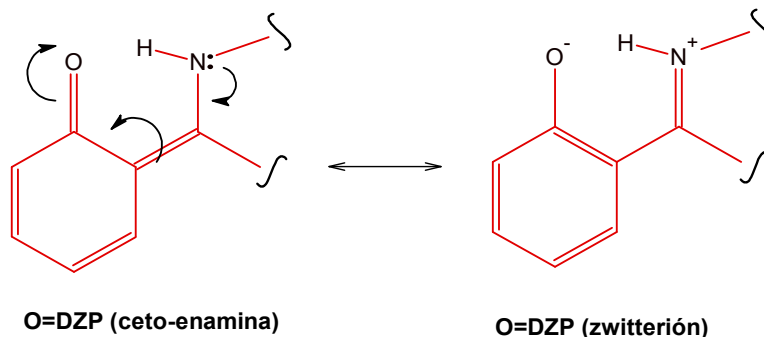
Parámetros	Calculados [B3LYP/6-311++G(d,p)]		Experimental <sup>a</sup>
	<b>OH-DZP</b>	<b>O=DZP</b>	
<i>Distancias de enlace (Å)</i>			
N1-H	-	1.062	0,99(3)
O1-H	1,005	-	-
C6-O1	1,339	1,273	1,304(2)
C6-C5	1,403	1,437	1,407(3)
C5-C4	1,384	1,368	1,359(3)
C4-C3	1,399	1,418	1,383(3)
C3-C2	1,385	1,371	1,365(3)
C2-C1	1,409	1,424	1,404(2)
C6-C1	1,425	1,465	1,431(2)
C1-C7	1,484	1,438	1,459(2)
C7-N1	1,302	1,335	1,315(2)
N1-C8	1,446	1,445	1,450(3)
C8-C9	1,542	1,535	1,507(4)
C9-N2	1,454	1,453	1,446(3)
N2-C10	1,358	1,359	1,321(3)
C10-C11	1,359	1,361	1,364(3)
C11-C7	1,464	1,453	1,433(2)
<i>Ángulos (°)</i>			
O1-C6-C5		120,3	120,5(2)
C6-C5-C4	120,7	121,8	121,9(2)
C5-C4-C3	120,3	121,0	120,7(2)
C4-C3-C2	119,3	119,5	119,3(2)
C3-C2-C1	122,2	122,1	122,4(2)
C2-C1-C6	117,5	118,7	118,0(2)
C6-C1-C7	120,6	119,4	120,7(1)
C1-C7-N1	117,1	117,3	116,4(2)
C7-N1-C8	121,3	126,4	125,4(2)
N1-C8-C9	113,7	113,1	112,8(2)
C8-C9-N2	111,5	115,5	112,4(2)
C9-N2-C10	124,4	124,7	122,2(2)
N2-C10-C11	129,7	130,5	130,4(2)
C10-C11-C7	128,9	130,2	130,7(2)
C11-C10-C12	118,1	117,6	117,1(2)
N2-C10-C12	112,2	111,8	112,5(2)
<i>Ángulos diedros (°)</i>			
O1-C6-C1-C7	-2,435	-2,929	-1,2(3)
C6-C1-C7-N1	9,491	3,505	6,9(2)
N1-C8-C9-N2	81,15	78,35	81,3(3)
C7-C11-C10-N2	0,105	-0,566	5,2(4)

<sup>a</sup> Parámetros geométricos obtenidos mediante difracción de rayos X.

Tal como se muestra en el *Esquema 3.1*, las formas tautoméricas más importantes de la DZP son la *enol-imino* y la *ceto-enamina*. La existencia de una o ambas formas estructurales se analizaron en algunas bases de Schiff derivadas de salicilaldehídos [17-19]. La preferencia de una forma sobre otra depende principalmente de la estructura molecular y, tanto en el estado sólido como en solución, de la competencia entre las interacciones intra e intermoleculares. Además, ambas formas tautoméricas pueden coexistir simultáneamente en la red cristalina [20], las cuales pueden ser identificadas por dos características cristalográficas: a) la posición del átomo de hidrógeno ácido y b) la naturaleza de los enlaces C-O, C-N y C-C involucrados en el pseudo anillo intramolecular de seis átomos.

La DZP existe en el sólido como el tautómero *ceto-enamina*, con una distancia de enlace N1-H de 0,99(3) Å. La distancia de enlace C6-O1 [1,304(2) Å] presenta un valor ligeramente mayor que un doble enlace típico C=O, lo cual puede explicarse teniendo en cuenta que el grupo carbonilo está involucrado en una interacción intermolecular del tipo N-H...O. La distancia de enlace C1-C7 [1,459(2) Å] es más corta que la correspondiente a un enlace simple C-C y la distancia de enlace C7-N1 = 1,315(2) Å es un indicativo del carácter simple de este enlace. Para la forma **O=DZP**, el pseudo anillo involucrado sería el formado por O1=C6-C1=C7-N1-H, en lugar del fragmento O1(H)-C6=C1=C7-N1-H correspondiente a la forma **OH-DZP** (*enol-imino*). Para la forma **O=DZP** se espera una distancia O1-C6 más corta (carbonilo) que para la **OH-DZP** (enol). Contrariamente, el enlace C7-N1 debería ser más largo en **O=DZP** (amino) que en **OH-DZP** (imino). Para el enlace C6-O1 (enol/ceto), las distancias obtenidas para las dos formas tautoméricas calculadas (**OH-DZP** y **O=DZP**), el valor promedio entre ambas y la obtenida experimentalmente para **O=DZP** son 1,339, 1,273, 1,306 y 1,304(2) Å, respectivamente. Para los enlaces imino/amino C7-N1, los valores correspondientes son 1,302, 1,335, 1,318, y 1,315(2) Å, respectivamente. Estos resultados indican que la forma *ceto-enamina*, en sí misma, no es la más adecuada para describir la estructura del compuesto en el arreglo cristalino. Para una estructura más apropiada se debería considerar la resonancia asistida por enlaces de hidrógeno (RAHB) [21]. La RAHB aplicada a la forma tautomérica **O=DZP** se muestra en el *Esquema 3.3*, la cual incluye la forma zwitteriónica. Así, la estructura de **O=DZP** en el estado sólido se representa mejor como un híbrido de resonancia con contribuciones grandes e igualmente importantes de ambas formas. Cálculos teóricos realizados en algunos

sistemas heterocíclicos que presentan ambas formas tautoméricas revelaron que los enlaces de hidrógeno intramoleculares están asistidos por resonancia [22].



*Esquema 3.3: Modelo RAHB aplicado a la estructura O=DZP en estado sólido.*

A pesar de que el anillo ciclohexadienona en **O=DZP** parece estar menos favorecido por la pérdida de aromaticidad presente en el anillo fenol de **OH-DZP**, el modelo RAHB permite la deslocalización de los enlaces  $\pi$  que explica la conformación cercana a la planaridad del fragmento hexadienona-C1=C7. Esta planaridad se estabiliza aún más por un enlace de hidrógeno intramolecular fuerte N-H $\cdots$ O, el cual involucra el grupo donador N1-H y el átomo de oxígeno del grupo C=O como aceptor [ $d(\text{N}\cdots\text{O}) = 2,492(2)$  Å,  $d(\text{H}\cdots\text{O}) = 1,59(3)$  Å,  $\angle(\text{N1-H}\cdots\text{O}) = 148(2)^\circ$ ], con la consecuente formación de un anillo de 6 miembros  $S(6)$ , como se observa en la **Figura 3.1**. La forma zwitteriónica (ver **Esquema 3.3**) contribuye reforzando ese enlace de hidrógeno. Además, también hay enlaces de hidrógeno intramoleculares no clásicos del tipo C11-H11 $\cdots$ F2A, los cuales también estabilizan la geometría. Es importante destacar que la no planaridad de la molécula se debe al plegamiento del anillo de siete miembros, el cual adopta una conformación de semi-silla, en donde los ángulos de enlace alrededor de los grupos metileno N2-C9-C8 y N1-C8-C9 son  $112,4(2)$  y  $112,8(2)^\circ$ , respectivamente.

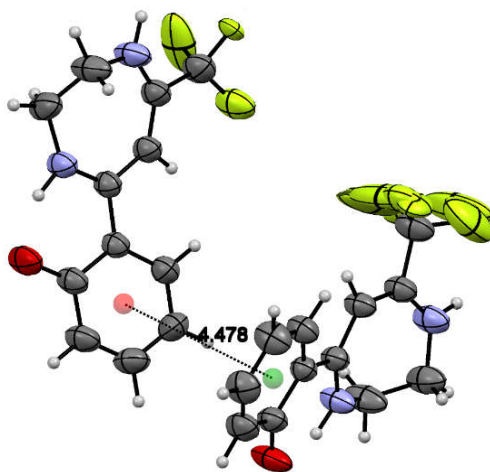
En la **Tabla 3.3** se muestran los parámetros geométricos asociados a las interacciones intra e intermoleculares presentes en la estructura cristalina de **O=DZP**. El empaquetamiento cristalino se encuentra fuertemente estabilizado por enlaces de hidrógeno intermoleculares del tipo N-H $\cdots$ O, que involucran como donador al átomo de nitrógeno del grupo amino (N2) y como aceptor al átomo de oxígeno del carbonilo de

una molécula vecina [ $d(\text{N2}\cdots\text{O}) = 2,709(2) \text{ \AA}$ ,  $d(\text{H}\cdots\text{O}) = 1,77(3) \text{ \AA}$ ,  $\angle(\text{N2-H}\cdots\text{O}') = 175(2)^\circ$ ]. Estas interacciones dan lugar a una estructura de cadena extendida a lo largo del eje  $c$  del cristal (ver **Figura 3.1b**). El ensamblado supramolecular de **O=DZP** está también gobernado por enlaces de hidrógeno  $\text{N1-H1}\cdots\text{F3C}$  con distancias  $\text{H1}\cdots\text{F3C}$  de  $2,47 \text{ \AA}$  y un ángulo  $\text{N1-H1}\cdots\text{F3C}$  de  $128^\circ$ . Además, entre los anillos ciclohexadienona se observan contactos de apilamiento  $\pi\cdots\pi$  donde los anillos se encuentran levemente desplazados (ver **Figura 3.2**), con distancias entre centroides  $\text{Cg1}\cdots\text{Cg1}$  de  $4,478(3) \text{ \AA}$  y representan contactos  $\pi$ - $\pi$  moderadamente débiles. Como observamos en la **Figura 3.3**, la estructura tridimensional supramolecular se completa con interacciones del tipo  $\text{C-H}\cdots\pi$ . Las interacciones  $\text{C3-H3}\cdots\text{Cg1}$  [ $d(\text{H3}\cdots\text{Cg1}) = 3,372 \text{ \AA}$ ] involucran el anillo ciclohexadienona (centroide  $\text{Cg1}$ ) y el átomo de  $\text{H3}$  del mismo anillo de una molécula vecina.

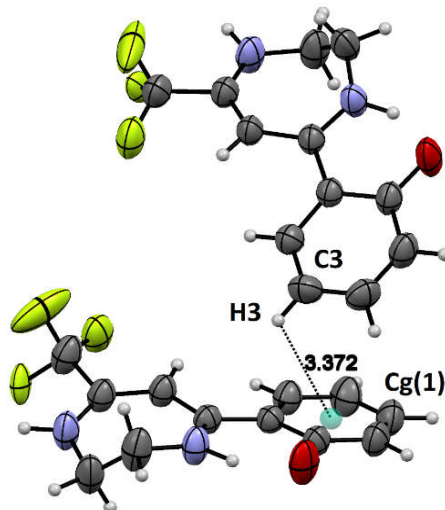
**Tabla 3.3:** Parámetros geométricos de enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares para **O=DZP**.

D-H $\cdots$ A	d(D-H)	d(H $\cdots$ A)	d(D $\cdots$ A)	$\angle(\text{D-H}\cdots\text{A})$
<i>Intramolecular</i>				
N1-H1 $\cdots$ O1	0,99	1,59	2,4923(1)	148
C11-H11 $\cdots$ F2A	0,92	2,29	2,7137(2)	107
<i>Intermolecular</i>				
N2-H2 $\cdots$ O <sup>i</sup>	0,94	1,77	2,7087(2)	175
N1-H1 $\cdots$ F3C <sup>ii</sup>	0,99	2,47	3,183(2)	128

*Códigos de simetría:* (i)  $-1/2+x, 1/2-y, 2-z$ ; (ii)  $1/2-x, 1/2-y, 1/2+z$ .



**Figura 3.2:** Vista del empaquetamiento cristalino de **O=DZP**, mostrando interacciones de apilamiento  $\pi\cdots\pi$ . Las distancias  $\text{Cg}\cdots\text{Cg}$  se visualizan con líneas discontinuas.

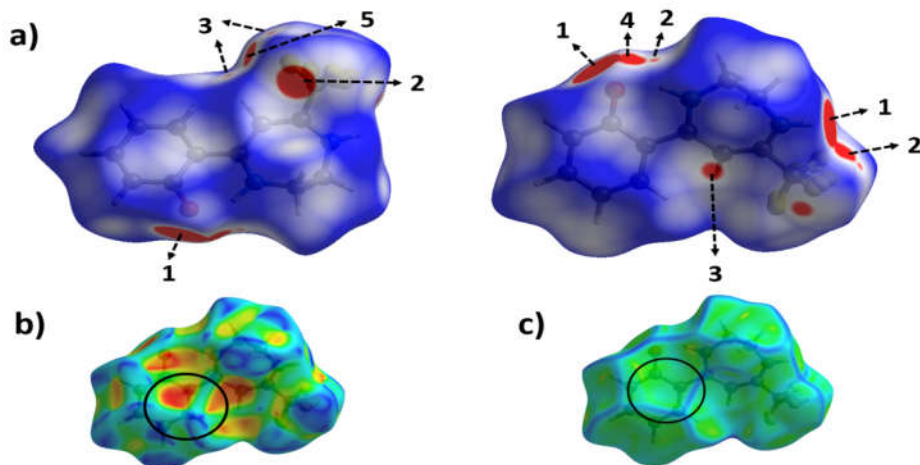


**Figura 3.3:** Vista del empaquetamiento cristalino de **O=DZP** mostrando las interacciones  $C3-H3 \cdots Cg(1)$ .

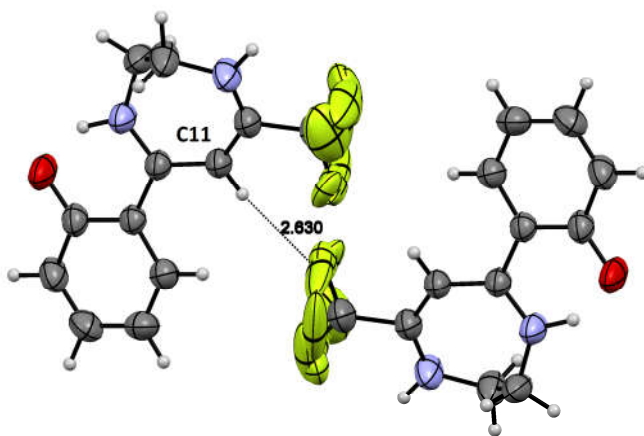
### 3.5. Análisis de las superficies de Hirshfeld

Las superficies de Hirshfeld de **O=DZP**, graficadas con la función  $d_{norm}$  y con las propiedades de *índice de forma* y de *curvatura*, se muestran en la **Figura 3.4**. Estos gráficos ilustran la naturaleza y la extensión de las interacciones intermoleculares. Los contactos intermoleculares cortos y predominantes se muestran como áreas rojas brillantes en la superficie de Hirshfeld graficada con la función  $d_{norm}$ , indicando la existencia de interacciones de enlaces de hidrógeno fuertes. Las regiones marcadas como **1** en la superficie  $d_{norm}$  se atribuyen a contactos  $N2-H2 \cdots O1$  (**Figura 3.1b**). El contacto asociado al átomo de oxígeno representa el enlace de hidrógeno intermolecular más fuerte en el cristal de **O=DZP**, como lo reflejan los parámetros geométricos mostrados en la **Tabla 3.3**. Los contactos  $F \cdots H$  se observan como áreas de color rojo intenso (numeradas como **2**) y representan enlaces de hidrógeno  $N-H \cdots F$ , asociados con interacciones  $N1-H1 \cdots F3C$  en el cristal. Además, es interesante destacar que las áreas individualizadas en rojo brillante numeradas como **3** en el mapa  $d_{norm}$  corresponden a contactos intermoleculares  $H \cdots F$  asociados a enlaces de hidrógeno no clásicos  $C-H \cdots F$  (ver **Figura 3.5**), con una distancia donador-aceptor de 2,630 Å. Los contactos  $C \cdots C$  son claramente visibles en la superficie  $d_{norm}$  como áreas de color blanco en los átomos de C

de ambos anillos. Las zonas rojas etiquetadas como 4 y 5 se atribuyen a contactos débiles  $O1 \cdots F3A$  y  $F \cdots F$ , respectivamente.



**Figura 3.4:** Superficies de Hirshfeld de **O=DZP** graficadas con la función: **(a)**  $d_{norm}$  en dos orientaciones: la molécula en la columna 2 está rotada  $180^\circ$  alrededor del eje horizontal del gráfico; **(b)** índice de forma y **(c)** curvatura.



**Figura 3.5:** Vista del empaquetamiento cristalino de **O=DZP** mostrando las interacciones  $C-H \cdots F$  como línea discontinua.

Las superficies de Hirshfeld también fueron graficadas con las propiedades de *índice de forma y curvatura* para confirmar la existencia de interacciones de apilamiento  $\pi \cdots \pi$ . En el gráfico de *índice de forma* (**Figura 3.4b**), el patrón de triángulos cóncavos rojos y convexos azules complementarios indican la existencia de interacciones del tipo  $\pi \cdots \pi$  en la estructura de **O=DZP**. La **Figura 3.4b** muestra claramente que los triángulos rojos y azules se observan sobre el anillo ciclohexadienona debido a la presencia de interacciones de apilamiento  $\pi \cdots \pi$ , los cuales se encuentran levemente desplazados. La existencia de interacciones  $\pi \cdots \pi$  se hacen evidentes también como regiones verdes relativamente extensas, marcadas con un círculo en la superficie de *curvatura* (**Figura 3.4c**).

Los gráficos bidimensionales de la huella dactilar generalmente se muestran por separado, para resaltar un contacto cercano entre un par de átomos en particular. De esta manera se puede diferenciar las contribuciones de los diferentes tipos de interacciones a la superficie, las cuales usualmente aparecen solapadas en el gráfico de huella dactilar completo. Estos gráficos, junto con las principales interacciones intermoleculares, se describen en la **Figura 3.6** e incluyen la contribución relativa de cada contacto individual al área total de la superficie de Hirshfeld de **O=DZP**. Las interacciones  $H \cdots H$  están en el centro de los puntos dispersados en el diagrama 2D de huella dactilar individual, en aproximadamente 2,4 Å (para la suma de  $d_e + d_i$ ). Como se observa en la **Figura 3.6**, los contactos intermoleculares  $H \cdots H$  son los predominantes en la estructura de **O=DZP**, con una contribución del 30,6% al área total de la superficie de Hirshfeld. Los contactos más cercanos  $F \cdots H/H \cdots F$  están representados en los gráficos de huella dactilar por picos agudos a  $(d_e + d_i) = 2,5$  Å y contribuyen en 29,7% al área de la superficie de Hirshfeld, mientras que también se encontraron contactos  $F \cdots F$  con un 5,1% de contribución. La estructura supramolecular de **O=DZP** también presenta contactos  $C \cdots H$ , que incluyen las interacciones  $C-H \cdots \pi$ , las cuales aparecen en el diagrama de huella dactilar como un patrón de “alas” características en la suma  $(d_e + d_i) = 3,1$  Å. Los contactos intermoleculares  $O \cdots H/H \cdots O$  se presentan como picos agudos con  $(d_e + d_i) = 1,75$  Å.

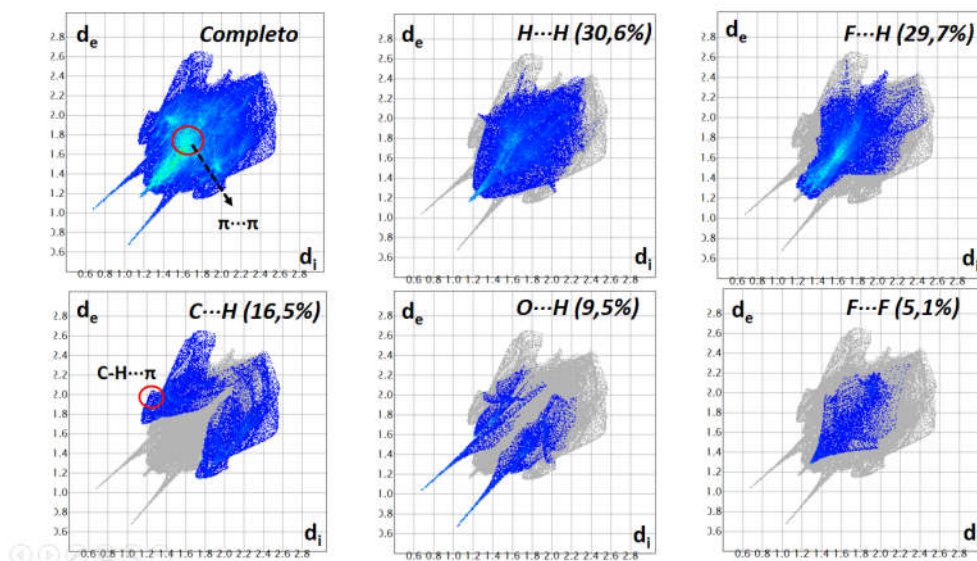


Figura 3.6: Gráficos bidimensionales de huella dactilar completo e individuales, mostrando los principales contactos intermoleculares para **O=DZP**.

### 3.6. Estudio Teórico

#### 3.6.1. Estudio de la transferencia protónica intramolecular

Para evaluar los efectos de la transferencia protónica intramolecular en la energía y en la geometría molecular se realizó una curva de energía potencial con la aproximación B3LYP/6-311++G (d,p). El enlace O1-H1 fue seleccionado como coordenada interna de la estructura optimizada **OH-DZP** y se hizo variar desde 0,9 a 1,7 Å en pasos de 0,05 Å. La curva de energía potencial relativa alrededor de la distancia O-H se presenta en la **Figura 3.7**, donde se observan dos mínimos. La forma más estable corresponde a la forma **OH-DZP**, mientras que el tautómero **O=DZP** resulta 3 kcal/mol mayor en energía y aparece como un mínimo local. Además, la barrera de energía de 3,25 kcal/mol entre ambas formas tautoméricas sugiere que pueden intercambiarse rápidamente en equilibrio dinámico. La diferencia de energía electrónica ( $\Delta E$ ) y la energía libre ( $\Delta G$ ) calculadas con la aproximación B3LYP6-311++G(d,p) es de 2,82 y 2,52 kcal/mol, respectivamente, resultando la forma **OH-DZP** el tautómero más estable en fase gaseosa.



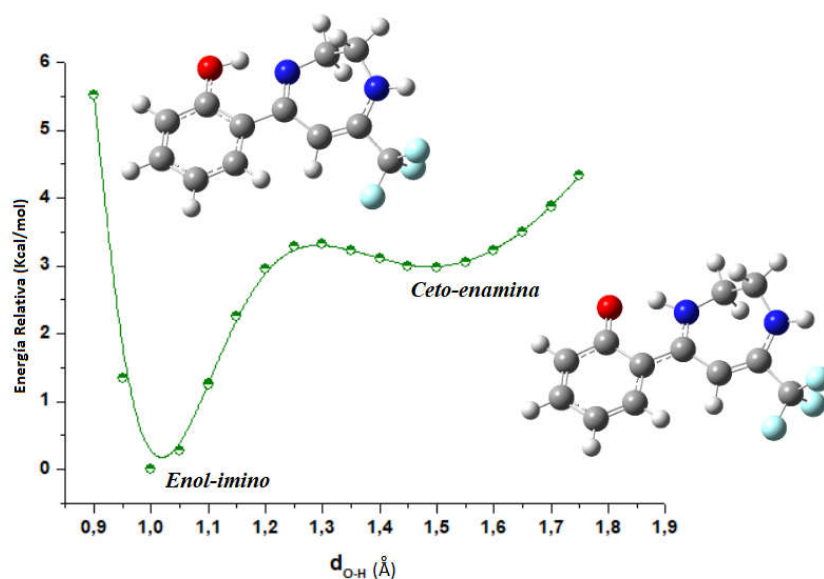


Figura 3.7: Curva de energía potencial relativa alrededor de la distancia de enlace O1-H1 en fase gaseosa, calculada al nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p) indicando las dos posibles estructuras tautoméricas de DZP.

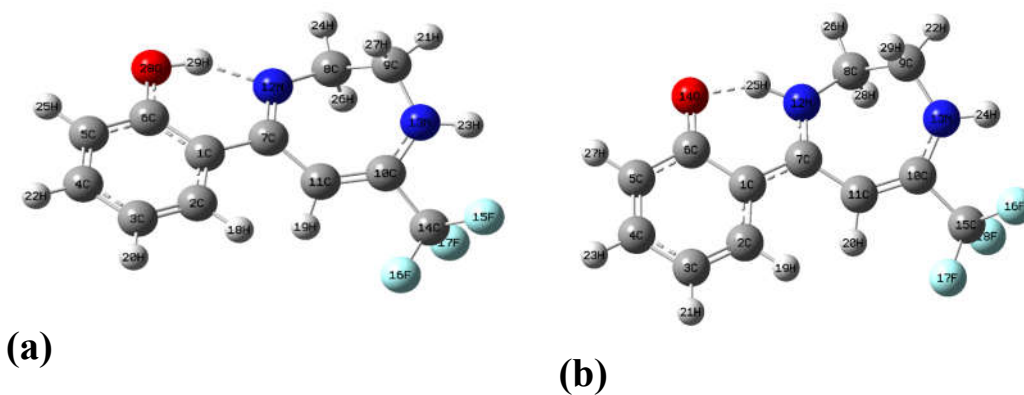


Figura 3.8: Estructuras optimizadas de (a) OH-DZP y (b) O=DZP al nivel B3LYP/6-311++G(d,p).

Ambas estructuras tautoméricas de DZP fueron optimizadas al nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p) y los parámetros geométricos calculados se presentan en la **Tabla 3.2**. Las estructuras moleculares calculadas para las formas OH-DZP y O=DZP se muestran en las **Figuras 3.8a** y **3.8b**, respectivamente. Los ángulos de enlace y de torsión calculados y experimentales presentan un buen grado de acuerdo y las pequeñas

diferencias observadas se deben en gran medida a las interacciones intermoleculares que estabilizan el empaquetamiento cristalino de **O=DZP** en estado sólido.

### 3.6.2. Análisis de NBO

El análisis de los orbitales naturales de enlace (NBO) provee un método útil para estudiar interacciones intra e intermoleculares en una gran variedad de sistemas moleculares. La interacción entre los orbitales donores y aceptores puede ser estimada cuantitativamente por la teoría de las perturbaciones de segundo orden [23]. Valores altos de energía entre donores y aceptores,  $E^{(2)}$ , indican que hay una mayor tendencia a donar electrones por parte de los donores y, por ende, es mayor la conjugación de todo el sistema molecular. Los cálculos de NBO se realizaron al nivel B3LYP/6-311++G(d,p), utilizando el programa NBO 3.1 implementado dentro del programa Gaussian09. Los resultados del análisis NBO se presentan en la **Tabla 3.4** mostrando solamente la energía de estabilización de las interacciones más relevantes entre donores y aceptores. En el análisis de NBO de los sistemas que presentan enlaces de hidrógeno, la transferencia de carga entre los pares libres (PL) de un aceptor de protón y el orbital antienlazante del donador de protón es significativa. La  $E^{(2)}$  entre el par libre del átomo Y y el orbital  $\sigma^*$  del enlace X-H se correlaciona con la intensidad de la interacción X-H $\cdots$ Y y además provee una descripción cualitativa de las interacciones de enlace de hidrógeno tanto intra como intermoleculares.

El análisis de NBO indica que el enlace de hidrógeno intramolecular del tautómero *ceto-enamina* (PL O1  $\rightarrow$   $\sigma^*$  N1-H) es 10 kcal/mol más fuerte que el de la forma *enol-imino* (PL N1  $\rightarrow$   $\sigma^*$  O1-H) (ver **Tabla 3.4**). Estos resultados están de acuerdo con el enlace O1 $\cdots$ H (1,534 Å) más corto y la energía de estabilización más alta de la forma *ceto-enamina*. Como se mencionó anteriormente, la estructura supramolecular de **O=DZP** se encuentra estabilizada por enlaces de hidrógeno intermoleculares entre el O del grupo carbonilo de una molécula y el grupo N-H de otra.

Se realizó el análisis de NBO para un dímero de **O=DZP** (utilizando las coordenadas de la estructura cristalina) con el objeto de evaluar la interacción intermolecular N2-H2 $\cdots$ O1. El valor de  $E^{(2)}$  calculado para la interacción hiperconjugativa PL O1  $\rightarrow$   $\sigma^*$  O1-H es de 14,99 kcal/mol para esta forma tautomérica. Las interacciones intramoleculares donador-aceptor también revelan que las interacciones PL N2 $\rightarrow$   $\pi^*$  C10-C11 promueven la estabilización del sistema con valores de energía de

53,29 y 51,60 kcal/mol para **OH-DZP** y **O=DZP**, respectivamente. Además, la interacción hiperconjugativa PL O1  $\rightarrow$   $\sigma^*$  C1-C6 presenta el valor de  $E^{(2)}$  más alto (13,99 kcal/mol) para **O=DZP**, indicando que esta interacción es de importancia en la estabilización de la forma *ceto-enamina*.

**Tabla 3.4:** Energía de perturbación de segundo orden,  $E^{(2)}$ , para interacciones entre NBOs en las estructuras **HO-DZP** y **O=DZP**, calculadas con el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p).

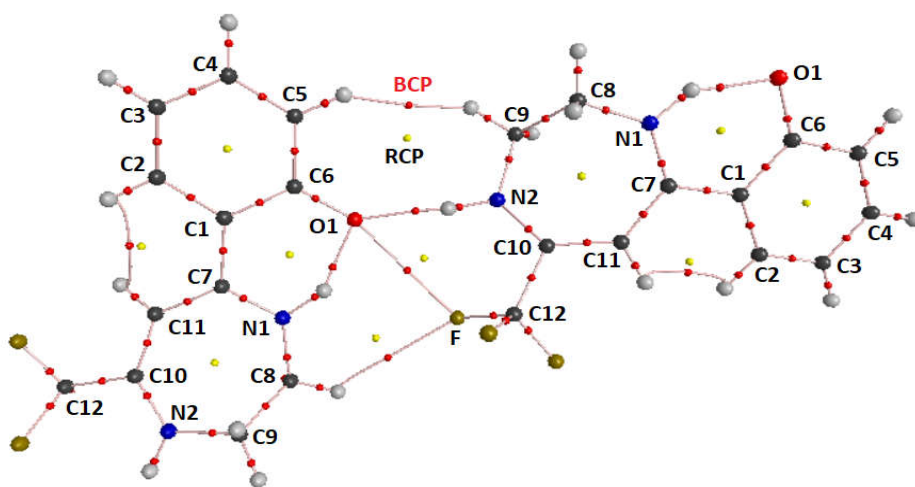
Interacción (donor $\rightarrow$ aceptor) <sup>a</sup>	$E^{(2)}$ (kcal/mol)	
	<b>HO-DZP</b>	<b>O=DZP</b>
PL N1 $\rightarrow$ $\sigma^*$ O1-H	36,86	-
PL O1 $\rightarrow$ $\sigma^*$ N1-H	-	46,72
PL N2 $\rightarrow$ $\pi^*$ C10-C11	53,29	51,60
PL N1 $\rightarrow$ $\sigma^*$ C7-C11	11,88	-
PL O1 $\rightarrow$ $\sigma^*$ C5-C6	-	13,53
PL O1 $\rightarrow$ $\sigma^*$ C1-C6	6,90	13,99
$\pi$ C2-C3 $\rightarrow$ $\pi^*$ C4-C5	21,52	19,09
$\pi$ C4-C5 $\rightarrow$ $\pi^*$ C2-C3	16,38	14,15
$\pi$ C4-C5 $\rightarrow$ $\pi^*$ C6-O1	-	26,18
$\pi$ C10-C11 $\rightarrow$ $\pi^*$ C7-N1	16,35	19,61

<sup>a</sup> PL indica par electrónico libre en un átomo específico.

### 3.6.3. Análisis topológico (AIM)

El análisis de Átomos en Moléculas (AIM) es una herramienta muy útil para evaluar las interacciones de enlace hidrógeno intra e intermoleculares. La existencia de puntos críticos de enlace (BCP) y los caminos de enlace que conectan dos átomos proveen una evidencia de la formación de enlaces de hidrógeno. Para el cálculo de los parámetros topológicos y energías de enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares (**Tabla 3.5**) se utilizó un dímero obtenido a partir de las coordenadas de la estructura cristalina de **O=DZP** y los cálculos se realizaron con la aproximación B3LYP/6-311++G(d,p). Los gráficos moleculares que muestran la distribución de los puntos críticos de enlace (BCP), anillo (RCP) y los caminos de enlace para un dímero seleccionado de la estructura cristalina, usando el programa AIM2000, se describen en la **Figura 3.9**. El gráfico molecular muestra un anillo de seis miembros formado por un enlace de hidrógeno intramolecular, el cual produce un punto crítico de anillo (RCP), indicado como un punto amarillo en el centro del anillo  $S(6)$ . La fuerte interacción N1-

$H\cdots O1$  se confirma por el alto valor de densidad electrónica en el BCP (0,0642 u.a.) y una energía de interacción de -14,44 kcal/mol. La geometría molecular es el resultado de varias interacciones intra e intermoleculares que contribuyen al empaquetamiento de las moléculas en la red cristalina. Un análisis más detallado realizado mediante el análisis AIM nos muestra un complejo sistema de interacciones (*Tabla 3.5*) moleculares. Según el criterio de Koch and Popelier [24], para la existencia de un enlace de hidrógeno los valores de densidad electrónica  $\rho(r)$  y el Laplaciano de la densidad electrónica  $\nabla^2(\rho)$  en el BCP deben estar en el intervalo 0,002-0,035 u.a. y 0,024-0,139 u.a., respectivamente. El valor de densidad electrónica en el BCP puede ser usado como una medida de la fuerza de una interacción de una manera más precisa que utilizando los parámetros geométricos [25, 26]. Basados en los valores de densidad electrónica en el BCP, el enlace de hidrógeno intermolecular más fuerte es  $N2-H\cdots O1$  con una energía de interacción de -11,23 kcal/mol, lo cual confirma la formación de ese dímero [27]. Además de las mencionadas interacciones, se observó un contacto  $C8-H\cdots F$  en el gráfico de AIM (ver *Figura 3.9*), el cual presenta un valor de densidad electrónica de 0,0034 u.a. y una distancia  $H\cdots F$  de 2,821 Å, lo cual confirma un enlace de hidrógeno moderadamente débil con una energía de interacción de -1,179 kcal/mol. Curiosamente, aunque las interacciones  $H\cdots H$  (que involucran los H9A y H5) son las más débiles ( $E_{HB} = -0,882$  kcal/mol), igualmente contribuyen a la estabilización de la estructura dimérica mostrada en la *Figura 3.9*.



*Figura 3.9: Gráfico molecular realizado mediante el análisis AIM para un dímero de O=DZP.*

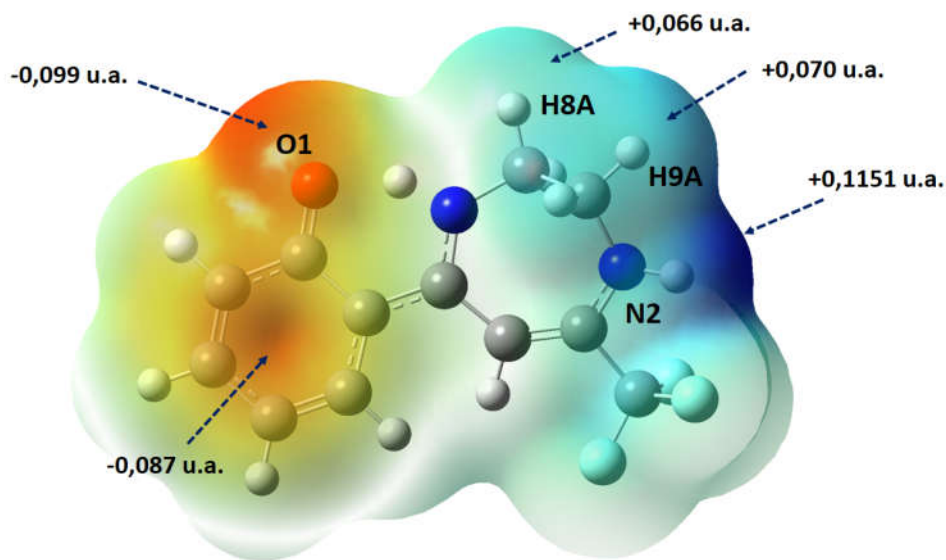
**Tabla 3.5:** Parámetros topológicos obtenidos con la aproximación AIM para las asociaciones moleculares de **O=DZP**.<sup>a</sup>

Interacción	d(H···A)	$\rho(r)$	$\nabla^2(\rho)$	G	H	V	E <sub>HB</sub>
<i>Intermolecular</i>							
N2-H···O1	1,774	0,0367	0,1432	0,0351	-0,00075	-0,0358	-11,23
C8-H···F	2,821	0,0034	0,0150	0,0029	-0,00077	-0,0037	-1,179
H9A···H5	2,448	0,0038	0,0112	0,0024	-0,00044	-0,0028	-0,882
<i>Intramolecular</i>							
N1-H···O1	1,594	0,0642	0,1841	0,0584	0,01237	-0,0460	-14,44

<sup>a</sup>  $\rho$ : Densidad electrónica en el BCP (u.a.),  $\nabla^2(\rho)$ : Laplaciano de la densidad electrónica (u.a.), G: energía cinética de la densidad electrónica (u.a.), H: energía de la densidad electrónica (u.a.), V: energía potencial de la densidad electrónica (u.a.), E<sub>HB</sub>: Energía de enlace de hidrógeno (kcal/mol). BCP: punto crítico de enlace.

#### 3.6.4. Mapa de potencial electrostático (MEP)

El potencial electrostático molecular (MEP) está relacionado con la densidad electrónica y es un descriptor muy útil dado que sirve como herramienta para ayudar a comprender el carácter atractivo de los enlaces de hidrógeno intermoleculares débiles en la estabilización del empaquetamiento cristalino. El gráfico de MEP para la forma tautomérica **O=DZP**, obtenida a partir de los datos de DRX, se muestra en la **Figura 3.10**. El MEP del compuesto muestra una región de color rojo, con un valor de potencial electrostático negativo elevado (-0,099 u.a.) rodeando el átomo de O1 del grupo carbonilo. Por otro lado, se observa una región de color azul intenso complementaria con un alto valor de potencial electrostático (+0,1151 u.a.) alrededor del átomo de H del grupo N2-H del anillo diazepina. Estos resultados explican la formación del enlace de hidrógeno intramolecular N2-H···O1 en la estructura que como se mencionó anteriormente, resultó el enlace de hidrógeno más fuerte. La región roja de elevado potencial electrostático negativo (-0,087 u.a.) en el centro del anillo ciclohexadienona se atribuye a las interacciones débiles C3-H3··· $\pi$ , como se discutió anteriormente. De acuerdo con estos resultados, los gráficos de MEP permiten un estudio visual y cuantitativo de la fuerza y naturaleza electrostática de las interacciones intermoleculares débiles en la estabilización del cristal.



**Figura 3.10:** Mapa de potencial electrostático (MEP) calculado de **O=DZP**.

El momento dipolar eléctrico calculado de la forma **O=DZP** (5,3 D) es mucho mayor que el de la forma **OH-DZP** (3,6 D). En la forma **OH-DZP**, los altos valores de potenciales electrostáticos positivos y negativos están en la amina (N2-H) y en el grupo imino (=N1) en el anillo heterocíclico, mientras que para la forma **O=DZP**, la región roja intensa está alrededor del O1 del grupo carbonilo. Esto explica el incremento en las interacciones intermoleculares del tipo dipolo-dipolo y la mayor estabilización de la forma **O=DZP** en estado sólido y en solventes polares apróticos, tal como se discutirá más adelante.

### 3.7. Análisis de los espectros IR y Raman

Los espectros experimentales de infrarrojo y Raman de DZP en estado sólido se muestran en la **Figura 3.11** y las frecuencias observadas y calculadas (en  $\text{cm}^{-1}$ ), junto con la asignación tentativa de los modos fundamentales de vibración, están detalladas en la **Tabla 3.6**. Los espectros vibracionales fueron asignados sobre la base de las frecuencias calculadas con la aproximación B3LYP/6-311++G(d,p), las que fueron escaladas usando un factor de 0,983 para frecuencias mayores de  $1700 \text{ cm}^{-1}$  y 0,958 para aquellas menores de  $1700 \text{ cm}^{-1}$ . La espectroscopia vibracional no resultó apropiada para la asignación de los estiramientos C=N (*enol-imino*) y C=O (*ceto-enamina*), debido a que estos modos aparecen solapados.

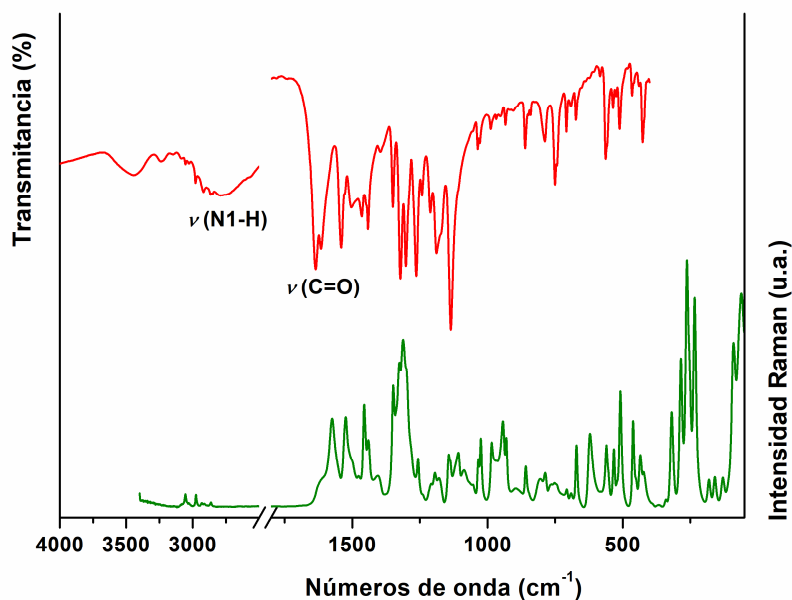


Figura 3.11: Espectro IR y Raman de **O=DZP** en estado sólido.

La absorción débil y ancha observada en  $2768\text{ cm}^{-1}$  en el espectro IR se asignó al modo de estiramiento N1-H. EL bajo valor observado de la frecuencia se corresponde con la presencia del fuerte enlace de hidrógeno intramolecular, confirmado por difracción de rayos X del cristal. La banda Raman localizada en  $1573\text{ cm}^{-1}$  fue atribuida al modo de deformación en el plano  $\delta(\text{N1-H})$ , mientras que la absorción IR en  $987\text{ cm}^{-1}$  ( $985\text{ cm}^{-1}$  en Raman) corresponde a la deformación fuera del plano del grupo N1-H. La región de estiramiento C=O resulta de gran interés para analizar la presencia de interacciones de enlace de hidrógeno. Por lo tanto, la banda intensa en  $1635\text{ cm}^{-1}$  en el espectro IR se asignó al modo de estiramiento C=O [28], el cual está acoplado con el modo de estiramiento C10=C11. El desplazamiento a menores frecuencias observado para la  $\nu(\text{C=O})$  se puede atribuir al enlace de hidrógeno intramolecular que involucra al grupo carbonilo. La absorción ancha en  $3242\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al estiramiento del grupo N2-H de **O=DZP** está desplazada hacia el azul en comparación con el modo de estiramiento N-H en derivados de 1,4-diazepina [29], indicando que el enlace de hidrógeno intermolecular  $\text{N2-H}\cdots\text{O1}$  afecta la constante de fuerza del grupo N-H. La banda IR de intensidad media en  $1540\text{ cm}^{-1}$  se atribuye al estiramiento C-N del anillo diazepínico.

**Capítulo 3: Síntesis y caracterización estructural y espectroscópica de una nueva trifluorometil diazepina**

**Tabla 3.6:** Frecuencias IR y Raman experimentales y calculadas (en  $\text{cm}^{-1}$ ) y asignación tentativa de los modos característicos de **O=DZP** en estado sólido.

IR (sólido) <sup>a</sup>	Raman (sólido) <sup>b</sup>	Calculado <sup>c</sup>		Asignación tentativa
		Sin escalar <sup>d</sup>	Escalados	
3242 d	-	3638 (157)	3576	$\nu$ N2-H
3054 md	3058 (6)	3195 (17)	3141	$\nu$ C-H (R1)
2978 md	2976 (5)	3100 (17)	2962	$\nu_a$ CH <sub>2</sub>
2921 md	2921 (1)	3084 (19)	2947	$\nu_a$ CH <sub>2</sub>
2866 md	2863 (2)	3014 (44)	2963	$\nu_s$ CH <sub>2</sub>
2768 d	-	2705 (249)	2594	$\nu$ N1-H
1635 f	-	1681 (521)	1610	$\nu$ C=O + $\nu$ C10-C11
1615 d	1615 (11)	1660 (218)	1590	$\nu$ C=C (R1)
-	1573 (36)	1631 (150)	1562	$\delta$ N1-H
1540 f	-	1569 (160)	1503	$\nu$ C-N
1526 md	1523 (36)	1591 (254)	1524	$\delta$ N2-H
1464 d	1456 (41)	1505 (40)	1492	$\delta$ CH <sub>2</sub>
1442 d	1442 (28)	1497 (7)	1434	$\delta$ CH <sub>2</sub>
1397 md	1405 (12)	1491 (14)	1428	$\delta$ CCH (R1)
1322 f	1326 (58)	1383 (72)	1325	$\omega$ CH <sub>2</sub>
1302 f	1312 (67)	1366 (13)	1309	$\omega$ CH <sub>2</sub>
1263 f	1257 (19)	1325 (88)	1269	$\nu$ C-C (R1)
1243 d	-	1281(340)	1227	$\nu$ C10-C12
1211 d	1207 (9)	1267 (76)	1214	$\tau\omega$ CH <sub>2</sub>
1189 f	1193 (14)	1208 (74)	1157	$\nu_a$ CF <sub>3</sub>
1136 mf	1137 (19)	1179 (195)	1129	$\nu_a$ CF <sub>3</sub>
-	1107 (22)	1166 (255)	1117	$\delta$ CCH (R1)
1036 md	1034 (19)	1104 (236)	1058	$\nu_s$ CF <sub>3</sub>
1028 md	1025 (28)	1076 (7)	1031	$\rho$ CH <sub>2</sub>
987 md	985 (26)	1003 (64)	961	$\gamma$ N1-H
934 md	931 (28)	983 (42)	942	$\gamma$ N2-H
861 d	858 (16)	940 (60)	901	$\delta$ CCC (R2) + $\delta$ CCN (R2)
788 d	786 (14)	817 (5)	783	$\delta$ CCN (R2)
750 m	-	766 (3)	734	$\delta$ C=O
708 d	707 (6)	708 (12)	678	$\delta_s$ CF <sub>3</sub>
673 d	671 (25)	675 (8)	647	$\gamma$ NCC (R2)
-	621 (29)	637 (23)	610	$\gamma$ CCC (R1)
563 m	560 (25)	579 (2)	555	$\delta_a$ CF <sub>3</sub>
536 md	533 (23)	555 (2)	532	$\delta$ CCO (R1)
512 d	509 (47)	533 (4)	511	$\gamma$ CCC (R1)
466 d	463 (34)	509 (3)	488	$\delta_a$ CF <sub>3</sub>
439 mmd	436 (21)	457 (10)	437	$\delta$ CCC (R2)
427 m	424 (14)	445 (11)	426	$\delta$ CNC (R2)
-	319 (38)	367 (67)	352	$\gamma$ N2-H
-	286 (60)	315 (6)	302	$\delta$ NCC (R2)
-	263 (100)	257 (4)	246	$\rho$ CF <sub>3</sub>
-	233 (85)	240 (0.07)	230	$\gamma$ CCC (R1)
-	182 (11)	228 (2)	218	$\delta$ C11-C10-C12



-	159 (12)	166 (0.05)	159	$\tau$ C8-C9
-	130 (12)	146 (0.8)	140	$\tau$ CCCC (R1)
-	91 (66)	109 (2)	104	$\delta$ C1-C7-C11
-	62 (85)	61 (3)	58	$\tau$ C1-C7-C11-C10

<sup>a</sup>mf: muy fuerte, f: fuerte, m: medio, d: débil, md: muy débil. <sup>b</sup> Intensidades relativas entre paréntesis. <sup>c</sup> Frecuencias calculadas al nivel B3LYP/6-311++G(d,p). Factor de escala: 0.983 para frecuencias más altas que 1700 cm<sup>-1</sup> y 0.958 para frecuencias más bajas que 1700 cm<sup>-1</sup>. <sup>d</sup> v: deformación,  $\omega$ : wagging,  $\tau\omega$ : twisting,  $\rho$ : rocking;  $\gamma$ : deformación fuera del plano y  $\tau$ : torsión. <sup>d</sup> Intensidades calculadas entre paréntesis (km<sup>-1</sup> mol<sup>-1</sup>)

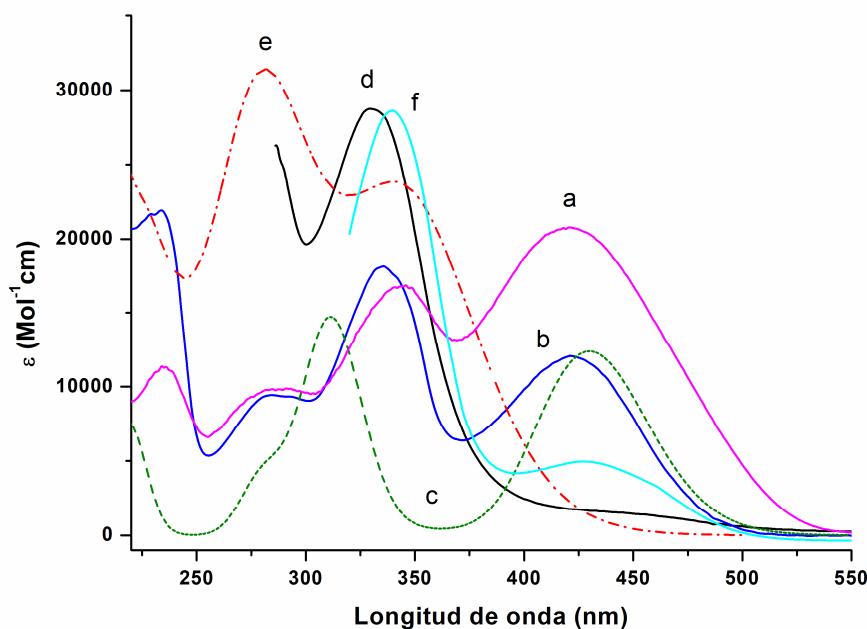
### 3.8. Análisis de los espectros electrónicos

La espectroscopia de absorción UV-Vis fue empleada para identificar las especies tautoméricas de DZP en solución. Los espectros electrónicos fueron medidos en estado sólido y en solución en diferentes solventes (etanol, DMSO y tolueno) en la región espectral de 200-800 nm. El espectro de ambos tautómeros fue calculado con la aproximación TD-DFT [B3LYP/6-311++G(d,p)], usando el método PCM de modelado con solvente.

Se encontró que para algunas bases de Schiff *o*-hidroxi sustituidas prevalece la forma tautomérica *ceto-enamina* en solventes polares, mientras que la forma *enol-imino* se observa mayoritariamente en solventes no polares. Además, estos compuestos pueden interactuar a través de enlaces de hidrógeno con solventes próticos, estabilizando la estructura *ceto-enamina*. Esto pone en evidencia que el solvente es un factor importante que afecta el equilibrio tautomérico.

El espectro UV-Vis de **O=DZP** en estado sólido (usando la técnica de reflectancia difusa) se obtuvo para identificar las absorciones del tautómero *ceto-enamina*, teniendo en cuenta los resultados de difracción de rayos X. La **Figura 3.12** muestra los espectros electrónicos calculados (en fase gaseosa, en etanol y en tolueno) y experimentales en estado sólido y en soluciones de etanol, tolueno y DMSO. En vista de los resultados estructurales, el enlace de hidrógeno intermolecular NH-H $\cdots$ (O)C, el cual se forma cuando DZP adopta la forma *ceto-enamina*, parecería ser la interacción que estabiliza esta estructura en estado sólido. Cuando DZP se disuelve en solventes próticos tales como etanol, probablemente los grupos O-H etanólicos compiten con los N2-H e interactúan con los O del carbonilo de DZP, estabilizando la forma **O=DZP**, la cual predomina en el sólido. Sin embargo, el espectro UV-Vis de DZP en un solvente polar aprótico, como DMSO, presenta el mismo comportamiento que en etanol, lo cual

es un indicativo que las interacciones dipolo-dipolo probablemente juegan un rol muy importante en la estabilización de la forma **O=DZP**, cuando no son posibles las interacciones de enlaces de hidrógeno entre DZP y el solvente. Ambas podrían ser las razones del porqué el tautómero *ceto-enamina* es el único que prevalece tanto en el estado sólido como en solución de solventes polares próticos y apróticos. Sin embargo, de acuerdo a la **Figura 3.12**, la cual presenta los espectros electrónicos calculados (en fase gaseosa y en tolueno) y experimentales usando tolueno como solvente, muestra que la forma **OH-DZP** es la que predomina en solventes apróticos poco polares. Este comportamiento se puede atribuir al hecho de que las interacciones intermoleculares de enlace de hidrógeno no se ven favorecidas entre las moléculas de DZP, y consecuentemente, se recupera la aromaticidad del anillo fenólico en DZP. La longitud de onda de las bandas observadas, calculadas y la asignación tentativa de las transiciones electrónicas se presentan en la **Tabla 3.7**.



**Figura 3.12:** Espectro electrónico de **DZP**: **(a)** sólido; **(b)** solución en etanol; **(c)** calculado (B3LYP/6-31G\*, etanol); **(d)** solución en tolueno; **(e)** calculado (B3LYP/6-31G\*, tolueno); **(f)** solución en DMSO.

**Tabla 3.7:** Bandas de absorción electrónica experimentales y calculadas (en nm) junto con la asignación tentativa para las formas tautoméricas de DZP *ceto-enamina* y *enol-imino*.

<b>DZP (RD)<sup>a</sup></b>		<b>DZP (EtOH)</b>				<b>DZP (Tolueno)</b>				
<i>Ceto-enamina</i>		<i>Ceto-enamina</i>				<i>Enol-imino</i>				
Exp. <sup>a</sup>	Exp. <sup>b</sup>	Calc. (EtOH)	<i>f</i>	Asignación	%	Exp.	Calc. (Tolueno)	<i>f</i>	Asignación	%
		214	0,088	H-2→L+1	85					
234	232	222	0,098	H→L+2	68	-	226	0,144	H-1→L+1	100
							274	0,146	H-2→L	92
287	286	282	0,085	H-3→L	94	287	286	0,100	H-3→L	83
344	335 (340)	311	0,296	H-2→L	90	330	350	0,177	H→L	100
421	423 (427)	429	0,252	H→L	100					

<sup>a</sup> Reflectancia difusa. <sup>b</sup> Las longitudes de onda en solución de DMSO se muestran entre paréntesis.

### 3.8.1. Tautómero *ceto-enamina* (O=DZP)

El espectro electrónico del tautómero *ceto-amina* en solución de etanol ( $1 \times 10^{-4}$  M) se presenta en la **Figura 3.12**. De acuerdo con los resultados presentados en la **Tabla 3.7**, la banda en 232 nm (calculadas 212 y 222 nm) se atribuyen a las transiciones HOMO-2 → LUMO+1 y HOMO → LUMO+2, las cuales corresponden principalmente a las excitaciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  en los anillos. Las absorciones en 286 y 335 nm están originadas por transiciones HOMO-3 → LUMO y HOMO-2 → LUMO, respectivamente. Éstas provienen básicamente de contribuciones de orbitales no enlazantes de los átomos de oxígeno y nitrógeno y de orbitales  $\pi$  de toda la molécula a orbitales  $\pi^*$  del grupo carbonilo y de ambos anillos. La banda centrada en 423 nm está

dominada por excitaciones desde el orbital HOMO al LUMO, originada por excitaciones desde orbitales  $\pi$  de ambos anillos y orbitales no enlazantes de los átomos de oxígeno y nitrógeno a orbitales  $\pi^*$  del anillo ciclohexadieno y de los grupos C=O y C=N.

### **3.8.2. Tautómero enol-imino (OH-DZP)**

El espectro electrónico del tautómero *enol-imino* en solución de tolueno ( $1 \times 10^{-4}$  M) se muestra a partir de los 285 nm (**Figura 3.12**), debido a que el solvente presenta bandas de absorción por debajo de los 300 nm. La banda localizada en 287 nm surge de transiciones HOMO-2  $\rightarrow$  LUMO y HOMO-3  $\rightarrow$  LUMO desde orbitales  $\pi$  del anillo aromático, del enlace C=N y de orbitales no enlazantes de los átomos de O1 y N1 hacia orbitales  $\pi^*$  C=N1 y C-N2.

La absorción en 330 nm (**Figura 3.12**) se atribuye claramente a transiciones HOMO  $\rightarrow$  LUMO desde orbitales  $\pi$  del anillo bencénico y los orbitales no enlazantes del N y O hacia orbitales  $\pi^*$  de los enlaces C-N1 y C-N2.

Como se observa en la **Figura 3.12**, el espectro UV-Vis del sólido (a), disuelto y calculado en etanol (b y c) y usando un solvente polar aprótico (DMSO;  $2,9 \times 10^{-4}$  M), están en buena concordancia, confirmando que la forma *ceto-enamina* es el tautómero que prevalece en fase sólida. Además, los cálculos teóricos (e) predicen adecuadamente, por encima de 300 nm, el espectro experimental de DZP en tolueno (d) confirmando la presencia de la forma *enol-imino* en solventes no polares.

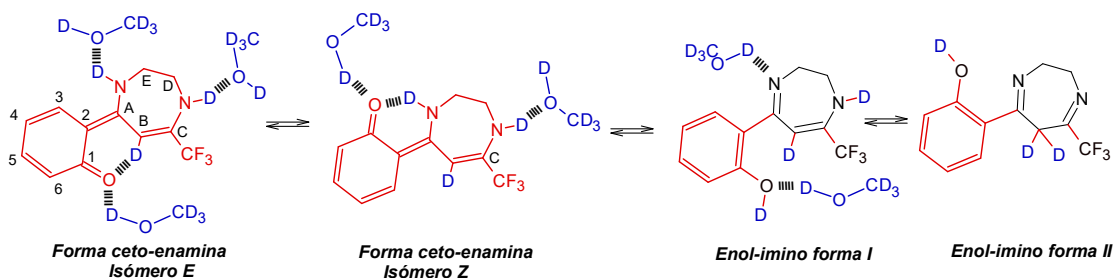
### **3.9. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)**

El equilibrio tautomérico (descrito en el **Esquema 3.1**) fue estudiado por espectroscopia de RMN a 25 °C, utilizando  $\text{CDCl}_3$  y  $\text{CD}_3\text{OD}$  como solvente no polar aprótico y polar prótico, respectivamente. Los desplazamientos químicos para los núcleos  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{19}\text{F}$  en  $\text{CDCl}_3$  y  $\text{CD}_3\text{OD}$  se muestran en la **Tabla 3.8**.

Los resultados de UV-Vis indican que la preferencia tautomérica depende de la naturaleza del solvente, además, **O=DZP** podría ser también el principal tautómero cuando se usan solventes polares próticos y un solvente no prótico. Aunque los cálculos teóricos predicen que el tautómero *enol-imino* es el más estable que la forma *ceto-enamina*, esta última es la única encontrada en el arreglo cristalino. ¿Por qué el tautómero con menor estabilidad finalmente se impone como la única estructura en el

estado sólido? La forma más estable adoptada por una molécula en una matriz debe ser interpretada no sólo en términos de sus interacciones intramoleculares sino también teniendo en cuenta sus interacciones intermoleculares con la matriz. Estos tipos de contactos atractivos son los responsables de estabilizar el tautómero observado en DZP. De forma similar, los resultados obtenidos en el espectro UV-Vis de DZP disuelto en etanol pueden ser interpretados si se asume que la interacción de enlace de hidrógeno solvente-sustrato desplaza a su enlace de hidrógeno intramolecular. El enlace de hidrógeno observado en la forma *enol-imino* (**Esquema 3.1**) es una de las interacciones atractivas más importantes que permiten explicar la baja energía calculada para este tautómero respecto de la forma *ceto-enamina*. Cuando las moléculas del compuesto están rodeadas por moléculas de un solvente prótico, como etanol, tienen lugar las interacciones de enlace de hidrógeno intermoleculares solvente-sustrato anulando la interacción de enlace de hidrógeno intramolecular. La pérdida de este enlace de hidrógeno le permite al heterociclo de la DZP alejarse del plano del anillo aromático, dejando también los grupos N-H libres para establecer enlaces de hidrógeno con las moléculas de solvente circundantes. Además, ya que el momento dipolar de **O=DZP** es mayor que el calculado para **OH-DZP**, las interacciones soluto-solvente de **O=DZP** se ven favorecidas en solventes polares próticos y no próticos, debido posiblemente a interacciones de enlace de hidrógeno y dipolo-dipolo.

Para probar esta suposición y confirmar los resultados obtenidos por UV-Vis, se estudió el equilibrio tautomérico de DZP tanto en un solvente no polar aprótico como en uno polar prótico, usando la espectroscopia de RMN como herramienta analítica. Para mayor claridad, la asignación se realizó utilizando la numeración de los átomos descripta en el **Esquema 3.3**.



**Esquema 3.3:** Posible equilibrio isomérico para DZP en  $CD_3OD$ .

**Tabla 3.8:** Desplazamientos químicos observados en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{19}\text{F}$  (en ppm) para DZP en  $\text{CDCl}_3$  y  $\text{CD}_3\text{OD}$ .<sup>a</sup>

	$\text{CDCl}_3$		$\text{CD}_3\text{OD}$
	Enol-imino I	Ceto-enamina	Enol-imino I
-OH	16,41, s	n.d. <sup>b</sup>	n.d.
-NH	5,43, br.s	n.d.	n.d.
C-1	164,8	171,6	157,4
C-2	118,8	118,2	n.d.
C/H-3	132,6 / 7,57, dd, 8 y 1,5 Hz.	135,2 / 7,56, dd, 8 y 1,5 Hz	138,2 / 8,15, dd, 8 y 1,5 Hz
C/H-4	119,3 / 6,76, ddd, 8, 7 y 1 Hz	122,9 / 6,60, ddd, 8, 7 y 1 Hz	125,1 / 7,20 <sup>c</sup>
C/H-5	127,6 / 7,28, ddd, 8, 7 y 1,5 Hz	129,3 / 7,23, ddd, 8, 7 y 2 Hz	131,4 / 7,86, ddd, 8, 7 y 2 Hz
C/H-6	116,8 / 6,92, dd, 8,5 y 1 Hz	116,3 / 6,75, dd, 8,5 y 1 Hz	119,2 / 7,65, br.d, 8,5 Hz
C-A	169,0	169,8	178,8
C/H-B (vinyl)	89,2 <sup>d</sup> / 5,99, s	85,4 <sup>e</sup> / 5,89, s <sup>f</sup>	n.d. / 6,82, s <sup>g</sup>
C-C	142,4	148,3 <sup>h</sup>	n.d.
C/H-D	49,1 / 3,63, s	49,7* / 3,68,* s	n.d. / n.d.
C/H-E	51,8 / 4,08, s	50,2* / 3,90,* s	n.d. / n.d.
-C/F <sub>3</sub>	121,7 <sup>i</sup> / -68,88, s	122,6 <sup>i</sup> / -70,24, s	n.d. / -73,19, s

<sup>a</sup> Se utilizó la numeración del Esquema 3.1 en la asignación; <sup>b</sup> No detectado; <sup>c</sup> superpuesto parcialmente con la señal H-5 (ceto-enamina); <sup>d</sup> q,  $^3J_{\text{C,F}} = 4$  Hz; <sup>e</sup> t, acoplamiento con deuterio  $^1J_{\text{C,D}} = 27$  Hz; <sup>f,g</sup> Detectado cuando el espectro se midió luego de 6 horas de disuelta la muestra en  $\text{CD}_3\text{OD}$ , integrado para 0,7 protones (<sup>f</sup>) y para 0,07 protones (<sup>g</sup>) y desaparecen en 24 hs; <sup>h</sup> q,  $^2J_{\text{C,F}} = 30$  Hz; <sup>i</sup> q,  $^1J_{\text{C,F}} = 277$  Hz;  
\* Intercambiable.

### 3.9.1. Espectroscopia de RMN en $\text{CDCl}_3$

El espectro protónico de DZP muestra una sola serie de señales (que corresponden a un solo tautómero en solución). El singlete ancho a un campo bajo inusual de 16,41 ppm es indicativo de un enlace de hidrógeno intramolecular muy fuerte entre el O-H ácido donador y el grupo imino ( $:\text{NR}=\text{}$ ) aceptor. Esto es consistente con uno de los dos tautómeros *enol-imino* (forma I o II), pero no con el tautómero *ceto-enamina*, ya que esta forma involucra una interacción débil de enlace de hidrógeno (ver *Esquema 3.1*). El singlete observado a 5,43 ppm (el cual integra para un 1H), asignado

al protón vinílico junto con la ausencia de señales del grupo metileno entre 3 y 4 ppm, permiten concluir que la forma *enol-imino* de DZP es el único tautómero estable presente en solución de  $\text{CDCl}_3$ . La presencia de una señal ancha en 5,43 ppm para el protón del N-H concluye la asignación para este tautómero. El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN indica que la señal más desprotegida en 169,0 ppm corresponde al átomo de carbono del grupo imino ( $\text{C}=\text{N}$ ), mientras que el carbono aromático enlazado al grupo -OH aparece a 164,8 ppm. El espectro de  $^{19}\text{F}$  completa este estudio mostrando una única señal a 68,88 ppm indicando la presencia de un único tautómero.

### **3.9.2. Espectroscopia de RMN en $\text{CD}_3\text{OD}$**

El espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{19}\text{F}$  fue medido en  $\text{CD}_3\text{OD}$  con la intención de detectar la forma *ceto-enamina*. El **Esquema 3.3** muestra las principales estructuras en equilibrio en metanol deuterado, dos de ellas corresponden al isómero *E/Z* de tautómero *ceto-enamina* y dos para la forma *enol-imino*. Análogamente a lo observado en el espectro electrónico, la forma *ceto-enamina* (con momento dipolar más alto) interactúa más fuerte y efectivamente con el solvente (en azul) que la forma *enol-imino* (momento dipolar más bajo). Si bien los resultados de UV-vis y RMN no son estrictamente comparables, ya que los hidrógenos son reemplazados por deuterio ( $^2\text{H}$ ) haciendo la interacción de enlace de hidrógeno más larga y por ende más débil que la observada el espectro UV-Vis en solución etanólica.

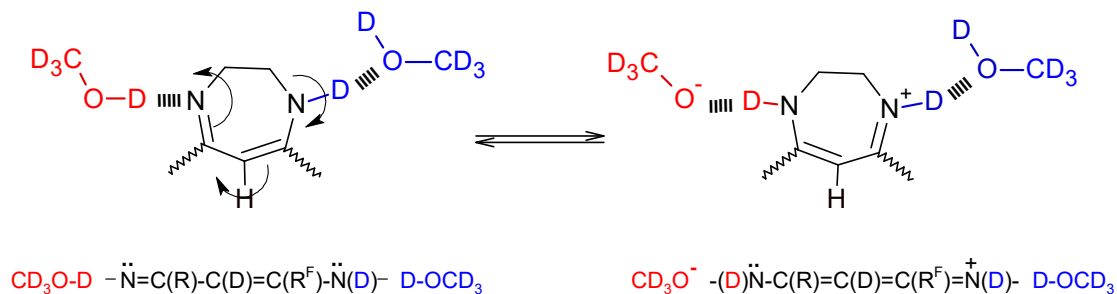
En este solvente deuterado se espera que todos los protones ácidos de la DZP no se observen en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN debido a que se intercambian con deuterio. Igualmente, las diferencias estructurales entre las formas **O=DZP** y **OH-DZP** deberían ser grandes como para ser detectadas por los protones y átomos de carbono vecinos a las funciones *ceto-enamina* y *enol-imino*.

Observando el espectro protónico de DZP en  $\text{CD}_3\text{OD}$  a  $25^\circ\text{C}$ , se detectan dos juegos de señales debido a la coexistencia de dos tautómeros en equilibrio. La relación entre ellos es 93:7 calculada a partir de los picos de integración, mostrando que en este solvente prótico el equilibrio está fuertemente desplazado hacia la forma *ceto-enamina* de acuerdo a la elucidación por RMN. Estos resultados están de acuerdo con la estructura encontrada en el arreglo cristalino (difracción de rayos X) y en solución etanólica (por espectroscopia UV-Vis). Como se describió anteriormente, en  $\text{CD}_3\text{OD}$  el enlace de hidrógeno intramolecular se pierde y el heterociclo de DZP puede incluso

moverse al plano del anillo fenilo, aumentando las interacciones de enlace de hidrógeno N-H entre el solvente y el sustrato (ver *Esquema 3.3*).

Aunque la forma *enol-imino II* no fue detectada, el espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  muestra que el protón en la posición de vinilo C-B está sustituida por deuterio tanto en la forma *ceto-enamina* como en la *enol-imino I*. Además, el espectro de  $^{13}\text{C}$  muestra en esta posición un triplete como resultado de un enlace acoplado con deuterio. Esta evidencia prueba la existencia de la forma *enol-imino II*, a partir de la cual los átomos de deuterio se intercambian con la forma *enol-imino I* y la *ceto-enamina*.

Es interesante notar que los protones H-B se observaron sólo cuando la muestra de DZP se disolvió en  $\text{CD}_3\text{OD}$ . El singlete en 5,89 ppm integra para 0,7 protones y fue asignado al H-B (protón vinílico) de la forma principal *ceto-enamina*. Un segundo singlete en 6,82 ppm integra para 0,07 protones y se atribuyó al protón vinílico de la forma *enol-imino I*. Ambos singletes desaparecen cuando el espectro se mide 48 horas después de la preparación de la muestra. La elevada desprotección observada para este singlete en la forma *enol-imino I* (desplazada a campos bajos aproximadamente 1 ppm respecto de la forma *ceto-enamina*) puede comprenderse observando el *Esquema 3.4*. El aumento de la deslocalización electrónica en el anillo diazepínico refuerza la desprotección de la anisotropía magnética en el protón vinílico, que resuena en 6,82 ppm antes de su intercambio con deuterio.



**Esquema 3.4:** Intercambio de deuterio en el sistema solvente-sustrato en el anillo diazepínico.

Este comportamiento se observó también en los protones del fenilo. Observando el espectro de  $^1\text{H}$  RMN en  $\text{CD}_3\text{OD}$ , la forma *enol-imino I*, menos abundante, muestra



señales de similar multiplicidad y valores de constantes de acoplamiento, pero desplazadas a campos bajos comparado con el tautómero principal *ceto-enamina*. Esto es de esperarse debido a una mayor desprotección del fenol de la forma **OH-DZP** en comparación con el anillo no aromático de ciclohexadienona presente en ambos isómeros *ceto-enamina*. Al observar las posibles formas isoméricas representadas en el **Esquema 3.3**, se podría postular que la relación 93:7 encontrada se debe al equilibrio entre los isómeros *E/Z* en lugar de los tautómeros *ceto-enamina/enol-imino*. Esta nueva hipótesis permite que el isómero *E* se designe como la especie minoritaria dado que el hidrógeno vinílico debería estar más protegido por la interacción de enlace de hidrógeno intramolecular (primera estructura) pero no puede explicar las diferencias encontradas en el resto de los hidrógenos aromáticos y los átomos de carbono.

El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  es de gran importancia para estudiar las estructuras que participan en el equilibrio tautomérico en solución de  $\text{CD}_3\text{OD}$ , especialmente los desplazamientos químicos de los átomos de carbono en posiciones C-1 y C-A (ver la numeración en el **Esquema 3.3**). Considerando que el equilibrio está fuertemente desplazado hacia el tautómero principal, en una relación 93:7 de acuerdo al  $^1\text{H}$  RMN, se espera observar claramente las señales del principal tautómero, mientras que aquellos pertenecientes al tautómero minoritario podrían no observarse debido a su baja intensidad (por debajo del nivel del ruido) o estar ocultas por otras señales. Esas señales débiles pueden observarse alrededor de los 150 ppm, un área relativamente limpia de señales, donde sólo se espera que aparezcan señales de átomos de carbono muy desprotegidos. La **Tabla 3.8** muestra 2 señales en 171,6 (C=O) y 169,8 (=C-N) ppm para C-1 y C-A, respectivamente, correspondiente a la forma *ceto-enamina*, mientras que para el mismo átomo de carbono fue posible observar pequeñas señales en 157,4 (C-OH) y 178,8 (C=N) ppm para el tautómero minoritario, la forma *enol-imino I*. Para probar esta asignación se llevó a cabo una correlación a largo alcance (HMBC). Se encontraron picos cruzados conectando H-3 con las señales a 171,6 y 169,8 ppm pero H-5 está conectado sólo con el pico en 171,6 ppm. Estos resultados permitieron la asignación propuesta más arriba para el tautómero principal. De manera similar, la pequeña señal en 157,4 ppm presenta 2 picos cruzados con H-3 (8,15 ppm) y H-5 (7,86 ppm) del tautómero minoritario *enol-imino* y así esta señal fue asignada al carbono ipso en el grupo fenol (C-1). Por otra parte, sólo fue encontrado un pico cruzado con H-3 para la señal en 178,8 ppm, correspondiente al átomo de carbono C-A imino. Los

### *Capítulo 3: Síntesis y caracterización estructural y espectroscópica de una nueva trifluorometil diazepina*

---

resultados observados son consistentes con los cambios en las funciones involucradas. Una gran desprotección de 14,2 ppm se detecta para C-1 cuando el carbono carbonílico (tautómero mayoritario) se convierte en carbono fenólico (tautómero minoritario). En cambio, el átomo de carbono C-A sufre un desapantallamiento razonable de 9 ppm, pasando de la función amino a la función imino.

**Referencias:**

- [1] L.H. Sternbach, L.O. Randall, R.F. Banziger, H. Lehr, *Drugs affecting the central nervous systems*, Medicinal Research Series, Vol.2, Marcal Dekker Inc, New York, 237.
- [2] N. A. Meanwell, M. A. Walker, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III* (Eds A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, R. J. K. Taylor) 2008, 183.
- [3] J.H. Ryan, C. Hyland, J. Just, A.G. Meyer, J.A. Smith, C.C. Williams, Seven-membered rings, in: G.W. Gribble, J.A. Joule (Eds.), *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Elsevier BV, Netherlands, 2013, 455.
- [4] G.A. Archer, L.E.O.H. Sternbach, *Chem. Rev.* 68 (1968) 747.
- [5] L.L. Brunton, B.A. Chabner, B.C. Knollmann (Eds.), *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th Ed., McGraw Hill Professional, New York, 2011.
- [6] R. Kumar, Y. Chandra Joshi, *J. Chem. Sci.* 121 (2009) 497.
- [7] R. Kenchappa, Y.D. Bodke, S. Telkar, O. Nagaraja, *Russ. J. Gen. Chem.* 87 (2017) 2027.
- [8] J.S. Biradar, S.B. Somappa, *Arab. J. Chem.* 9 (2016) S1063.
- [9] E.A. Henderson, D.G. Alber, R.C. Baxter, S.K. Bithell, J. Budworth, M. C. Carter, A. Chubb, G.S. Cockerill, V.C.L. Dowdell, I.J. Fraser, R. A. Harris, S.J. Keegan, R.D. Kelsey, J.A. Lumley, J.N. Stables, N. Weeraseskera, L.J. Wilson, K.L. Powell, *J. Med. Chem.* 50 (2007) 1685.
- [10] J.G. Ghogare, S.V. Bhandari, K.G. Bothara, A.R. Madgulkar, G.A. Parashar, B.G. Sonawane, P.R. Inamdar, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 857.
- [11] R.K. Gill, S.O. Kaushik, J. Chugh, S. Bansal, A. Shah, J. Bariwal, *Mini Rev. Med. Chem.* 14 (2014) 229.
- [12] G.M. Karp, M.C. Manfredi, M.A. Guaciaro, C.L. Ortlip, P. Marc, I.T. Szamosi, *J. Agric. Food. Chem.* 45 (1997) 493.
- [13] M.J. Kukla, H.J. Breslin, C.J. Diamond, P.P. Grous, C.Y. Ho, M. Miranda, J.D. Rodgers, R.G. Sherrill, E. De Clercq, R. Pauwels, K. Andries, L.J. Moens, M.A.C. Janssen, P.A.J. Janssen, *J. Med. Chem.* 34 (1991) 3187.
- [14] CrysAlisPro, Oxford Diffraction Ltd., version 1.171.33.48 (release 15-09-2009 CrysAlis171.NET).

- [15] (a) G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* A71 (2015) 3; (b) G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.* A64 (2008) 112.
- [16] V. Sosnovskikh, I. Vorontsov, V. Kutsenko, *Russ. Chem. Bull.* 50 (2001) 1430-1438.
- [17] A. Özek, Ç. Albayrak, M. Odabaşoğlu, O. Büyükgüngör, *Acta Crystallogr.* C63 (2007) 177.
- [18] B. Koşar, Ç. Albayrak, M. Odabaşoğlu, O. Büyükgüngör, *Acta Crystallogr.* E61 (2005) 1097.
- [19] B. Koşar, Ç. Albayrak, M. Odabaşoğlu, O. Büyükgüngör, *Int. J. Quantum Chem.* 111 (2011) 3654.
- [20] R. Pis Diez, G.A. Echeverria, O.E. Piro, J.L. Jios, B.S. Parajon Costa, *New J. Chem.* 40 (2016) 2730.
- [21] G. Gilli, F. Bellucci, V. Ferretti, V. Bertolasi, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 1023.
- [22] R.I. Zubatyuk, Y.M. Volovenko, O.V. Shishkin, L. GORB, j. Leszczynski, *J. Org. Chem.* 72 (2007) 725.
- [23] A.E. Reed, L.A. Curtis, F. Weinhold, *Chem. Rev.* 88 (1988) 899.
- [24] U. Koch, P.L.A. Popelier, *J. Phys. Chem.* 99 (1995) 9747.
- [25] Y. Mo, *J. Phys. Chem. A*, 116 (2012) 5240.
- [26] I. Majerz, *Org. Biomol. Chem.* 9 (2011) 1466.
- [27] I. Rozas, I. Alkorta, J. Elguero, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 11154.
- [28] T. Dziembowska, M. Szafran, A. Katrusiak, Z. Rozwadowski, *J. Mol. Struct.* 929 (2009) 32.
- [29] G. Ahumada, D. Carrillo, C. Manzur, M. Fuentealba, T. Roisnel, J.R. Hamon, *J. Mol. Struct.* 1125 (2016) 781.

#### **4.1. Introducción**

Las diazepinas (DZPs) y sus derivados son una importante clase de compuestos heterocíclicos nitrogenados con propiedades biológicas y diferentes aplicaciones en química medicinal, como se mencionó en el capítulo 3. Los complejos metálicos se usan ampliamente en farmacología y química medicinal para el tratamiento de enfermedades. La interacción entre derivados de DZPs con iones metálicos, para producir metalofármacos, ha sido estudiada durante los últimos años por algunos grupos de investigación [1]. Generalmente las 1,4-DZPs pueden actuar como ligandos monodentados coordinando a través del átomo de nitrógeno [1, 2], pero en algunos casos pueden actuar como ligando puente [3]. Romba y colaboradores han reportado las características estructurales de un nuevo ligando tridentado 6-amino-1,4-diazepan y realizaron un análisis estructural y espectroscópico de sus complejos metálicos de Cu(II), Ni(II) y Zn(II)[4]. La inclusión de iones metálicos en las estructuras de las DZPs puede inducir cambios en las propiedades farmacológicas de las mismas. El avance en el uso de iones metálicos en la síntesis de nuevos agentes antibacterianos se basa en que éstos pueden presentar diversos mecanismos de acción, los cuales difieren ampliamente de los compuestos orgánicos usados como ligandos, que generalmente poseen un sólo blanco molecular [5]. Por ejemplo, los iones Cu(II) pueden producir daño en las membranas celulares de bacterias, con la finalidad de interactuar con el ADN y, en consecuencia, causar la muerte bacteriana [5]. Además, se encontró que algunos derivados de 1,4-DZP son altamente selectivos y quimiosensores sensibles para Cu(II), lo que posibilita distinguirlo de otros cationes [6].

Las interacciones no covalentes que involucran sistemas  $\pi$  son de suma importancia en el campo de la química supramolecular, ingeniería de cristales y en el estudio del empaquetamiento cristalino de moléculas. En general, las moléculas orgánicas con geometría plana participan de interacciones C-H $\cdots\pi$  y de apilamiento  $\pi\cdots\pi$ . Además, otros grupos planos también pueden participar de interacciones del tipo C-H $\cdots\pi$  y  $\pi\cdots\pi$  no convencionales. Existen numerosos reportes bibliográficos que muestran que los anillos quelatos (AQ) con enlaces  $\pi$  deslocalizados participan de interacciones del tipo apilamiento  $\pi\cdots\pi$ , tal como ocurre para moléculas orgánicas en complejos con metales de transición. Investigaciones muy recientes han sugerido que este tipo de interacciones son las responsables de la estabilización de compuestos inorgánicos e híbridos orgánico-inorgánico [7-10]. En este capítulo se hará hincapié en

la relevancia que tienen las interacciones C-H... $\pi$ (AQ) en el empaquetamiento cristalino de un complejo de Cu(II) con DZP.

## 4.2. Síntesis

La síntesis del ligando HDZP se llevó a cabo a partir de soluciones etanólicas de 2-trifluorometil cromona y etilendiamina a temperatura ambiente (*Esquema 4.1*). Los detalles del procedimiento utilizado para obtener HDZP fueron descriptos en el capítulo 3.

### 4.2.1. Síntesis de los complejos $[Cu(DZP)_2] \cdot 2H_2O$ y $[Ni(DZP)_2]$ .

Los complejos  $[Cu(DZP)_2] \cdot 2H_2O$  y  $[Ni(DZP)_2]$  se sintetizaron de la siguiente manera: se añadieron 0,08 g (2 mmol) de NaOH a una solución que contiene 0,512 g (2 mmol) de HDZP en 5 mL de metanol. Luego, se adicionó  $CuCl_2 \cdot 2H_2O$  (0,170 g, 1 mmol) o  $NiCl_2 \cdot 6H_2O$  (0,238 g, 1 mmol) disuelto en 5 mL de metanol. La mezcla se calentó a reflujo (60 ° C) durante 4 horas con agitación continua (*Esquema 4.1*). Los sólidos obtenidos fueron filtrados y lavados con metanol frío y secados en desecador con  $CaCl_2$ . A partir de la evaporación lenta de una solución etanólica de  $[Cu(DZP)_2] \cdot 2H_2O$  se obtuvieron cristales adecuados para medidas de DRX. No fue posible conseguir monocristales de  $[Ni(DZP)_2]$ , aún después de varios intentos de evaporación lenta en diferentes solventes.

**$[Cu(DZP)_2] \cdot 2H_2O$ .** Rendimiento: 75%. Cristales rojos. Análisis elemental calculado para  $CuC_{24}H_{24}F_6N_4O$ : C: 47,25, H: 3,94 y N: 9,19 %; Experimental: C: 47,32, H: 4,01 y N: 9,25 %

**$[Ni(DZP)_2]$ .** Rendimiento: 80%. Polvo naranja. Análisis elemental calculado para  $NiC_{24}H_{20}F_6N_4O_2$ : C: 50,64, H: 3,52 y N: 9,85 %; Experimental: C: 50,15, H: 3,62 y N: 9,83 %.

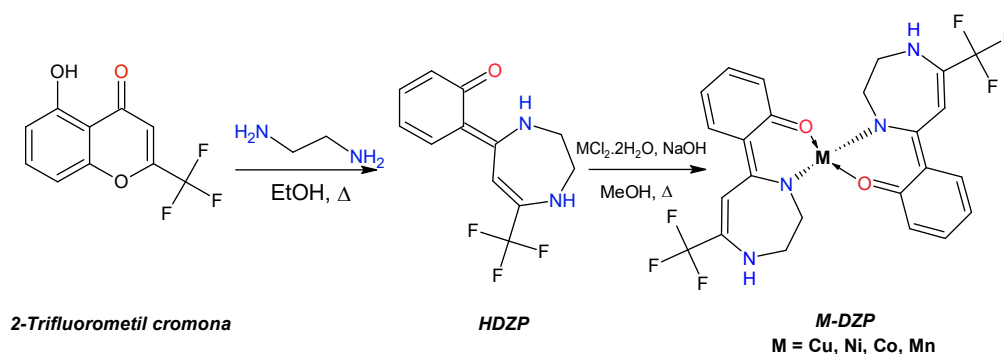
### 4.2.2. Síntesis de complejos $[Co(DZP)_2(H_2O)_2] \cdot 2H_2O$ y $[Mn(DZP)_3] \cdot 2H_2O$

El método de síntesis para ambos complejos fue similar al empleado para  $[Cu(DZP)_2] \cdot 2H_2O$  y  $[Ni(DZP)_2]$ , utilizando  $CoCl_2 \cdot 6H_2O$  (0,238 g, 1 mmol) y  $MnCl_2 \cdot 4H_2O$  (0,189 g, 1 mmol). Las soluciones resultantes se dejaron evaporar lentamente a temperatura ambiente y los sólidos obtenidos se disolvieron en acetato de etilo con el objeto de eliminar el NaCl, insoluble en ese solvente. Se evaporó el acetato

de etilo a sequedad y los sólidos se recrystalizaron en metanol caliente. En ambos casos no fue posible obtener monocristales debido a la naturaleza amorfa de los complejos.

**[Co(DZP)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]·2H<sub>2</sub>O.** Rendimiento: 85%. Polvo verde. Análisis elemental calculado para CoC<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: C: 44,93, H: 4,37 y N: 8,73 %; Experimental: C: 44,85, H: 4,30 y N: 8,65 %.

**[Mn(DZP)<sub>3</sub>]·2H<sub>2</sub>O.** Rendimiento: 82%. Polvo marrón. Análisis elemental calculado para MnC<sub>36</sub>H<sub>34</sub>F<sub>9</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: C: 50,47, H: 3,97 y N: 9,81 %; Experimental: C: 50,72, H: 3,98 y N: 9,77 %.



*Esquema 4.1: Esquema de síntesis del ligando HDZP y sus complejos metálicos.*

#### 4.3. Determinación de la estructura cristalina de [Cu(DZP)<sub>2</sub>]·2H<sub>2</sub>O por difracción de rayos X.

La estructura cristalina del complejo [Cu(DZP)<sub>2</sub>]·2H<sub>2</sub>O se resolvió utilizando métodos directos implementados en el programa SHELXT [11] y refinados con SHELXL [12]. El mapa de densidad electrónica mostró dos tipos de desorden en la red:

a) Solvente desordenado: Esto se confirmó mediante espectroscopia IR, la cual muestra señales de una molécula de agua de cristalización débilmente enlazada y mediante TGA indicando que la molécula de agua se pierde a una temperatura relativamente baja (85 °C). Con estos datos, el sólido puede ser descrito como [Cu(DZP)<sub>2</sub>]·2H<sub>2</sub>O. El desorden no pudo ser modelado satisfactoriamente y se recurrió a un procedimiento descrito por Van der Sluis y Spek [13], el cual permite remover la contribución debida a la densidad electrónica del agua desordenada de los datos de difracción.

b) Desorden rotacional del grupo -CF<sub>3</sub>: Este desorden se modeló utilizando las tres conformaciones angulares cuyas ocupaciones se resumieron en una sola. Los conformeros -CF<sub>3</sub> se refinaron restringiendo las distancias C-F y F···F. Los átomos de

H se posicionaron en las ubicaciones geométricas esperadas y se refinaron utilizando el modelo del cuerpo rígido.

Los datos cristalográficos y resultados del refinamiento estructural se presentan en la **Tabla 4.1**.

**Tabla 4.1:** Datos cristalográficos y resultado del refinamiento de la estructura de  $[Cu(DZP)_2] \cdot 2H_2O$ .

	<b><math>[Cu(DZP)_2] \cdot 2H_2O</math></b>
Fórmula empírica	$C_{24}H_{20}CuF_6N_4O_2$
Masa molecular	573,98
Temperatura (K)	294(2)
Longitud de onda (Å)	0,71073
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/c$
Dimensiones de la celda unidad	
a (Å)	8,5718(4)
b (Å)	12,(5)
c (Å)	12,6422(4)
$\beta$ (°)	98,803(4)
Volumen (Å <sup>3</sup> )	1349,75(9)
Z, densidad (calc., mg/m <sup>3</sup> )	2,1412
Coef. de absort. (mm <sup>-1</sup> )	0,877
F(000)	582
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0,296 x 0,221 x 0,207
$\theta$ -rango para la recolección de datos (°)	3,233 a 28,927
Rangos indexados	$-11 \leq h \leq 10, -15 \leq k \leq 16, -17 \leq l \leq 15$
Reflecciones colectadas	6168
Reflecciones independientes	2930 [R(int) = 0.0279]
Reflecciones observadas [ $I > 2\sigma(I)$ ]	2271
Cumplimiento de Theta (%)	99,8 (a $\theta = 25.242^\circ$ )
Método de refinamiento	Matriz completa de mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>
Datos / restric. / parámetros	2930 / 73 / 266
Calidad del ajuste F <sup>2</sup>	1.073
Índices <sup>a</sup> R finales [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0,0421, wR2 = 0,1048
Índices (Todos los datos)	R1 = 0,0587, wR2 = 0,1147
Mayor Diferencia y valle (e·Å <sup>3</sup> )	0,250 y 0,282

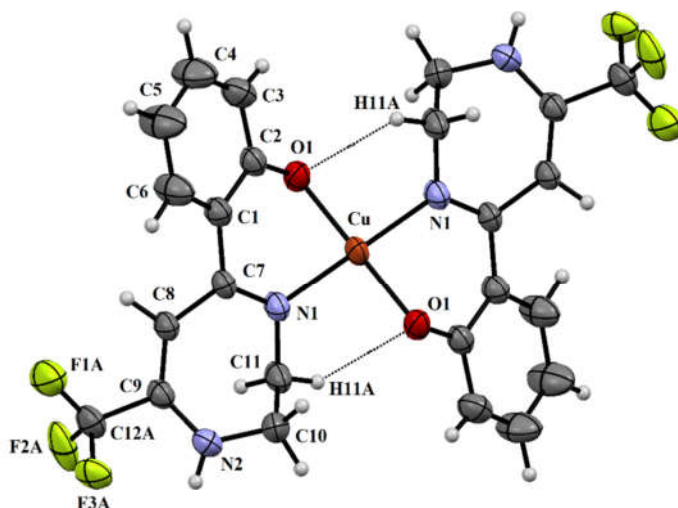
$$^a R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}, wR_2 = \left[ \frac{\sum w(|F_o|^2 - |F_c|^2)^2}{\sum w(|F_o|^2)^2} \right]^{1/2}$$

#### 4.4. Descripción de la estructura cristalina del complejo $[Cu(DZP)_2] \cdot 2H_2O$ .

La estructura molecular del complejo  $[Cu(DZP)_2] \cdot 2H_2O$  se muestra en la **Figura 4.1**, con la correspondiente numeración de todos sus átomos. El complejo cristaliza en el grupo espacial monoclinico  $P2_1/c$  con  $a = 8,5718(4)$  Å;  $b = 12,6039(5)$  Å;  $c = 12,6422(4)$  Å;  $\beta = 98,803(4)^\circ$  y  $Z = 2$  moléculas por celda unidad. Las distancias y ángulos de enlace seleccionados están detallados en la **Tabla 4.2** y los parámetros



geométricos experimentales se comparan con los correspondientes calculados con el nivel de teoría B3LYP/cc-pVDZ.



**Figure 4.1:** Diagrama ORTEP de la estructura molecular de  $[Cu(DZP)_2] \cdot 2H_2O$  con la numeración de los átomos. Los elipsoides de desplazamiento se muestran a un nivel de probabilidad del 50%.

Los datos de DRX revelan que el ion metálico está ubicado sobre un centro de inversión cristalográfica, en un entorno plano cuadrado, coordinado a dos aniones DZP desprotonados, los cuales actúan como ligandos bidentados a través de sus átomos de oxígeno carbonílico [ $d(Cu-O) = 1,925(2) \text{ \AA}$ ] y nitrógeno amino [ $d(Cu-N) = 1,979(2) \text{ \AA}$ ].

Las distancias y ángulos de enlace se asemejan a los reportados para complejos similares [14-16]. En el capítulo 3 se analizó la estructura cristalina de HDZP determinada por DRX, donde se pudo confirmar que la forma *ceto-enamina* ( $O=DZP$ ) es el tautómero principal en estado sólido ( $O=C(R)-C=C-N-H(R)$ ). Muchas de las distancias de enlace del ligando DZP coordinado al Cu(II) en el complejo son similares a las correspondientes a HDZP libre. Luego de la coordinación al centro metálico, se observaron algunos cambios significativos, tales como un alargamiento del enlace  $C=O$  del grupo carbonilo (en  $+0,016 \text{ \AA}$ ) y, en menor medida, una disminución de la distancia  $C-N$  (en  $-0,01 \text{ \AA}$ ). Además, se observó un aumento de la distancia del enlace que conecta el anillo aromático y en anillo diazepínico [ $d(C1-C7): 1,475(4) \text{ \AA}$ ] y un acortamiento del enlace  $C1-C2$  [ $d(C1-C2): 1,421(4) \text{ \AA}$ ] con respecto al ligando libre

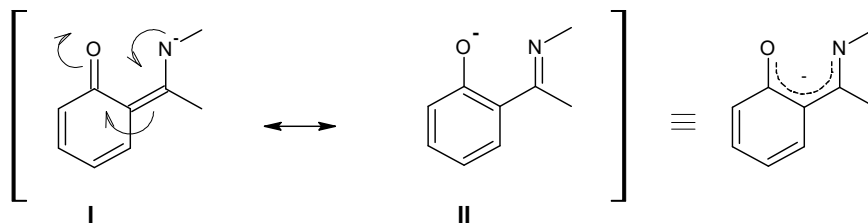
**Capítulo 4: Síntesis, estructura y propiedades biológicas de complejos metálicos con una nueva trifluorometildiazepina.**

(1,459 y 1,304 Å, respectivamente). Esto se puede justificar asumiendo que los cambios observados en las distancias interatómicas entre el ligando libre HDZP y el ligando coordinado DZP corresponden a una distribución de carga orientada a la forma resonante ( $^-\text{O}-\text{C}(\text{R})=\text{C}-\text{C}=\text{N}(\text{R})$ ). Como el ligando se desprotona antes de la formación del complejo, las distancias interatómicas reflejan el peso que tiene cada estructura de resonancia representada en el *Esquema 4.2*. Considerando los resultados obtenidos, se puede concluir que la forma II es la predominante.

**Tabla 4.2:** Distancias (Å) y ángulos de enlace (°) experimentales y calculados para  $[\text{Cu}(\text{DZP})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

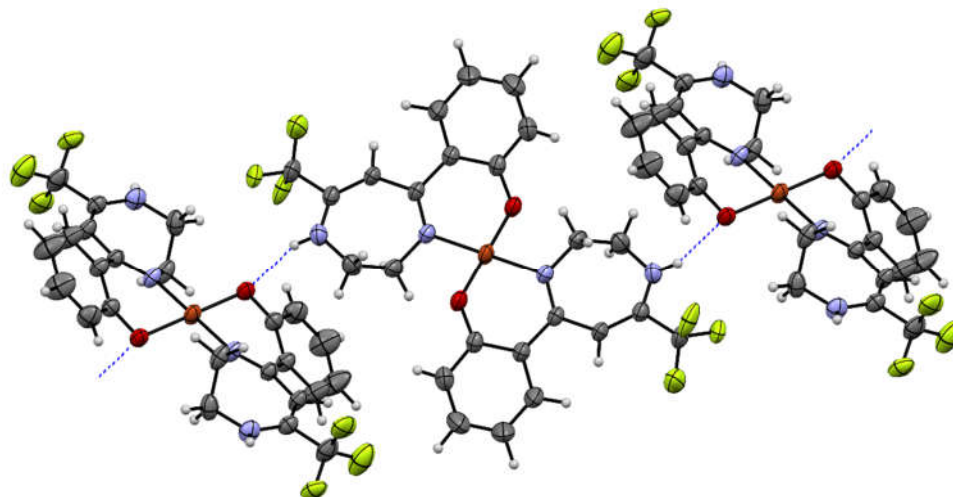
Parámetros	Experimental	Calculado <sup>a</sup>
<i>Distancias de enlace (Å)</i>		
Cu-N	1,979(2)	2,011
Cu-O	1,9254(18)	1,927
N1-C7	1,305(3)	1,319
N1-C11	1,458(4)	1,459
C11-C10	1,533(4)	1,537
C10-N2	1,442(4)	1,455
N2-C9	1,334(3)	1,355
C9-C12A	1,519(4)	1,523
C9-C8	1,354(4)	1,369
C8-C7	1,456(3)	1,464
C7-C1	1,475(4)	1,473
C2-O	1,320(3)	1,309
C2-C1	1,421(3)	1,438
C2-C3	1,401(4)	1,425
<i>Ángulos (°)</i>		
O#1-Cu-N1	92,37(9)	91,22
O#1-Cu-O	180,0	179,9
N1-Cu-N#1	180,0	179,9
C7-N1-Cu	123,94(18)	123,4
C11-N1-Cu	117,38(17)	115,8
C2-O-Cu	116,52(16)	123,4

<sup>a</sup>Calculados al nivel B3LYP/cc-pVDZ.



**Esquema 4.2:** Estructuras de resonancia del ligando HDZP.

La estructura cristalina de  $[\text{Cu}(\text{DZP})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  está fuertemente estabilizada por una extensa red de enlaces de hidrógeno intermoleculares  $\text{N}-\text{H} \cdots \text{O}$  entre complejos vecinos [ $d(\text{N}2 \cdots \text{O}') = 2,871(3) \text{ \AA}$ ,  $d(\text{H} \cdots \text{O}') = 2.17 \text{ \AA}$ ,  $\angle(\text{N}2-\text{H} \cdots \text{O}') = 139^\circ$ ], dando lugar a una estructura laminar paralela al plano cristalográfico (100) (ver **Figura 4.2**). Los detalles estructurales de las interacciones de enlace de hidrógeno se presentan en la **Tabla 4.3**.



**Figure 4.2:** Vista parcial de la estructura cristalina de  $[\text{Cu}(\text{DZP})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , mostrando los enlaces de hidrógeno intermoleculares  $\text{N}-\text{H} \cdots \text{O}$  como líneas discontinuas.

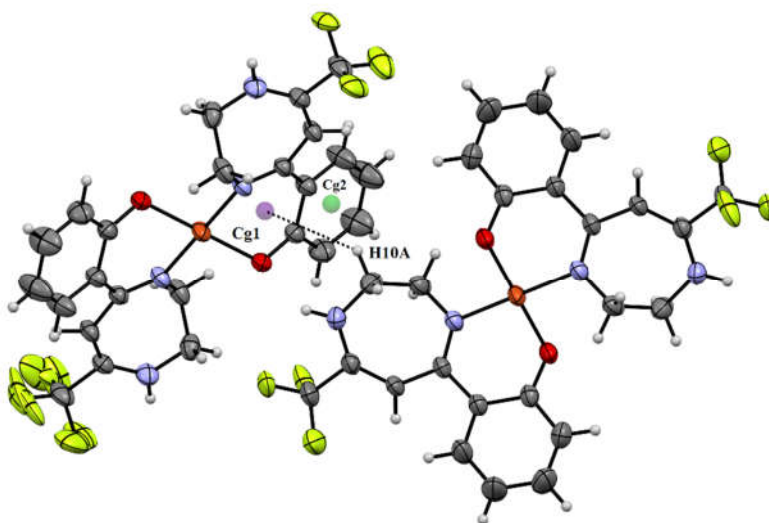
**Tabla 4.3:** Parámetros geométricos de enlaces de hidrógeno para  $[\text{Cu}(\text{DZP})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  [ $\text{Å}$ ,  $^\circ$ ].

D-H $\cdots$ A	d(D-H)	d(H $\cdots$ A)	d(D $\cdots$ A)	$\angle(\text{D}-\text{H} \cdots \text{A})$
C(11)-H(11A) $\cdots$ O#1	0,97	2,47	2,984(3)	113
N(2)-H(2N) $\cdots$ O#2	0,86	2,17	2,871(3)	139

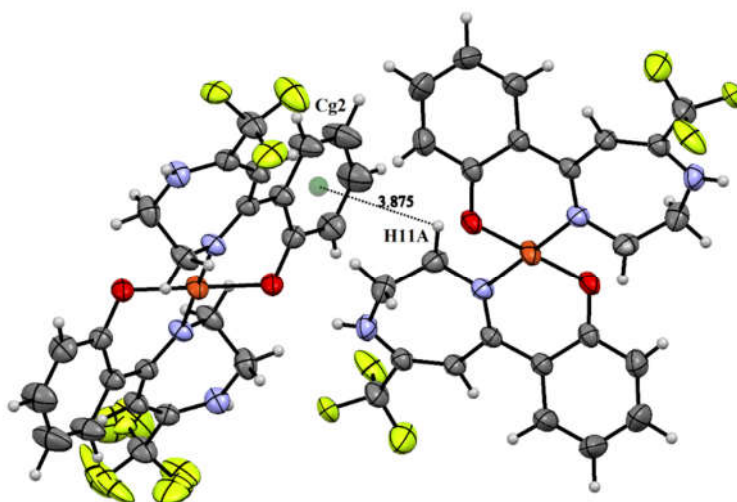
Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes: (#1)  $-x+1, -y+1, -z+2$ ; (#2)  $-x+1, y-1/2, -z+3/2$ .

Las interacciones no covalentes débiles, tales como  $\text{C}-\text{H} \cdots \text{X}$  ( $\text{X} = \text{N}, \text{O}, \text{S}$ , o halógeno) y de apilamiento  $\pi \cdots \pi$  son mucho más débiles que los enlaces de hidrogeno clásicos y juegan un importante rol en biología estructural y en química supramolecular [17, 18]. Además, estas interacciones son de suma importancia ya que regulan el reconocimiento antígeno-anticuerpo [19]. En la estructura cristalina de  $[\text{Cu}(\text{DZP})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , se observan dos contactos intramoleculares  $\text{C}-\text{H} \cdots \text{O}$  idénticos (ver **Figura 4.1**, **Tabla 4.3**). Estos enlaces de hidrógeno intramoleculares se dan entre los

átomos C11-H11A $\cdots$ O [2,47(3) Å] con la formación de anillos de cinco miembros (Cu-N1-C11-H11A-O). La estructura del complejo [Cu(DZP) $_2$ ] $\cdot$ 2H $_2$ O se encuentra también estabilizada mediante interacciones anillo quelato (AQ) $\cdots$ H, con una distancia Cg1 $\cdots$ H de 3,047 Å (Cg1 = Cu/O/C2/C1/C7/N1), como se muestra en la **Figura 4.3**. Estos resultados están de acuerdo con lo reportado para diferentes sistemas, en los cuales existe evidencia de las interacciones C-H $\cdots$  $\pi$  y  $\pi\cdots\pi$  con la nube  $\pi$  de anillos quelato de seis miembros, debido a la planaridad y deslocalización del sistema  $\pi$  [8-9]. El sólido también se estabiliza por interacciones C-H $\cdots$  $\pi$  [d(Cg2 $\cdots$ H11A) = 3,875 Å], donde Cg2 es el anillo centroide definido por los átomos C1-C6 (**Figura 4.4**).



**Figura 4.3:** Vista del empaquetamiento cristalino de [Cu(DZP) $_2$ ] $\cdot$ 2H $_2$ O mostrando los contactos C-H $\cdots$  $\pi$ (AQ) como líneas discontinuas. Cg1 y Cg2 son los anillos centroides definidos por los átomos Cu/O/C2/C1/C7/N1 y C1-C6, respectivamente.



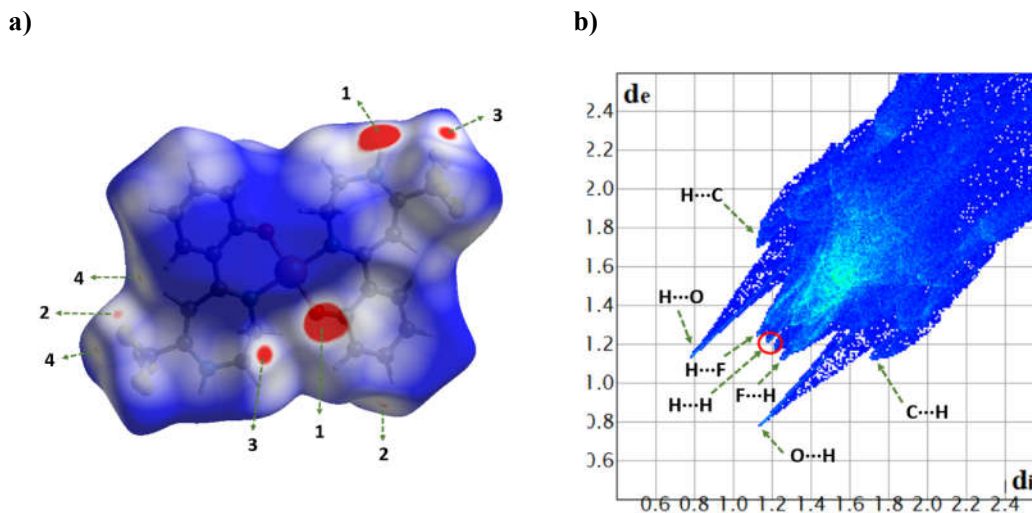
**Figura 4.4:** Empaquetamiento cristalino de  $[Cu(DZP)_2] \cdot 2H_2O$  mostrando las interacciones  $C-H \cdots \pi$  como líneas discontinuas.

#### 4.5. Análisis de las superficies de Hirshfeld

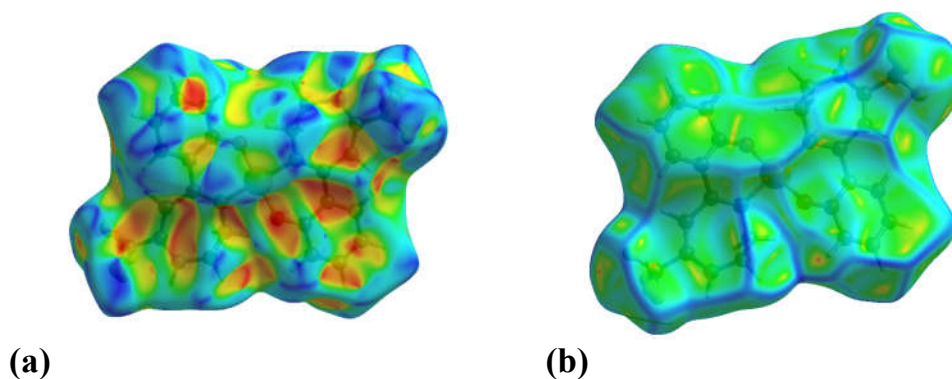
El análisis de la superficie de Hirshfeld es una técnica muy importante en el estudio detallado de las estructuras cristalinas de numerosos compuestos orgánicos e inorgánicos, ya que propone una forma fácil de obtener información sobre las interacciones intermoleculares que estabilizan el empaquetamiento cristalino [20]. Las superficies de Hirshfeld graficadas con la propiedad  $d_{norm}$  se muestran en la **Figura 4.5a**, y las graficadas con las propiedades *índice de forma* y *curvatura* se muestran en las **Figuras 4.6a** y **4.6b**, respectivamente. Las zonas rojas visibles en la superficie  $d_{norm}$  indican la presencia de interacciones  $O \cdots H$  y  $F \cdots H$ . El gráfico de huella dactilar bidimensional completo ilustra las diferencias significativas entre patrones de interacciones intermoleculares. En el gráfico de huella dactilar (**Figura 4.5b**), las interacciones  $O \cdots H$ ,  $F \cdots H$  y  $C \cdots H$  están representadas por picos en la parte inferior derecha del esquema, mientras que los contactos  $H \cdots O$ ,  $H \cdots F$  y  $H \cdots C$  se visualizan en la parte superior izquierda.

De acuerdo al análisis de la superficie de Hirshfeld, los contactos  $H \cdots H$  constituyen el 25,3% del área total de la superficie de Hirshfeld y son los que más contribuyen al empaquetamiento cristalino. Como se muestra en la **Figura 4.5b**, los

contactos  $H\cdots H$  más cortos en el gráfico de huella dactilar están alrededor de 2,45 Å en la suma ( $d_e+d_i$ ) caracterizados por picos más anchos.



**Figura 4.5:** **a)** Superficie de Hirshfeld graficada con la función  $d_{norm}$ ; **b)** Gráfica de huella dactilar 2D completa para el complejo  $[Cu(DZP)_2]\cdot 2H_2O$ . Las flechas verdes indican los picos de los respectivos contactos en el empaquetamiento cristalino.



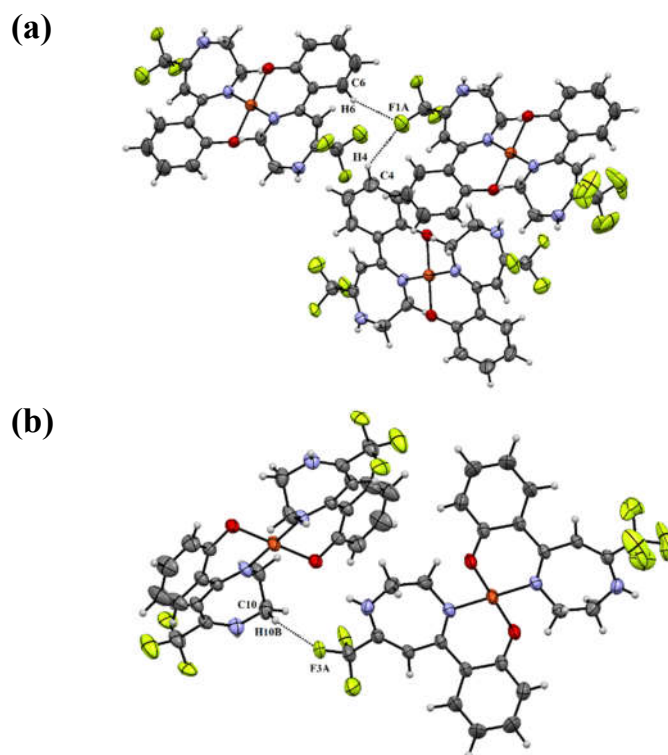
**Figura 4.6:** Superficies de Hirshfeld de  $[Cu(DZP)_2]\cdot 2H_2O$  graficadas con las funciones **(a)** índice de forma y **(b)** curvatura.

Las interacciones  $H\cdots O/O\cdots H$  contribuyen con el 6,3% a la superficie total de Hirshfeld y están caracterizadas por picos en la suma ( $d_e+d_i$ ) de aproximadamente 1,95

Å. Estos contactos están asociados a interacciones intermoleculares del tipo N1-H···O1 de importancia, tal como lo indican los puntos rojos marcados como **1** en la superficie  $d_{norm}$  (**Figura 4.5a**).

Los contactos de mayor relevancia son H···F/F···H, los cuales contribuyen con el 39,9% a la superficie total de Hirshfeld. Los puntos rojos marcados como **2** y **4** en la superficie  $d_{norm}$  están asociados a interacciones C4-H4···F1A y C6-H6···F1A, (ver **Figura 4.7a**) con distancias H···F1A de 2,590 y 2,658 Å, respectivamente. Los puntos rojos indicados con **3** en la superficie  $d_{norm}$  están asociados a interacciones intermoleculares C-H···F. El átomo F3A interacciona con el H10B del grupo metileno del anillo DZP a través de un enlace de hidrógeno intermolecular no clásico C10-H10B···F3A, con una distancia H···F3A de 2,660 Å (ver **Figura 4.7b**).

Los gráficos de huella dactilar también muestran interacciones intermoleculares C···H/H···C, las cuales que comprenden el 14,2% de la superficie total de Hirshfeld.

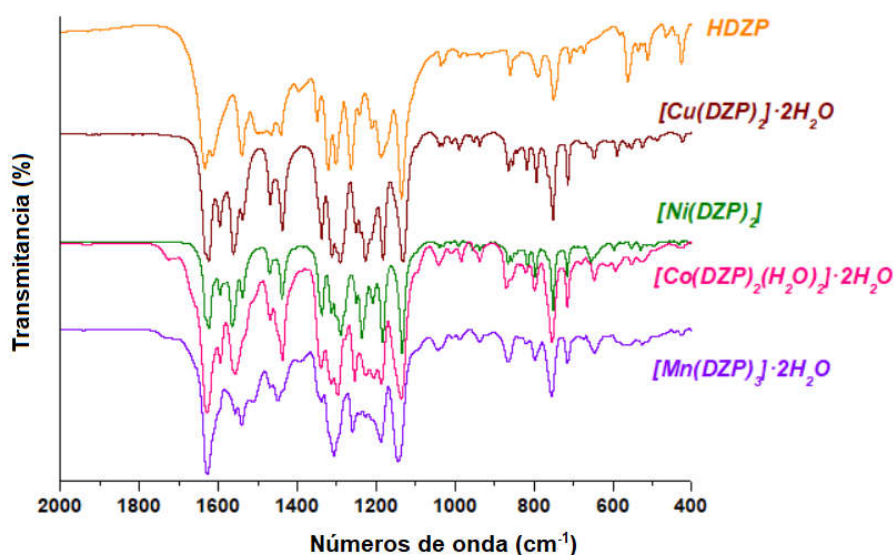


**Figura 4.7:** Vista del empaquetamiento cristalino de  $[Cu(DZP)_2] \cdot 2H_2O$  donde se muestra: **(a)** interacciones C6-H6···F1A y C4-H4···F1A; **(b)** contactos C10-H10B···F3A.

Las superficies de Hirshfeld de *índice de forma* (**Figura 4.6a**) y de *curvatura* (**Figura 4.6b**) son gráficos que permiten identificar las regiones involucradas en las interacciones de apilamiento  $\pi \cdots \pi$ . De acuerdo a lo que se observa en la **Figura 4.6**, la ausencia de triángulos rojos y azules complementarios en el gráfico de *índice de forma* indica la ausencia de este tipo de interacciones.

#### 4.6. Análisis de los espectros IR

La **Figura 4.8** muestra los espectros IR de los complejos junto con el de HDZP. Como se analizó en detalle en el capítulo 3, el espectro IR del ligando HDZP presenta numerosas bandas y para este análisis sólo se asignarán las bandas correspondientes a los sitios involucrados en la coordinación a los centros metálicos (**Tabla 4.4**).



**Figura 4.8:** Espectros IR en estado sólido del ligando HDZP y sus complejos metálicos.

El ligando puede existir en tres formas tautoméricas, tal como se mencionó en el capítulo 3. La estructura cristalina de HDZP indica que la forma más estable en estado sólido es el tautómero *ceto-enamina*. Esto está de acuerdo con la banda de absorción intensa observada en  $1635 \text{ cm}^{-1}$  en el espectro IR del sólido, asignada al modo de estiramiento C=O. Las bandas observadas entre  $3080$  y  $2865 \text{ cm}^{-1}$  en el espectro del ligando y sus complejos metálicos se asignan a vibraciones  $\nu(\text{C-H})$  de hidrógenos aromáticos y alifáticos. Las bandas correspondientes a los modos  $\nu(\text{O-H})$  de las moléculas de agua no coordinadas en el complejo  $[\text{Cu}(\text{DZP})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  no se visualizan



correctamente en el espectro IR, debido a que se encuentran solapadas con las bandas correspondientes al modo de estiramiento N-H. Los espectros IR de  $[\text{Co}(\text{DZP})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  y  $[\text{Mn}(\text{DZP})_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  muestran una banda ancha entre 3550 y 3375  $\text{cm}^{-1}$ , de acuerdo con la presencia de moléculas de agua en los complejos. Los otros modos correspondientes a las moléculas de agua no pudieron ser asignados, dado que se superponen con las vibraciones de otros grupos. La frecuencia  $\nu(\text{N1-H})$  del grupo DZP se observa en 2768  $\text{cm}^{-1}$  en el ligando libre y no se encuentra presente en el espectro de los complejos, confirmando la desprotonación del grupo N1-H. La vibración de estiramiento C7-N1 aparece alrededor de 1540  $\text{cm}^{-1}$  en HDZP y se desplaza hacia frecuencias más altas luego de la coordinación con los iones metálicos. El modo  $\nu(\text{C=O})$  del tautómero *ceto-enamina* del ligando HDZP en estado sólido aparece como una banda intensa a 1635  $\text{cm}^{-1}$ . En todos los complejos, el estiramiento C=O se desplaza a frecuencias menores (entre 1624 y 1628  $\text{cm}^{-1}$ ) debido al incremento en la distancia de enlace C=O, luego de coordinar a los iones metálicos. La banda en 1615  $\text{cm}^{-1}$ , asociada con los modos de estiramiento C-C del anillo fenilo, cambia ligeramente luego de la coordinación, lo que indica que la formación del complejo altera la estructura del anillo. Las bandas correspondientes a las vibraciones del anillo diazepina fueron afectadas, en cierta medida, por la interacción del HDZP con los iones metálicos (ver **Tabla 4.4**). La evidencia del desplazamiento negativo del modo de deformación  $\delta(\text{C-C=O})$  en los complejos sugiere que el ligando coordina a iones metálicos a través de los átomos de oxígeno, lo que se confirmó anteriormente en el análisis de la estructura cristalina del complejo  $[\text{Cu}(\text{DZP})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Los complejos metálicos exhiben bandas en las regiones de 552-593  $\text{cm}^{-1}$  y 451-488  $\text{cm}^{-1}$ , las cuales están asignadas a los modos de estiramiento  $\nu(\text{M-N})$  y  $\nu(\text{M-O})$ , indicando que el ligando HDZP coordina a los centros metálicos a través del oxígeno carbonílico y del N1 del anillo diazepínico luego de la desprotonación, para formar enlaces M-N y M-O en los complejos.

**Capítulo 4: Síntesis, estructura y propiedades biológicas de complejos metálicos con una nueva trifluorometildiazepina.**

**Tabla 4.4:** Bandas IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) más relevantes de HDZP y asignación tentativa para sus complejos  $[\text{Cu}(\text{DZP})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (Cu-DZP),  $[\text{Ni}(\text{DZP})_2]$  (Ni-DZP),  $[\text{Co}(\text{DZP})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (Co-DZP) and  $[\text{Mn}(\text{DZP})_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (Mn-DZP).

HDZP	Cu-DZP	Ni-DZP	Co-DZP	Mn-DZP	Asignación <sup>a</sup>
3242	3229	3226	-	3221	v N2-H
3054	3052	3051	3076	3080	v C-H
2978	2971	2985	2978	2978	v <sub>a</sub> CH <sub>2</sub>
2921	2935	2936	-	2930	v <sub>a</sub> CH <sub>2</sub>
2866	2865	2870	-	2878	v <sub>s</sub> CH <sub>2</sub>
2768	-	-	-	-	v N1-H
1635	1624	1624	1628	1628	v C=O + v C10-C11
1615	1596	1596	1594	1598	v C=C (R1)
1540	1562	1565	1557	1558	v C-N
1526	1539	1539	1537	1541	δ N2-H
1464	1469	1470	1469	1469	δ CH <sub>2</sub>
1442	1438	1439	1437	1448	δ CH <sub>2</sub>
1322	1312	1313	1313	1307	ω CH <sub>2</sub>
1302	1300	1301	1297	1295	ω CH <sub>2</sub>
1263	1291	1290	1254	1259	v C-C (R1)
1243	1238	1236	-	1241	v C10-C12
1211	1227	1208	1206	1227	τω CH <sub>2</sub>
1189	1183	1183	1186	1188	v <sub>a</sub> CF <sub>3</sub>
1136	1132	1134	1136	1145	v <sub>a</sub> CF <sub>3</sub>
1036	1039	1040	1042	1044	v <sub>s</sub> CF <sub>3</sub>
1028	1031	1030	1033	1034	ρ CH <sub>2</sub>
987	-	-	-	-	γ N1-H
934	937	937	937	938	γ N2-H
861	865	865	870	866	δ CCC (R2) + δ CCN (R2)
788	793	796	798	797	δ CCN (R2)
750	752	751	754	755	δ C=O
708	714	715	716	715	δ <sub>s</sub> CF <sub>3</sub>
673	681	-	681	674	γ NCC (R2)
563	564	-	579	565	δ <sub>a</sub> CF <sub>3</sub>
536	552	552	552	552	δ CCO (R1)
-	590	597	594	591	v M-N
-	487	451	489	487	v M-O

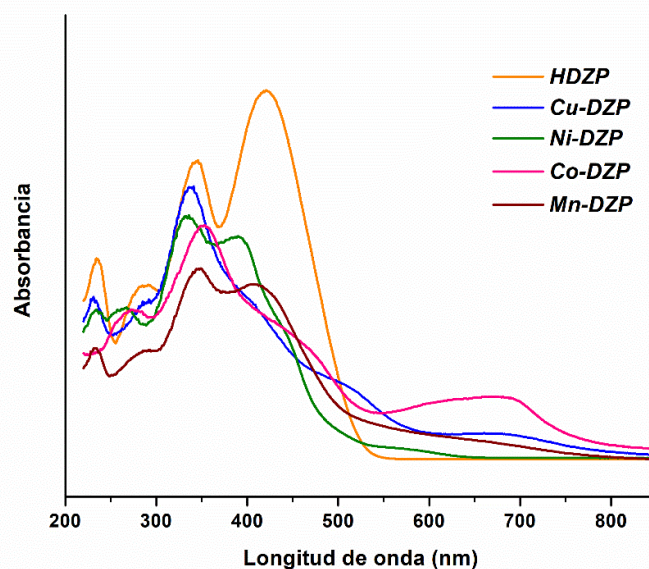
<sup>a</sup>v: estiramiento, δ: deformación, ω: wagging, τω: twisting, γ: deformación fuera del plano; a: antisimétrico, s: simétrico.

#### 4.7. Análisis de los espectros electrónicos

Los espectros electrónicos del ligando y sus complejos metálicos se midieron en estado sólido a temperatura ambiente (**Figura 4.9**). La asignación de los espectros electrónicos se hizo en base a datos reportados en bibliografía.

La asignación del espectro de HDZP se discutió en detalle en el capítulo 3, el que presenta absorciones en 234, 287, 344 y 421 nm. Los espectros electrónicos de

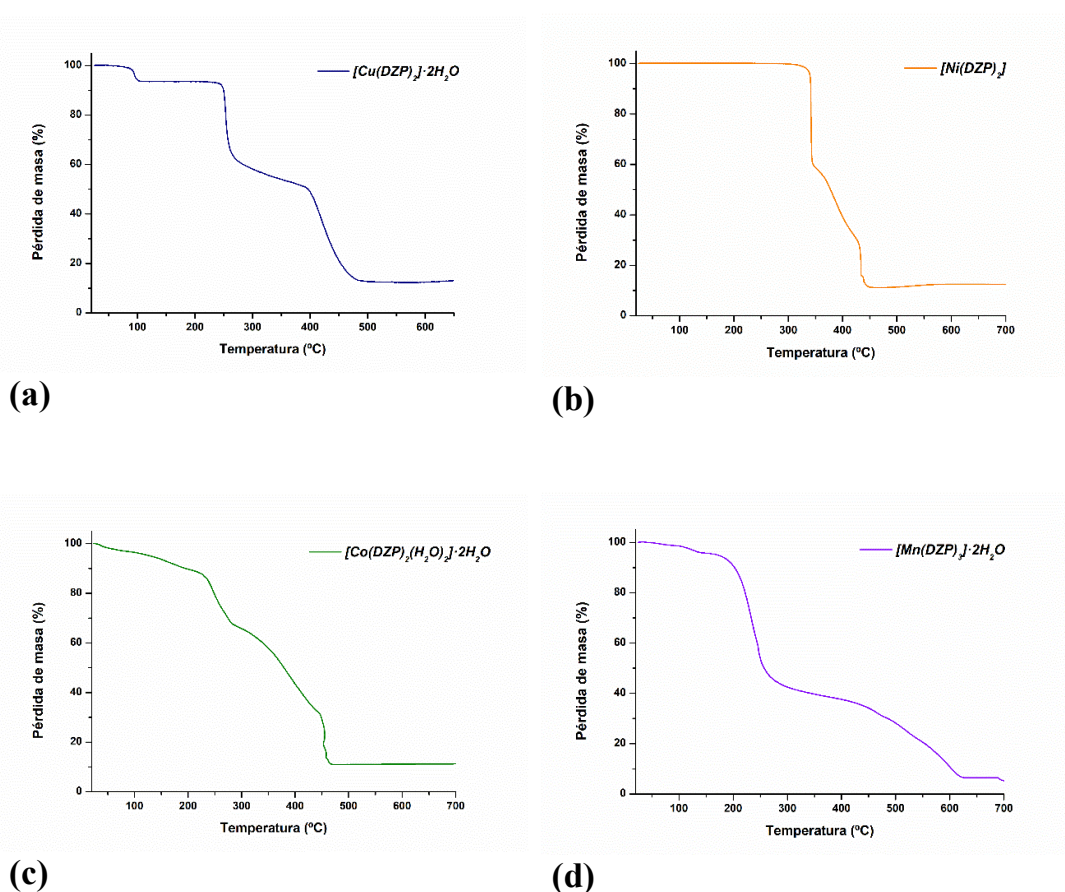
[Cu(DZP)<sub>2</sub>] $\cdot$ 2H<sub>2</sub>O y [Ni(DZP)<sub>2</sub>] exhiben tres bandas en 231, 290 y 337 nm y en 234, 268 y 334 nm, respectivamente. Estas absorciones corresponden a transiciones intra-ligando. Las bandas de absorción en 492 y 674 nm en el espectro electrónico de [Cu(DZP)<sub>2</sub>] $\cdot$ 2H<sub>2</sub>O se asignan a transiciones  ${}^2B_{1g} \rightarrow {}^2B_{2g}$  y  ${}^2B_{1g} \rightarrow {}^2A_{1g}$ , respectivamente. La banda ancha en 563 nm en el espectro de [Ni(DZP)<sub>2</sub>] se atribuye a transiciones electrónicas  ${}^1A_{1g} \rightarrow {}^1B_{1g}$ . Estos resultados son consistentes con una geometría plano cuadrada de Cu(II) y Ni(II) en los complejos metálicos [21]. Los espectros de [Cu(DZP)<sub>2</sub>] $\cdot$ 2H<sub>2</sub>O y [Ni(DZP)<sub>2</sub>] exhiben absorciones en 387 y 389 nm, respectivamente, las cuales pueden ser atribuidas a transferencia de carga ligando-metal (TCLM). El espectro de [Co(DZP)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] $\cdot$ 2H<sub>2</sub>O muestra bandas en 481 y 629 nm atribuidas a transiciones  ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4T_{1g}(P)$  y  ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4A_{2g}(F)$ , respectivamente. Estas bandas están de acuerdo con la geometría octaédrica del ion Co(II) [22]. El espectro electrónico del complejo [Mn(DZP)<sub>3</sub>] $\cdot$ 2H<sub>2</sub>O presenta una absorción en 408 nm atribuida a transiciones de TCLM, típicas de complejos con Mn(III) [23].



**Figura 4.9:** Espectros de reflectancia difusa de HDZP y sus complejos metálicos.

#### 4.8. Análisis Termogravimétrico (TGA)

El análisis termogravimétrico (TGA) se utilizó con el objeto de evaluar la estabilidad térmica de los complejos  $[\text{Cu}(\text{DZP})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $[\text{Ni}(\text{DZP})_2]$ ,  $[\text{Co}(\text{DZP})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  y  $[\text{Mn}(\text{DZP})_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Las medidas de TGA se realizaron entre 25 y 800 °C a una velocidad de calentamiento de 5 °C/min en atmósfera de aire. Las curvas TGA de los complejos se muestran en las *Figuras 4.10a-4.10d*.



**Figura 4.10:** Curvas TGA en atmósfera de aire para (a)  $[\text{Cu}(\text{DZP})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , (b)  $[\text{Ni}(\text{DZP})_2]$ , (c)  $[\text{Co}(\text{DZP})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  y (d)  $[\text{Mn}(\text{DZP})_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

El complejo  $[\text{Cu}(\text{DZP})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  se descompone en un proceso de tres etapas. La primera etapa de pérdida de masa se observa aproximadamente en 85 °C y corresponde a la eliminación de dos moléculas de agua, con una pérdida de masa del 6,54% (valor teórico: 6,00%). El proceso de deshidratación del complejo se da a baja temperatura

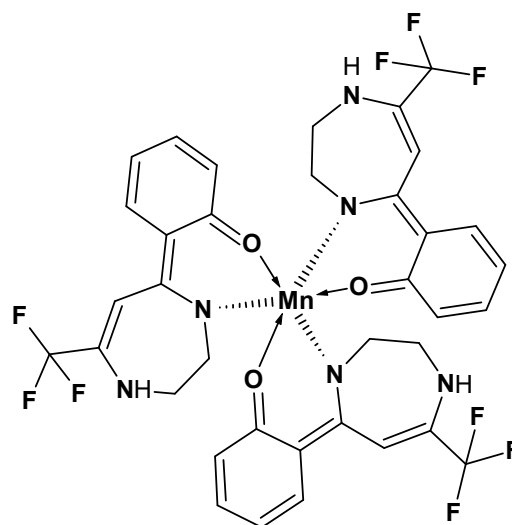
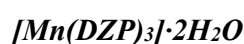
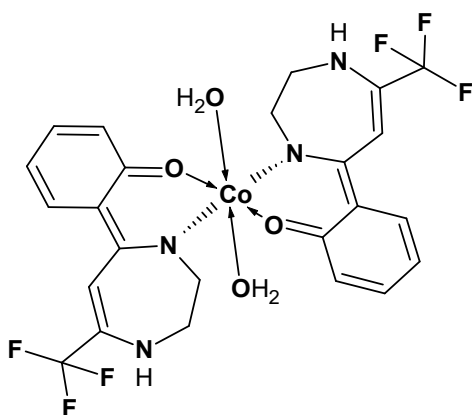
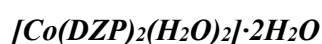
debido a que las moléculas de agua están débilmente unidas, es decir que son moléculas de agua no coordinadas. La segunda y tercera etapas de la descomposición térmica del complejo están asociadas a la degradación de los ligandos DZP para dar CuO como producto final. La pérdida de masa observada (87%) está de acuerdo con el valor calculado del 87,5%.

La curva TGA del complejo  $[\text{Ni}(\text{DZP})_2]$  exhibe 2 etapas de pérdida de masa bien definidas. El compuesto es estable hasta los 300 °C, donde comienza la descomposición térmica, la cual se da en dos etapas consecutivas asociadas a la remoción de los ligandos DZP para dar NiO como producto final, con una pérdida de masa observada del 88,0 % (valor teórico: 87,0 %).

La primera etapa en la descomposición térmica de  $[\text{Co}(\text{DZP})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  finaliza alrededor de los 130°C, con una pérdida de masa experimental del 5,54 % (valor teórico: 5,62 %), la cual puede ser atribuida a la pérdida de dos moléculas de agua no coordinadas. La segunda etapa de descomposición finaliza en 200 °C y se corresponde con la remoción de dos moléculas de agua coordinadas, con una pérdida de masa del 5,66 % (valor teórico: 5,58 %). Las etapas subsiguientes de la descomposición térmica del complejo se dan entre 200 y 450 °C y se atribuyen a la eliminación de dos ligandos DZP para dar CoO como producto final. El porcentaje de masa observado (89,1 %) está en buen acuerdo con el calculado (88,3 %) para la pérdida de todos los ligandos DZP. De acuerdo a los valores de análisis elemental y a los obtenidos por análisis térmico se pudo concluir que el ion Co(II) se encuentra coordinado octaédricamente a dos ligandos DZP y a dos moléculas de agua. La estructura molecular propuesta para el complejo  $[\text{Co}(\text{DZP})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  se muestra en la **Figura 4.11**.

La descomposición térmica de  $[\text{Mn}(\text{DZP})_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  resultó algo diferente. La primera etapa finaliza en 150 °C, con una pérdida de masa del 4,26 % (calculado: 4,20 %) y se atribuye a la eliminación de dos moléculas de agua no coordinadas. Las etapas de descomposición subsiguientes están asociadas a la combustión de tres ligandos DZP. El porcentaje de pérdida de masa total es del 93,0 %, en muy buen acuerdo con el valor calculado (92,0 %) esperado para la formación de  $\text{Mn}_3\text{O}_4$  como producto final. Estos resultados indican que el Mn(III) se encuentra en un entorno octaédrico, coordinado a tres ligandos DZP bidentados y presenta además dos moléculas de agua no coordinadas (**Figura 4.11**).

De acuerdo a los datos cristalográficos (sólo para complejo de cobre), análisis elemental y de análisis térmico, se puede sugerir que la relación metal:ligando se mantuvo en 1:2 en todos los complejos, excepto en el complejo de Mn(III). En este último, el Mn(II) se oxidó a Mn(III) por el O<sub>2</sub> atmosférico en las condiciones de reacción [24]. Para poder confirmar lo mencionado anteriormente, se realizó una medida de momento magnético a temperatura ambiente para el complejo [Mn(DZP)<sub>3</sub>]·2H<sub>2</sub>O obteniéndose un valor de 3,00 μ<sub>B</sub>, un valor relativamente cercano al calculado (2,88 μ<sub>B</sub>), esperado para el ion Mn(III) en una configuración *d<sup>4</sup>* de bajo espín.



**Figura 4.11:** Estructuras propuestas para los complejos *[Co(DZP)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]·2H<sub>2</sub>O* y *[Mn(DZP)<sub>3</sub>]·2H<sub>2</sub>O*.

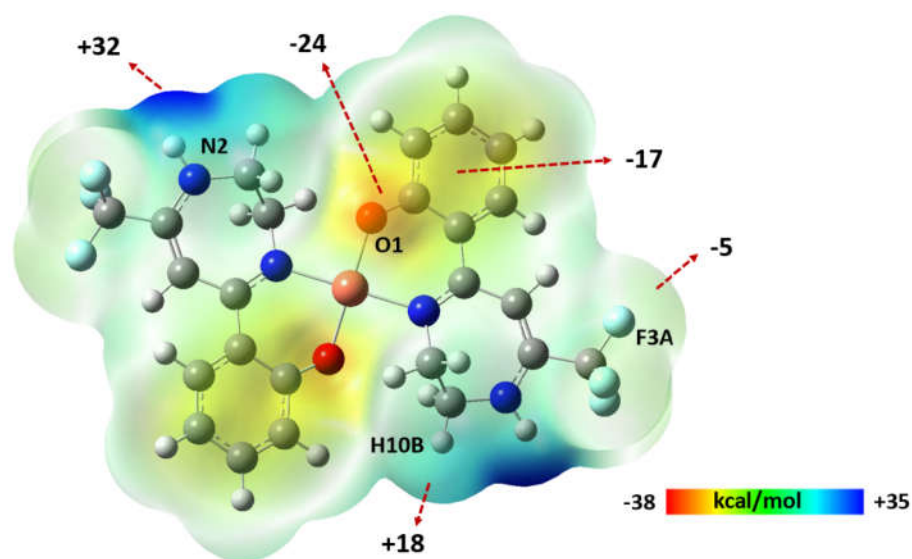
## 4.9. Estudio teórico

### 4.9.1. Mapa de potencial electrostático (MEP)

El estudio teórico se realizó con el objeto de comparar el comportamiento energético de los diferentes tipos de interacciones intermoleculares observados en el empaquetamiento cristalino del complejo [Cu(DZP)<sub>2</sub>]·2H<sub>2</sub>O. En particular, se analizaron las interacciones N-H···O, C-H···F y C-H···π, las cuales son las responsables del empaquetamiento cristalino.

La **Figura 4.12** muestra el mapa de potencial electrostático (MEP) del complejo, el cual fue calculado al nivel B3LYP/cc-pVDZ con el objeto de analizar la naturaleza

electrónica de los diferentes sitios donador-aceptor y los anillos aromáticos y quelatos. Como se puede observar en el MEP, el valor de potencial electrostático más negativo corresponde a la región de los átomos de oxígeno del grupo C=O (-24 kcal/mol) y la parte más positiva se localiza en la región del enlace N2-H del anillo diazepina (+32 kcal/mol). Estos resultados confirman que los enlaces de hidrógeno intermoleculares entre ambos grupos están favorecidos desde el punto de vista energético. Además, los valores de MEP son negativos sobre los anillos fenilos (-17 kcal/mol), indicando que las interacciones del tipo C-H $\cdots$  $\pi$  podrían verse favorecidas. El valor de MEP en el átomo H10B (+18 kcal/mol) es menos positivo que el valor correspondiente al H enlazado al N2, los cual nos indica que las interacciones intermoleculares C10-H10B $\cdots$ F3A se ven menos favorecidas en la estructura cristalina, tal como se describió anteriormente.



**Figura 4.12:** Mapa de potencial electrostático (MEP) de  $[Cu(DZP)_2] \cdot 2H_2O$ . Los valores de energía en los puntos seleccionados están dados en kcal/mol.

#### 4.9.2. Análisis topológico de AIM

El análisis topológico de la densidad de carga electrónica ( $\rho$ ) mediante la teoría AIM (Atoms in Molecules) se ha utilizado para describir un gran número de interacciones no covalentes como enlaces de hidrógeno, C-H $\cdots$  $\pi$  o apilamiento  $\pi \cdots \pi$ , ya que la presencia de puntos críticos de enlace (BCP) entre las moléculas que interaccionan es un indicio claro de la presencia de algún tipo de enlace entre ellas [25].

Por ello se consideró oportuno realizar este análisis para profundizar el estudio de las interacciones intermoleculares que están presentes en el complejo  $[\text{Cu}(\text{DZP})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . La estructura del dímero de la **Figura 4.3** se utilizó para el cálculo de la distribución de puntos críticos de enlace (BCP) utilizando el programa AIM2000. De acuerdo con la estructura cristalina, las interacciones más fuertes  $\text{N2-H} \cdots \text{O1}$  son responsables del empaquetamiento cristalino de las moléculas. El análisis AIM (**Figura 4.13**) muestra un complejo conjunto de interacciones intermoleculares, las cuales se detallan en la **Tabla 4.5**. Los resultados de densidad de carga electrónica y el Laplaciano de densidad electrónica en los BCP, para todos los contactos intermoleculares, están en el intervalo 0,002-0,0035 u.a. y 0,024-0,139 u.a., respectivamente. Los valores positivos de  $\nabla^2(\rho)$  corroboran la existencia de interacciones atómicas entre sistemas de capas cerradas. Este tipo de interacciones está dominado por la contracción de la carga lejos de la superficie interatómica, en dirección hacia cada uno de los núcleos. En cambio, en sistemas donde hay un enlace covalente se genera una concentración de carga electrónica compartida entre núcleos, lo que se ve reflejado en valores relativamente grandes de  $\rho$  y negativos de  $\nabla^2(\rho)$ .

**Tabla 4.5:** Características de los puntos críticos de enlace (BCP) de las interacciones intermoleculares en  $[\text{Cu}(\text{DZP})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}^a$

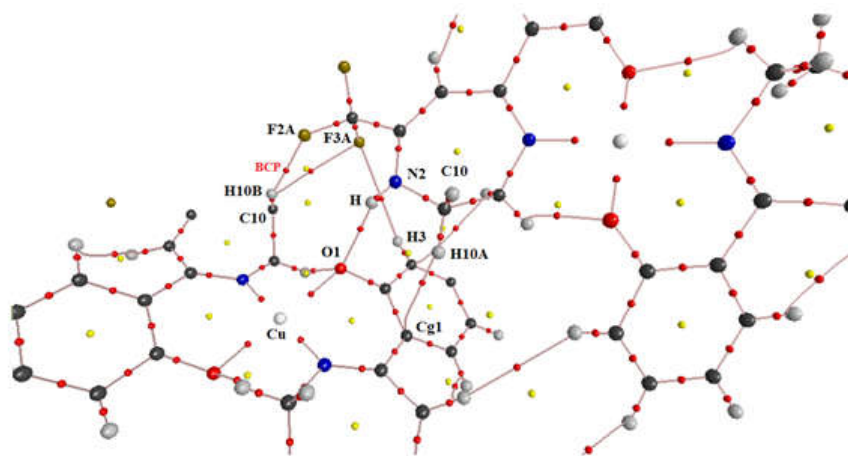
Interacción	H $\cdots$ A (Å)	$\rho$	$\nabla^2(\rho)$	$G$	$H$	$V$	E(H $\cdots$ A)
N2-H $\cdots$ O1	2,111	0,01880	0,06356	0,01527	-0,00062	-0,01589	-4,895
C4-H4 $\cdots$ F1A	2,590	0,00536	0,02652	0,00538	-0,00125	-0,00663	-2,081
C10-H10B $\cdots$ F3A	2,660	0,00358	0,01955	0,00360	-0,00129	-0,00489	-1,533
C10-H10B $\cdots$ F2A	2,844	0,00491	0,02180	0,00444	-0,00097	-0,00540	-1,696
C10-H10A $\cdots$ Cg1	3,047	0,00558	0,01800	0,00360	-0,00090	-0,00451	-1,414
C11-H11A $\cdots$ Cg2	3,875	0,00305	0,00896	0,00176	-0,00048	-0,00224	-0,703
H3 $\cdots$ H8	2,863	0,00160	0,00628	0,00110	-0,00047	-0,00157	-0,492

<sup>a</sup> $\rho$ : densidad de carga electrónica;  $\nabla^2(\rho)$ : Laplaciano de la densidad electrónica;  $G$ : energía cinética de la densidad electrónica (u.a.);  $H$ : Energía de la densidad electrónica (u.a.);  $V$ : energía potencial de la densidad electrónica (u.a.); E(H $\cdots$ A): energía de la interacción (kcal/mol).

Las energías de las interacciones intermoleculares de los BCP se calcularon con la fórmula propuesta por Espinosa y colaboradores:  $E(\text{H} \cdots \text{A}) = 0,5xV$ , donde  $V$  es la energía potencial de la densidad electrónica en los BCP [26]. De acuerdo a lo reportado



en literatura, es bien conocido que los valores de  $\rho$  y  $\nabla^2(\rho)$  se pueden utilizar como una medida de la fuerza de la interacción [27]. Las interacciones más fuertes están relacionadas con los valores más altos de densidad electrónica en los BCP. De acuerdo con los valores reportados en la **Tabla 4.5**, el enlace de hidrógeno N2-H $\cdots$ O1 es la interacción más fuerte, con una energía de -4,895 kcal/mol y parecería ser la responsable de la formación del dímero. El autoensamblado supramolecular en [Cu(DZP) $_2$ ] $\cdot$ 2H $_2$ O también está estabilizado por una combinación de enlaces de hidrógeno débiles (C-H $\cdots$ F) e interacciones C-H $\cdots$  $\pi$ . Basados en los resultados mostrados en la **Tabla 4.5**, la interacción C10-H10B $\cdots$ F3A presenta el menor valor de densidad de carga electrónica y energía que la interacción C4-H4 $\cdots$ F1A.



**Figura 4.13:** Análisis AIM de un dímero extraído de la estructura cristalina de [Cu(DZP) $_2$ ] $\cdot$ 2H $_2$ O.

El análisis topológico de AIM también se utilizó en este capítulo para evaluar la existencia de las interacciones C-H $\cdots$ AQ (anillo quelato). La interacción C-H $\cdots$  $\pi$ (AQ) entre el anillo quelato y el H10A del grupo metileno del anillo de diazepina está caracterizada por la presencia de un punto crítico de enlace que conecta el hidrógeno H10A del grupo metileno a un átomo de carbono del anillo quelato formado por los átomos N1/C7/C1/C2/O1/Cu, confirmando de esa manera la interacción. El alto valor de densidad de carga electrónica y de energía de interacción (-1,414 kcal/mol) es un indicativo de que estas interacciones son más fuertes que las interacciones C-H $\cdots$  $\pi$  convencionales, de acuerdo con lo reportado por Maity y colaboradores [22]. El

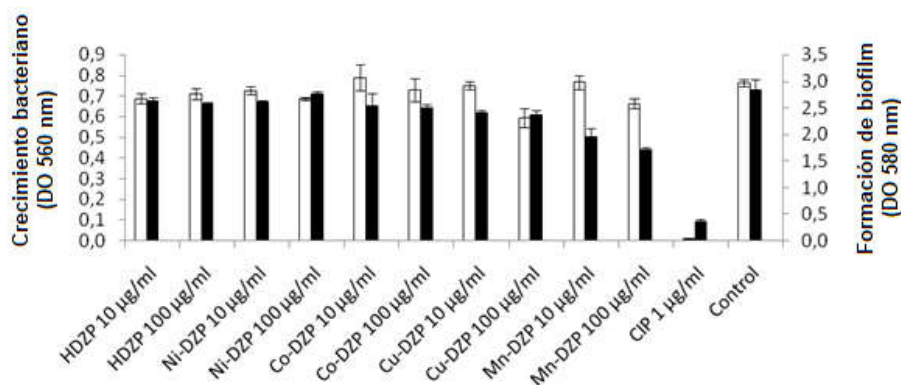
ensamblado supramolecular del complejo también está gobernado por interacciones C-H $\cdots\pi$  que involucran el anillo centroide (Cg2) y el H11A del grupo metileno del anillo diazepina y su existencia se confirmó por la presencia de un punto crítico de enlace determinado por análisis AIM. La energía de la interacción C11-H11A $\cdots$ Cg2 es -0,703 kcal/mol. Cabe destacar la presencia de una interacción intermolecular H3 $\cdots$ H8 con un valor de energía de -0,492 kcal/mol, la cual provee una estabilización adicional de la estructura cristalina.

#### **4.10. Propiedades biológicas**

##### **4.10.1. Inhibición del crecimiento y formación de biofilm**

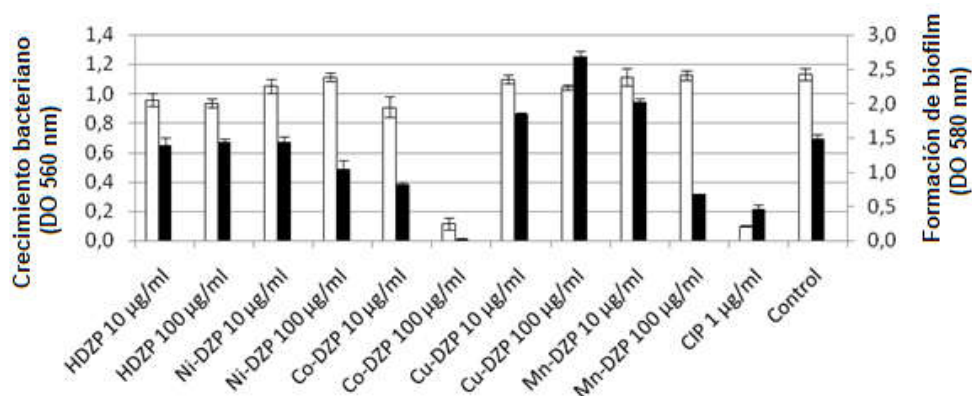
Desde hace un tiempo se conoce que la formación de complejos metálicos puede modificar la actividad del ligando. En este trabajo se investigó el efecto de cuatro complejos sobre un modelo de bacteria Gram negativa y Gram positiva. Los resultados mostraron que el efecto antibacteriano (inhibición del crecimiento) de los compuestos sobre *Pseudomona aeruginosa* PAO1 fue menor al 25% con respecto al control del crecimiento. En general, las bacterias Gram negativas son menos sensibles a los agentes antimicrobianos debido a su pared externa de polisacáridos, la cual restringe la difusión de compuestos hidrofóbicos [28]. Además, *P. aeruginosa* tiene varios sistemas activos de expulsión que eliminan antimicrobianos que llegan al interior del microorganismo [29].

Las propiedades antibiofilm fueron más altas en los complejos Co-DZP, Cu-DZP, o Mn-DZP comparados con los observados en el ligando libre (HDZP). En estos casos la actividad antibiofilm fue más alta que la actividad antimicrobiana. El complejo de Mn-DZP produjo la más alta inhibición de biofilm (40 y 31%) a ambas concentraciones de 100 y 10  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente (*ver Figura 4.14*).



**Figura 4.14.** Crecimiento (barras blancas) y formación de biofilm (barras negras) para cultivos de *P. aeruginosa* PAO1 en caldo LB en ausencia (control positivo) y presencia de 10 y 100 µg/mL de HDZP, Ni-DZP, Co-DZP, Cu-DZP y Mn-DZP. El control de inhibición usado fue CIP (ciprofloxacina) 1,0 µg/mL. Las barras de error indican desviación estándar (n=4).

Con respecto a la bacteria Gram-positiva, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, la presencia de Co-DZP a 100 µg/mL inhibe el 90% del crecimiento bacteriano (**Figura 4.15**). Se determinó la concentración inhibitoria mínima (MIC) y la concentración bactericida mínima (MBC). Los valores de MIC y MBC fueron 128 y 512µg/mL, respectivamente, lo cual indica que el complejo de Co(II) puede ser un buen candidato a ser estudiado como agente antimicrobiano. Estos resultados están de acuerdo con estudios recientes que demostraron la propiedad bactericida de metalo-surfactantes derivados de CoO sobre varias cepas de *Staphylococcus aureus* [30]. El autor reportó una importante actividad de varios complejos presentes en nanopartículas a bajas concentraciones.



**Figura 4.15:** Crecimiento (barras blancas) y formación de biofilm (barras negras) de cultivos de *S. aureus* ATCC 6538 en caldo MH en presencia y ausencia (control positivo) de 10 y 100 µg/mL de HDZP, Ni-DZP, Co-DZP, Cu-DZP y Mn-DZP. El control de inhibición usado fue CIP (ciprofloxacina) 1,0 µg/mL. Las barras de error indican desviación estándar (n=4).

La inhibición de biofilm es más alta que la inhibición del crecimiento en casi todos los complejos, excepto Cu-DZP. En presencia de 100 µg/mL de Ni-DZP, Mn-DZP y Co-DZP, el biofilm de *S. aureus* desarrolló una disminución del 30, 55 y 99 %, respectivamente. Además, a 10 µg/mL, Co-DZP inhibe el 45% de la formación del biofilm (ver **Figura 4.15**).

En estudios previos se determinó que el ion Cu(II) influencia fuertemente la composición del biofilm de *S. aureus* en diferentes formas, principalmente por alteración de la estructura del exopolisacárido que forma el biofilm [31]. La respuesta al estrés de los complejos que contienen Cu(II) podría explicarse por la alta producción de biofilm.

El incremento en la producción de biofilm observado en Mn-DZP a bajas concentraciones puede ser correlacionado con estudios previos en los que se utilizaron varios compuestos sobre *S. aureus* [32, 33]. El incremento en la producción de biofilm podría ser parte de un mecanismo de defensa sobre los complejos, sin embargo, este mecanismo es usualmente ineficiente cuando se incrementa la concentración [32,34].

La presencia de cationes divalentes libres, tales como Cu(II), Ni(II), Co(II), o Zn(II) mejoran la adhesión entre las células del biofilm [35]. Por esta misma razón, un complejo con un carácter lipofílico parcial permite su inserción con la respectiva

incorporación de los cationes e interfiere con el desarrollo y formación del biofilm. Chohan y colaboradores reportaron que la polaridad de los complejos metálicos es mucho menor que la de los ligandos libres. Este efecto está relacionado con la gran deslocalización electrónica en el complejo, que mejora la lipofilicidad del complejo con respecto al ligando libre. Este efecto electrónico permite una mejor difusión de los complejos en la membrana lipídica y por lo tanto incrementa su actividad biológica [36]. Estudios previos también sugieren que numerosos complejos quelatos exhiben alta actividad antibacteriana si se los compara con los ligandos libres, efecto que se puede explicar mediante el concepto de Overtone y la teoría de quelación de Tweedy [37]. Además, algunos metales de transición pueden actuar como centros activos en moléculas bioactivas presentes en sistemas vivos. De acuerdo a los resultados reportados para este sistema, el complejo Co-DZP es un muy buen candidato frente a *S. aureus*, ya que este compuesto inhibe el crecimiento de microorganismos y disminuye notoriamente la producción de biofilm.

**Referencias:**

- [1] M.C. Aversa, P. Bonaccorsi, M. Cusumano, P. Giannetto, D. Minniti, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1991) 3431.
- [2] R.A. Peralta, A. Neves, A.J. Bortoluzzi, A. Casellato, A. dos Anjos, A. Greatti, F.R. Xavier, B. Szpoganicz, *Inorg. Chem.* 44(2005) 7690.
- [3] S. Zhang, W.H. Sun, X.F. Kuang, I. Vystorop, J.J. Yi, *J. Organomet. Chem.* 692 (2007) 5307.
- [4] J. Romba, D. Kuppert, B. Morgenstern, C. Neis, S. Steinhauser, T. Weyhermüller, K. Hegetschweiler, *Eur. J. Inorg. Chem.* 4 (2006) 314.
- [5] G. Borkow, J. Gabbay, *Curr. Med. Chem.* 12 (2005) 2163.
- [6] Q. Liu, R. Huo, D. Wei, X. Zhao, Z. Zhao, K. Cai, *Dyes and Pigments*, 139 (2017) 1.
- [7] P. Mahapatra, A. Bauzá, A. Frontera, M.G.B. Drew, A. Ghosh, *Inorg. Chim. Acta*, 477 (2018) 89.
- [8] M.K. Bhattacharyya, U. Saha, D. Dutta, A. Das, A.K. Verma, A. Frontera, *RSC Adv.* 9 (2019) 16339.
- [9] G. Mahmoudi, A. Bauzá, A.V. Gurbanov, F.I. Zubkov, W. Maniukiewicz, A. Rodríguez-Diéguez, E. López-Torres, A. Frontera, *CrystEngComm.* 18 (2016) 9056.
- [10] T. Maity, H. Mandal, A. Bauzá, B.C. Samanta, A. Frontera, S.K. Seth, *New J. Chem.* 42 (2018) 10202.
- [11] G. M. Sheldrick, *Acta Cryst. A*, 71 (2015) 3.
- [12] G. M. Sheldrick, *Acta Cryst. A*, 64 (2008) 112.
- [13] P. Van derSluis, A. L. Spek, *Acta Crystallogr. A*, 46 (1999) 194.
- [14] M. Khorshidifard, H. Amiri Rudbari, Z. Kazemi-Delikani, V. Mirkhani, R. Azadbakht, *J. Mol. Struct.* 1081 (2015) 494.
- [15] Z. Abbasi, M. Salehi, A. Khaleghian, M. Kubicki, *J. Mol. Struct.* 1173 (2018) 213.
- [16] N. Poulter, M. Donaldson, G. Mulley, L. Duque, N. Waterfield, A.G. Shard, S. Spencer, A. Tobias, A. Jenkins, A.L. Johnson, *New J. Chem.* 35 (2011) 1477.
- [17] H.J. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* 48 (2009) 3924.
- [18] L.M. Salonen, M. Ellermann, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* 50 (2011) 4808.
- [19] S. Grimme, *Chem. Eur. J.* 18 (2012) 9955.
- [20] J.J. McKinnon, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, *Chem. Commun.* (2007) 3814.
- [21] N. Kavitha, P.V. Anantha Lakshmi, *J. Saudi Chem. Soc.* 21 (2017) 457.

- [22] K. Kavitha, M. Rama Chary, B.V.V.A. Singavarapu, K. Laxma Reddy, *J. Saudi Chem. Soc.* 20 (2016) 69.
- [23] A. Dutta, S. Biswas, M. Dolai, B.K. Shaw, A. Mondal, S.K. Saha, M. Ali, *RSC Adv.* 5 (2015) 23855.
- [24] R. Bikas, M. Emami, K. Slepokura, N. Noshiranzadeh, *New J. Chem.* 41 (2017) 9710.
- [25] R.F.W. Bader, *Atoms in Molecules: A Quantum theory*, Oxford University Press, Oxford, UK, 1990.
- [26] E. Espinosa, E. Molins, C. Lacomte, *Chem. Phys. Lett.* 285 (1998) 170.
- [27] E. Espinosa, I. Alkorta, J. Elguero, E. Molins, *Acta Cryst.* 60A (2004) s177.
- [28] S. Burt, *Int. J. Food Microbiol.* 94 (2004) 223.
- [29] M.C. Fariñas, L. Martínez-Martínez, *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 31 (2013)402.
- [30] V. Dogra, G. Kaur, S. Jindal, R. Kumar, S. Kumar, N. Kumar Singhal. *Science of the Total Environment.* 681 (2019) 350.
- [31] D. Sun, D. Xu, C. Yang, J. Chen, M.B. Shahzad, Z. Sun, J. Zhao, T. Gu, K. Yang, G. Wang. *Materials Science and Engineering.* C,69 (2016) 744.
- [32] C. Socolsky, M.E. Arena, Y. Asakawa, A. Bardon *J. Nat. Prod.* 73 (2010) 1751.
- [33] Z. A. Mirani, S. Naz, F. Khan, M. Aziz, M. N. Khan, S. I. Khan.*J. Antibiotics*,70(2016) 1.
- [34] K. K. Jefferson, *FEMS Microbiol. Lett.* 236 (2004) 163.
- [35] T. Garrett, M. Bhakoo, Z. Zhang, *Review Prog. Nat. Sci.* 18 (2008) 1049.
- [36] Z.H. Chohan, M. Arif, M.A. Akhtar, C.T. Supuran, *Bioinorg. Chem. Appl.*2006 (2006) 1.
- [37] B. Mohan, A. Jana, N. Das, S. Bharti, M. Choudhary, *J. Mol. Struct.*1171 (2018) 94.

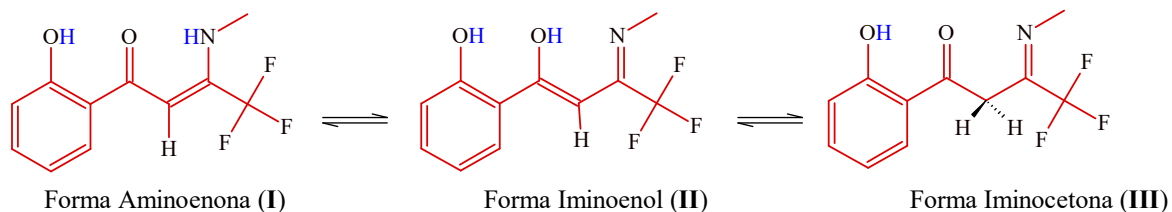
### 5.1. Introducción

Las  $\beta$ -aminoenonas son compuestos orgánicos que contienen el fragmento conjugado  $O=C-C=C-N$  y son de suma importancia, ya que se usan como intermediarios o bloques de construcción en síntesis orgánica [1] y química medicinal [2-4]. Estudios recientes indican que las aminoenonas poseen propiedades analgésicas, hipoglucémicas y anticonvulsivas [5-8]. Los efectos anticonvulsivos de algunas aminoenonas se atribuyen a la supresión de los canales de sodio sensibles a latetrodotoxina (TTX), lo que mejora los niveles extracelulares de ácido  $\gamma$ -aminobutírico, entre otros [6-8]. Estos compuestos además pueden actuar como ligandos en la síntesis de compuestos de coordinación debido a que pueden actuar como mono, bi incluso tridentados con iones metálicos dependiendo del número de átomos donores de pares de electrones. En la última década, se reportaron algunos complejos metálicos con aminoenonas, incluyendo complejos de zirconio y titanio con derivados de N-(2-hidroxiálquil) iminas [9-10] y complejos de Ni(II), Cu(II) y Pd(II) con aminoenonas tri y tetradentadas [11].

Las  $\beta$ -aminoenonas se encuentran en equilibrio tautomérico entre las formas *imino-enol*, *imino-ceto* y *amino-enona* (*Esquema 5.1*), tal como fue reportado anteriormente en el grupo de trabajo [12]. Un equilibrio tautomérico similar se observa en diferentes bases de Schiff que contienen *o*-hidroxialdehídos aromáticos [13-15]. En este tipo de sistemas, la tautomería se produce mediante una transferencia protónica intramolecular reversible, impulsada por diferencias electrostáticas entre los átomos de oxígeno y de nitrógeno del fragmento saliciliden-imino [13-15], lo que promueve la deslocalización electrónica del sistema  $\pi$ -aromático. Esto conduce a la forma quinona, también relacionada con su forma canónica zwitteriónica.

Los derivados de  $\beta$ -aminoenonas se sintetizan generalmente por condensación de  $\beta$ -dicetonas y la sustitución de átomos de nitrógeno por flúor altera las propiedades físicas y químicas de los compuestos. Debido a la influencia del átomo de flúor en sus propiedades electrónicas y en su estabilidad, éstas presentan una gran resistencia a la degradación metabólica [16].



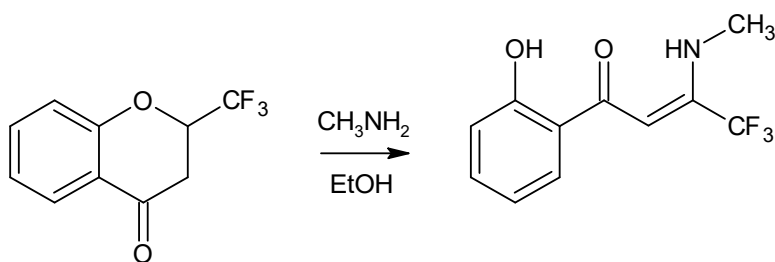


**Esquema 5.1:** Posibles formas tautoméricas en equilibrio de las *N*-alquil-3-amino-1-(*o*-hidroxifenil)-3-trifluorometil-2-enonas.

## 5.2. Síntesis de (*Z*)-4,4,4-trifluoro-1-(2-hidroxifenil)-3-(metilamino)-2-butenona (MeAE).

El compuesto fue sintetizado a partir de una mezcla de 2-trifluorometil cromona (2 mmol; 0,380 g) y metilamina (0,5mmol; 0,0155 g) en etanol (ver **Esquema 5.2**). La metilamina es un compuesto sumamente volátil, el cual se mantuvo en un recipiente adecuado sumergido en un baño de nitrógeno y alcohol para posteriormente introducirlo cuidadosamente a través de una jeringa al balón. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación continua a temperatura ambiente durante 30 minutos, hasta que la solución adquirió un color amarillo intenso. Se comprobó que la reacción había finalizado mediante cromatografía en capa fina (CCF). Posteriormente, el solvente se evaporó usando un evaporador rotatorio, obteniendo así un sólido de color amarillo. Después del aislamiento se recrystalizó el sólido en etanol caliente. A partir de la evaporación lenta del solvente fue posible obtener monocristales adecuados para la resolución estructural mediante difracción de rayos X.

**(*Z*)-4,4,4-trifluoro-1-(2-hidroxifenil)-3-(metilamino)-2-butenona:** Cristales amarillos. Rendimiento: 80 %; Punto de Fusión: 112 °C; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz): 12,71 (s, OH), 10,34 (br.s, NH), 7,66 (d, H<sub>2</sub>, *J*= 8), 7,40 (t, H<sub>4</sub>, *J*= 7,7), 6,95 (d, H<sub>3</sub>, *J*= 8), 6,86 (t, H<sub>5</sub>, *J*= 7,7), 6,23 (s, H<sub>8</sub>), 3,15 (d, *J*=5, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, *J* Hz): 193,9 (C=O), 162,3 (C<sub>6</sub>), 151,4 (q, C<sub>9</sub>, 2JCF= 30), 135,0 (C<sub>4</sub>), 128,1 (C<sub>2</sub>), 120,1 (s, C<sub>1</sub>), 119,9 (q, C<sub>10</sub>, 1JCF= 278), 118,8 (C<sub>3</sub>), 118,5 (C<sub>5</sub>), 88,1 (q, C<sub>8</sub>, 3JCF= 5), 31,0 (q, C<sub>11</sub>, 4JCF= 3,5); <sup>19</sup>F RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 69,0 (s).



**Esquema 5.2:** Síntesis de 4,4,4-trifluoro-1-(2-hidroxifenil)-3-(metilamino)-2-butenona (MeAE).

### 5.3. Difracción de rayos X

La estructura cristalina del compuesto se determinó mediante difracción de rayos X (DRX) de monocristal. Los detalles concernientes a los datos cristalográficos, parámetros de refinamiento de la estructura y otras características de las técnicas se muestran en la **Tabla 5.1**. La estructura fue resuelta por el método de Patterson, usando el programa SHELXT y los modelos moleculares se refinaron con el programa SHELXL.

**Tabla 5.1:** Datos cristalográficos y resultados del refinamiento estructural para MeAE.

Fórmula empírica	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>
Peso fórmula	245,20
Temperatura (K)	293(2)
Longitud de onda (Å)	0,71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>
Parámetros de celda	a = 10,4592(5) Å b = 5,5390(3) Å c = 18,8641(9) Å β = 93,424(4)°
Volumen (Å <sup>3</sup> )	1090,91(9)
Z	4
Densidad, calculada (mg/m <sup>3</sup> )	1,493
Coefficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )	0,136
F(000)	504
Rango θ para la recolección de datos (°)	3,686 a 28,701.
Rango de los índices	-13 ≤ h ≤ 11, -6 ≤ k ≤ 7, -16 ≤ l ≤ 24
Reflexiones colectadas	4816
Reflexiones independientes	2370 [R(int) = 0.0213]
Complimiento de θ = 25.242°	99,8 %
Método de refinamiento	Matriz completa de mínimos cuadrados F <sup>2</sup>
Datos / restricciones / parámetros	2370 / 0 / 183
Calidad de ajuste F <sup>2</sup>	1,041
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0513, wR2 = 0,1270

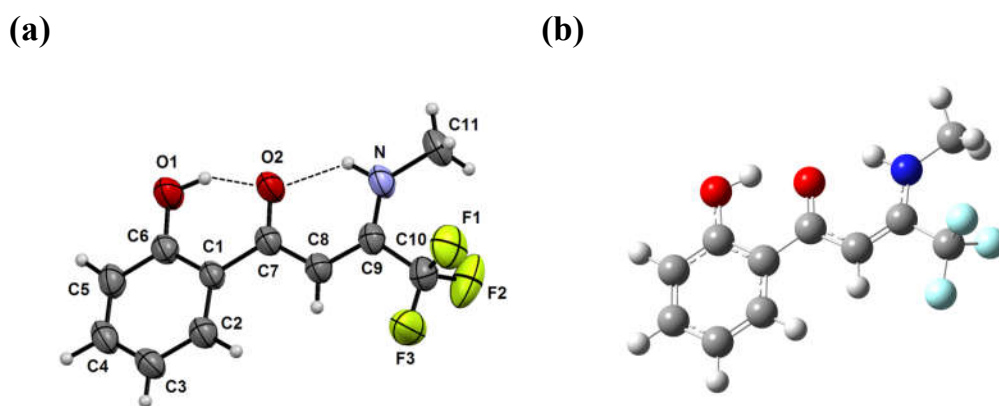
---

Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0867, wR2 = 0,1558
Mayor diferencia de Pico y Valle	0,280 y -0,274 e.Å <sup>-3</sup>

---

#### 5.4. Discusión de la estructura cristalina de *MeAE*.

Las *Figuras 5.1a* y *5.1b* muestran un diagrama ORTEP de la estructura cristalina de *MeAE* determinada por DRX y la estructura molecular optimizada al nivel B3LYP/6-311++G(d,p), respectivamente. Los parámetros geométricos (distancias, ángulos y ángulos diedros) experimentales y calculados se presentan en la *Tabla 5.2*.



**Figura 5.1:** (a) Estructura molecular de *MeAE* determinada por DRX. Los elipsoides de desplazamiento se representan con el 30 % del nivel de probabilidad; (b) Estructura optimizada al nivel B3LYP/6-311++G(d,p).

La forma tautomérica adoptada por *MeAE* en el sólido es la forma aminoenona (I). La molécula es prácticamente plana, estabilizada por la presencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares de tipo O-H···O y N-H···O. Los átomos de hidrógeno pertenecientes al grupo amino y al grupo fenólico se encuentran enlazados al mismo átomo de oxígeno carbonílico aceptor y juegan un rol decisivo no sólo en la forma tautomérica adoptada sino también en la configuración *E/Z*. La configuración *Z* se estabiliza principalmente por el enlace de hidrógeno intramolecular fuerte, el cual está favorecido por la disposición plana de la molécula y la interacción sinérgica entre la deslocalización  $\pi$  y el fortalecimiento de los enlaces de hidrógeno (modelo RAHB) [17]. Otras aminoenonas reportadas en la bibliografía muestran la misma preferencia con respecto a la configuración *Z* [12, 17, 18].

**Capítulo 5: Síntesis, caracterización estructural y espectroscópica de una nueva aminoenona perfluorometil sustituida.**

**Tabla 5.2:** Distancias de enlaces, ángulos y ángulos diedros experimentales y calculados para **MeAE**.

Parámetros geométricos	Experimental	Calculados B3LYP/6-311++G(d,p)
<i>Distancias de enlace (Å)</i>		
C7=O2	1,259(3)	1,266
C6-O1	1,350(3)	1,341
C1-C7	1,484(3)	1,478
C7-C8	1,427(3)	1,441
C8-C9	1,371(3)	1,376
C9-C10	1,510(3)	1,525
C9-N	1,331(3)	1,344
C11-N	1,458(3)	1,459
C6-C5	1,395(3)	1,403
C5-C4	1,368(4)	1,383
C4-C3	1,383(4)	1,402
C3-C2	1,385(3)	1,383
C2-C1	1,397(3)	1,411
C10-F(principal)	1,323(3)	1,340
<i>Ángulos (°)</i>		
C1-C6-O1	122,4(2)	122,8
C6-C1-C7	119,7(2)	119,5
C1-C7-C8	120,7(2)	120,9
C7-C8-C9	123,1(2)	122,7
C8-C9-C10	118,2(2)	118,2
C8-C9-N	124,7(2)	124,8
C10-C9-N	117,1(2)	116,9
C9-N-C11	128,9(2)	128,7
C1-C7-O2	118,7(2)	119,1
C8-C7-O2	120,6(2)	120,0
C6-C5-C4	120,7(2)	120,5
C5-C4-C3	120,5(2)	120,5
C4-C3-C2	119,4(2)	119,4
C3-C2-C1	121,7(2)	121,9
C2-C1-C6	117,6(2)	117,8
<i>Ángulos diedros (°)</i>		
O1-C6-C1-C7	-0,2(3)	0,096
C6-C1-C7-C8	173,4(2)	179,9
C1-C7-C8-C9	178,6(2)	179,8
C7-C8-C9-C10	-175,6(2)	-179,9
C11-N-C9-C10	3,8(4)	6,068
C11-N-C9-C8	-174,5(2)	-174,9

Las distancias y ángulos de enlace están en buena concordancia con las reglas de la química orgánica. En particular, las distancias de enlaces C-C en el anillo fenólico se encuentran en el intervalo de 1,368(4)-1,397(3) Å, concordante con una estructura que presenta resonancia. Para el grupo enona, las distancias de enlace del grupo carbonilo C7=O2 y del enlace conjugado C8-C9 son 1,259(3) y 1,371(3) Å, respectivamente,

indicando un típico carácter de doble enlace. Por otro lado, la distancia del enlace C9-N es más corta [1,331(3) Å] que la distancia promedio de enlace simple C-N de 1,458(3) Å. La estructura molecular optimizada(calculada) muestra un carácter de doble enlace para esos enlaces, tal como se observa en la **Figura 5.1b**.

**Tabla 5.3:** Parámetros geométricos correspondientes a los enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares de **MeAE**.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(D-H...A)
<b>Intramolecular</b>				
N-H...O2	0,96	1,88	2,6523(1)	136
O1-H...O2	0,90	1,72	2,5294(1)	147
C8-H...F3	0,91	2,29	2,6840(1)	106
C11-H11A...F1	0,96	2,50	2,8920(2)	105
C11-H11C...F2	0,96	2,53	3,0483(2)	114
<b>Intermolecular</b>				
N-H...O1 <sup>i</sup>	0,96	2,36	3,1131(2)	135
O1-H...O2 <sup>i</sup>	0,90	2,45	2,9760(2)	118
C11-H11B...O1 <sup>ii</sup>	0,96	2,72	3,359(2)	124
C4-H4...F3 <sup>iii</sup>	0,99	2,82	3,428(2)	121
C3-H3...F3 <sup>iii</sup>	0,94	2,81	3,400(1)	122

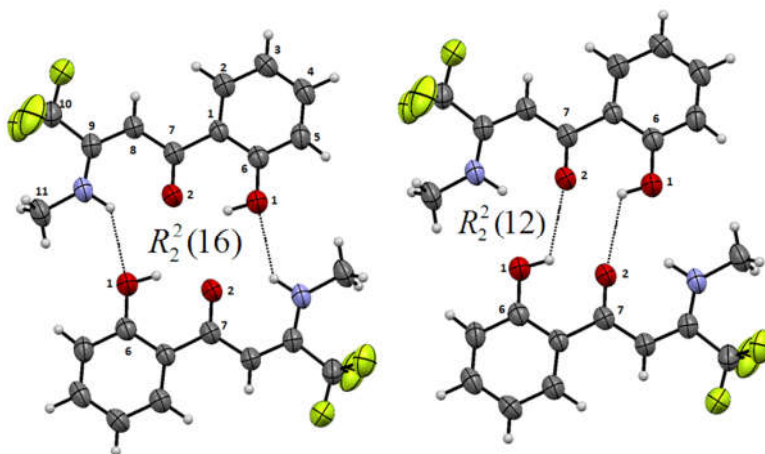
*Códigos de simetría:* (i) -x,1-y,-z; (ii) -x+1,-y+2,-z+1; (iii) -x+1/2+1, +y+1/2, -z+1/2+1.

Como se muestra en la **Figura 5.1(a)** y **Tabla 5.3**, el átomo O2 del grupo carbonilo actúa como aceptor, formando enlaces de hidrógeno intramoleculares bifurcados con los grupos N-H y O-H. Estos resultados están de acuerdo con el enlace deslocalizado esperado para este fragmento de **MeAE**, que además se confirma mediante los ángulos C11-N-C9 y C8-C9-N de 128,9(2)° y 124,7(2)°, respectivamente, consistente con la hibridación  $sp^2$  de los átomos de N y C9. Como se muestra en la **Figura 5.1**, la molécula mantiene la configuración *Z* con respecto al doble enlace C8-C9.

Resulta interesante destacar los enlaces de hidrógeno intramoleculares no clásicos del tipo C8-H...F, C11-H11A...F1 y C11-H11C...F2 presentes en el estado sólido.

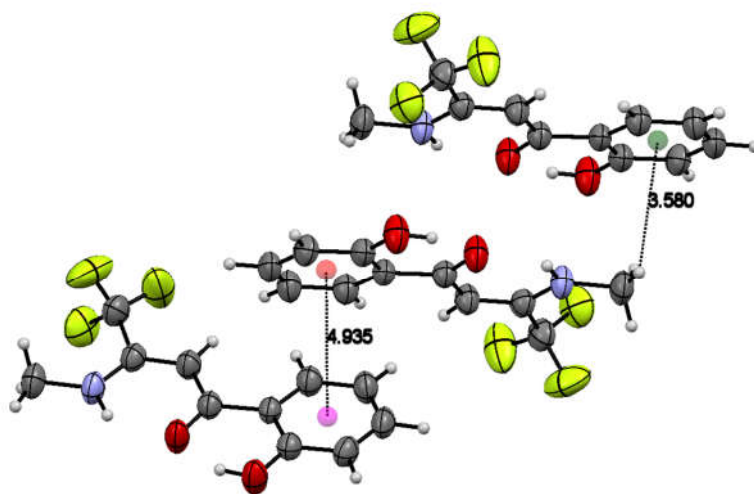
El anillo fenilo y el fragmento O=C-C-C=C-N están cercanos a la planaridad, tal como lo reflejan los ángulos de torsión C6-C1-C7-C8, C1-C7-C8-C9 y C11-N-C9-C8 cercanos a  $\pm 180^\circ$ . Como se puede apreciar en la **Tabla 5.2**, existe una muy buena concordancia entre los parámetros geométricos calculados y experimentales.

Un análisis exhaustivo de los parámetros estructurales relacionados a los enlaces de hidrógeno de *MeAE* (*Tabla 5.3*) indica que el ensamblado supramolecular está gobernado por enlaces de hidrógeno N-H $\cdots$ O1 y O1-H $\cdots$ O2. Dos moléculas vecinas se asocian a través de enlaces de hidrógeno intermoleculares del tipo N-H $\cdots$ O2 que involucran el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo con el grupo N-H, dando origen a dímeros centrosimétricos  $R_2^2(16)$ , tal como se muestra en la *Figura 5.2*, con una distancia N $\cdots$ O de 2,6523(1) Å. Además, otros contactos O $\cdots$ H debido a enlaces de hidrógeno intermoleculares O1-H $\cdots$ O2 asocian las moléculas en dímeros centrosimétricos, originando motivos de anillo  $R_2^2(12)$  (ver *Figura 5.2*, *Tabla 5.3*). Como se mencionó anteriormente, estas fuerzas pueden ser consideradas como una de las principales interacciones intermoleculares que estabilizan el empaquetamiento cristalino. De todas formas, cuando las moléculas se aproximan unas a otras, el fragmento aminoenona impone severas restricciones en la geometría de los enlaces de hidrógeno intermoleculares O-H $\cdots$ O y N-H $\cdots$ O que se pueden formar, debido a que los grupos amino e hidroxilo están involucrados en enlaces de hidrógeno intramoleculares. Estas limitaciones se ponen de manifiesto por la desviación significativa de la geometría ideal de estos enlaces de hidrógeno intermoleculares, ya que presentan distancias más largas H $\cdots$ O y H $\cdots$ N, y valores de ángulos menores que para un enlace de hidrógeno típico (ver *Tabla 5.3*).



*Figura 5.2: Vista del empaquetamiento cristalino de MeAE que muestra los dímeros centrosimétricos. Las interacciones de enlace de hidrógeno intermoleculares se visualizan en líneas discontinuas.*

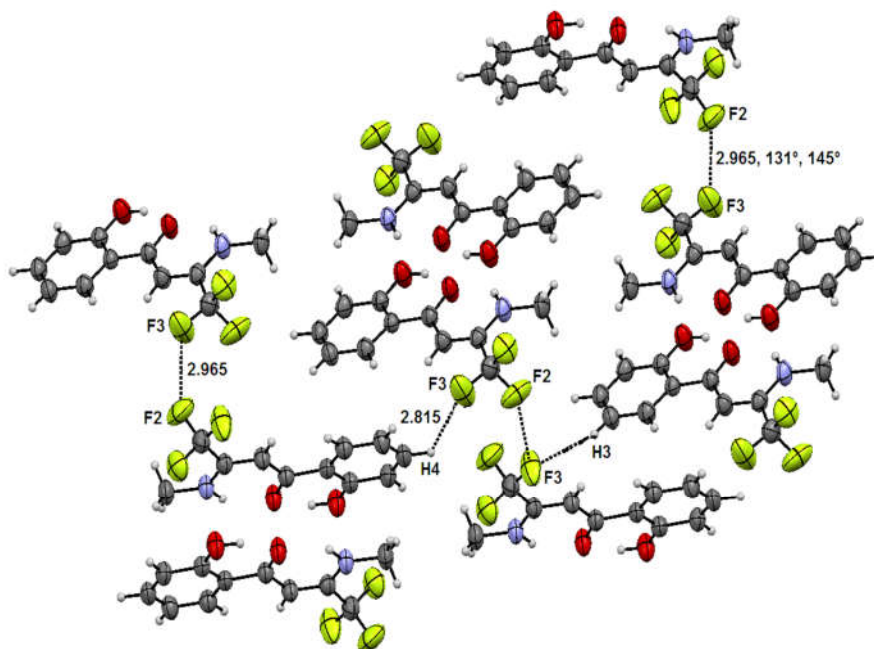
El ensamblado supramolecular también sugiere la existencia de interacciones de tipo  $\pi \cdots \pi$  y  $C-H \cdots \pi$ , tal como se observa en la **Figura 5.3**. Una interacción Cg1-Cg1 [distancia intercentroide: 4,9345(3) Å] presenta una disposición desplazada e involucra dos anillos fenilos vecinos (centroide Cg1) y representan interacciones de apilamiento  $\pi \cdots \pi$  débiles. El contacto  $C-H \cdots Cg1$  [ $d(H \cdots Cg1) = 3,580(1)$  Å] completa el enrejado supramolecular. Esta interacción involucra el centroide Cg1, formado por los átomos C1-C6 del anillo bencénico y un hidrógeno de un grupo metilo unido al átomo de N.



**Figura 5.3:** Vista del empaquetamiento cristalino de *MeAE* en el que se exhiben las interacciones intermoleculares  $Cg1 \cdots Cg1$  y  $C-H \cdots Cg1$ .

Los dímeros centro-simétricos originan cadenas a lo largo de la dirección cristalográfica [110], sugiriendo que los enlaces de hidrógeno  $C-H \cdots F$  podrían jugar algún rol en el empaquetamiento cristalino, tal como se muestra en la **Figura 5.4**. Dado que las distancias  $H \cdots F$  son mucho más largas que la suma de los radios de van der Waals de los átomos de flúor e hidrógeno, esto sugiere que la interacción debería ser muy débil y no contribuiría por sí sola a estabilizar el empaquetamiento cristalino. El mismo comportamiento se observó en la estructura cristalina de un compuesto similar, N-[2-(trifluorometil)fenil]benzamida, en el cual el empaquetamiento cristalino se encuentra estabilizado por enlaces de hidrógeno  $N-H \cdots O=C$  fuertes, enlaces  $C-H \cdots O=C$  débiles y enlaces de hidrógeno  $C-H \cdots F$  cortos [19].

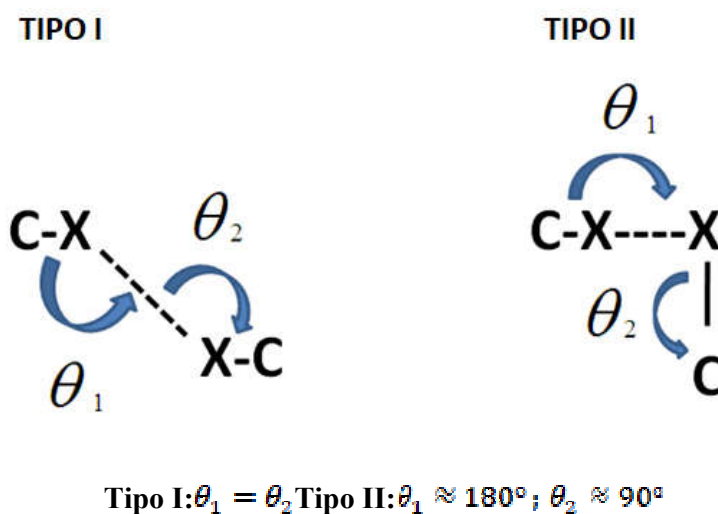
Para este compuesto en particular, la participación de átomos de hidrógenos ácidos (adyacentes al grupo  $-CF_3$ ) en los enlaces de hidrógeno se pudo evidenciar a través de los elementos de simetría característicos del correspondiente grupo espacial, dado que este compuesto cristalizó en el grupo espacial tetragonal  $P4_1$  no centrosimétrico. En los últimos 20 años se analizó el rol de las interacciones intermoleculares que involucran átomos de flúor desde el punto de vista experimental y teórico [20-22]. En la estructura cristalina de diversos compuestos, como por ejemplo isoquinolinas sustituidas con flúor [23], trifluoroacetofenonas [24] y piridinas [25], cobra importancia la presencia de enlaces de hidrógeno  $C-H\cdots F$  débiles en ausencia de otro enlace de hidrógeno donador fuerte. Por otro lado, Choudhury y colaboradores reportaron la estructura de cristalina de carbonato de pentafluorofenilprop-2-inilo, donde pudo observarse que en el empaquetamiento cristalino predominan las interacciones  $C-H\cdots F$  por sobre las  $C-H\cdots O$ . Este hecho abre el debate sobre la importancia de los enlaces de hidrógeno  $C-H\cdots F$  [25].



**Figura 5.4:** Empaquetamiento cristalino de *MeAE* donde se visualizan los enlaces de hidrógeno débiles  $C-H\cdots F$  y los contactos  $F\cdots F$ .



Usualmente, las interacciones halógeno-halógeno están divididas en dos categorías, denominadas tipo I y tipo II, tal como se describen en la **Figura 5.5** [26]. Ambos tipos de interacciones suelen reportarse en la literatura y, por lo general, los halógenos más pesados tienden a formar contactos de tipo II, mientras que el flúor participa principalmente en interacciones intermoleculares tipo I que proveen una estabilización muy débil al empaquetamiento cristalino. Estos contactos son esencialmente interacciones de van der Waals (vdW) que se originan cuando dos átomos de halógeno minimizan la repulsión al interconectar las regiones neutras de su superficie de potencial electrostático. Como los átomos de flúor presentan una baja polarizabilidad, su participación en contactos  $F\cdots F$  se encuentra todavía bajo estudio. En la estructura de **MeAE**, los grupos trifluorometilos están relacionados entre sí por interacciones intermoleculares del tipo  $C10-F2\cdots F3^{iv}-C10^{iv}$  ( $iv: \frac{1}{2}-x, \frac{1}{2}+y, \frac{3}{2}-z$ ) de tipo I. Esto se pone evidencia por las distancias  $F2\cdots F3$  de 2,9646(1) Å y los ángulos  $C10-F2\cdots F3^{iv}$  y  $F2\cdots F3^{iv}-C10^{iv}$  de 144,6(2)° y 131,2(2)°, respectivamente. Este contacto halógeno-halógeno desarrolla un patrón a lo largo del eje cristalográfico  $b$ , conectando dímeros centro-simétricos unos con otros (ver **Figura 5.4**).

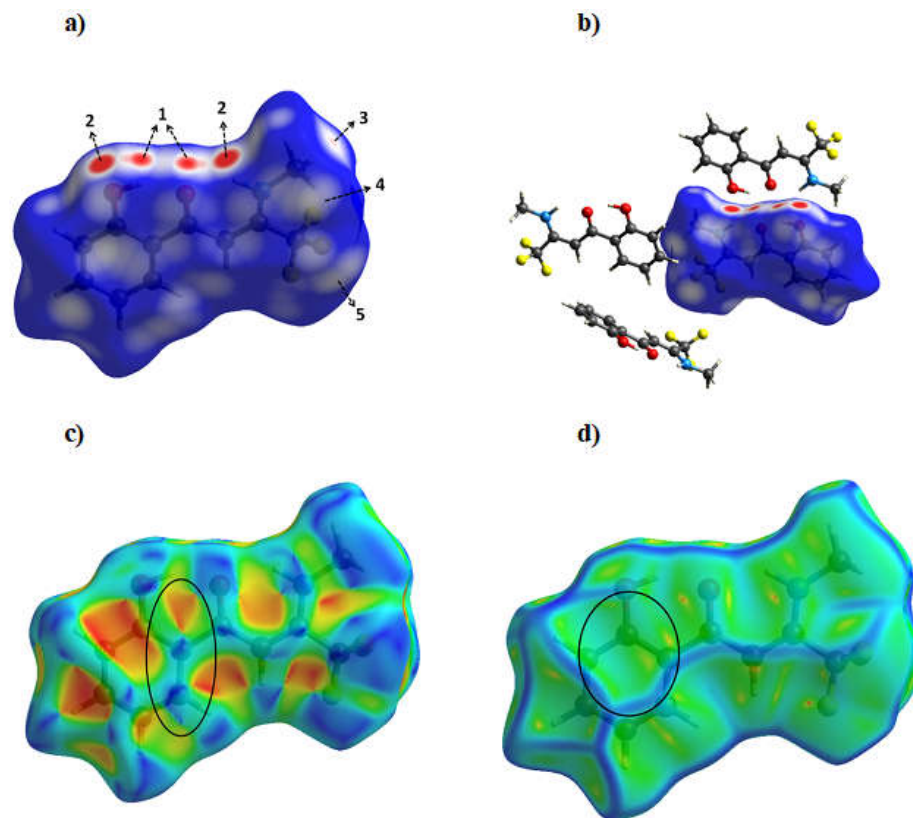


**Figura 5.5:** Clasificación de interacciones halógeno-halógeno.

### 5.5. Análisis de las superficies de Hirshfeld

Se realizó el análisis de las superficies de Hirshfeld de **MeAE** con el objeto de estudiar en detalle el empaquetamiento cristalino y la contribución de los principales

contactos intermoleculares a la misma. La **Figura 5.6**, muestra las superficies de Hirshfeld graficadas con la función  $d_{norm}$ , *índice de forma y curvatura*, en orientaciones similares. En la superficie  $d_{norm}$ , los contactos cuyas distancias son menores que la suma de los radios de vdW se visualizan como áreas de color rojo intenso, mientras que los contactos cercanos en longitud a las distancias de vdW están coloreados en blanco. Finalmente, para contactos más largos, las regiones se identifican de color azul. Las áreas extensas coloreadas en rojo, etiquetadas con **1** en el mapa  $d_{norm}$  (**Figura 5.6**) representan contactos O···H, los cuáles se atribuyen a enlaces de hidrógeno O-H···O, que a su vez forman dímeros cíclicos  $R_2^2(12)$  (ver **Figura 5.2**). Las regiones en rojo brillantes indicadas con **2** son indicativas de interacciones O···H, debido a enlaces de hidrógeno N-H···O, donde el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo actúa como aceptor. Estas interacciones son responsables del empaquetamiento cristalino del compuesto, tal como se observa en la **Figura 5.6a**. La región roja localizada en el grupo metilo, etiquetada con **3** en el mapa  $d_{norm}$ , se atribuye a enlaces de hidrógeno C-H···O que involucran al átomo de O1 del grupo hidroxilo y un átomo de H del grupo metilo de otra molécula. Los puntos blancos, identificados con **4** en la superficie  $d_{norm}$ , se asignan a contactos débiles H···F. Además, se observan otras regiones de color blanco, sobre el átomo de flúor (etiquetada con **5**), la cual se asocia a contactos F···F, con una distancia de 2,965 Å.

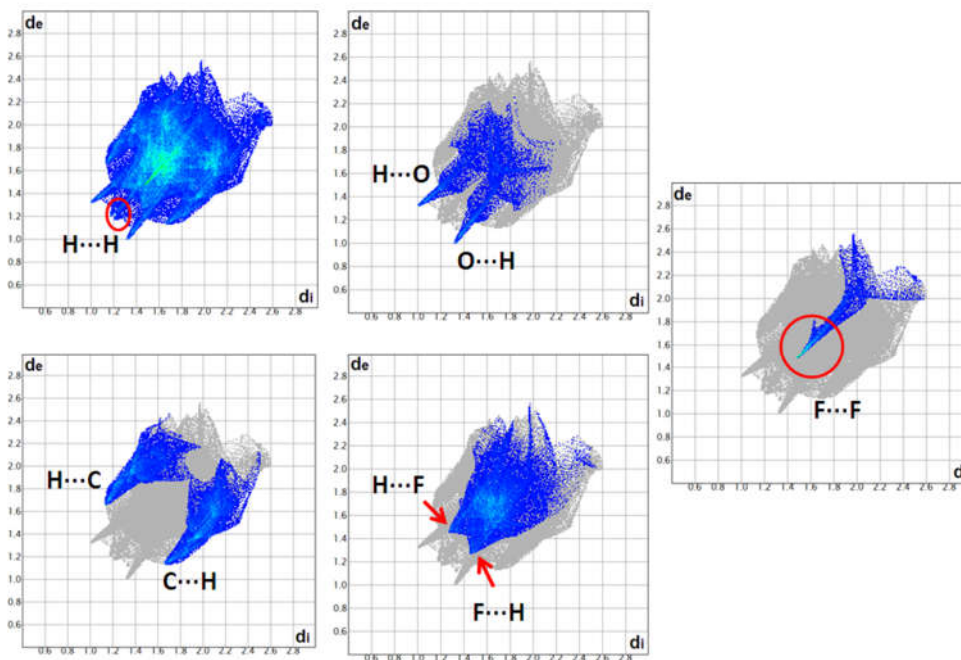


**Figura 5.6:** Vista de las superficies de Hirshfeld, graficadas con las propiedades (a) y (b)  $d_{norm}$ , (c) índice de forma y (d) curvatura. Los contactos cercanos se identifican como: (1)  $O-H\cdots O$ , (2)  $N-H\cdots O$ , (3)  $C-H\cdots O$ , (4)  $C-H\cdots F$  y (5)  $F\cdots F$ .

La superficie de Hirshfeld evaluada con la función *índice de forma* (**Figura 5.6c**) muestra un patrón de triángulos alternados rojos y azules. Esto es indicativo de interacciones del tipo apilamiento  $\pi\cdots\pi$ . Además, se puede observar en la superficie analizada con la función de *curvatura* una región extensa y plana de color verde, en el mismo lado de la molécula (**Figura 5.6d**), característica de interacciones de apilamiento  $\pi\cdots\pi$ .

Los gráficos bidimensionales de huella dactilar [27, 28], también denominados comúnmente como fingerprints, proveen una evidencia de las interacciones intermoleculares incluyendo enlaces de hidrógeno. En general, se usan para identificar diferentes interacciones intermoleculares y su contribución relativa a la superficie de Hirshfeld. Los gráficos de huella dactilar 2D de *MeAE* se observan en la **Figura 5.7**. Como se puede observar, estos gráficos son bastantes simétricos, debido a que las

interacciones ocurren entre dos moléculas química y cristalográficamente idénticas. El par de picos estrechos alrededor de la suma ( $d_e+d_i$ ) de 2,95 Å confirma la presencia de enlaces de hidrógeno  $O\cdots H/H\cdots O$  y contribuyen en 10,7% al total de la superficie  $d_{norm}$ . Los contactos  $C\cdots H/H\cdots C$  aparecen como un par de “alas” características alrededor de la suma ( $d_e+d_i$ ) de 2,95 Å, típicas de interacciones  $C-H\cdots\pi$ , con una contribución del 22,6% al área total de la superficie de Hirshfeld. El par de picos agudos en el centro del gráfico se atribuye a contactos  $H\cdots F/F\cdots H$ , con una contribución del 24,1%, lo que revela la presencia de enlaces de hidrógeno intermoleculares  $C-H\cdots F$ , como se mencionó con anterioridad. Las interacciones  $H\cdots H$  (interacciones del tipo dispersivas) están resaltadas en el centro del gráfico bidimensional de huella dactilar, con valores mínimos ( $d_e+d_i$ ) de 2,4 Å. Estas interacciones proporcionan el mayor aporte (28,4%) al empaquetamiento cristalino. La región en el centro del gráfico de huella dactilar alrededor ( $d_e+d_i$ ) de 3,0 Å es indicativo de contactos  $F\cdots F$ , los cuales contribuyen en un 4,9% al total de la superficie de Hirshfeld.



**Figura 5.7:** Gráficos de huella dactilar completo e individuales para *MeAE*.

Utilizando toda la información proporcionada por el análisis de las superficies de Hirshfeld se calcularon las razones de enriquecimiento  $E_{xy}$  de los principales contactos intermoleculares. Esta propiedad nos permite analizar la tendencia de dos especies

químicas (X e Y) a establecer interacciones intermoleculares en el empaquetamiento cristalino. La relación de enriquecimiento ( $E_{XY}$ ) de un par de elementos (X,Y) se define como el cociente entre la porcentaje de contactos existentes en el cristal ( $C_{XY}$ ) y el porcentaje teórico de contactos aleatorios ( $R_{XY}$ ), el cual se calcula con la siguiente fórmula [29]:

$$E_{xy} = \frac{C_{xy}}{R_{xy}} \quad (5.1)$$

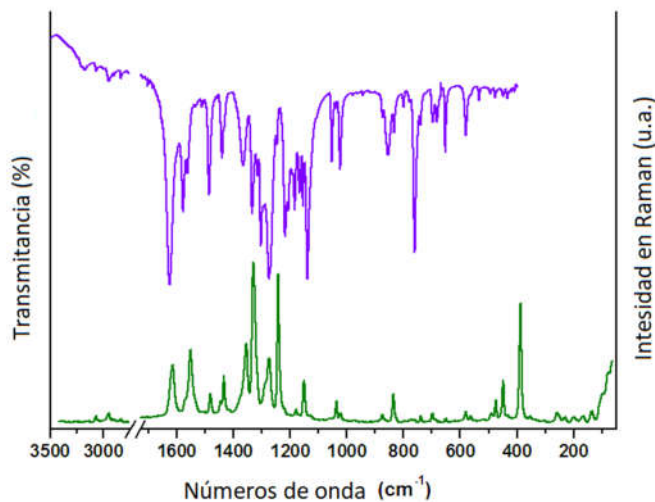
La proporción  $S_X$  de un tipo de contacto específico en la superficie de Hirshfeld, de un par de elementos X e Y, se obtiene a partir de los valores  $C_{XX}$  y  $C_{XY}$ . Los contactos aleatorios  $R_{XY}$  se calculan de la probabilidad obtenida a partir del producto de las proporciones  $S_X$  y  $S_Y$ . El valor de la relación de enriquecimiento generalmente es mayor a uno para pares de elementos que poseen una elevada tendencia a formar contactos en el cristal, mientras que pares de átomos que tienden a evitar contactos entre sí están asociados a valores de  $E_{XY}$  menores que la unidad. Las relaciones de enriquecimiento de los principales contactos intermoleculares en *MeAE* se presentan en la **Tabla 5.4**. El valor bajo de  $E_{CH}$  indica que las interacciones C-H $\cdots$  $\pi$  podrían contribuir a la estabilización de la estructura cristalina mucho más que las interacciones del tipo  $\pi\cdots\pi$ . Además, las interacciones N-H $\cdots$ O, entre el hidrógeno del grupo amino y el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo de moléculas vecinas, presentan tendencia a establecerse como así también los enlaces de hidrógeno débiles C-H $\cdots$  $\pi$ , de acuerdo a los valores de  $E_{XY}$  encontrados. Por otro lado, los átomos de flúor establecen interacciones intra e intermoleculares débiles (ver **Tabla 5.4**).

**Tabla 5.4:** Relación de enriquecimiento ( $E_{xy}$ ) de las principales interacciones intermoleculares para *MeAE*.

<b>Interacción (X<math>\cdots</math>Y)</b>	<b><math>E_{XY}</math></b>
H $\cdots$ H	0,90
C $\cdots$ H	1,45
N $\cdots$ H	0,34
O $\cdots$ H	1,38
F $\cdots$ H	1,00
C $\cdots$ C	-
C $\cdots$ O	0,86
N $\cdots$ O	5,00
F $\cdots$ F	1,00

### 5.6. Análisis de los espectros IR y Raman

Los espectros IR y Raman del compuesto en estado sólido se muestran en la **Figura 5.8**. Las frecuencias observadas y las calculadas al nivel de teoría B3LYP /6-311++G(d,p), para la molécula aislada, se muestran en la **Tabla 5.5**, junto con la asignación tentativa de los modos normales de vibración más relevantes. Esta última se realizó por comparación con cálculos teóricos, así como también utilizando asignaciones correspondientes a compuestos relacionados [12, 30-32]. Se observó una muy buena correlación entre los datos vibracionales experimentales y calculados. Las frecuencias calculadas fueron escaladas utilizando un factor de escala de 0,983 para frecuencias mayores a 1700  $\text{cm}^{-1}$  y 0,958 para frecuencias menores a 1700  $\text{cm}^{-1}$ . Los espectros vibracionales IR y Raman experimentales y calculados se muestran en la **Figura 5.9**.



**Figura 5.8:** Espectros IR y Raman de *MeAE* en estado sólido.

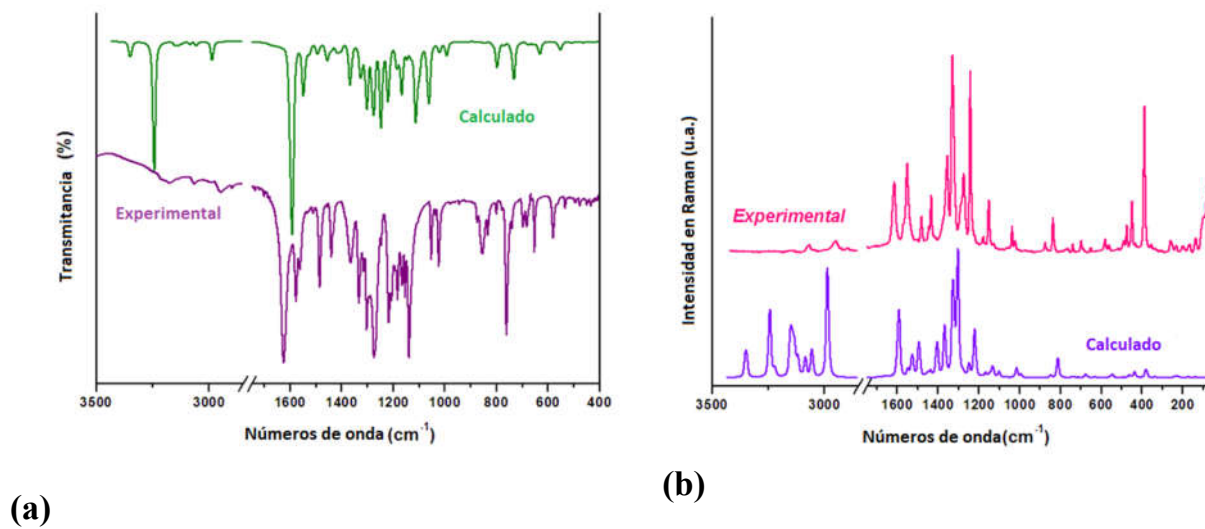


Figura 5.9: Espectros de MeAE a) IR experimental y calculado; b) Raman experimental y calculado.

Tabla 5.5: Frecuencias experimentales y calculadas (en  $\text{cm}^{-1}$ ) junto con una asignación tentativa de los modos vibracionales para MeAE.

Experimental		Calculado <sup>c</sup>		Intensidad IR	Asignación tentativa, PED (%) <sup>d,e</sup>
IR (sólido) <sup>a</sup>	Raman (sólido) <sup>b</sup>	Sin escalar	Escalado		
		3406	3348	69	$\nu$ NH (98)
3202 md		3298	3242	479	$\nu$ OH (98)
		3275	3219	1	$\nu$ C8-H (98)
3174 d		3205	3151	9	$\nu$ CH (93)
3141 mmd	3140 (1)	3196	3142	10	$\nu$ CH (83)
		3187	3133	9	$\nu$ CH (85)
		3170	3116	4	$\nu$ CH (89)
		3137	3084	9	$\nu_a$ CH <sub>3</sub> (95)
3066 d	3066 (4)	3107	3054	14	$\nu_a$ CH <sub>3</sub> (95)
2948 d	2948 (6)	3037	2985	69	$\nu_s$ CH <sub>3</sub> (95)
1625 mf	1621 (27)	1668	1598	375	$\nu$ C8=C9 (35); $\delta$ C=N-H (28); $\nu$ C9-N (13)
1618 f	1614 (36)	1660	1590	492	$\nu$ CC (51)
1577 f	1569 (14)	1615	1547	207	$\nu$ CC (33); $\delta$ COH (13)
1561 m	1551 (45)	1593	1526	40	$\nu$ C=O (37); $\delta$ CNH (13); $\delta$ COH (10)
1485 m	1481 (18)	1558	1493	48	$\delta$ C9-C8-H (30); $\nu$ C-N (20)
1440 m	1445 (13)	1521	1457	67	$\delta$ CCH (45); $\delta$ COH (12)
1434 d	1433 (29)	1509	1446	26	$\delta_a$ CH <sub>3</sub> (74)
		1499	1436	12	$\delta_a$ CH <sub>3</sub> (90)
		1480	1418	39	$\delta$ CCH (47); $\delta$ CNH (12); $\nu$ CC (11)
1384 md	1373 (16)	1466	1404	34	$\delta_s$ CH <sub>3</sub> (60); $\nu$ CC (10)
1365d	1355 (49)	1426	1366	163	$\delta$ COH (31); $\nu$ CC (12)
1334 m	1330 (100)	1383	1325	142	$\delta$ C9-NH (23); $\nu$ C=O (20); $\nu$ C8-C9 (14)
1303 m		1360	1303	240	$\nu$ C1-C7 (26); $\nu$ CC (23)
1274 f	1275 (40)	1333	1277	307	$\nu$ C-O (49)
1246 d	1242 (93)	1302	1247	280	$\delta$ C8-C9-H (34)

**Capítulo 5: Síntesis, caracterización estructural y espectroscópica de una nueva aminoenona perfluorometil sustituida.**

1217 m	1220 (8)	1273	1220	211	v CC (34); δ CCH (26); v C-O (18)
1184 d	1180 (8)	1237	1185	95	v CC (37); δ CCH (10)
1166 d	1167 (5)	1218	1167	168	v <sub>a</sub> CF <sub>3</sub> (34)
1154 m	1151 (26)	1197	1147	39	δ CCH (21); v N-C11 (12)
		1180	1130	44	δ CCH (45)
1138 f	1130 (4)	1161	1112	275	v <sub>a</sub> CF <sub>3</sub> (29); ρ CH <sub>3</sub> (10)
		1149	1100	74	δ CCH (25); v <sub>a</sub> CF <sub>3</sub> (14); v CC (13)
		1139	1091	23	δ <sub>a</sub> CH <sub>3</sub> (82)
1053 d	1040 (13)	1109	1062	262	v <sub>s</sub> CF <sub>3</sub> (76)
1023 d	1022 (6)	1066	1021	36	v CC (34); v C7-C8 (10)
		1058	1014	3	v CC (46); δ CCH (24)
977 mmd		1036	992	46	v C11-N (20); δ CCC (10)
944 mmd		987	946	<1	γ CH (75)
875 mmd	874 (5)	948	908	1	γ CH (75)
855 d		884	847	6	δ C1-C7-C8 (23); δ CCC (10); v CC (10)
833 md	836 (18)	866	830	<1	γ CH (70); γ CCC (11)
		848	812	6	δ CCC (35); δ C1-C7-C8 (13); v C-O (11)
800 md	800 (1)	831	796	98	γ OH (82)
778 md	776 (1)	805	771	9	γ C8-H (41); γ C=O (27)
		779	746	3	γ NH (46); γ C8-H (18)
761 d	764 (1)	764	732	137	γ CH (52); γ NH (16)
739 md	739 (1)	745	714	<1	γ CCC (31); γ C8-H (21); γ CH (14)
698 md	699 (6)	704	674	10	δ <sub>s</sub> CF <sub>3</sub> (21); δ C10-C9-N (12); δ CCC (12)
683 md	687 (1)	695	666	3	γ C=O (25); γ CCC (16); γ NH (13)
		682	653	10	γ C8-C9-N (51); γ NH (16)
653 d	652 (2)	660	632	50	δ CCC (45)
579 d	581 (7)	577	553	34	δ <sub>a</sub> CF <sub>3</sub> (48)
563 mmd	564 (4)	569	545	2	δ CCC (59)
533 md		529	507	4	τ CCCC (54); γ CH (17)
494 mmd	491 (6)	514	492	<1	δ <sub>a</sub> CF <sub>3</sub> (66)
476 mmd	476 (14)	491	470	2	δ C5-C6-O1 (64)
449 mmd	448 (26)	480	460	4	δ CNC (62)
434 mmd	432 (4)	454	435	1	δ C2-C1-C7 (34); v C1-C7 (11); δ C1-C7-C8 (11)
420 mmd		439	421	2	γ CCC (69)
	388 (74)	396	379	5	δ C6-C1-C7 (19); δ C7-C8-C9 (19); δ CCC (11)
	355 (4)	350	335	2	ρ CF <sub>3</sub> (68); δ CNC (18)
		304	291	<1	τ CCNC (57); ρ CF <sub>3</sub> (16)
	260 (6)	252	241	<	τ CCCC (72)
	232 (3)	241	231	<1	ρ CF <sub>3</sub> (38)
		229	219	3	δ C8-C9-N (53)
	202 (3)	197	189	1	δ C10-C9-N (36)
	167 (4)	179	171	4	τ CCCN (53); τ CH <sub>3</sub> (17)
	138 (7)	144	138	1	τ C1-C7-C8-C9 (36); τ CCCN (17)
		136	130	<1	τ CCCN (50); τ CH <sub>3</sub> (19)
	98 (18)	97	93	1	δ C8-C9-N (74)
	77 (31)	89	85	<1	τ CH <sub>3</sub> (41); τ C10-C9-N-C11 (30)
		63	60	2	τ CF <sub>3</sub> (54)
		31	30	<1	τ CF <sub>3</sub> (81)
		25	24	1	τ CCCC (72)

<sup>a</sup>h, hombro; f, fuerte; d, débil; m, medio; md, muy débil; mmd, extremadamente débil.

<sup>b</sup> Intensidad relativa de las bandas entre paréntesis.

<sup>c</sup> Frecuencias calculadas con la aproximación B3LYP/6-311++G(d,p). Factor de escala: 0,983 para frecuencias mayores a 1700 cm<sup>-1</sup> y 0,958 para frecuencias menores que 1700 cm<sup>-1</sup>.

<sup>d</sup>v: estiramiento, δ: deformación en el plano, γ: deformación fuera del plano, ρ: balanceo y τ: modo de torsión<sup>e</sup> Para la numeración de los átomos ver Fig. 5.1.



### 5.6.1. Vibraciones del grupo OH

El estiramiento O-H en derivados fenólicos generalmente se observan en la región de 3700-3500  $\text{cm}^{-1}$  en los espectros IR. La banda débil localizada en 3202  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro IR se asigna a este estiramiento (frecuencia calculada: 3298  $\text{cm}^{-1}$ ). Esta banda es muy sensible a los enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares. La presencia de sustituyentes en posición *orto* (como O, S, N, F, Cl, Br e I) o fragmentos insaturados (C=O, C=C, C=N) desplaza la banda correspondiente al estiramiento O-H a menores frecuencias, ya que el mismo está involucrado en enlaces de hidrógeno intramoleculares. La estructura cristalina de *MeAE* revela que los enlaces de hidrógeno intramoleculares se forman a través de anillos de 6 miembros O-H $\cdots$ O(ceto) y N-H $\cdots$ O(ceto) (ver *Figura 5.1*), usualmente conocido como quelación, localizando este estiramiento a frecuencias más bajas (3200-2500  $\text{cm}^{-1}$ ) y se observan como bandas IR extremadamente anchas.

Las absorciones atribuidas a las deformaciones del grupo OH en el plano ( $\delta$ ) y fuera del plano ( $\gamma$ ) en fenoles se encuentran entre 1400-1300  $\text{cm}^{-1}$  y 750-517  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. La absorción IR en 1365  $\text{cm}^{-1}$  (1355  $\text{cm}^{-1}$  en Raman) está asignada al modo de deformación en el plano del grupo OH. En concordancia con la distribución de energía potencial, este modo se encuentra fuertemente acoplado con los modos de estiramiento C-C del anillo fenilo. El modo de deformación fuera del plano del grupo OH se observa en 800  $\text{cm}^{-1}$  en los espectros IR y Raman, con un PED de 82%.

### 5.6.2. Vibraciones del grupo C=O.

Un análisis de la región de estiramiento del grupo C=O revela una fuerte absorción en 1561  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro IR, con su contraparte en Raman en 1551  $\text{cm}^{-1}$ , en concordancia con su valor calculado (1593  $\text{cm}^{-1}$ ) y con el reportado para moléculas relacionadas. El bajo valor calculado para la constante de fuerza del grupo C=O está asociado a su participación en dos enlaces de hidrógeno intramoleculares O-H $\cdots$ O=C y N-H $\cdots$ O=C.

El modo de deformación angular en el plano del C=O se asigna a la banda en 778  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro IR, la cual está fuertemente acoplada con el modo de deformación C-H fuera del plano. La banda IR localizada en 683  $\text{cm}^{-1}$  (Raman, 687  $\text{cm}^{-1}$ ) se atribuye al modo de deformación del grupo C=O fuera del plano.

### 5.6.3. Vibraciones del grupo N-H

El estiramiento N-H generalmente se observa como una banda débil en la región espectral de 3500-3300  $\text{cm}^{-1}$ . Cuando el grupo N-H está involucrado en enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares, el estiramiento N-H se desplaza hacia menores frecuencias. El mismo no se pudo observar en el espectro Raman debido a su baja intensidad y por el solapamiento con la banda ancha del grupo OH unido al anillo. La absorción de mediana intensidad en 1334  $\text{cm}^{-1}$  se asignó tentativamente al modo de deformación en el plano del grupo N-H.

### 5.6.4. Vibraciones del grupo $\text{CH}_3$

La banda IR débil localizada en 3066  $\text{cm}^{-1}$  (Raman, 3066  $\text{cm}^{-1}$ ) se asigna a uno de los estiramientos del grupo  $\text{CH}_3$ , mientras que la absorción débil en 2948  $\text{cm}^{-1}$  se atribuye estiramiento simétrico del grupo  $\text{CH}_3$ . Estos resultados están en concordancia con el valor calculado 3107  $\text{cm}^{-1}$  tentativamente al modo de estiramiento simétrico del  $\text{CH}_3$ . La deformación antisimétrica del  $\text{CH}_3$  se observa como una absorción débil alrededor de 1434  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro IR (Raman, 1433  $\text{cm}^{-1}$ ). Estos resultados están de acuerdo con los valores observados para compuestos similares reportados en la literatura [33] y con los valores calculados (ver **Tabla 5.5**). La banda IR de muy débil intensidad que se observa en 1384  $\text{cm}^{-1}$  (Raman, 1373  $\text{cm}^{-1}$ ) se asigna al modo de deformación simétrica del  $\text{CH}_3$ .

### 5.6.5. Vibraciones del anillo aromático

Los modos de estiramiento C-H de anillos bencénicos sustituidos usualmente poseen bandas en IR y Raman en la región de 3200-3000  $\text{cm}^{-1}$ . Las absorciones débiles observadas en 3174 y 3141  $\text{cm}^{-1}$ , con su contraparte en Raman en 3140  $\text{cm}^{-1}$ , se atribuyen a los modos de estiramiento C-H del anillo fenilo. Los modos de deformación C-H en el plano se observan como una serie de bandas en 1440 y 1154  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro IR (Raman: 1145 y 1151  $\text{cm}^{-1}$ ). Estos resultados están en concordancia con las frecuencias calculadas (**Tabla 5.5**). Las bandas IR débiles en 944, 875, 833 y 761  $\text{cm}^{-1}$  (Raman: 874, 836 y 764) se asignan a los modos de deformación fuera del plano del anillo fenilo.

Los modos de estiramiento C-C de derivados aromáticos usualmente aparecen como bandas prominentes en el espectro IR como así también en Raman y generalmente

están influenciados por los sustituyentes unidos a él [33]. El espectro infrarrojo de *MeAE* (ver *Figura 5.8* y *Tabla 5.5*) muestra bandas de absorción intensas en 1618, 1577 y 1023  $\text{cm}^{-1}$  (Raman: 1614, 1569 y 1022  $\text{cm}^{-1}$ ), los cuales están asignados tentativamente a los modos de estiramiento C-C del anillo fenilo.

#### *5.6.6. Vibraciones del grupo $\text{CF}_3$*

El espectro IR muestra dos absorciones intensas en 1166 y 1138  $\text{cm}^{-1}$ , con su contraparte en Raman en 1167 y 1130  $\text{cm}^{-1}$ , la cuales están atribuidas a los modos de estiramiento antisimétrico del  $\text{CF}_3$ . La banda de baja intensidad en 1040  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro Raman se atribuye al estiramiento simétrico del  $\text{CF}_3$ . Las bandas IR correspondientes a los modos de deformación se observan en 698  $\text{cm}^{-1}$  (simétrico) y en 579 y 494  $\text{cm}^{-1}$  (antisimétrico). Estos valores de frecuencias y las intensidades relativas están en muy buena concordancia con los valores calculados, como se detalla en la *Tabla 5.5*.

### **5.7. Estudio Teórico**

#### ***5.7.1. Cálculo de Orbitales Naturales de Enlace (NBO).***

El análisis de los orbitales naturales de enlace (NBO) es una herramienta importante para estudiar los factores estereo-electrónicos que estabilizan las conformaciones de mínima de energía. Este análisis también se utiliza para obtener información sobre cambios en la densidad de carga en sitios donores o aceptores de protones, así como en los orbitales de enlace y antienlazantes.

En el análisis de NBO de sistemas con enlaces de hidrógeno, la transferencia de carga entre pares libres de aceptores de protones y el orbital antienlazante de donores de protones resulta ser la más significativa. Las energías de estabilización entre pares libres de electrones de aceptores de protones y orbitales antienlazantes de donores de protones se presentan en la *Tabla 5.6*. Como se discutió anteriormente, la conformación molecular plana del compuesto se estabiliza por dos enlaces de hidrógeno intramoleculares que involucran al O2 del grupo carbonilo como único aceptor. Comparando ambas interacciones intramoleculares entre pares libres del O2 y los orbitales antienlazantes de O1-H y N-H, el análisis de NBO muestra que el primero (PL O2  $\rightarrow$   $\sigma^*$  O1-H) se estabiliza más que el último (PL O2  $\rightarrow$   $\sigma^*$  N-H) en aproximadamente 1,3 kcal/mol. Esto está de acuerdo con la correlación observada entre

la distancia del enlace de hidrógeno y la energía de estabilización  $E^{(2)}$ . El enlace de hidrógeno intramolecular O-H $\cdots$ O (ceto) tiene la distancia de enlace más corta ( $R_{O_2\cdots H}=1,725$  Å) y una energía de estabilización más grande, indicando que esta interacción es la más fuerte.

En la estructura de *MeAE*, el par libre del O1 participa en el enlace de hidrógeno intermolecular como donador de electrones y el orbital  $\sigma^*$  del (N-H) como aceptor de electrones y contribuye a la estabilización en alrededor 6,98 kcal/mol. El enlace de hidrógeno O-H $\cdots$ O (ceto) está involucrado en la interacción del par libre PL O2  $\rightarrow \sigma^*$  (O1-H) y la transferencia de carga intermolecular produce una energía de estabilización por enlaces de hidrógeno de 4,20 kcal/mol. El análisis de NBO confirma que la estructura del compuesto se encuentra principalmente estabilizada por interacciones N-H $\cdots$ O1 y O-H $\cdots$ O (ceto), teniendo la primera menor distancia de enlace ( $R_{H\cdots O1}=2,356$  Å) y la más alta energía de estabilización, resultando mucho más fuerte comparada con el enlace de hidrógeno O-H $\cdots$ O(ceto).

El análisis de NBO también es una herramienta importante para estudiar otras propiedades electrónicas del fragmento central O=C-C=C-N. El par libre del átomo de nitrógeno (baja ocupación electrónica de 1,792e) contribuye a una fuerte interacción mesomérica con el doble enlace C8=C9. La energía de estabilización calculada para la interacción PL N  $\rightarrow \pi^*$  C8-C9 es de 61,44 kcal/mol. La transferencia de electrones hacia el orbital  $\pi^*$  C8-C9 se ve reflejada en la elevada población para este orbital molecular vacío, con una ocupación de 0,322e. Esta fuerte interacción donador-aceptor puede estar asociada con la estructura de resonancia en la cual el enlace N-C9 tiene carácter parcial de doble enlace. El elevado valor de  $E^{(2)}$  para la interacción PL N  $\rightarrow \pi^*$  C8-C9 se asocia con una disminución de la distancia de enlace N-C.

**Tabla 5.6:** Energías de interacción  $E^{(2)}$  determinadas mediante análisis NBO al nivel B3LYP/6-311++G(d,p).

Interacción (donor $\rightarrow$ aceptor) <sup>a</sup>	$E^{(2)}$ (kcal/mol <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>
PL N $\rightarrow \pi^*$ C8-C9	61,44
PL $_{\pi}$ O2 $\rightarrow \sigma^*$ C1-C7	12,10
PL $_{\pi}$ O2 $\rightarrow \sigma^*$ C7-C8	14,59
$\pi$ C8-C9 $\rightarrow \pi^*$ C7-O2	28,03

$\pi$ C2-C3 $\rightarrow$ $\pi^*$ C4-C5	21,73
$\pi$ C4-C5 $\rightarrow$ $\pi^*$ C2-C3	16,04
<i>Intramolecular</i>	
PL O2 $\rightarrow$ $\sigma^*$ N-H	4,17
PL O2 $\rightarrow$ $\sigma^*$ O-H	5,42
<i>Intermolecular</i>	
PL O1 $\rightarrow$ $\sigma^*$ N-H	6,98
PL O2 $\rightarrow$ $\sigma^*$ O1-H	4,20

---

<sup>a</sup> Para la numeración de los átomos ver la **Figura 5.1**; PL indica par libre sobre el átomo especificado. <sup>b</sup> E<sup>(2)</sup> indica energía de interacción hiperconjugativa.

### **5.7.2. Análisis topológico de AIM**

De acuerdo a lo descrito en la sección 3.6.3. del capítulo, se realizó el análisis con la aproximación de Átomos en Moléculas (AIM). La **Figura 5.10** muestra el gráfico molecular de un dímero centro-simétrico realizado usando el programa AIM2000. Los parámetros topológicos como la densidad electrónica ( $\rho$ ), el laplaciano de la densidad electrónica ( $\nabla^2\rho$ ), la energía cinética (K), la energía potencial (V), la energía total electrónica (H) y la energía del enlace de hidrogeno ( $E_{H\cdots X}$ ) en los BCPs para la asociación molecular considerada se evaluaron mediante el análisis de AIM al nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p) (**Tabla 5.7**).

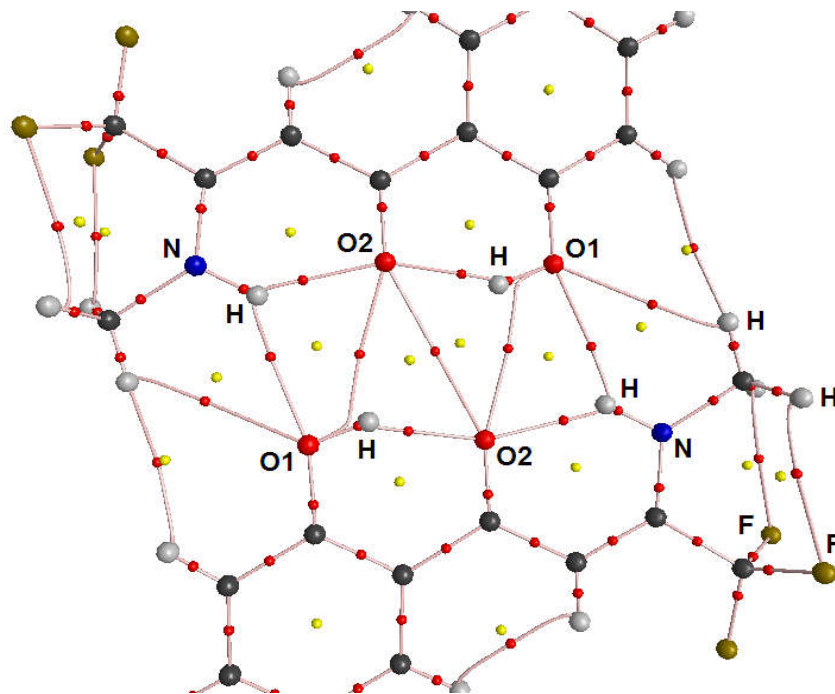


Figura 5.10: Gráfico molecular AIM para un dímero centro-simétrico de MeAE, calculado con la aproximación B3LYP/6-311++G(d,p).

Tabla 5.7: Parámetros topológicos obtenidos del análisis de AIM considerando las asociaciones moleculares.

Interacción	$d(H\cdots X)$	$\rho_{BCP}$	$\nabla^2\rho$	$G$	$V$	$H$	$E(H\cdots X)$
<b>Intramolecular</b>							
O-H $\cdots$ O(ceto)	1,724	0,0081	0,038	0,0811	-0,0095	0,00137	-2,97
N-H $\cdots$ O(ceto)	1,877	0,0334	0,109	0,0276	-0,0279	0,0555	-8,74
C-H11A $\cdots$ F1	2,534	0,0081	0,042	0,0084	-0,0062	0,0146	-1,95
C-H11C $\cdots$ F2	2,496	0,0098	0,051	0,0103	-0,0079	0,0182	-2,48
<b>Intermolecular</b>							
N-H $\cdots$ O(H)	2,356	0,0098	0,038	0,0086	-0,0095	0,0009	-2,99
O-H $\cdots$ O(ceto)	2,449	0,0081	0,0379	0,0081	-0,0067	0,0148	-2,11
CH11B $\cdots$ O(H)	2,724	0,0059	0,0250	0,00503	-0,0038	0,0088	-1,19

$\rho$ : densidad electrónica(u.a.);  $\nabla^2\rho$ : Laplaciano de la densidad electrónica en los PCE(u.a.);  $G$ : Lagrangiano de la energía cinética (u.a.);  $V$ : Energía potencial en el PCE(u.a.);  $H$ : Halmitoniano de la energía cinética (u.a.);  $E(H\cdots X)$ : Energía de interacción (kcal/mol). Distancias  $H\cdots X$  ( $X=O, F$ ) en Å.

Para el sistema analizado, los enlaces de hidrógeno intramoleculares forman anillos de seis miembros y por lo tanto los puntos críticos de enlace (BCP) también existen. Se conoce bien que en los BCP la mayor densidad electrónica corresponde al

enlace de hidrógeno intramolecular (ver *Figura 5.10*). Estos resultados indican que el enlace de hidrógeno intramolecular O-H $\cdots$ O (ceto) tiene el valor máximo de densidad electrónica en el BCP (0,01827 u.a) comparado con contactos N-H $\cdots$ O (ceto) (0,01568 u.a.), indicando claramente que el primero es el enlace de hidrógeno más fuerte. Como se discutió previamente, la fuerza y longitud del enlace químico están estrechamente relacionadas y el enlace de hidrógeno intramolecular ceto O-H $\cdots$ O tiene el mayor valor de densidad electrónica en el BCP O $\cdots$ H (0,0449) (ver *Tabla 5.7*).

Los cálculos de AIM muestran que los valores de  $\rho(r)$  están entre 0,0081-0,0449 y 0,00598-0,0098 u.a. para enlaces de hidrógeno inter e intramoleculares, respectivamente. Los valores bajos de densidad electrónica y valores positivos de sus laplacianos,  $\nabla^2\rho$ , en los BCP indican la presencia de interacciones de enlace de hidrógeno significativas, en concordancia con el criterio propuesto por Koch y Popelier [34].

Una de las características más importantes de los enlaces de hidrógeno es su energía. El método de AIM fue usado para estimar la energía de los enlaces de hidrógeno  $E_{H\cdots X}$ . Espinosa y colaboradores propusieron una relación entre la energía de enlaces de hidrógeno  $E_{H\cdots X}$  y la energía potencial electrónica (V) en el BCP [35]. Como se observa en la *Tabla 5.7*, el enlace de hidrógeno intramolecular más fuerte ( $E_{H\cdots X} = 12,05$  kcal/mol) es debido a la interacción O-H $\cdots$ O (ceto). Estos resultados están de acuerdo con los mencionados previamente.

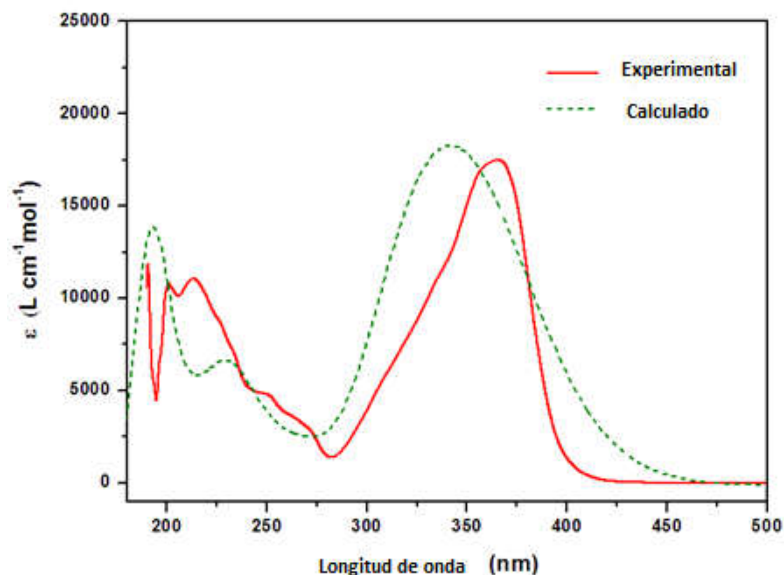
Los parámetros topológicos de la energía electrónica total (H) y el laplaciano  $\nabla^2\rho$  en el BCP son útiles para caracterizar la fuerza del enlace de hidrógeno. En concordancia con Rozas [36], la fuerza de las interacciones pueden ser clasificadas de la siguiente manera : a) enlaces de H débiles determinados por valores de  $\nabla^2\rho$  y  $H > 0$  y  $E_{H\cdots X} < 12,0$  kcal/mol, b) enlaces de H de fuerza media caracterizados por  $\nabla^2\rho > 0$ ,  $H < 0$  y  $E_{H\cdots X}$  entre 12,0-24,0 kcal/mol y c) enlaces de H fuertes definidos por  $\nabla^2\rho$  y  $H < 0$   $E_{H\cdots X} > 24$  kcal/mol. En base a los parámetros topológicos detallados en la *Tabla 5.7*, todos los enlaces de hidrógeno analizados (intra e intermoleculares) son débiles y tienen principalmente carácter electrostático [36].

## 5.8. Espectros electrónicos

La *Figura 5.11* muestra el espectro UV-Vis experimental de *MeAE* en etanol ( $5,64 \times 10^{-5}$ M) y calculado al nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p) con el método PCM

(modelo del continuo polarizable). Las transiciones con contribuciones mayores al 10 % se muestran en la **Tabla 5.8**, y solo las excitaciones dominantes (elegidas de acuerdo con la fuerza del oscilador) fueron usadas para la asignación de las bandas de absorción. De acuerdo con estos resultados, se observó una buena correlación entre el espectro experimental y el calculado.

El espectro experimental muestra una banda intensa en 365 nm (valor calculado: 359 nm), asignada a la transición electrónica HOMO  $\rightarrow$  LUMO. La absorción localizada en 337 nm está principalmente asociada con la excitación HOMO-1  $\rightarrow$  LUMO (92%), en concordancia con el valor calculado de 322 nm. La banda observada en 264 nm, atribuida a la promoción de un electrón desde el orbital HOMO-2 al LUMO (80%), se origina principalmente por excitaciones desde orbitales no enlazantes al  $\pi^*$  del anillo aromático (calc. 266 nm). La absorción débil localizada en 251 nm se debe principalmente a excitaciones dominantes HOMO-1  $\rightarrow$  LUMO+1 (96%). Las bandas en 227, 214 y 201 nm en el espectro electrónico experimental son esencialmente atribuidas a transiciones HOMO  $\rightarrow$  LUMO+2 (90%), HOMO-2  $\rightarrow$  LUMO+1 (61%) y HOMO-4  $\rightarrow$  LUMO (50%), respectivamente. Estos resultados están de acuerdo con los valores calculados (ver **Tabla 5.8**).



**Figura 5.11:** Espectros electrónicos calculado y experimental para MeAE.



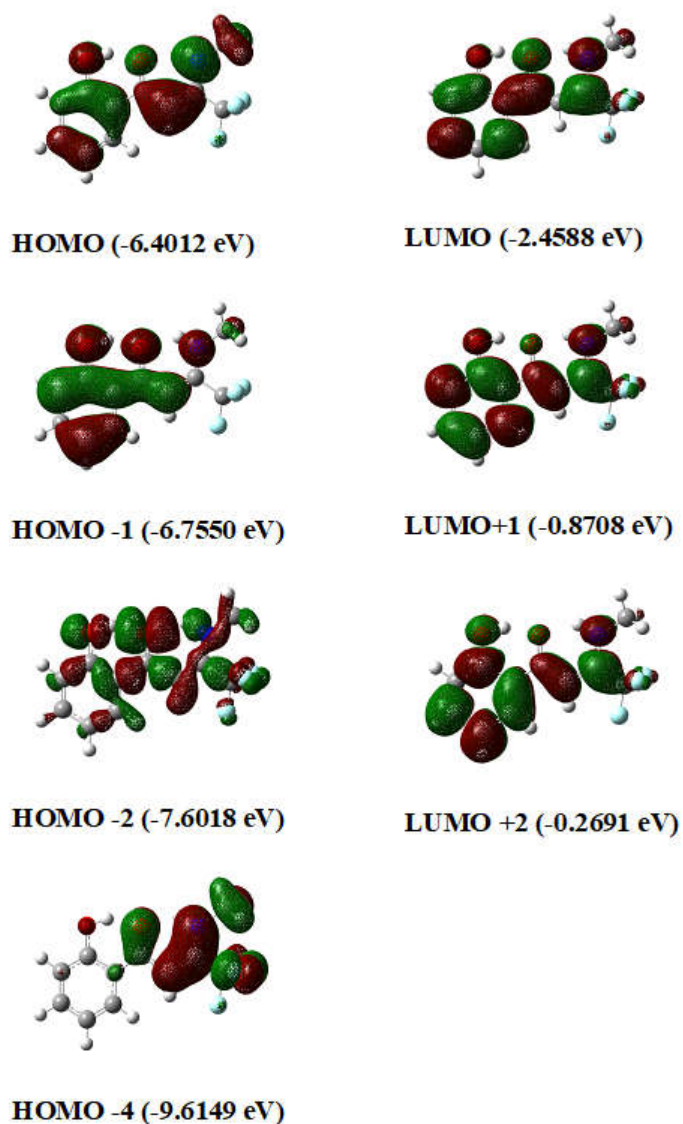
**Tabla 5.8:** Longitudes de onda experimentales y calculadas (nm), energías de transición (eV), fuerza del oscilador y asignación tentativa para las transiciones electrónicas más relevantes.

Longitud de Onda (nm)		Energía (eV)	Fuerza del Oscilador (f)	Asignación tentativa
Experimental <sup>a</sup>	Calculada <sup>b</sup>			
365	359	3.4535	0.3711	HOMO → LUMO (92%)
337	322	3.8506	0.3165	HOMO-1 → LUMO (92%)
264	266	4.6644	0.0602	HOMO-2 → LUMO (80%) HOMO → LUMO+1 (20%)
251	234	5.2963	0.1478	HOMO-1 → LUMO+1 (96%)
227	218	5.6784	0.0682	HOMO → LUMO+2 (90%)
214	193	6.4219	0.2605	HOMO-2 → LUMO+1 (61%) HOMO-4 → LUMO (20%)
201	191	6.4752	0.1361	HOMO-4 → LUMO (50%) HOMO-2 → LUMO+2 (27%)

<sup>a</sup> Espectro UV-Vis en solución de etanol ( $5,64 \times 10^{-5}$  M).

<sup>b</sup> TD-B3LYP/6-311++G(d,p) en etanol.

La **Figura 5.12** muestra los orbitales moleculares involucrados en las principales transiciones electrónicas, junto con sus energías (en eV). Estos gráficos se utilizaron para asignación tentativa de las bandas experimentales.



**Figura 5.12:** Orbitales moleculares involucrados en las principales transiciones electrónicas y sus correspondientes energías.

El orbital HOMO posee carácter  $\pi$  localizado sobre el anillo fenilo con contribuciones de tipo- $p$  del par libre del oxígeno y de nitrógeno. El HOMO-1 presenta carácter  $\pi$  y corresponde al anillo fenilo y al fragmento aminoenona con contribución de orbitales no enlazantes de los átomos de O y N. Además, el HOMO-4 corresponde a un sistema  $\pi$  localizado sobre el fragmento O=C-C=C-N con la contribución de orbitales tipo- $p$  de los átomos de flúor.

El orbital molecular LUMO exhibe algunas contribuciones  $\pi^*$  de los átomos de carbono del anillo bencénico y la porción de la aminoenona. El LUMO+1 y LUMO+2 exhiben predominantemente carácter  $\pi^*$  extendido sobre el anillo fenilo y el fragmento aminoenona, además de la contribución no enlazante de los átomos de oxígeno y nitrógeno.

### **5.9. Análisis de RMN. Estudio de la tautomería en solución**

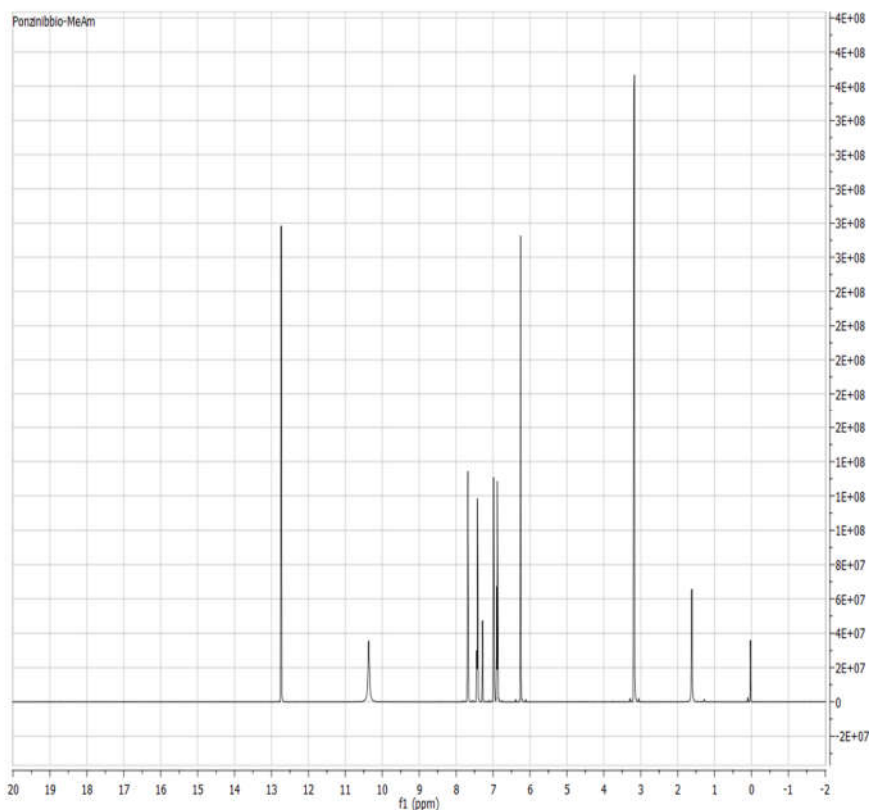
Los espectros RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{19}\text{F}$  se muestran en las *Figuras 5.13, 5.14 y 5.15*, respectivamente y presentan un único juego de señales que corresponde a un único tautómero en solución. Aunque *MeAE* puede presentarse en tres formas tautoméricas diferentes, sólo se detectó mediante este análisis la forma aminoenona (**I**).

Todas las formas tautoméricas tienen en su estructura un protón fenólico involucrado en la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular que debería resonar a campos bajos, alrededor de 12-13 ppm. El espectro protónico muestra dos señales desapantalladas en 12,71 y 10,34 ppm, correspondientes al protón fenólico y al del grupo amino, respectivamente, que interactúan por enlace de hidrógeno con el mismo oxígeno carbonílico. Estos datos son coincidentes con la forma **I**.

Un análisis minucioso del espectro permitió descartar la forma iminoenol (**II**) debido a la ausencia de una señal alrededor de 15 ppm. La forma **II** debería presentar una fuerte señal desprotegida debido al enlace de hidrógeno altamente efectivo entre el fragmento enol, donador de protones, y el buen aceptor átomo de nitrógeno con hibridación  $sp^2$ . Además, la tercera forma tautomérica iminocetona(**III**) debería también ser excluida ya que presentaría una sola señal desprotegida. Por otra parte, esta última forma posee un grupo metileno que conecta ambos grupos imino y ceto. La señal correspondiente al metileno debería aparecer alrededor de 4-5 ppm e integrar para dos átomos de hidrógeno. Sin embargo, en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN sólo se observa un singlete en 6,23 ppm que integra para un solo átomo de hidrógeno. La multiplicidad de la señal del grupo metilo unido al átomo de N constituye un factor esencial para diferenciar las formas aminoenona (**I**) e iminoenol (**II**). El espectro presenta un doblete ancho ( $J= 5$  Hz) debido al acoplamiento vecinal con el protón del amino (N-H), consistente con la forma aminoenona (**I**). Para cualquiera de las otras formas tautoméricas debería observarse sólo una señal singlete para el grupo metilo y el espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  confirma esta elucidación estructural. La señal más desprotegida

**Capítulo 5: Síntesis, caracterización estructural y espectroscópica de una nueva aminoenona perfluorometil sustituida.**

en 193,9 ppm se asigna al carbono carbonílico, presente tanto en la forma aminoenona (I) como en la forma iminocetona (III), sin embargo, la señal en 88,1 ppm corresponde al carbono del fragmento metino (=CH-) que se correlaciona exclusivamente con el tautómero aminoenona. Si el equilibrio estuviera desplazado a la forma ceto-imino se debería observar una señal alrededor de 50 ppm, propia del átomo de carbono del metileno.



**Figura 5.13:** Espectro RMN de  $^1\text{H}$  para *MeAE*, en  $\text{CDCl}_3$

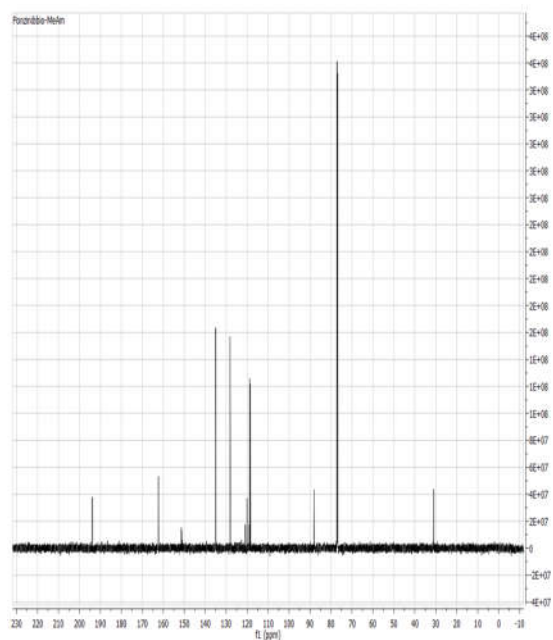


Figura 5.14: Espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  para *MeAE* en  $\text{CDCl}_3$

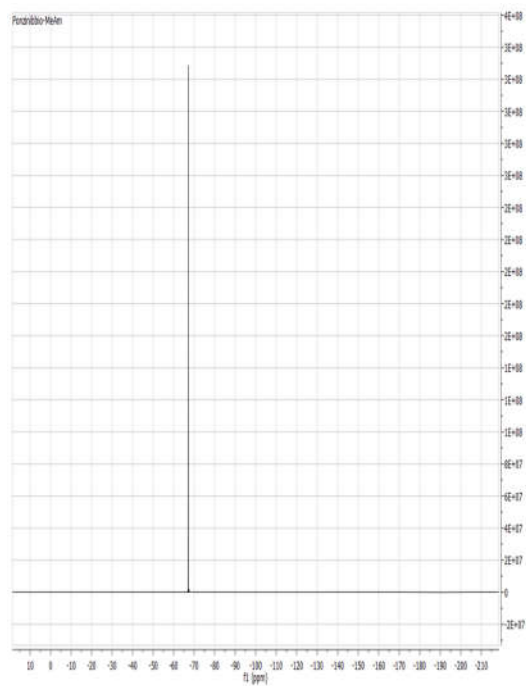


Figura 5.15: Espectro RMN de  $^{19}\text{F}$  para *MeAE* en  $\text{CDCl}_3$ .

**Referencias:**

- [1] S. Kovács, Z. Novák, *Tetrahedron*, 69 (2013) 8987.
- [2] I.O. Edafiogho, S.B. Kombian, K.V. Ananthalakshmi, N.N. Salama, N.D. Eddington, T.L. Wilson, M.S. Alexander, P.L. Jackson, C.D. Hanson, *J. Pharm. Sci.* 96 (2007) 2509.
- [3] N.D. Eddington, *Current Medicinal Chemistry*, 7 (2000) 417.
- [4] N.N. Salama, N.D. Eddington, D. Payne, T.L. Wilsonb, *Current Medicinal Chemistry*, 11 (2004) 2093.
- [5] I. O. Edafiogho, *J. Med. Chem.* 35 (1992) 2798.
- [6] S. B. Kombian, I. O. Edafiogho, K. V. Ananthalakshmi, *British Journal of Pharmacology*, 145 (2005) 945.
- [7] K. R. Scott, *J. Med. Chem.* 36 (1993) 1947.
- [8] K. R. Scott, *J. Med. Chem.* 38 (1995) 4033.
- [9] S. Doherty, R. John Errington, N. Housley, J. Ridland, W. Clegg, M.R.J. Elsegood, *Organometallics*, 18 (1999) 1018.
- [10] J. Kim, J.W. Hwang, Y. Kim, M.H. Lee, Y. Han, Y. Do, *J. Organomet. Chem.* 620 (2001) 1.
- [11] D.L. Chizhov, M.G. Pervova, M.A. Samorukova, E.F. Khmara, V.I. Filyakova, V.I. Saloutin, V.N. Charushin, *J. Fluorine Chem.* 132 (2011) 394.
- [12] A. Hidalgo, L.P. Avendaño Jiménez, L.A. Ramos, M.A. Mroginski, J.L. Jios, S.E. Ulic, G.A. Echeverría, O.E. Piro, E. Castellano, *J. Phys. Chem. A*, 116 (2012) 1110.
- [13] Y.M. Chumakov, V.I. Tsapkov, G. Bocelli, B. YaAntosyak, *Acta Cryst.* C61 (2005) 460.
- [14] M. Yildiz, H. Ünver, D. Erdener, N.O. Iskeleli, *J. Chem. Crystallogr.* 40 (2010) 691.
- [15] A. Subashini, M. Hemamalini, P. Thomas Muthiah, G. Bocelli, A. Cantoni, *J. Chem. Crystallogr.* 39 (2009) 112.
- [16] B.E. Smart, *J. Fluorine Chem.* 109 (2001)3.
- [17] P. Gilli, V. Bertolasi, V. Ferretti, G. Gilli, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 10405.
- [18] P. Subramaniam, C. Ramasubbu, S. Athiramu, *Green Chem.* 19 (2017) 2541.
- [19] R. Berger, G. Resnati, P. Metrangolo, E. Weber, J. Hulliger, *Chem. Soc. Rev.* 40 (2011) 3496.
- [20] D. Chopra, T.N. Guru Row, *CrystEngComm.* 13 (2011) 2175.

- [21] D. Chopra, *Cryst. Growth Des.* 12 (2012) 541.
- [22] A.R. Choudhury, T.N. Guru Row, *CrystEngComm*.8 (2006) 265.
- [23] D. Chopra, V. Thiruvengadam, S.G. Manjunath, T.N. Guru, *Cryst. Growth Des.* 7 (2007) 868.
- [24] V. Vasylyeva, O.V. Shishkin, A.V. Maleev, K. Merz, *Cryst. Growth Des.* 12 (2012) 1032.
- [25] A.R. Choudhury, R.G. Bhat, T.N. Guru Row, S. Chandrasekaran, *Cryst. Growth Des.* 7 (2007) 844.
- [26] R.J. Baker, P.E. Colavita, D.M. Murphy, J.A. Platts, J.D. Wallis, *J. Phys. Chem. A*, 116 (2012) 1435.
- [27] M.A. Spackman, *CrystEngComm*. 11 (2009) 19.
- [28] J.J. McKinnon, M.A. Spackman, A.S. Mitchell, *Acta Crystallogr.* 60B (2004) 627.
- [29] C. Jelsch, K. Ejsmont, L. Huder, *IUCrJ* (2014) 119.
- [30] L.P. Avendaño Jiménez, G.A. Echeverría, O.E. Piro, S.E. Ulic, J.L. Jios, *J. Phys. Chem. A*, 117 (2013) 2169.
- [31] C.D. Alcívar León, G.A. Echeverría, O.E. Piro, S.E. Ulic, J.L. Jios, *Spectrochim. Acta A*, 136 (2015) 1358.
- [32] C.D. Alcívar León, G.A. Echeverría, O.E. Piro, S.E. Ulic, J.L. Jios, M. Burgos Paci, G.A. Argüello, *Chem. Phys.* 472 (2016) 142.
- [33] D. Lin-Vien, N.B. Colthup, W.G. Fateley, J.G. Grasselli. *The Handbook of Infrared and Raman Characteristic Frequencies of Organic Molecules*, Academic Press Inc, United Kingdom, 1991.
- [34] U. Koch, P. Popelier, *J. Phys. Chem. A*, 99 (1995) 9747.
- [35] E. Espinosa, E. Molins, C. Lecomte, *Chem. Phys. Lett.* 285 (1998) 170.
- [36] I. Rozas, I. Alkorta, J. Elguero, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 11154.

## **6.1. Introducción**

Las bases de Schiff fueron reportadas por primera vez por Hugo Schiff en 1864, a quien deben su nombre [1]. Estos compuestos son el producto de la condensación de aminas primarias con compuestos carbonílicos (aldehídos o cetonas). El fragmento estructural característico de estas moléculas es el grupo funcional azometina o imino, con fórmula general  $RHC=N-R_1$ , donde R y R<sub>1</sub> son grupos alquilo, arilo, cicloalquilo o heterocíclicos. El interés real generado por esta clase de compuestos se debe principalmente a la facilidad de su preparación y la posibilidad de modificar su estructura con distintos sustituyentes, dada la diversidad existente de aminas y de compuestos carbonílicos. Las bencilidenanilinas son un tipo de bases de Schiff que se usan ampliamente en medicina y como ligandos para la síntesis de numerosos compuestos de coordinación. Las aplicaciones de este tipo de ligandos y sus complejos metálicos se centran fundamentalmente en su capacidad para actuar como catalizadores tanto en catálisis homogénea como heterogénea. Además, estos compuestos están involucrados en diferentes reacciones biológicas, ya sea como precursores de algunos compuestos o como modelos miméticos de enzimas.

Las bases de Schiff exhiben un amplio espectro de actividades biológicas, incluyendo actividad antifúngica, antibacteriana, antimalaria, antiproliferativa, anti-inflamatoria, antiviral y propiedades antipiréticas [2,3]. Además, el grupo azometina está presente en varios compuestos naturales y sintéticos y se determinó que el grupo funcional  $-C=N-$  es el responsable de la actividad biológica observada en este tipo de compuestos [4-6]. Las bases de Schiff también son de interés como inhibidores de la corrosión, transportadores catalíticos, materiales termoestables, agentes complejantes de metales y, además, pueden ser usados como colorantes y pigmentos [7,11]. Se han investigado un gran número de bases de Schiff y sus complejos metálicos ya que presentan una elevada capacidad de captar oxígeno de manera reversible [12], por su actividad catalítica en la hidrogenación de olefinas [13,14], sus propiedades fotocromáticas y la posibilidad de coordinar con algunos metales tóxicos [16].

Se han reportado en literatura numerosas bases de Schiff que contienen el fragmento molecular 4-(dimetilamino)bencilideno [17-22] y algunas de ellas fueron utilizadas como ligandos en compuestos de coordinación [17] como así también en un nuevo material óptico [18,21]. Recientemente, Fang y colaboradores han estudiado la relación entre la conformación molecular y las propiedades espectroscópicas de 4,4'-bencilidenanilinas disustituidas [23]. Las bases de Schiff también se utilizan en la



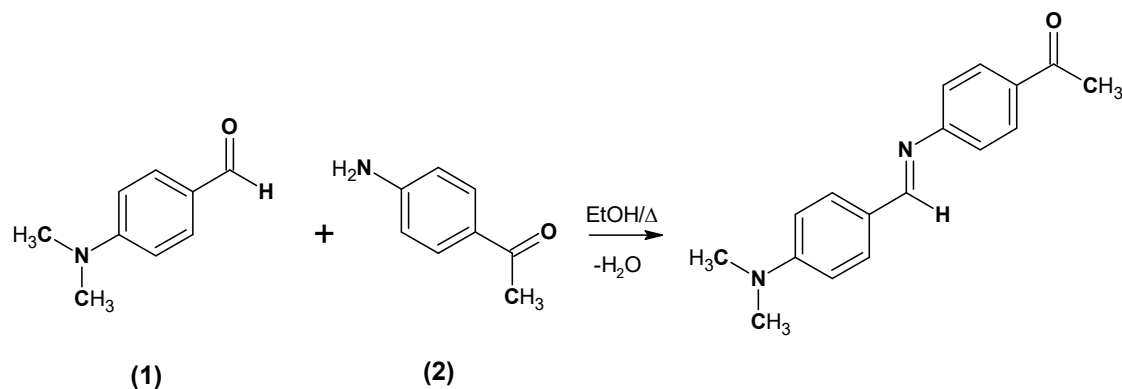
actualidad en el diseño de cristales líquidos, que dio lugar a numerosas investigaciones para establecer la relación estructura-propiedad, la cual es fundamental en la selección de las modificaciones moleculares para la síntesis de mesógenos con propiedades particulares [24,25]. De hecho, se ha reportado un elevado número de cristales líquidos basados en bases de Schiff, en forma de compuestos orgánicos o como mesógenos que contienen metales (metalomesógenos). En la mayoría de los casos, las mesofases calamíticas, tanto nemáticas como smécticas, se presentan en bases de Schiff que poseen cadenas alifáticas largas como sustituyentes terminales. Existen pocos reportes bibliográficos relacionados al carácter mesogénico en compuestos con cadenas terminales cortas o sustituyentes pequeños no alifáticos [27, 28].

En el presente capítulo se presenta la síntesis y caracterización estructural y espectroscópica de una nueva base de Schiff simple 4-(4-dimetilaminobenciliden) aminoacetofenona (BA-AF). Su estructura cristalina se resolvió mediante difracción de rayos X de monocristal y se realizó un estudio detallado de las interacciones intermoleculares que estabilizan el empaquetamiento cristalino utilizando el análisis de las superficies de Hirshfeld. El estudio experimental se complementó con cálculos teóricos utilizando métodos DFT.

## **6.2. Síntesis de 4-(4-dimetilaminobenciliden)aminoacetofenona (BA-AF)**

La base de Schiff BA-AF se sintetizó haciendo reaccionar soluciones etanólicas que contienen 10 mmoles (1,492 g) de 4-(dimetilamino)benzaldehído (**1**) y 10 mmoles (1,352 g) de 4-aminoacetofenona (**2**), con el posterior agregado de 1 mL de ácido acético glacial, que actúa como catalizador (*Esquema 6.1*). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas. Una vez que la misma alcanzó temperatura ambiente se observó la aparición de un precipitado de color amarillo, el cual fue separado de la solución por filtración y lavado con etanol frío. El sólido se recrystalizó en etanol caliente obteniéndose cristales amarillos delgados. La pureza de la sustancia fue corroborada por resonancia magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , espectroscopias IR y Raman y espectrometría de masas. Para la obtención de monocristales para su elucidación estructural por DRX se preparó una solución BA-AF en etanol caliente y se dejó evaporar lentamente el solvente hasta la aparición de cristales del tamaño adecuado.

4-(4-dimetilaminobenciliden)aminoacetofenona (BA-AF): Rendimiento: 1,865 g (70 %); Punto de fusión: 178 °C;  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 8,35 (s, H-C=N), 8,02 (d, H-8, H-9), 7,82 (d, H-24, H-26), 7,26 (d, H-7, H-10), 6,78 (d, H-28, H-29), 3,12 (s,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,65 (s,  $\text{COCH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (50,3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 197 (C-11), 161 (C-17), 157 (C-27), 153 (C-6), 134 (C-3), 130 (C-22, C-21, C-2, C-4), 129 (C-20), 121 (C-1, C-5), 112 (C-23, C-25), 40 (C-31, C-35), 27 (C-13) ppm ( para la numeración de los átomos ver la **Figura 6.1**). EIMS: m/z (rel. int.)  $[\text{M}^+]$  266(90), 251 (75), 223 (40), 145 (15), 120 (5).



**Esquema 6.1:** Reacción general de síntesis de la base de Schiff (BA-AF).

### 6.3. Determinación de la estructura cristalina de BA-AF por difracción de rayos X

Los detalles concernientes a los datos cristalográficos, parámetros de refinamiento de la estructura y otras características se muestran en la **Tabla 6.1**. Las estructuras fueron resueltas por el método de Patterson usando el programa SHELXT y los modelos moleculares se refinaron con el programa SHELXL. Los átomos de hidrógeno de los grupos metilos se refinaron como grupos rígidos permitiendo la rotación alrededor de los enlaces C-C y N-C, de manera de maximizar la suma de la densidad electrónica residual observada en sus posiciones calculadas. Como consecuencia de esto, todos los grupos  $-\text{CH}_3$  convergen en conformaciones eclipsadas.

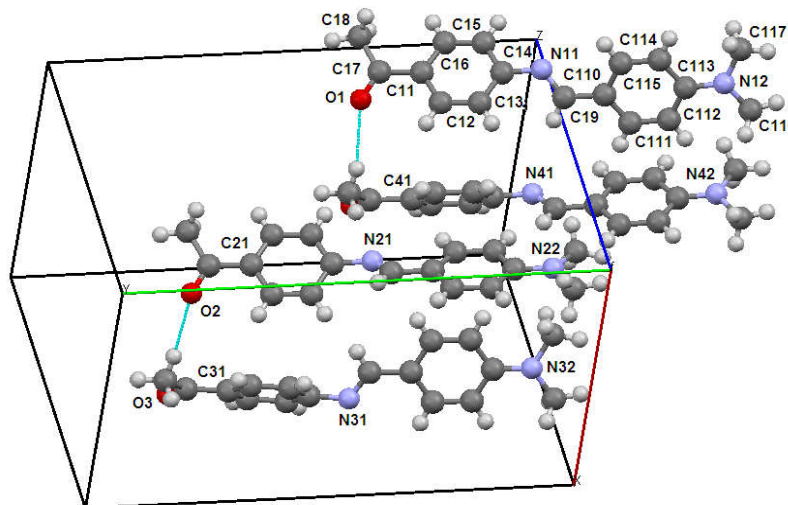
**Tabla 6.1: Datos cristalográficos y de refinamiento estructural de BA-AF**

Fórmula empírica	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O	
Peso Fórmula	266,33	
Temperatura	293(2) K	
Longitud de onda	1,54184 Å	
Sistema Cristalino	Triclínico	
Grupo Espacial	P-1	
Dimensiones de la celda unidad	$a = 9,9357(4)$ Å	$\alpha = 78,347(4)^\circ$
	$b = 17,1016(9)$ Å	$\beta = 77,169(4)^\circ$
	$c = 18,1945(9)$ Å	$\gamma = 76,996(4)^\circ$
Volumen	2899,2(2) Å <sup>3</sup>	
Z, densidad (calculada)	8, 1,220 Mg/m <sup>3</sup>	
Coefficiente de Absorción	0,604 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1136	
Tamaño del cristal	0,354 x 0,154 x 0,109 mm <sup>3</sup>	
Rango $\theta$ para la recolección de datos	3,38 a 71,00°.	
Rangos indexados	-6 ≤ h ≤ 12, -20 ≤ k ≤ 20, -19 ≤ l ≤ 22	
Reflexiones colectadas	23254	
Reflexiones independientes	11154 [R(int) = 0,0290]	
Reflexiones observadas	7116	
Cumplimiento de $\theta = 71.00^\circ$	99,6 %	
Método de refinamiento	Matriz completa de cuadrados mínimos F <sup>2</sup>	
Datos / restric./ parámetros	11154 / 0 / 733	
Calidad del ajuste F <sup>2</sup>	1,019	
Indices <sup>a</sup> R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0557, wR2 = 0,1423	
Indices R finales (todos los datos)	R1 = 0,0889, wR2 = 0,1715	
Mayor diferencia de Pico y Valle	0,220 y -0,165 e.Å <sup>-3</sup>	

$$^a R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}, wR_2 = \frac{[\sum w(|F_o|^2 - |F_c|^2)^2]}{\sum w(|F_o|^2)^2}]^{1/2}$$

#### 6.4. Descripción de la estructura cristalina de BA-AF

El compuesto BA-AF cristaliza en el sistema triclinico, en el grupo espacial *P*-1 con parámetros de celda  $a = 9,9357(4)$  Å,  $b = 17,1016(9)$  Å,  $c = 18,1945(9)$  Å,  $\alpha = 78,347(4)^\circ$ ,  $\beta = 77,169(4)^\circ$ ,  $\gamma = 76,996(4)^\circ$  y  $Z = 8$  moléculas por celda unidad. La **Figura 6.1** muestra la estructura molecular de los 4 conformeros independientes encontrados experimentalmente en la estructura cristalina del compuesto. En todas las conformaciones, las moléculas adoptan la conformación *E* alrededor del enlace central C=N. Estas conformaciones difieren entre sí principalmente en rotaciones alrededor del enlace sigma ( $\sigma$ ) N-C entre el átomo de N del grupo imino y el átomo de carbono del grupo fenilo (ángulos diedros Cn3-Cn4-Nn1-Cn9 de 42,1(3)°, -37,7(3)°, 130,3(2)° y -140,2(2)° para los conformeros: n = 1(C<sub>I</sub>), 2(C<sub>II</sub>), 3(C<sub>III</sub>) y 4(C<sub>IV</sub>), respectivamente, reflejando la libertad conformacional de la molécula alrededor del enlace simple N-C.



**Figura 6.1:** Vista desde abajo del eje *c* del cristal de las diferentes conformaciones de BA-AF en la unidad asimétrica, mostrando la numeración de todos los átomos, excepto las de los hidrógenos. Sus elipsoides de desplazamiento se muestran al nivel de probabilidad del 40%. Los enlaces de hidrógeno débiles, C-H...O, están indicados con líneas discontinuas.

Las distancias de enlace N-C(ph), en los cuatro conformeros de la molécula, se encuentran entre 1,403(3) y 1,406(3) Å. Las distancias N-C están en el intervalo de 1,265(3) - 1,275(3) Å, lo cual indica una fuerte deslocalización  $\pi$  que hace que el fragmento N-(CH)-(ph)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> sea prácticamente plano. Las distancias de enlace (ph)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N-CH<sub>3</sub> y C=O varían entre 1,358(3) - 1,370(3) Å, 1,436(4) - 1,452(3) Å y 1,212(3) - 1,221(3) Å, respectivamente. Las distancias de enlace C-C en el anillo aromático se encuentran entre 1,364(3) y 1,415(3) Å, como es de esperar para una estructura que presenta resonancia. Las distancias interatómicas, ángulos y ángulos diedros seleccionados para cada uno de los conformeros encontrados en el cristal se muestran en la **Tabla 6.2**, donde se comparan con los correspondientes valores calculados con el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p). Las distancias de enlace mencionadas anteriormente en general están en concordancia con las correspondientes reportadas para compuestos relacionados 1-(4-[(*E*)-(4-dietilamino)-2-hidroxifenil]metileno]amino)fenil)etanona [29]. La principal diferencia entre ambas estructuras es el enlace de hidrógeno intramolecular O-H...N observado para el último compuesto mencionado, el cual estabiliza la conformación plana alrededor del grupo azometina. El empaquetamiento cristalino de ese compuesto se encuentra también

**Capítulo 6: Síntesis y caracterización estructural de una base de Schiff simple y sus complejos metálicos de Cu(II), Co(II) y Ni(II).**

estabilizado por interacciones débiles del tipo apilamiento  $\pi \cdots \pi$  entre moléculas vecinas [29], las que están ausentes en BA-AF.

**Tabla 6.2: Parámetros estructurales seleccionados (calculados y experimentales) para BA-AF.**

Parámetros <sup>a</sup>	Experimental <sup>b</sup>				Calculado <sup>c</sup>			
	C <sub>I</sub>	C <sub>II</sub>	C <sub>III</sub>	C <sub>IV</sub>	C <sub>I</sub>	C <sub>II</sub>	C <sub>III</sub>	C <sub>IV</sub>
<b>Distancias de enlace (Å)</b>								
Cn16-Nn2	1,439(3)	1,448(3)	1,445(4)	1,440(4)	1,456	1,455	1,455	1,455
Cn17-Nn2	1,449(3)	1,452(3)	1,436(4)	1,448(4)	1,455	1,455	1,456	1,456
Nn2-Cn13	1,364(3)	1,362(3)	1,358(3)	1,370(3)	1,377	1,377	1,379	1,379
Cn9-Cn10	1,441(3)	1,442(3)	1,447(3)	1,449(3)	1,454	1,455	1,455	1,455
Cn9-Nn1	1,265(3)	1,275(3)	1,272(3)	1,274(3)	1,282	1,282	1,287	1,287
Nn1-Cn4	1,405(3)	1,406(3)	1,403(3)	1,406(3)	1,397	1,396	1,398	1,398
Cn1-Cn7	1,485(3)	1,488(3)	1,469(3)	1,484(3)	1,493	1,493	1,493	1,493
Cn7-Cn8	1,500(4)	1,497(4)	1,499(3)	1,494(4)	1,519	1,519	1,521	1,521
Cn7-On	1,217(3)	1,212(3)	1,221(3)	1,210(4)	1,219	1,219	1,226	1,226
<b>Ángulos (°)</b>								
Cn16-Nn2-Cn17	116,9(2)	117,5(2)	116,9(2)	117,3(2)	118,6	119,3	118,8	118,8
Cn10-Cn9-Nn1	122,7(2)	123,3(2)	124,3(2)	123,9(2)	123,5	123,2	123,5	123,5
Cn9-Nn1-Cn4	121,4(2)	119,9(2)	118,6(2)	120,0(2)	120,3	120,1	120,3	-120,3
Nn1-Cn4-Cn5	118,0(2)	117,5(2)	123,1(2)	123,2(2)	118,3	118,0	123,1	-123,1
Nn1-Cn4-Cn3	123,8(2)	124,5(2)	118,9(2)	118,3(2)	123,1	123,4	118,2	118,2
Cn1-Cn7-Cn8	118,7(2)	118,2(2)	119,5(2)	118,9(3)	118,8	118,8	119,1	119,1
Cn1-Cn7-On	120,6(3)	120,9(3)	121,3(2)	121,4(3)	121,0	120,9	120,9	120,9
Cn8-Cn7-On	120,7(3)	120,9(3)	119,2(3)	119,7(3)	120,2	120,2	-120,0	120,0
<b>Ángulos diedros (°)</b>								
Cn11-Cn10-Cn9-Nn1	164,6(2)	-17,9(2)	-2,9(3)	6,0(3)	178,4	-178,8	-1,6	1,6
Cn15-Cn10-Cn9-Nn1	-11,7(3)	7,6(3)	176,1(2)	-174,4(2)	1,4	1,1	178,1	-178,0
Cn9-Cn10-Nn1-Cn4	179,1(2)	179,8(2)	179,6(2)	-176,5(2)	176,4	-176,5	176,3	-176,3
Cn9-Nn1-Cn4-Cn3	42,1(3)	-37,7(3)	130,3(2)	-140,2(3)	42,0	39,7	141,1	-141,1
Cn9-Nn1-Cn4-Cn5	-142,5(2)	143,4(2)	-51,5(3)	-42,2(3)	141	-143,2	-42,0	42,0

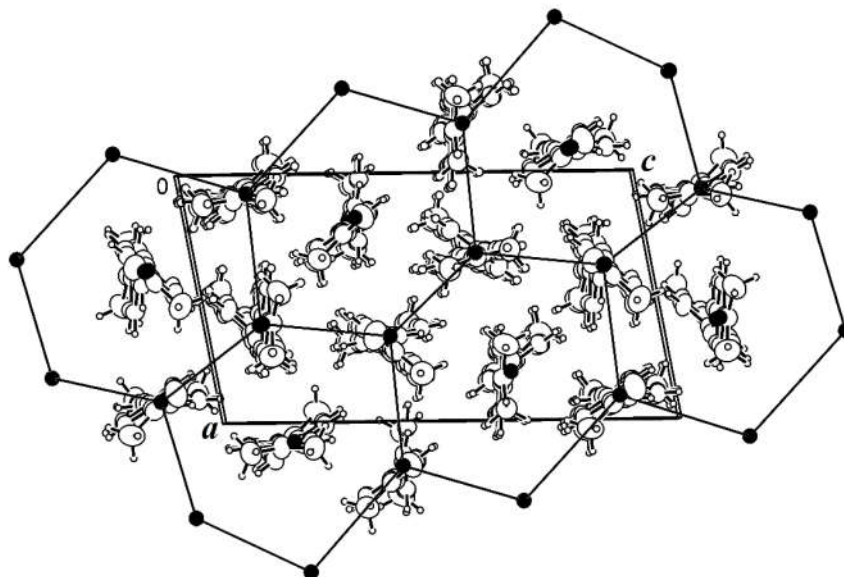
<sup>a</sup> n = 1, 2, 3, 4 para los conformeros C<sub>I</sub>, C<sub>II</sub>, C<sub>III</sub> y C<sub>IV</sub>, respectivamente.

<sup>b</sup> Parámetros estructurales obtenidos de las medidas de difracción de rayos X.

<sup>c</sup> Parámetros geométricos calculados con la aproximación B3LYP/6-311++G(d,p).

Además de la interacción mutua a través de fuerzas de van der Waals, las moléculas están organizadas en pares de dímeros (ver **Figura 6.1**). Estos dímeros involucran a las moléculas 1 (C<sub>I</sub>) y 4 (C<sub>IV</sub>) y las moléculas 2 (C<sub>II</sub>) y 3 (C<sub>III</sub>). Estas moléculas se encuentran enlazadas unas a otras a través de enlaces de hidrógeno débiles del tipo C-H $\cdots$ O [d(C38 $\cdots$ O2)= 3,550(5) Å,  $\angle$  (C38-H $\cdots$ O2) = 173,2° y d(C48 $\cdots$ O1) = 3,584(4) Å,  $\angle$  (C48-H $\cdots$ O1)= 167,4°]. Al mismo tiempo, las moléculas están organizadas en columnas a lo largo del eje *b* del cristal. Las columnas se proyectan sobre el plano *a*\**c*\* del cristal como un hexágono distorsionado, formando un arreglo centrado en red (ver **Figura 6.2**). Tal como se analizará más adelante, los experimentos de calorimetría diferencial de barrido y microscopía óptica de luz polarizada (MOP)

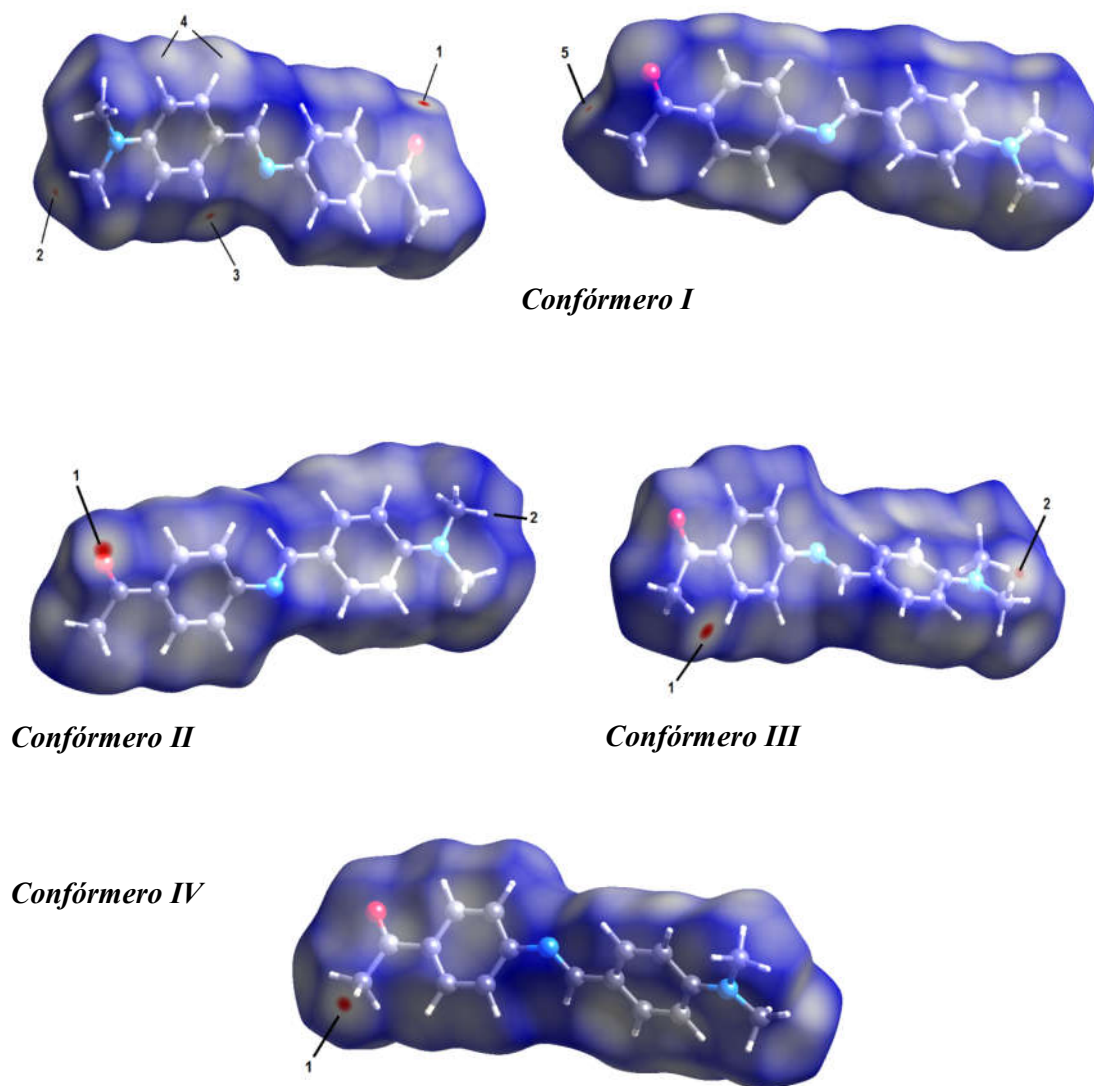
muestran que, luego del calentamiento, el sólido sufre una transición de fase cristal-líquido (LC) a una fase (hexática) sméctica B. Los resultados cristalográficos sugieren la posible estructura de la fase cristal-líquido. Cuando se produce el desorden luego de incrementar la temperatura, el sistema experimenta; por pequeños cambios topológicos; una transición cristal-líquido a una fase sméctica, con una estructura pseudo-hexagonal ligeramente inclinada.



*Figura 6.2: Empaquetamiento cristalino de BA-AF proyectado perpendicularmente al eje b del cristal. Los puntos resaltados en negro indican el centro de masa molecular. Como guía visual, el arreglo en columnas de las moléculas sigue un patrón hexagonal con un centro distorsionado, el cual está indicado con líneas continuas.*

### **6.5. Análisis de las superficies de Hirshfeld**

Las superficies de Hirshfeld de la molécula en el cristal son representativas de la región del espacio en donde las moléculas entran en contacto. Por lo tanto, este análisis permite obtener una visión cuantitativa de la naturaleza de las interacciones intermoleculares en el estado cristalino. Además, se calcularon sus gráficos de huella dactilar bidimensionales. La **Figura 6.3** muestra las superficies de Hirshfeld, graficadas con la función  $d_{\text{norm}}$ , para los cuatro conformeros encontrados en la estructura cristalina.



**Figura 6.3:** Vistas de las superficies de Hirshfeld graficadas con la propiedad  $d_{norm}$  de los cuatro confórmeros de BA-AF, con los elipsoides al 50% del nivel de probabilidad. Para el confórmero I, la superficie de la derecha está rotada  $180^\circ$  alrededor del eje horizontal del gráfico.

Como se espera, las superficies muestran los contactos cercanos entre donores y algunos aceptores de enlaces hidrógeno, pero también se ponen en evidencia otros contactos cortos. Para el confórmero I, las dos regiones indicadas con **1** y **2** están

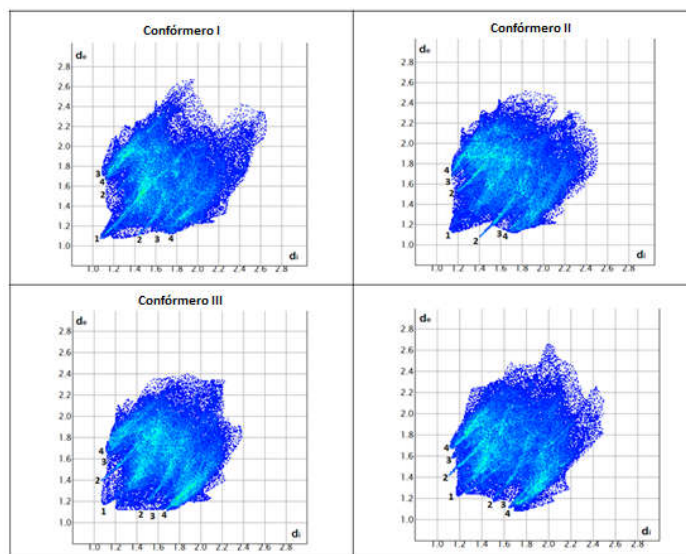
atribuidas a enlaces de hidrógeno C-H $\cdots$ O. La restante región roja en la superficie  $d_{\text{norm}}$  del conformero C<sub>I</sub> se asigna a interacciones N $\cdots$ H-C (etiquetada con **3**) involucrando al átomo de N del grupo azometina y el hidrógeno en posición meta sobre el anillo dimetilaminofenilo del conformero C<sub>IV</sub>. Los puntos de azules claros a blancos (indicados con **4**) representan contactos C $\cdots$ H asociados a interacciones C-H $\cdots$ C. El empaquetamiento cristalino del compuesto se encuentra también estabilizado por interacciones de tipo C-H $\cdots$  $\pi$  (etiquetadas con **5**) que involucran al átomo H18 del grupo metilo enlazado al carbonilo del C<sub>I</sub> y el enlace C36-C35 del anillo bencénico [centroide Cg(3), simetría: 1-x,1-y,1-z]. La interacción más corta encontrada H18 $\cdots$ Cg(3) fue 2,90 Å. Los enlaces de hidrógeno C-H $\cdots$ O también están presentes en el conformero C<sub>II</sub>, y pueden ser observados como puntos rojos intensos numerados con **1** y **2** (ver **Figura 6.3**). Se obtuvieron resultados similares para el conformero C<sub>III</sub> donde las regiones en rojo intenso, **1** y **2**, se atribuyen a interacciones del tipo C-H $\cdots$ O. El área roja marcada con **1** en la superficie del conformero C<sub>IV</sub> está asociada con interacciones C-H $\cdots$ O.

Los diagramas de huella dactilar [30-32] de los principales contactos intermoleculares para todos los conformeros se muestran en la **Figura 6.4**. Las interacciones más cortas, visualizadas con **1**, corresponden a contactos cercanos de tipo H $\cdots$ H. Las interacciones H $\cdots$ O (etiquetadas con **2**) y N $\cdots$ H (etiquetadas con **3**) se observan como un par de picos agudos centrados cerca de la suma ( $d_e+d_i$ ) de 2,5 y 2,8 Å, respectivamente correspondientes a enlaces de hidrógeno C-H $\cdots$ O y C-H $\cdots$ N, respectivamente. Los dos picos con forma de “alas” anchas que se visualizan alrededor de la suma de ( $d_e+d_i$ ) de 2,8 Å (indicados con **4**) se atribuyen a interacciones del tipo C-H $\cdots$  $\pi$ . De acuerdo con los diagramas de huella dactilar, no se observan zonas celestes cercanas a la suma  $d_e+d_i = 3,6$  Å, lo cual es un indicativo de interacciones del tipo  $\pi\cdots\pi$ . Los valores de  $d_e+d_i$  correspondientes a los principales contactos intermoleculares están en buena concordancia con los parámetros geométricos de enlaces de hidrógeno (ver **Tabla 6.3**). Este estudio enfatiza la importancia de las superficies de Hirshfeld y los gráficos de huella dactilar para una mejor comprensión de los enlaces de hidrógeno no clásicos y de los contactos intermoleculares cortos, los cuales son los responsables del autoensamblado supramolecular en bases de Schiff.

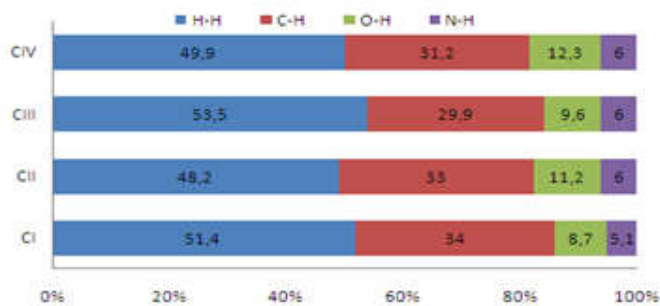
La contribución relativa de las interacciones intermoleculares al área total de la superficie de Hirshfeld, para los cuatro conformeros, se muestra en el histograma de la **Figura 6.4**. Para el conformero C<sub>I</sub>, las interacciones H $\cdots$ H tienen la mayor contribución



al empaquetamiento cristalino (51,4%) y las interacciones C···H comprenden el 34% del total del área de la superficie de Hirshfeld. Los contactos intermoleculares del tipo O···H y N···H presentan contribuciones del 8,7 y 5,1 %, respectivamente. Para los conformeros C<sub>I</sub> y C<sub>IV</sub>, las interacciones O···H son las que más contribuyen al empaquetamiento cristalino, si comparamos con las contribuciones relativas en C<sub>II</sub> y C<sub>III</sub>.



**Figura 6.3:** Diagramas de huella dactilar 2D para los conformeros I, II, III y IV de BA-AF, donde se muestran los contactos (1) H···H, (2) O···H, (3) N···H y (4) C···H.



**Figura 6.4:** Contribución relativa de las interacciones intermoleculares a la superficie total de Hirshfeld para los conformeros C<sub>I</sub>-C<sub>IV</sub> de BA-AF.

**Tabla 6.4:** Parámetros geométricos ( $\text{Å}, ^\circ$ ) de los enlaces de hidrógeno para BA-AF.

D-H...A <sup>a</sup>	d (D-H)	d (H...A)	d (D...A)	< (D-H...A)
C38 -H38B ..O2 <sup>0</sup>	0,96	3,5503(2)	3,5501(2)	173
C117 -H11E...O1 <sup>1</sup>	0,96	2,9696(2)	3,9122(2)	167
C116 -H11B ...O1 <sup>1</sup>	0,96	2,8830(1)	3,8370(2)	172
C28 -H28C ...O3 <sup>2</sup>	0,96	2,9695(1)	3,7909(2)	144
C216 -H21A ...O2 <sup>3</sup>	0,96	2,8281(1)	3,7759(2)	170
C317 -H31E ...O3 <sup>4</sup>	0,96	2,8426(1)	3,7928(2)	170
C216 -H21B ...O2 <sup>4</sup>	0,96	2,8436(2)	3,8006(2)	175
C46 -H46...N12 <sup>4</sup>	0,93	2,8295(1)	3,5537(2)	136
C217 -H21D ...N11 <sup>4</sup>	0,96	2,9047(2)	3,5027(2)	121
C316 -H31B ...O3 <sup>4</sup>	0,96	2,8777(2)	3,8191(2)	167
C417 -H41E ...O4 <sup>4</sup>	0,96	2,8641(1)	3,8023(2)	166
C38 -H38C...N32 <sup>5</sup>	0,96	2,8587(1)	3,6305(2)	138
C48 -H48B ...O1 <sup>6</sup>	0,96	2,6406(1)	3,5840(2)	167

Códigos de simetría: <sup>0</sup>x, y, z; <sup>1</sup>x, +y+1, +z; <sup>2</sup>x-1, +y, +z; <sup>3</sup>-x, -y+1, -z; <sup>4</sup>x, +y-1, +z; <sup>5</sup>-x+1, -y+1, -z; <sup>6</sup>-x, -y+1, -z+1.

<sup>a</sup> Ver **Figura 6.1** para el esquema de numeración de los átomos.

## 6.6. Análisis de los espectros IR y Raman

Los espectros IR y Raman del compuesto BA-AF en estado sólido se muestran en la **Figura 6.5**. La asignación de las bandas observadas se realizó teniendo en cuenta los resultados obtenidos de los cálculos teóricos de optimización de geometría al nivel B3LYP/6-311++G(d,p) y los valores reportados en literatura para moléculas relacionadas [33-41]. La **Tabla 6.5** muestra las frecuencias vibracionales calculadas y experimentales más relevantes, junto con la asignación tentativa. Los porcentajes de contribución de cada modo en las frecuencias vibracionales se asignaron según cálculos de distribución de energía potencial (PED) utilizando el programa VEDA4 [42, 43]. Con el objeto de aproximar los valores calculados a los experimentales se usó un factor de escala de 0,9608 [33, 34]. Las **Figuras 6.6(a)** y **6.6(b)** muestran la comparación entre los espectros IR y Raman experimentales con los correspondientes calculados. Se discutirán sólo los modos vibracionales más relevantes de BA-AF observados en los espectros IR y Raman en estado sólido.

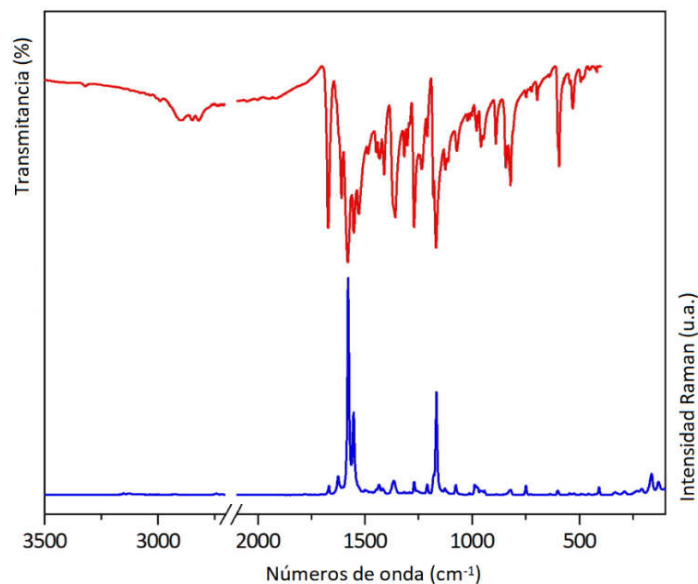


Figura 6.5: Espectros IR y Raman de BA-AF en estado sólido.

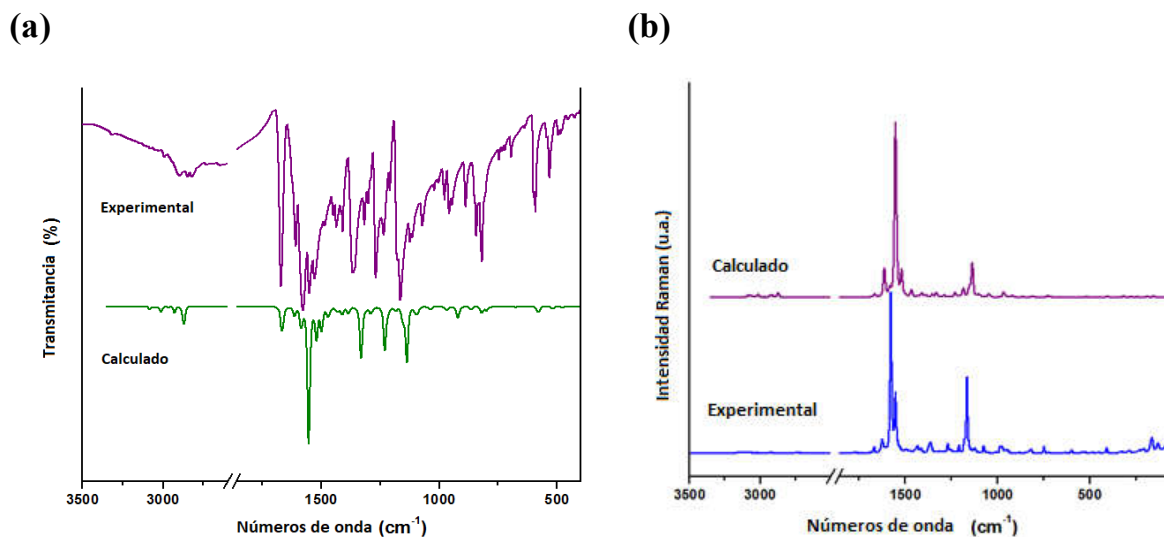


Figura 6.6: Espectros (a) IR experimental (estado sólido) y calculado (B3LYP/6-311++G(d,p)); (b) Raman experimental (estado sólido) y calculado (B3LYP/6-311++G(d,p))

**Capítulo 6: Síntesis y caracterización estructural de una base de Schiff simple y sus complejos metálicos de Cu(II), Co(II) y Ni(II).**

**Tabla 6.5:** Números de onda calculados y experimentales para la base de Schiff y su asignación tentativa de los principales modos fundamentales de vibración.

Experimental		Calculado <sup>c</sup>		Descripción aproximada de los modos, DEP (%) <sup>d,e</sup>
IR (solido) <sup>a</sup>	Raman (solido) <sup>b</sup>	B3LYP/6-311++G(d,p)		
		Sin escalar	Escalado	
3053 mmd	-	3210	3082	v C23-H (75) + v C21-H(13) + vC25-H (11)
3031 mmd	-	3180	3053	v C2-H (76) + v C5-H (18)
-	-	3157	3157	v C22-H (97)
2993 md	-	3134	3009	v <sub>a</sub> CH <sub>3</sub> (N)(96)
2946 h	-	3090	2966	v <sub>a</sub> CH <sub>3</sub> (N) (100)
-	2926 (<1)	3048	2926	v <sub>a</sub> CH <sub>3</sub> (N) (86)
2898 d	-	2999	2879	v C17-H (97)
2847 d	-	2992	2872	v <sub>a</sub> CH <sub>3</sub> (N) (83)
2821 d	-	2985	2866	V <sub>s</sub> CH <sub>3</sub> (N) (83)
1670 f	1668 (4)	1734	1665	v C=O (87)
1623 d	1624 (9)	1679	1612	v C17=N19 (63)
1607 m	-	1649	1583	v C21-23 + v C22-25 (53) + δ CCH (11)
1578 mf	1578 (100)	1616	1551	v C4-C5 (58)
1550 f	1553 (38)	1581	1518	v C20-C21 + v C20-C22 (50)
1528 m	-	1559	1497	v C27-N30 (20) + δ CCH (26)
1485 d	-	1532	1471	δ <sub>a</sub> CH <sub>3</sub> (N)(59) + δ <sub>a</sub> CH <sub>3</sub> (N)(21)
1447 d	1447 (3)	1488	1428	δ <sub>s</sub> CH <sub>3</sub> (N) (75)
1436 m	1434 (5)	1471	1412	v C22-25 + v C21-23 (40) + δ CCH (27)+ δ <sub>s</sub> CH <sub>3</sub> (N)(11)
1416 md	1417 (3)	1467	1408	δ <sub>a</sub> CH <sub>3</sub> (CO)(94)
1408 m	1411 (2)	1441	1383	v C2-C1 + v C5-C4(47) + δ CCH (29)
1365 f	1365 (7)	1384	1329	δ <sub>s</sub> CH <sub>3</sub> (CO)(83)
1316 m	1317 (1)	1342	1288	δ CCH (40)+ v C3-C4 + v C1-C6 (21)
1268 f	1269 (6)	1280	1229	δ N19-C17-H (16) + v C20-C17 (13) + v C6-N19 (11)
1208 d	1208 (5)	1234	1185	v C6-N19 (24)+ δ CCH (R2)(60)+ v C4-C5 (11)
1175 h	1177 (9)	1200	1152	δ CCH (R1) (54)
1165 f	1166 (48)	1184	1137	δ CCH (56)
1123 d	1126 (3)	1138	1092	ρ CH <sub>3</sub> (N) (62) + δ <sub>a</sub> CH <sub>3</sub> (N) (27)
-	1075 (5)	1089	1045	v C-C (R2)(31)+ v C13-C11 (10)+ δ CH <sub>3</sub> (CO)(22)
1070 d	-	1079	1036	v N30-C35 + v N30-C31(28) + ρ CH <sub>3</sub> (N) (67)
-	987 (5)	1025	984	δ CCC (R2)(69)
-	980 (4)	1018	978	δ CCC (R1)(74)
956 d	959 (2)	1006	966	γ C17-H (70)
-	952 (2)	996	956	γ CCH-R2(78)
-	941 (2)	984	945	γ CCH-R1(75)
887 d	888 (<1)	900	864	v C-C(R1) (11) + δ C17-N19-C6(10) + δ C20-C17-N19 (14) + γ CCH (R2) (10)
843 d	848 (<1)	847	813	v C-C (R1) + v C-C (R2) (20) + γ CCH-R2 (14) + γ CCH-R1 (12) + δ CCC (R2)(10)
-	825 (2)	841	807	γ CCH -R2 (82)
819 m	818 (3)	832	799	γ CCH -R1 (70)
747 md	748 (4)	759	729	δ CCC-R1 (23)
732 md	-	746	717	δ CCC-R1 (34)
720 md	724 (<1)	738	709	γ CCH-R1(58)
695 d	697 (<1)	704	676	v C11-C3 (16) + v C13-C11 (14)
-	634 (<1)	647	621	δ CCC (R1) + δ CCC (R2)(70)
600 m	600 (<1)	605	581	γ C=O (41) + ρ CH <sub>3</sub> (CO) (10)
592 m	-	600	576	v C13-C11 (10)+ δ O12-C11-C13 (38)

**Capítulo 6: Síntesis y caracterización estructural de una base de Schiff simple y sus complejos metálicos de Cu(II), Co(II) y Ni(II).**

-	546 (1)	555	533	$\delta$ O12-C11-C13 (15) + $\delta$ CCC (R1)(15) + $\delta$ C31-N30-C27 (10)
532 d	528 (2)	539	518	$\gamma$ CCCC (R1) (58)
495 md	492 (<1)	498	478	$\gamma$ NCCC(R1) (14)
485 md	482 (<1)	487	468	$\delta$ CCC (R2)(13) + $\gamma$ CCCC (R2)(10) + $\gamma$ OCCC(10)
453 mmd	458 (<1)	460	442	$\delta$ C31-N30-C27(24) + $\delta$ C13-C11-C3(4)
426 mmd	427 (<1)	436	419	$\delta$ C31-N30-C27(29)
-	409 (3)	423	406	$\gamma$ CCCC (R1)(57)
-	333 (1)	331	318	$\nu$ C11-C3 (15) + $\delta$ O12-C11-C13 (16)
-	290 (2)	288	276	$\delta$ N19-C6-C1(17) + $\tau$ CCCC(R2) (14)
-	232 (2)	250	240	$\tau$ CCCC(R2) (16) + $\gamma$ CCCC (R2)(15) + $\delta$ C31-N30-C27 (10)
-	210 (3)	198	190	$\delta$ N30C27C25 (21) + $\delta$ C11-C3-C4 (16) + $\tau$ C31H <sub>3</sub> (21)
-	163 (10)	160	154	$\tau$ C31H <sub>3</sub> (38) + $\delta$ N30C27C25 (11)
-	131 (6)	110	106	$\tau$ CH <sub>3</sub> (CO)(69)
-	90 (4)	87	84	$\tau$ C6-N19-C17-C20 (16)
-	70 (6)	76	73	$\tau$ CCCC(R2)(27)+ $\tau$ CH <sub>3</sub> (N) (10)

<sup>a</sup> h, hombro; f, fuerte; d, débil; m, medio; mf, muy fuerte; mmd, muy muy débil.

<sup>b</sup> Altura relativa de las bandas entre paréntesis.

<sup>c</sup> Los números de onda calculados fueron multiplicados por el factor de escala de 0,9608.

<sup>d</sup>  $\nu$ : estiramiento,  $\delta$ : deformación en el plano,  $\gamma$ : deformación fuera del plano,  $\rho$ : rocking,  $\omega$ : wagging,  $\tau\omega$ : twisting,  $\tau$ : modo de torsión.

### 6.6.1. Vibraciones del grupo metilo

BA-AF posee un grupo metilo unido al grupo C=O y otros dos enlazados al grupo amino. Las bandas en 2993, 2946 y 2847 cm<sup>-1</sup> en el espectro IR se asignan a los modos de estiramiento antisimétricos de los grupos CH<sub>3</sub> unidos al átomo de nitrógeno, en buena concordancia con los valores calculados (3009, 2966 y 2872 cm<sup>-1</sup>), mientras que el espectro Raman muestra sólo una banda de intensidad débil en 2926 cm<sup>-1</sup>. La banda de baja intensidad en 2821 cm<sup>-1</sup> en el espectro IR puede ser atribuida al modo de estiramiento simétrico  $\nu_s$ (CH<sub>3</sub>) [valor calculado: 2866 cm<sup>-1</sup>], mientras que los modos de estiramiento del CH<sub>3</sub> de los grupos acetilo no fueron observados.

Las bandas débiles en 1485 y 1447 cm<sup>-1</sup> en el espectro IR (1447 cm<sup>-1</sup> en Raman) se asignan a los modos de las deformaciones antisimétricas y simétrica del grupo del grupo N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, respectivamente. Los modos correspondientes a las deformaciones antisimétricas y simétrica del grupo metilo unido al C=O se observan a 1416 y 1365 cm<sup>-1</sup>, respectivamente. Estos resultados están en concordancia con los valores calculados (ver **Tabla 6.5**) y con los reportados para sistemas similares [33, 35].

### 6.6.2. Vibraciones del grupo C=O

La banda intensa en 1670 cm<sup>-1</sup> en el espectro IR (1668 cm<sup>-1</sup> en Raman) se asigna al modo de estiramiento C=O (calculado: 1665 cm<sup>-1</sup>). El desplazamiento hacia el rojo de la frecuencia correspondiente al  $\nu$ (C=O), con respecto a otras cetonas, puede atribuirse a

interacciones intermoleculares del tipo C-H $\cdots$ O en las que interviene el grupo C=O. La frecuencia de estiramiento del carbonilo no está particularmente influenciada por los sustituyentes en el anillo [36-38]. Para bases de Schiff similares como 1-(4-((4-bromobencilideno)amino)fenil)etanona, la vibración del C=O se observa como una banda intensa en 1668 cm<sup>-1</sup> [36].

Las bandas de mediana intensidad en 600 y 592 cm<sup>-1</sup>, en el espectro IR, se asignan a los modos de deformación en el plano y fuera del plano del C=O, respectivamente, las que ajustan bien con los valores calculados (ver *Tabla 6.5*).

### **6.6.3. Vibraciones del anillo fenilo**

Las bandas IR débiles en 3053 y 3031 cm<sup>-1</sup> se asignan a los modos de estiramiento C-H de ambos anillos aromáticos. Los modos de deformación C-H en el plano se observan en IR como bandas de intensidad media localizadas en 1316, 1208, 1175 y 1165 cm<sup>-1</sup> (Raman: 1317, 1208, 1177 y 1166 cm<sup>-1</sup>). Los modos de deformación fuera del plano  $\gamma$ (C-H) se atribuyen a las bandas en 956, 825, 818 y 724 cm<sup>-1</sup>, de acuerdo con los valores reportados [33, 39] y calculados (ver *Tabla 6.5*). Los cálculos de PED muestran claramente que estas vibraciones están acopladas con modos de estiramiento C-C de los anillos aromáticos y con otros modos de vibración de los sustituyentes.

Los modos de estiramiento C-C son prominentes en el espectro vibracional del benceno y sus derivados y, generalmente, se observan entre 1650 y 1200 cm<sup>-1</sup> [33, 40]. Para BA-AF, las bandas IR de intensidad entre media y fuerte en 1607, 1578, 1550, 1436 y 1408 cm<sup>-1</sup> (1578, 1533, 1434 y 1411 cm<sup>-1</sup> en Raman) se asocian a los modos de estiramiento C-C de los grupos fenilos, en buen grado de acuerdo con los valores calculados (ver *Tabla 6.5*).

### **6.6.4. Vibraciones del grupo imino C=N**

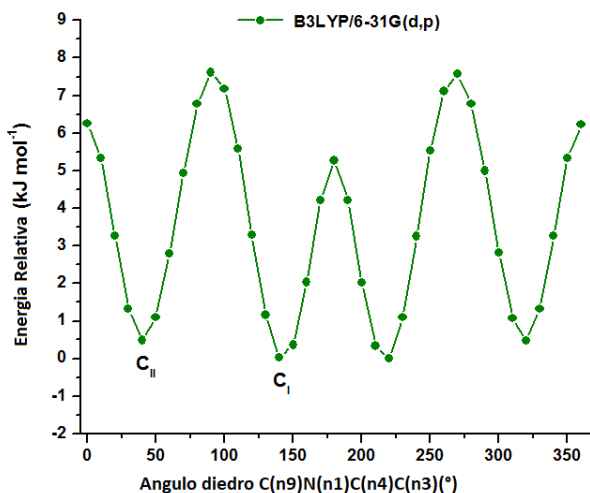
El enlace C=N del grupo imino es muy sensible a la transferencia de carga entre los grupos donores y aceptores y, por lo tanto, el seguimiento de la banda correspondiente al modo de estiramiento C=N en los espectros IR es de suma importancia en la síntesis y estudio de compuestos de coordinación con bases de Schiff como ligandos. La banda IR débil en 1623 cm<sup>-1</sup> (1624 cm<sup>-1</sup> en Raman) se asigna al modo de estiramiento C=N (calculado: 1679 cm<sup>-1</sup>), en concordancia con valores reportados para compuestos similares [36, 41].

La absorción IR intensa en  $1268\text{ cm}^{-1}$  (Raman:  $1269\text{ cm}^{-1}$ ) se atribuye al modo de deformación H-C=N en el plano. Por otra parte, la banda IR correspondiente al modo de deformación H-C=N fuera del plano se observa como una banda débil en  $956\text{ cm}^{-1}$  y su contraparte en Raman en  $959\text{ cm}^{-1}$ .

## 6.7. Estudio teórico

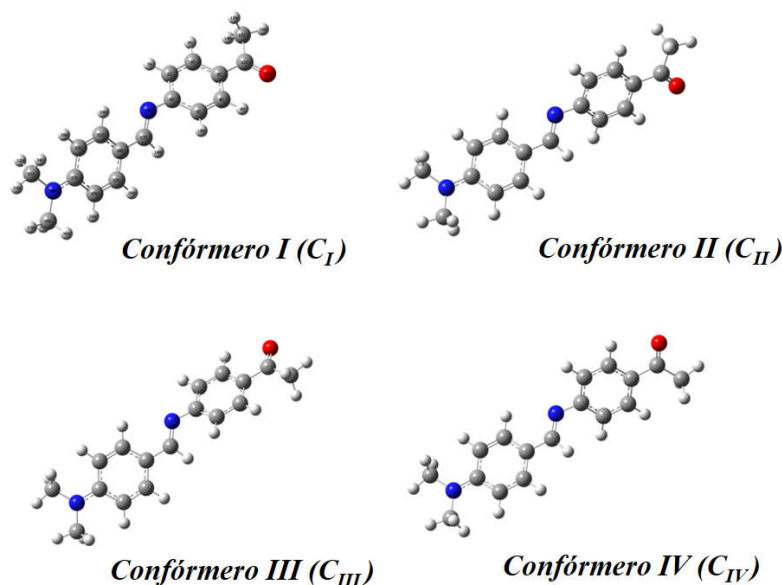
### 6.7.1. Análisis conformacional

Las propiedades conformacionales de BA-AF se evaluaron a través de cálculos mecanocuánticos, usando la aproximación B3LYP/6-31G(d,p). La exploración se hizo minimizando la energía potencial en todos los parámetros geométricos, variando cada  $10^\circ$  el ángulo de torsión alrededor del enlace C-N, entre  $0$  y  $360^\circ$ . La curva de energía potencial en función del ángulo diedro C9-N1-C4-C3 (*Figura 6.7*) muestra cuatro mínimos, dos de ellos localizados aproximadamente en  $40^\circ$  y  $140^\circ$  (global). A partir de la curva se pueden predecir dos conformaciones estables para el compuesto, el conformero  $C_I$  posee la energía más baja y corresponde a la conformación más estable. La diferencia de energía relativa entre los conformeros  $C_I$  y  $C_{II}$  se predice en  $0,5\text{ kJ/mol}$ . Los mínimos localizados en  $220$  y  $325^\circ$  corresponden a imágenes especulares (enantiómeros) de los conformeros  $C_I$  y  $C_{II}$ , respectivamente.



*Figura 6.7:* Curva de energía potencial versus ángulo diedro C9-N1-C4-C3, calculada al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d,p).

Teniendo en cuenta la geometría de los cuatro conformeros encontrados experimentalmente por DRX, se optimizaron esas estructuras al nivel B3LYP/6-311++G(d,p), las cuales se muestran en la **Figura 6.8**.



**Figura 6.8:** Estructuras de los cuatro conformeros de BA-AF optimizadas al nivel B3LYP/6-311++G(d,p).

La molécula posee una conformación *E* determinada experimentalmente y mediante los cálculos. El anillo 4-(dimetilamino)bencilideno se encuentra aproximadamente en el mismo plano con el fragmento C-C=N, mientras que el anillo de acetofenona está significativamente desviado del plano. Por otro lado, se detectaron algunas discrepancias conformacionales entre la estructura cristalina y la optimizada para el conformero  $C_{III}$ . Las diferencias estructurales más significativas se encuentran en la orientación del anillo acetofenona (Anillo 2). Esta disparidad estructural está definida por los siguientes ángulos diedros C(39)-N(31)-C(34)-C(33) y C(39)-N(31)-C(34)-C(35) cuyos valores experimentales son  $130,2(2)^\circ$  y  $-51,5(3)^\circ$ , respectivamente, para el conformero  $C_{III}$ . Los valores calculados con el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p) resultaron  $141,1^\circ$  y  $-42,0^\circ$ , respectivamente. Los ángulos C(n3)-C(n5)-N(n1) y N(n1)-C(n10)-C(n9) se encuentran entre  $118,2-123,4^\circ$  y  $123,2-123,5^\circ$ , respectivamente, para todos los conformeros. El incremento observado respecto a los valores usuales ( $122,3^\circ$ )



[22] reduce la repulsión estérica entre el grupo azometina y el anillo fenilo. Las distancias de enlace C(n9)-N(n1) determinadas por DRX están entre 1,265 y 1,275 Å (valores calculados: 1,282-1,287 Å), lo cual confirma el carácter de doble enlace del enlace C-N.

### 6.7.2. Análisis de los Orbitales Naturales de Enlace (NBO)

El análisis de los orbitales naturales de enlace (NBO) es una herramienta teórica muy importante para calcular las interacciones donador → aceptor estimadas por la teoría de perturbación de segundo orden [44, 45]. Además, es un método eficiente para evaluar la fuerza de los enlaces de hidrógeno inter e intramoleculares. El análisis de NBO para BA-AF se realizó utilizando el programa NBO 3.1 implementado dentro del paquete Gaussian09. Algunas interacciones relevantes entre orbitales de Lewis y no Lewis, junto con sus energías de estabilización están detalladas en la **Tabla 6.6**. Para BA-AF, la interacción más importante es la PL N(n1) → σ\* C(n9)-H (entre el grupo imino C=N y el enlace C-H). La energía de estabilización asociada con esta interacción hiperconjugativa está comprendida entre 12,27 y 12,71 kcal/mol para todos los conformeros, justificando el aumento de la población electrónica del orbital σ\* C(n9)-H (0,043e). Los valores de energía calculadas para la interacción PL N(n2) → π\* C(n13)-C(n12) están entre 42,81 y 46,66 kcal/mol, como se muestra en la **Tabla 6.6**. Este fuerte solapamiento entre orbitales naturales de enlace donador y aceptor está asociado principalmente a una estructura de resonancia, lo cual justifica el carácter de doble enlace parcial N(n2)-C(N3).

**Tabla 6.6:** Análisis de la teoría de las perturbaciones de segundo orden de la matriz Fock para las cuatro conformaciones observadas experimentalmente en BA-AF, calculada con la aproximación B3LYP/6-311++G(d,p).

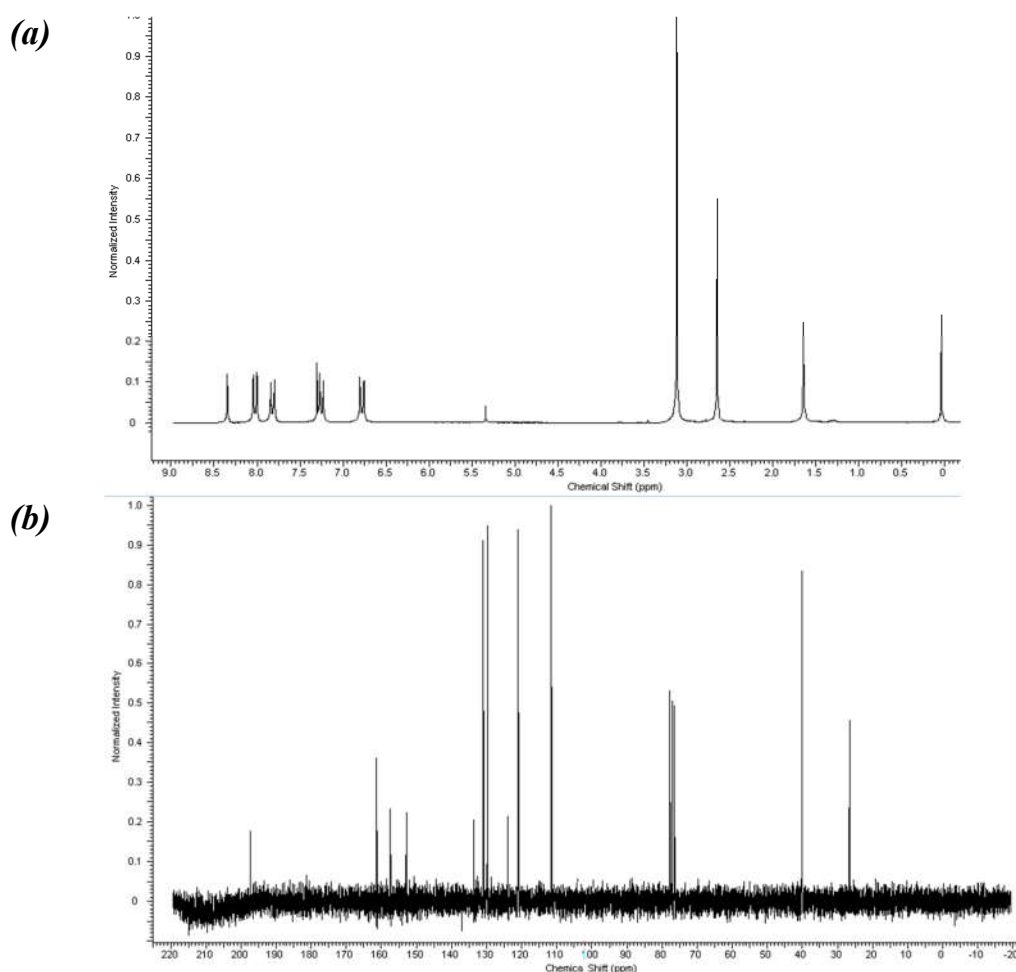
Interacción (donor → aceptor) <sup>a</sup>	E(2) <sup>b</sup> (kcal/mol)			
	C <sub>I</sub>	C <sub>II</sub>	C <sub>III</sub>	C <sub>IV</sub>
PL O(n1) → σ* C(n1)-C(n7)	20,33	20,31	19,49	19,49
PL O(n1) → σ* C(n7)-C(n8)	21,41	21,42	20,55	20,55
PL N(n2) → π* C(n13)-C(n12)	46,66	45,28	42,82	42,81
PL N(n1) → π* C(n1)-C(n5)	6,32	6,30	6,68	6,68
PL N(n1) → σ* C(n1)-C(n2)	6,10	6,00	6,22	6,22
PL N(n1) → σ* C(n9)-H	12,71	12,27	12,68	12,68
<i>Total</i>	113,5	111,6	108,4	108,4

<sup>a</sup> PL indica el par libre en el átomo especificado. Ver **Figura 6.1** para la numeración de los átomos. n = 1, 2, 3, 4 para los conformeros C<sub>I</sub>, C<sub>II</sub>, C<sub>III</sub> y C<sub>IV</sub>, respectivamente.

<sup>b</sup> E(2) es la energía de las interacciones hiperconjugativas.

### 6.8. Análisis de los espectros de RMN de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$

Los desplazamientos químicos detectados por RMN son muy valiosos para la interpretación estructural debido a que son muy sensibles a las variaciones conformacionales. El uso combinado de los espectros de RMN experimentales y métodos de simulación computacional nos ofrecen una poderosa herramienta para interpretar y predecir las estructuras de un gran número de moléculas orgánicas y biomoléculas. Los desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  calculados y observados para BA-AF se presentan en la **Tabla 6.7** (el TMS fue usado como referencia interna). Los espectros experimentales de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se muestran en las **Figuras 6.9(a)** y **6.9(b)**, respectivamente.



**Figura 6.9:** (a) Espectro RMN de  $^1\text{H}$  de BA-AF en  $\text{CDCl}_3$ . (b) Espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  de BA-AF en  $\text{CDCl}_3$ .

**Tabla 6.7:** Comparación entre desplazamientos químicos de RMN (en ppm) experimentales y calculados al nivel B3LYP/6-311+G(2d,p) para BA-AF.

	Exp. <sup>a</sup>	J <sup>c</sup>	B3LYP/6-311+G(2d,p) <sup>b</sup>			Exp.	B3LYP/6-311+G(2d,p) <sup>b</sup>	
			Fase gaseosa	CDCl <sub>3</sub>			Fase gaseosa	CDCl <sub>3</sub>
N-CH <sub>3</sub>	3,12 (s)	-	3,01 (0,11)	3,08(0,04)	C23, C25	112	114 (-2,00)	114 (-2,00)
C(O)-CH <sub>3</sub>	2,65 (d)	-	2,46 (0,19)	2,58 (0,07)	C1, C5	121	121 (0,00)	119 (2,00)
H28,H29	6,78 (d)	8,96	6,75 (0,03)	6,84(-0,06)	C20	129	130 (-1,00)	128 (1,00)
H7,H10	7,26 (d)	-	7,27 (-0,01)	7,38(-0,12)	C22, C21	130	136 (-6,00)	136 (-6,00)
H24,H26	7,82 (d)	-	7,88 (-0,06)	8,1(-0,28)	C2, C4	130	134 (-4,00)	137 (-7,00)
H8	8,02 (d)	-	8,02 (0,00)	8,24(-0,22)	C3	134	137 (-3,00)	137 (-3,00)
H18	5,35 (s)	-	8,44 (-0,09)	8,53(-0,18)	C=N-C	153	165 (-12,0)	164 (-11,0)
H9	8,82 (d)	-	8,53 (0,29)	8,46 (0,36)	C27	157	156 (1,00)	157 (0,00)
C(O)-CH <sub>3</sub>	27	-	27 (0,00)	28(-1,00)	C=N	161	164 (-3,00)	166 (-5,00)
N-CH <sub>3</sub>	40	-	41 (-1,00)	41 (-1,00)	C(O)	197	200 (-3,00)	204 (-7,00)

<sup>a</sup> Multiplicidad entre paréntesis; s: singlete; d: doblete.

<sup>b</sup> Valores de  $\Delta = \delta_{\text{exp}} - \delta_{\text{calc}}$  entre paréntesis.  $\delta_{\text{calc}}$  en fase gaseosa y teniendo en cuenta implícitamente el solvente.

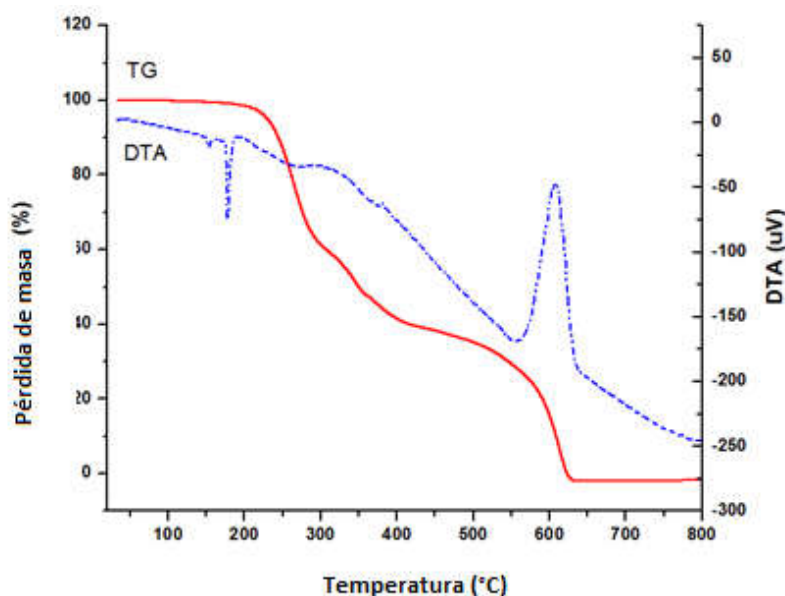
<sup>c</sup> Constante de acoplamiento en Hz.

Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se calcularon utilizando el método GIAO [46] luego de la optimización de la geometría del compuesto en fase gaseosa y en solvente. En general, se observó una buena correlación entre los datos experimentales y teóricos para los protones, con una desviación  $\Delta = \delta_{\text{exp}} - \delta_{\text{calc}}$  desde 0,29 a 0,09 ppm en fase gaseosa y de 0,36 a 0,22 ppm en CDCl<sub>3</sub>.

Los valores de  $\Delta$  encontrados para átomos de C alcanzan el valor de 12,0 ppm. Esta gran discrepancia se encontró en la predicción del desplazamiento químico del fragmento molecular C=N-C;  $\Delta = -12,0$  ppm (-11,0 en CHCl<sub>3</sub>). Este hecho puede ser explicado teniendo en cuenta que los cálculos sólo consideran el efecto inductivo (-I) que es negativo para el correspondiente átomo de carbono, excluyendo el efecto de resonancia y, consecuentemente la contribución del átomo de nitrógeno al apantallamiento.

## 6.9. Análisis Térmico

El comportamiento térmico de BA-AF se estudió mediante análisis termogravimétrico (TG) y análisis térmico diferencial (DTA). Las medidas se realizaron en atmósfera de aire a una velocidad de calentamiento de 5 °/min. Las curvas TGA y DTA para la descomposición térmica de BA-AF se muestran en la **Figura 6.10**.

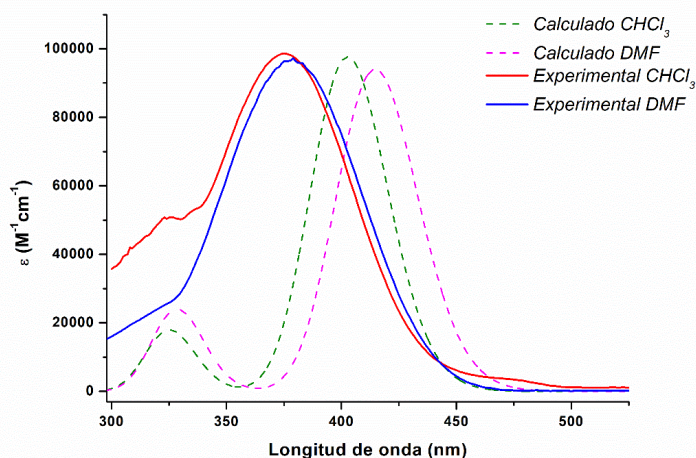


**Figura 6.10:** Curvas TGA y DTA para la descomposición térmica de BA-AF en aire, a 5°/min.

El compuesto BA-AF resultó ser estable por debajo de los 250 °C y por encima de esa temperatura se produce la descomposición térmica del compuesto. Esta estabilidad térmica probablemente se debe a que las moléculas están fuertemente estabilizadas en el empaquetamiento cristalino por enlaces de hidrógeno intermoleculares, tal como se detalló anteriormente en la discusión de la estructura cristalina. La primera etapa de descomposición térmica finaliza a 400 °C, con una pérdida de masa del 60,2% (valor teórico: 58%), el cual está asociado con la pérdida de los grupos fenilo. La curva DTA (ver **Figura 6.10**) muestra dos picos endotérmicos a 153 y 179 °C, sin pérdidas de masa, los cuales están asociados a transiciones de fase, siendo el segundo el correspondiente al punto de fusión de la muestra. La segunda etapa de descomposición térmica ocurre entre 415 y 640 °C, con una pérdida de masa experimental del 39,8% (valor teórico: 42%), la cual se corresponde con la descomposición de la muestra. La curva DTA de BA-AF muestra un pico exotérmico a 608 °C, el cual se debe a la completa degradación del compuesto en diferentes productos volátiles.

### 6.10. Análisis de los espectros electrónicos

El espectro electrónico experimental y calculado de BA-AF en cloroformo ( $\text{CHCl}_3$ ) y dimetilformamida (DMF) se muestran en la **Figura 6.11**. En la **Tabla 6.8** se presentan las transiciones electrónicas con mayor contribución y sólo se utilizaron las excitaciones dominantes (elegidas de acuerdo a sus valores de fuerza del oscilador) para asignar las bandas observadas experimentalmente. De acuerdo a ello se pudo concluir que existe una muy buena concordancia entre los resultados experimentales y los calculados.

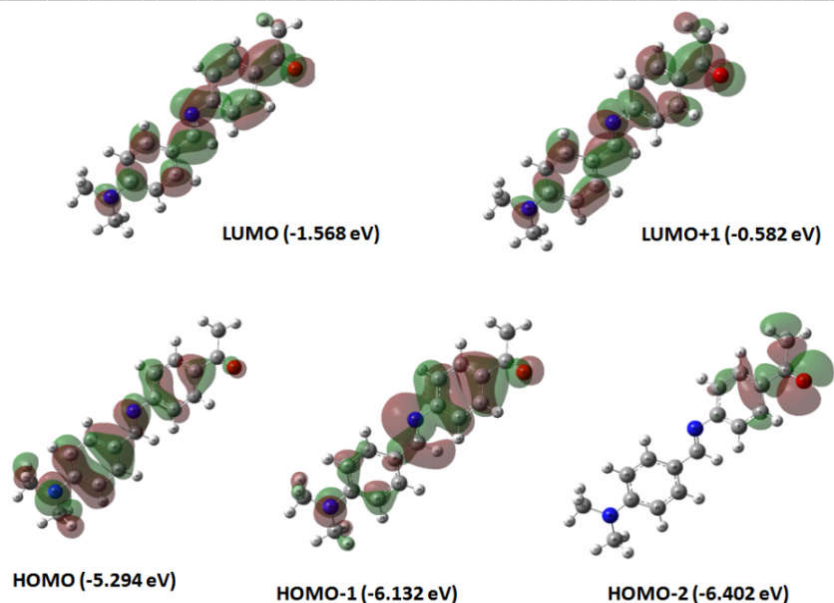


**Figura 6.11:** Espectros UV-Visible experimentales y calculados (B3LYP/6-311+G(2d,p)) para BA-AF en  $\text{CHCl}_3$  y DMF.

**Tabla 6.8:** Longitudes de onda de absorción experimentales y calculadas (en nm) y fuerza de oscilador (u.a.) para las transiciones más significativas de BA-AF.

Longitud de onda (nm)		Fuerza de oscilador	Asignación
Experimental	Calculada <sup>a</sup>		
<b>Cloroformo (<math>\text{CHCl}_3</math>)</b>			
375	403	1,0869	HOMO $\rightarrow$ LUMO (98%)
335	328	0,0248	HOMO-2 $\rightarrow$ LUMO (74%) HOMO-2 $\rightarrow$ LUMO+1 (16%)
323	325	0,1755	HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO (59%) HOMO $\rightarrow$ LUMO+1 (27%)
<b>Dimetilformamida (DMF)</b>			
378	415	1,0461	HOMO $\rightarrow$ LUMO (98%)
320	330	0,2004	HOMO -1 $\rightarrow$ LUMO (48%) HOMO $\rightarrow$ LUMO+1 (27%)
-	324	0,0734	HOMO-2 $\rightarrow$ LUMO (65%)

<sup>a</sup> Calculadas al nivel B3LYP/6-311+G(2d,p)



**Figura 6.12:** Orbitales moleculares frontera (con sus correspondientes energías) involucrados en las transiciones electrónicas de BA-AF.

La **Figura 6.12** muestra una representación esquemática de los orbitales moleculares frontera que están involucrados en las transiciones electrónicas de BA-AF. El espectro UV-Vis en  $\text{CHCl}_3$  presenta una banda en 375 nm (calculada: 403 nm) la cual se atribuye a la transición dominante HOMO  $\rightarrow$  LUMO (98%). La misma se origina por excitaciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  en la porción dimetilaminofenilo (ver **Figura 6.12**). La absorción observada en 335 nm se asigna a transiciones HOMO-2  $\rightarrow$  LUMO, con menor contribución de HOMO-2  $\rightarrow$  LUMO+1, generada por transiciones  $n \rightarrow \pi^*$  entre orbitales no enlazantes del grupo carbonilo y orbitales  $\pi^*$  de ambos anillos. La banda en 323 nm se asocia mayoritariamente a excitaciones HOMO-1  $\rightarrow$  LUMO, generadas entre orbitales  $\pi$  de ambos anillos y orbitales  $\pi^*$  del anillo dimetilaminofenilo y del grupo C=N. El espectro electrónico de BA-AF en DMF presenta un comportamiento similar y estos resultados están en buena concordancia con los valores reportados en la **Tabla 6.8**.

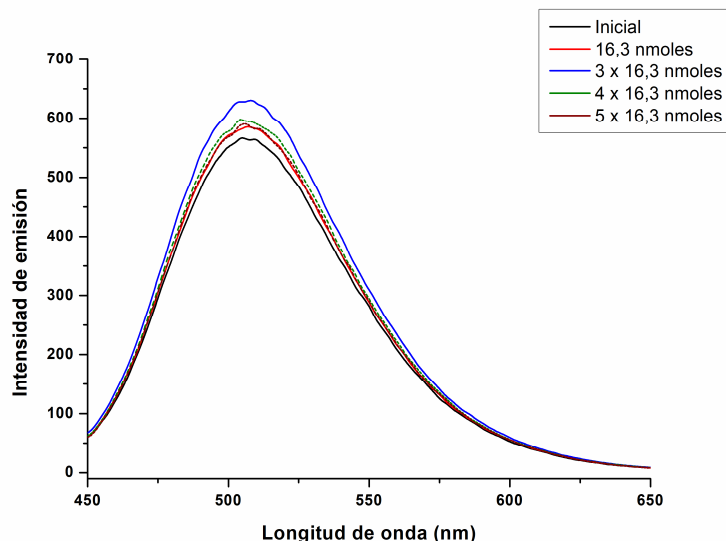
### 6.11. Espectros de fluorescencia

Para el compuesto BA-AF se llevaron a cabo medidas de fluorescencia y se realizó un estudio de desactivación fluorescente, también denominado quenching. El procedimiento inicial fue explorar y localizar un intervalo de excitación inicial, para luego establecer una longitud de onda fija (430 nm) y registrar el espectro de excitación

con la finalidad de localizar el máximo. Posteriormente, se registraron los espectros de emisión de fluorescencia a la longitud de onda de excitación, agregando volúmenes fijos de solución de concentración constante (ver **Figura 6.13**).

La banda de emisión está comprendida entre 450 y 650 nm, con un máximo a 597 nm. Teniendo en cuenta el espectro de absorción UV-Vis, la emisión ocurre en la región (hacia el rojo) donde no se produce absorción y, consecuentemente, no se observa solapamiento entre ambas señales. Esto sugiere que la geometría del estado excitado difiere apreciablemente de la del estado fundamental, haciendo evidente el carácter antienlazante del electrón promovido en el tránsito electrónico, tal como se discutió en el análisis de los espectros UV-Vis.

Para determinar la influencia de la concentración en la fluorescencia, se añadieron  $x$  nmoles de BA-AF a una solución inicial en  $\text{CH}_3\text{CN}$  ( $8,25 \cdot 10^{-4}$  M). Como se observa en la **Figura 6.13**, la intensidad de la fluorescencia aumenta en la tercera adición ( $3 \times 16,3$  nmoles añadidos), luego comienza a disminuir ( $5 \times 16,3$  nmoles agregados) y posteriormente se observa un comportamiento errático. En principio, se pueden descartar fenómenos de desactivación asociadas al propio soluto y a la auto-absorción debido a la despreciable absorción UV a la longitud de onda de la fluorescencia. Por lo tanto, se puede inferir que, por lo menos en una etapa temprana, el proceso más probable podría ser la interacción intermolecular para formar dímeros. Esto está en consonancia con lo observado en el empaquetamiento cristalino (ver **Figura 6.1**), en el cual las moléculas están enlazadas a través de enlaces de hidrógeno intramoleculares del tipo  $\text{C-H} \cdots \text{O}$ , como se discutió previamente en este capítulo.



**Figura 6.13:** Espectro de fluorescencia de BA-AF en  $\text{CH}_3\text{CN}$ , a partir de una concentración de  $8,25 \cdot 10^{-4} \text{ M}$  (trazo color negro) y agregado constante de diferentes alícuotas.

## 6.12. Comportamiento mesomórfico

Las propiedades mesomórficas de BA-AF se estudiaron utilizando microscopía óptica de luz polarizada (MOP) de temperatura variable, calorimetría diferencial de barrido (DSC) y difracción de rayos X de polvos (DRXP) a temperatura ambiente. Los experimentos de DSC se realizaron a una velocidad de calentamiento de  $2 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$  (ver **Figura 6.14**) mostrando dos picos endotérmicos durante el calentamiento: el primero de  $149$  a  $153 \text{ }^\circ\text{C}$  ( $\Delta H = 3 \text{ kJ/mol}$ ) y el segundo de  $175$  a  $177 \text{ }^\circ\text{C}$  ( $\Delta H = 27 \text{ kJ/mol}$ ). Durante el enfriamiento, su contraparte endotérmica se observó a temperaturas más bajas:  $134$  a  $131 \text{ }^\circ\text{C}$  ( $\Delta H = -27 \text{ kJ/mol}$ ) y  $36$  a  $32 \text{ }^\circ\text{C}$  ( $\Delta H = -1 \text{ kJ/mol}$ ). Se obtuvieron los mismos valores en subsiguientes ciclos de calentamiento/enfriamiento. Además, los patrones de difracción de rayos X de polvo realizados a temperatura ambiente sobre una muestra calentada en el DSC hasta el final del segundo pico endotérmico se corresponde (excepto por las intensidades relativas de algunos picos) con la de una muestra virgen.

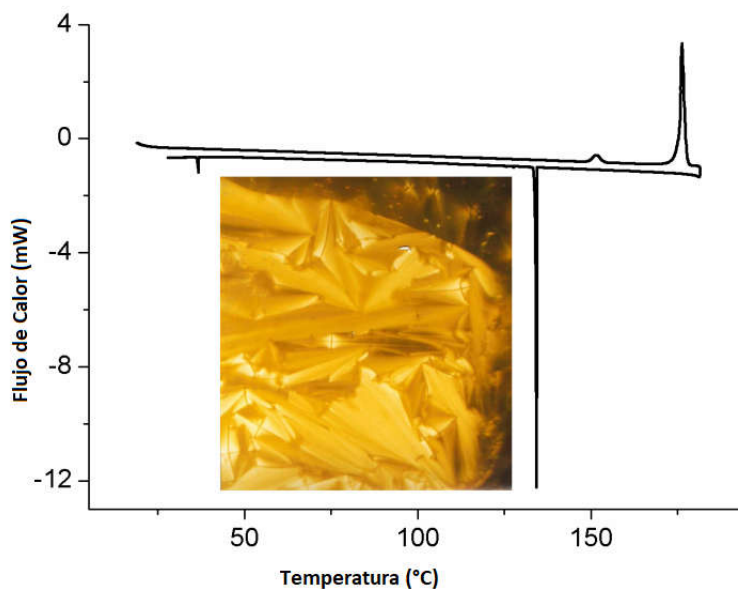
Las observaciones al MOP mostraron sutiles cambios de textura a  $150 \text{ }^\circ\text{C}$ , mientras que a  $180 \text{ }^\circ\text{C}$  la muestra pasó al estado isotrópico (textura fluida opaca). Durante el enfriamiento, se observó una textura bien definida de forma de abanicos y cónica focal, detectada debajo de los  $135 \text{ }^\circ\text{C}$ . Esta textura, característica de fases



smécticas, se muestra en la **Figura 6.14**. Las texturas en mosaico se observaron en otros ciclos de enfriamiento. Las texturas en abanico se asocian con frecuencia a mesofases SmA, SmC o SmB, mientras que las texturas en mosaico son más típicas de fases SmB. Además, se reportaron transformaciones de texturas abanico en mosaico después del sobrecalentamiento por tiempo prolongado como características de las fases SmB [47]. Los valores relativos de los cambios de entalpía asociados con ambas transiciones de fase (el valor de  $\Delta H$  para la transición del cristal a la fase Sm es más baja que la transición de la fase Sm al líquido isotrópico) también apunta a un ordenamiento (hexático) SmB.

Las bases de Schiff han sido usadas ampliamente en el campo de los cristales líquidos. Una búsqueda en la base de datos *Liq.Cryst5.1* [48] arrojó 10184 resultados para el *core* específico aquí estudiado (-Ph-CH=N-Ph-) de aproximadamente un total de 10000 compuestos. En la mayoría de ellos, los compuestos mesogénicos involucran cadenas alifáticas largas en al menos una de las dos posiciones terminales. Gran parte de los compuestos que exhiben el *core* -Ph-CH=N-Ph- y “pequeños” sustituyentes en posiciones terminales (por ejemplo, grupos de átomos de halógenos, grupos nitro, grupos alcoxi con no más de 2 átomos de carbono) no presentan comportamiento mesogénico. Entre los pocos ejemplos de compuestos mesogénicos, dentro de este grupo, merecen ser mencionados compuestos del tipo  $O_2N-Ph-CH=N-Ph-OCH_3$  (monotrópico N) y  $CH_3O-Ph-CH=N-Ph-CONH_2$  (enantiotrópico Sm). Una búsqueda estricta de derivados que presentan un grupo terminal idéntico a los que posee BA-AF (excluyendo compuestos de cadenas largas) identificó por lo menos 15 casos de compuestos  $R-Ph-CH=N-Ph-COCH_3$  y alrededor de 20 casos de compuestos  $(CH_3)_2N-Ph-CH=N-Ph-R$ . Entre el primer grupo, sólo los compuestos mesogénicos fueron los que tenían  $R= Ph-, NC-, CH_3CH_2S-$  (fases no identificadas),  $CH_2=CH-COO-$  (N),  $CH_3OCOO-$  (N),  $CH_3CH_2OCOO-$  (N),  $CH_2COO-$ (N),  $CH_3O-$ (N) y  $CH_3CH_2O-$ (N). Entre el segundo grupo, sólo aquellos en los cuales  $R= -OCH_3$  (N),  $-OCH_2CH_3$ (N),  $-CH=CH-COOCH_2CH(CH_3)_2$  (Sm),  $-COO-Ph-X$  para  $X=Br, CN$  y  $CH_3$ (N) fueron mesogénicos. La ausencia del carácter mesogénico en la mayoría de este tipo de compuestos que no poseen largas cadenas terminales está en concordancia con el carácter ordenado de la mesofase SmB detectada para BA-AF. Esta base posee grupos alifáticos muy cortos en ambos extremos, pero el número de grupos metilos terminales y la naturaleza de los grupos funcionales a los que están unidos parecen ser suficiente garantía para el carácter mesogénico, muy probablemente como un delicado balance de

anisotropía geométrica [49] y de interacciones laterales y axiales [50], las cuales se manifiestan en la fase hexática Sméctica B.



*Figura 6.14: Medidas de DSC para BA-AF con su correspondiente imagen del MOP.*

### **6.13. Compuestos de coordinación de Cu(II), Co(II) y Ni(II) con BA-AF como ligando**

#### **6.13.1. Síntesis de complejos de Cu(II), Co(II) y Ni(II) con BA-AF**

Los complejos se obtuvieron haciendo reaccionar 1 mmol del cloruro metálico correspondiente con 2 mmoles del ligando BA-AF en metanol, con agitación continua y calentamiento a reflujo durante 8 horas. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina (TLC). Una vez finalizada la reacción, la solución resultante se dejó evaporar a temperatura ambiente hasta sequedad y los sólidos naranjas obtenidos se recrystalizaron desde metanol caliente, obteniendo nuevamente polvos de color naranja. Con el objeto de conseguir monocristales adecuados para su resolución estructural por DRX, se disolvieron los complejos en numerosos solventes, tales como cloroformo, etanol, acetonitrilo y DMF y en todos los casos se obtuvieron polvos amorfos, los cuales se confirmaron por medidas de DRX de polvos.

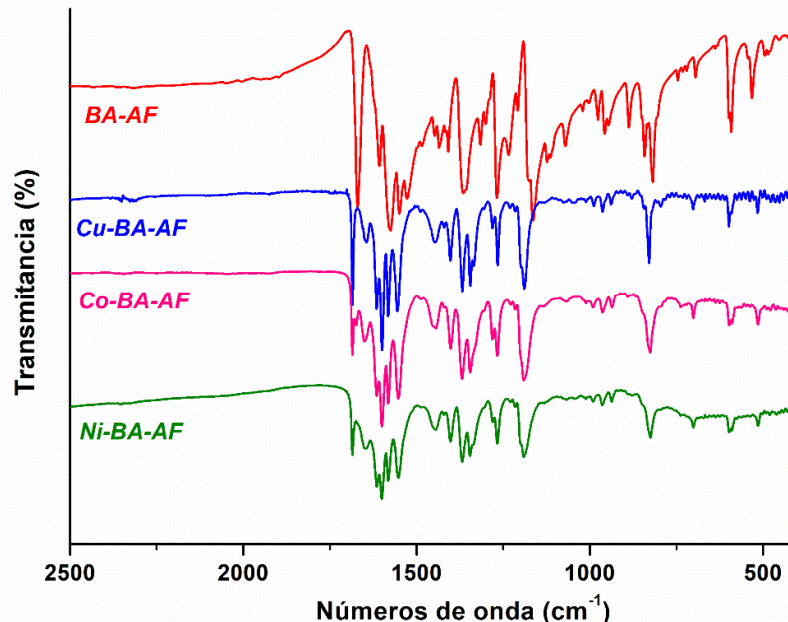
#### **6.13.2. Análisis de los espectros IR**

**Capítulo 6: Síntesis y caracterización estructural de una base de Schiff simple y sus complejos metálicos de Cu(II), Co(II) y Ni(II).**

Con el fin de caracterizar los compuestos obtenidos, se midieron los espectros IR en estado sólido para los complejos de Cu(II), Co(II) y Ni(II) con BA-AF. La **Figura 6.15** muestra los espectros IR de cada complejo en comparación con el espectro del ligando puro. La asignación de las bandas correspondientes a los grupos funcionales involucrados en la coordinación al centro metálico se realizó en base a lo reportado previamente en el grupo de trabajo (**Tabla 6.9**). Los espectros IR de los complejos presentan las bandas características del ligando, con los correspondientes corrimientos por efecto de la coordinación. En el ligando puro, la banda correspondiente al modo de estiramiento C=O se observa en  $1671\text{ cm}^{-1}$ , mientras que en los complejos esta banda se desplaza aproximadamente  $13\text{ cm}^{-1}$  hacia mayores frecuencias lo que indica que la constante de fuerza del enlace C=O aumenta en los complejos. La banda correspondiente al modo de estiramiento C=N del grupo imino no se ve afectada por la coordinación a los centros metálicos como se esperaría para las bases de Schiff, lo cual confirma que la coordinación del ligando BA-AF se produce a través del grupo carbonilo. Esta banda en el ligando libre se observa a  $1608\text{ cm}^{-1}$ , mientras que en los complejos de Cu(II) y Ni(II) se observa a  $1600\text{ cm}^{-1}$  y en el de Co(II) a  $1601\text{ cm}^{-1}$ . Recientemente, Ramadan y colaboradores reportaron la síntesis de complejos metálicos de una base de Schiff similar, (E)-1-(4-((4-bromo-benciliden)amino)fenil)etanona [36]. El espectro IR del mencionado compuesto presenta bandas a  $1580\text{ cm}^{-1}$  y  $1668\text{ cm}^{-1}$ , las cuales se asignan a los modos de estiramiento C=N y C=O, respectivamente. Los espectros IR de los complejos de Cu(II), Co(II), Ni(II) y Zn(II) con el ligando muestran corrimientos hacia menores frecuencias correspondientes al  $\nu(\text{C=N})$ , lo cual indica que ese ligando coordina a través del N del grupo imino [36].

**Tabla 6.9:** Asignación de las bandas IR (en  $\text{cm}^{-1}$ ) más relevantes en BA-AF y sus complejos de Cu(II), Co(II) y Ni(II).

Compuesto	Asignación tentativa ( $\text{cm}^{-1}$ )		
	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{M-O})$
Ligando	1671	1608	-
$[\text{Cu}(\text{BA-AF})_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	1684	1600	515
$[\text{Co}(\text{BA-AF})_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1685	1601	514
$[\text{Ni}(\text{BA-AF})\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	1685	1600	514



**Figura 6.15:** Espectros IR de BA-AF y sus complejos de Cu(II), Co(II) y Ni(II), en estado sólido.

### 6.13.3. Medidas de Conductancia

Los estudios del comportamiento electrolítico en complejos metálicos proveen información sobre su naturaleza y composición. Además, indican el número de iones presentes en una solución del complejo responsables de conducir la corriente eléctrica, por lo que se obtiene información acerca de su estructura.

La conductancia molar es una propiedad que se utiliza para determinar la naturaleza electrolítica y no electrolítica de los complejos metálicos, para predecir su geometría y resulta útil para determinar la relación metal-ligando.

La conductividad molar ( $\Delta m$ ) es una propiedad característica de las sustancias químicas que no depende de la concentración [51, 52]. Este parámetro está representado por la siguiente ecuación:

$$\Delta m = \frac{k}{C} \quad (6.1)$$

Donde  $k$  es la conductividad específica en  $\Omega^{-1}/\text{cm}$  y  $C$  es la concentración en  $\text{mol}/\text{cm}^3$ . Las unidades de la conductividad molar son  $\Omega^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$ . La estructura tentativa de los

complejos metálicos puede determinarse fácilmente con ayuda de los datos de conductividad molar comparando sus valores con datos tabulados.

Para determinar la conductividad molar de los complejos BA-AF, se prepararon soluciones de los complejos de concentración  $1 \times 10^{-3}$  M, usando etanol como solvente. Para complejos electrolíticos, Evans y Gardam [53] establecen que para concentraciones del orden de  $10^{-3}$  M los valores de conductividad molar se encuentran entre 35 y 45  $\text{ohm}^{-1}\text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ . En la **Tabla 6.10** se presentan los resultados obtenidos luego de las medidas de conductancia para los complejos de Cu(II), Co(II) y Ni(II) con el ligando BA-AF. De acuerdo con los datos de conductividad molar obtenidos, se puede concluir que los tres complejos sintetizados presentan carácter neutro.

**Tabla 6.10:** Valores de conductividad molar de complejos de Cu(II), Co(II) y Ni(II) con BA-AF, medidos en etanol como solvente.

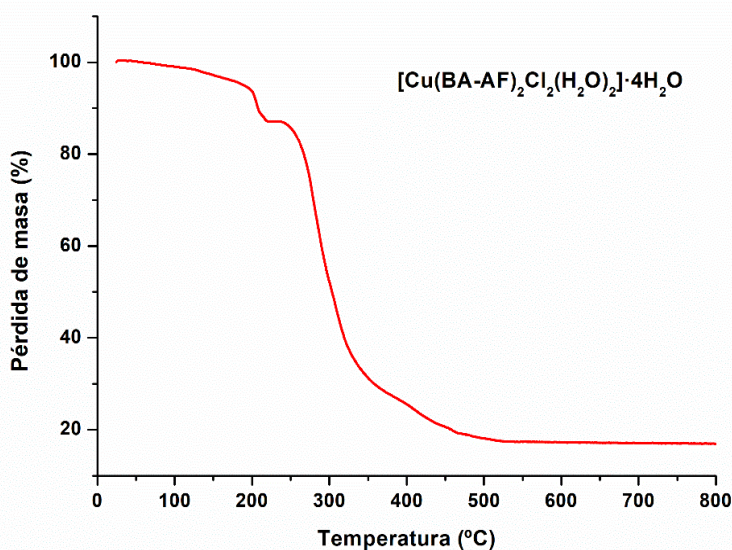
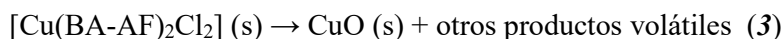
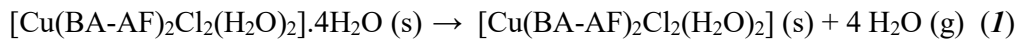
Complejos	Masa (g)	Concentración ( $\text{mol}/\text{cm}^3$ )	K	Kc	Masa molecular	$\Delta m$ ( $\text{ohm}^{-1}\text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ )
$[\text{Ni}(\text{BA-AF})\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	0,0159	$1,2 \times 10^{-6}$	29,1	$28,71 \times 10^{-6}$	529,68	23,93
$[\text{Cu}(\text{BA-AF})_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	0,015	$7,47 \times 10^{-7}$	26,7	$28,31 \times 10^{-6}$	774,87	33,99
$[\text{Co}(\text{BA-AF})_2(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0,015	$8,70 \times 10^{-7}$	29,1	$25,81 \times 10^{-6}$	733,93	31,59

#### **6.13.4. Análisis termogravimétrico (TGA) de los complejos de Cu(II), Co(II) y Ni(II) con BA-AF como ligando.**

El comportamiento térmico de los complejos se estudió mediante análisis termogravimétrico (TGA). Las medidas de TGA se realizaron en un analizador termogravimétrico Shimadzu TG-50 desde temperatura ambiente hasta los 800 °C, con una velocidad de calentamiento de 5 °C/min y en atmósfera de aire. Mediante esta técnica se pudo establecer el número y tipo de moléculas de agua presentes en la estructura de los complejos.

La **Figura 6.16** muestra la curva TGA para la descomposición térmica del complejo de Cu(II) con BA-AF. El complejo descompone en cuatro etapas que no están bien definidas. Las primeras dos etapas ocurren entre 25 y 226 °C con una pérdida de masa del 13,12 % (calculado: 13,94%). Estas etapas son consistentes con la pérdida de 6 moléculas de agua, de las cuales cuatro de ellas son moléculas de agua no coordinadas mientras que los dos restantes se encuentran coordinadas al centro metálico, de acuerdo con la temperatura de eliminación. Por encima de los 300 °C se produce la eliminación

de los ligandos cloruros y BA-AF para dar como producto final CuO, con una pérdida de masa total de 82,54% (valor teórico: 84,74%). El proceso de descomposición térmica se puede representar tentativamente mediante la siguiente secuencia de reacciones:



**Figura 6.16:** Curva TGA del complejo  $[\text{Cu}(\text{BA-AF})_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  en atmósfera de aire.

La **Figura 6.17** muestra el termograma para el complejo de  $[\text{Co}(\text{BA-AF})_2(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . La curva TGA se realizó en las mismas condiciones experimentales que para el de Cu(II). El complejo descompone en cuatro etapas. Las primeras dos etapas no están bien definidas y están asociadas a la pérdida de cuatro moléculas de agua, dos no coordinadas (se eliminan a alrededor de 80 °C) y dos coordinadas. Para estas etapas, el porcentaje de pérdida de masa a 142 °C es 9,66%, en concordancia con el valor teórico de 9,94%. A partir de los 150 °C comienza la descomposición del complejo dando lugar a  $\text{Co}_2\text{O}_3$  como producto final (pérdida de masa observada: 87%, calculada: 89%).

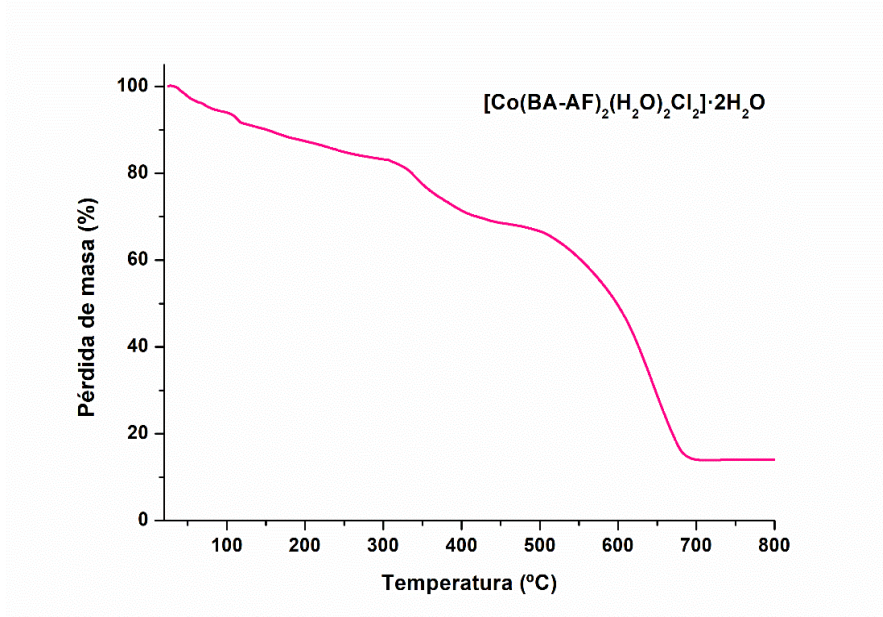
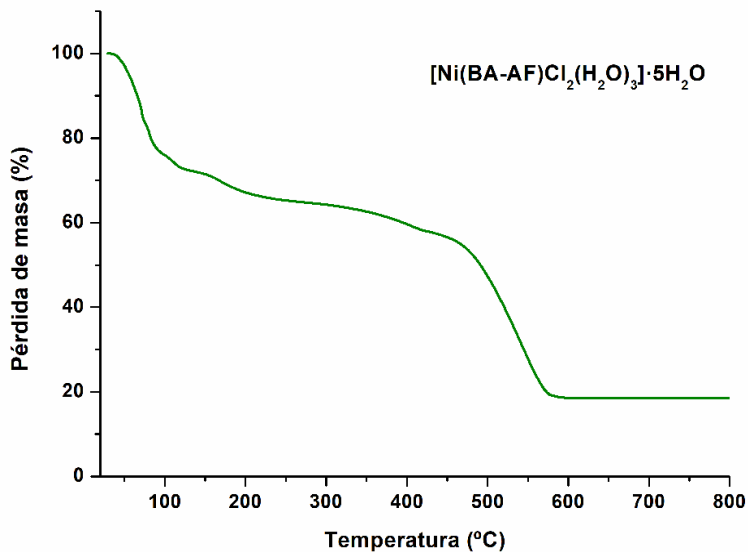


Figura 6.17: Curva TGA del complejo  $[\text{Co}(\text{BA-AF})_2(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  en atmósfera de aire.



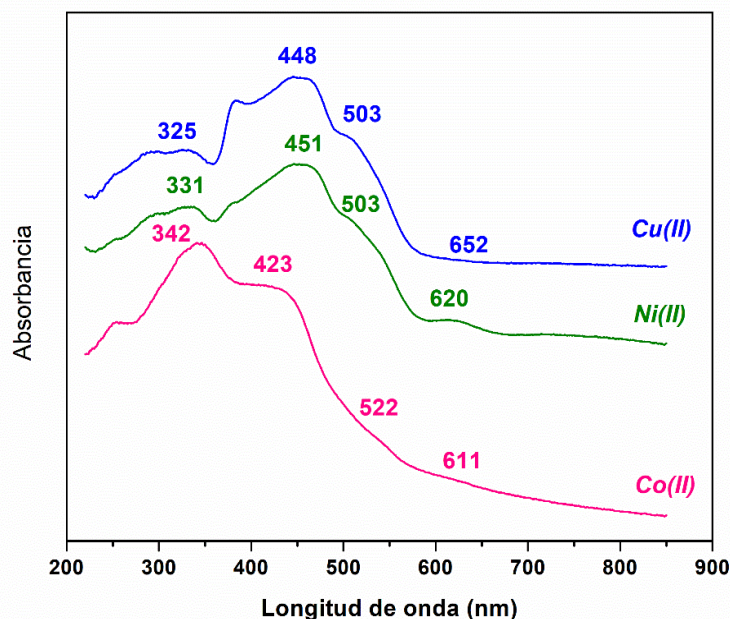
6.18: Curva TGA del complejo  $[\text{Ni}(\text{BA-AF})\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  en aire.

El proceso de descomposición térmica del complejo de Ni(II) se da en 3 etapas (ver **Figura 6.18**). La primera etapa finaliza en 76 °C, con una pérdida de masa del 16,0% (valor teórico: 16,7%) que corresponden a la eliminación de 5 moléculas de agua

no coordinadas. La segunda etapa finaliza en 125 °C y está asociada a la pérdida de 2 o 3 moléculas de agua coordinadas. A temperaturas superiores a los 150 °C, el complejo descompone dando como producto final NiO con un porcentaje de pérdida de masa total de 82%, en concordancia con el valor teórico de 83,2%.

### 6.13.5. Análisis de los espectros electrónicos

Con el objeto de definir la geometría de los complejos, se midieron los espectros de absorción UV-Vis con el accesorio de reflectancia difusa de los de Cu(II), Co(II) y Ni(II), los cuales se muestran en la **Figura 6.19**. Las bandas observadas en los complejos entre 423 y 451 nm se asignan a transiciones intra-ligando, tal como se mencionó anteriormente. El espectro del complejo de Cu(II) muestra una banda a 503 nm la cual se atribuye a transferencias de carga metal-ligando mientras que la banda ancha, de baja intensidad centrada en 650 nm se asigna a transiciones *d-d* del Cu(II) en un entorno octaédrico. Resultados similares se obtuvieron para los complejos de Co(II) y Ni(II), en los cuales las absorciones localizadas en 611 y 620 nm se asignan a transiciones *d-d* de ambos centros metálicos en un entorno octaédrico.



**Figura 6.19:** Espectros UV-Visible en reflectancia difusa para los complejos de Cu(II), Ni(II) y Co(II) con BA-AF.



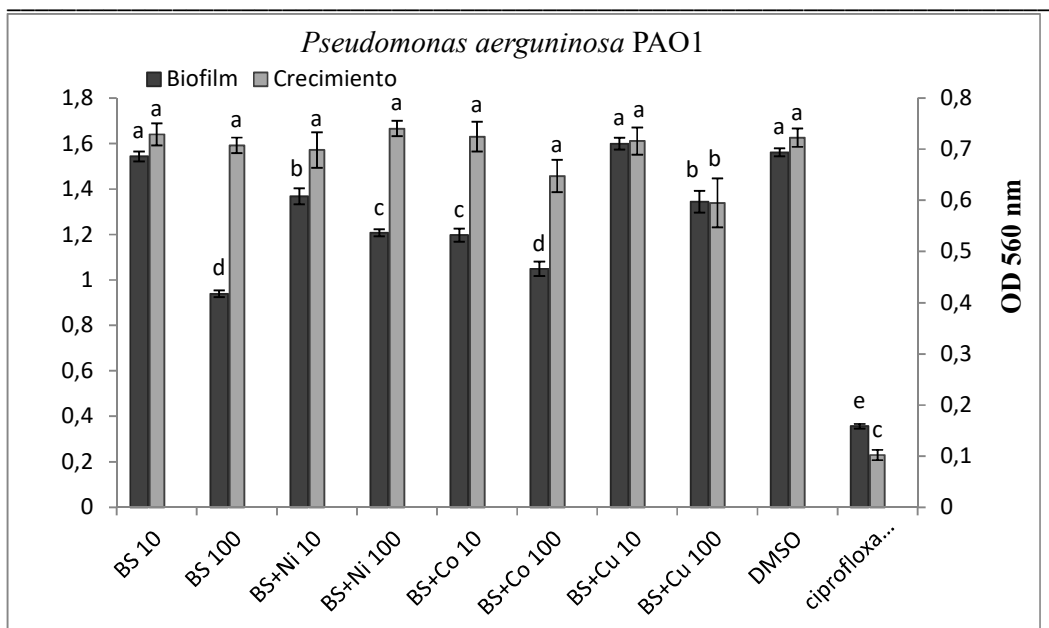
## 6.14. Pruebas biológicas

### 6.14.1. Efecto de Base de Schiff y sus complejos en el crecimiento bacteriano y la formación de biofilm.

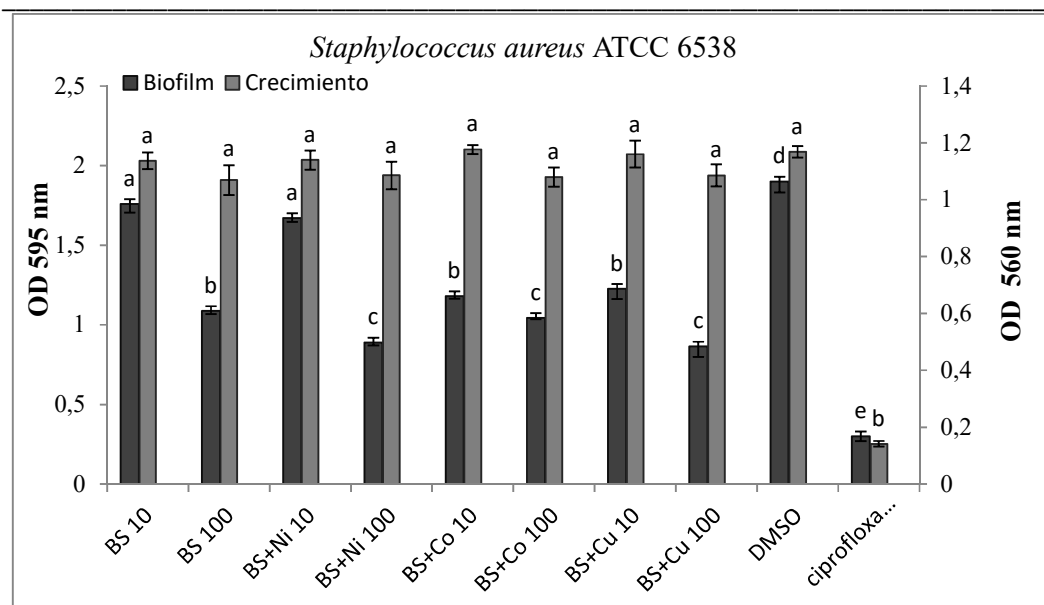
En la **Figura 6.20** se muestran los efectos de BA-AF y sus complejos de Co(II), Cu(II) y Ni(II) sobre el crecimiento de *P. aeruginosa* PAO1 y en la formación de biofilm. La base de Schiff BA-AF, el complejo Ni(II) y el de Co(II) no mostraron inhibición en el crecimiento de *P. aeruginosa* PAO1 a 10 y 100 µg/mL. Para el caso del complejo de Cu(II) la inhibición del crecimiento bacteriano fue del 18% a 100 µg/mL.

La base de Schiff y el complejo de Cu(II) no mostraron inhibición en la formación de biofilm de *P. aeruginosa* PAO1 a 10 µg/mL, mientras que a 100 µg/mL fue del 40 y 15% para BA-AF y su complejo de Cu(II), respectivamente. La inhibición en la formación de biopelículas del complejo de Ni(II) resultó 12 y 23% y para el complejo de Co(II) de 23 y 33% a 10 y 100 µg/mL, respectivamente.

En la **Figura 6.21** se muestran los efectos de la base de Schiff y sus complejos de Co(II), Cu(II) y Ni(II) sobre el crecimiento de *S. aureus* ATCC 6538 y la formación de biofilm. La base de Schiff, los complejos de Ni(II), Co(II) y Cu(II) no mostraron inhibición en el crecimiento de *S. aureus* ATCC 6538 a 10 µg/mL, mientras que a 100 µg/mL fue 9% para BA-AF y 7% para los complejos de Ni(II), Co(II) y Cu(II). La base de Schiff produjo una inhibición en la formación de biofilm de *S. aureus* ATCC 6538 del 7 y 43% a 10 y 100 µg/mL, respectivamente. La inhibición en la formación de biofilm del complejo de Ni(II) fue de 12 y 53%, para el complejo de Co(II), de 38 y 45% y de 35 y 55% para el complejo de Cu(II) a 10 y 100 µg/mL, respectivamente.



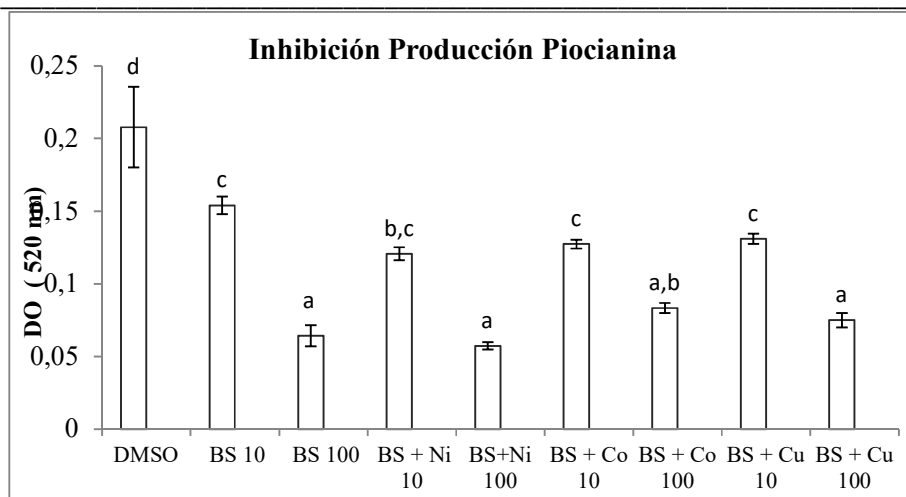
**Figura 6.20:** Efecto de la Base de Schiff y sus complejos en el crecimiento y formación de Biofilm de *Pseudomonas aeruginosa* PAO. Las distintas letras significan diferencias significativas en comparación con el control (DMSO), según la prueba de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).



**Figura 6.21:** Efecto de la Base de Schiff y sus complejos en el crecimiento y formación de Biofilm de *Staphylococcus aureus* ATCC 6538. Las distintas letras significan diferencias significativas en comparación con el control (DMSO), según la prueba de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).

#### 6.14.2. Efecto en la Producción de Piocianina

*P. aeruginosa* tiene la habilidad de producir varios pigmentos extracelulares, uno de ellos es la piocianina, un metabolito secundario que cumple un rol fundamental en la colonización e invasión por parte de este patógeno oportunista en pacientes inmunocomprometidos. Los resultados del efecto en la producción de piocianina del ligando BA-AF y sus complejos de Cu(II), Co(II) y Ni(II) se presentan en la **Figura 6.22**. La producción de piocianina por efecto de la base de Schiff disminuye en un 26 y 69% a 10 y 100  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente. El complejo de Ni(II) produce una inhibición de 42 y 72% a 10 y 100  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente. Para el complejo de Co(II), la inhibición resultó y 60% a las dos concentraciones ensayadas, mientras que para del complejo de Cu(II), la disminución fue de 37 y 64%, respectivamente.



**Figura 6.22.** Efecto de la Base de Schiff y sus complejos de Ni(II), Cu(II) y Co(II) en la producción de píocianina por *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. Las distintas letras significan diferencias significativas en comparación con el control (DMSO), según la prueba de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).

Las propiedades biológicas de las bases de Schiff se deben principalmente a la presencia del fragmento C=N y, además en este caso, a la presencia del fragmento C=O. El efecto se debe a la formación de enlaces de hidrógeno de estos grupos funcionales y los centros activos de los constituyentes celulares, lo que interfiere en la actividad normal de las células. La actividad biológica de los complejos metálicos puede deberse a la naturaleza lipofílica de los mismos que surge después de la quelación. Además, por lo general la toxicidad de los complejos aumenta con el aumento de la concentración. Este aumento de la actividad se origina por la difusión más rápida de los quelatos como un todo a través de la membrana celular. Por otro lado, el metal coordinado puede bloquear la actividad enzimática de las células o catalizar reacciones de degradación entre los componentes celulares [36].

En general no se observó inhibición del crecimiento bacteriano frente a *P. aeruginosa* por parte del ligando y sus complejos, sólo una baja actividad del complejo de Cu(II) (inhibición del 18% a 100  $\mu\text{g/mL}$ ). Esto puede deberse a una disminución de la lipofilicidad de los complejos, lo que reduce la penetración a través de la membrana plásmática y, por lo tanto, no bloquean ni inhiben la actividad del microorganismo. Sin embargo, los compuestos mostraron actividad frente a la formación de biofilm de *P. aeruginosa*. En general, presentan baja actividad a 100  $\mu\text{g/mL}$  y la actividad del ligando

libre resultó superior respecto a los complejos. El hecho de que la base de Schiff sea más activa que los complejos radica en que probablemente la quelación restringe la región del grupo imino que tiene un elevado potencial para interaccionar con los constituyentes celulares. Además, se debe considerar también la baja solubilidad de los complejos y que éstos forman especies de elevado peso molecular con respecto a las especies que atraviesan la membrana celular [54] Frente a *S.aureus* tanto la base de Schiff como sus complejos metálicos mostraron actividad antibacteriana despreciable tanto a 10 como a 100 µg/mL. Estos resultados pueden explicarse por los motivos mencionados anteriormente. Sin embargo, es importante remarcar los resultados favorables que se encontraron en lo que respecta a la inhibición de la formación de biofilm de *S. aureus*. Tanto el ligando libre como los complejos presentaron buena actividad, siendo la de los complejos ligeramente mayor, especialmente los de Cu (II) y Ni (II), con una inhibición del 53% y 55%, respectivamente a una concentración de 100 ug/mL. Se reportó una importante actividad en anti-biofilm en complejos similares de Cu(II) con bases de Schiff como ligando [55]. Según estos resultados, los complejos de las bases de Schiff actuarían por un mecanismo de inhibición competitiva. Las bases de Schiff tendrían un efecto antagónico a los de las sustancias químicas que median el *quorum sensing* y la formación de biofilm, ya que tendrían la capacidad de unirse a los mismos receptores.

En general los compuestos bajo estudio mostraron una muy buena actividad inhibiendo la producción de piocianina en *P. aeruginosa*. El complejo de Ni(II) resultó ser el más activo, ya que produjo una inhibición del 42-72% a 10 y 100 ug/ML, respectivamente.

**Referencias:**

- [1] H. Schiff, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 131 (1864) 118.
- [2] D.N. Dhar, C.L. Taploo, *J. Sci. Ind. Res.* 41 (1982) 501
- [3] P. Przybylski, A. Huczynski, K. Pyta, B. Brzezinski, F. Bartl, *Curr. Org. Chem.* 13 (2009) 124.
- [4] G. Bringmann, M. Dreyer, J.H. Faber, P.W. Dalsgaard, D. Staerk, J.W. Jaroszewski, *J. Nat. Prod.* 67 (2004) 743.
- [5] J. Salimon, N. Salih, H. Ibraheem, E. Yousief, *Asian J. Chem.* 22 (2010) 5289.
- [6] Z. Guo, R. Xing, S. Liu, Z. Zhong, X. Ji, L. Wang, *Carbohydr. Res.* 342 (2007) 1329.
- [7] I. Danaee, O. Ghasemi, G.R. Rashed, M. Rashvand Awei, M.H. Maddahy, *J. Mol. Struct.* 1035 (2013) 247.
- [8] R. Drozdak, B. Allaert, N. Ledoux, I. Dragutan, R. Verport, *Coord. Chem. Rev.* 249 (2005) 3055.
- [9] C.T. Zeyrek, A. Elmali, Y. Elerman, *Z. Naturforsch.* 60b (2005) 520.
- [10] A.E. Taggi, A.M. Hafez, H. Wack, B. Young, D. Ferraris, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002) 6626.
- [11] R. Ramnauth, S. Al-Juaid, M. Motevalli, B.C. Parkin, A.C. Sullivan, *Inorg. Chem.* 43 (2004) 4072.
- [12] A.P. Mishra, P. Gupta, *J. Chem. Pharm. Res.* 3 (2011) 150.
- [13] I. Anis, M. Aslam, Z. Noreen, N. Afza, A. Hussain, A.H. Chaudhry, M. Safder, *Int. J. Curr. Pharm. Res.* 5 (2013) 30.
- [14] S. Alexander, V. Udayakumar, V. Gayathri, *J. Mol. Catal. A- Chem.* 314 (2009) 21.
- [15] S. Pu, Z. Tong, G. Liu, R. Wang, *J. Mater. Chem. C.* 1 (2013) 4726.
- [16] O.A.M. Ali, L.H. Abdel-Rahman, R.M. Ramadan, *J. Coord. Chem.* 60 (2007) 2335.
- [17] M.I. Khan, A. Khan, I. Hussain, M. A. Khan, S. Gul, M. Iqbal, I. Ur-Rahman, F. Khuda, *Inorg. Chem. Commun.* 35 (2013) 104.
- [18] S. Leela, R. Hema, H. Stoeckli-Evans, K. Ramamurthi, G. Bhagavannarayana, *Spectrochim. Acta A*, 77 (2010) 927.
- [19] C.T. Zeyrek, G. Alpaslam, H. Alyar, M. Yildiz, N. Dilek, H. Ünver, *J. Mol. Struct.* 1088 (2015) 14.

- [20] S. Leela, K. Ramamurthi, G. Bhagavannarayana, *Spectrochim. Acta A*, 74 (2009) 78.
- [21] A. Subashini, R. Kumaravel, S. Leela, H. S. Evans, D. Sastikumar, K. Ramamurthi, *Spectrochim. Acta A*, 78 (2011) 935.
- [22] S. Pathak, A. Kumar, P. Tandon, *J. Mol. Struct.* 981 (2010) 1.
- [23] Z. Fang, F. Wu, B. Yi, C. Cao, X. Xie, *J. Mol. Struct.* 1104 (2016) 52.
- [24] P.J. Collings, M. Hird, *Introduction to Liquid Crystals: Chemistry and Physics*, Taylor & Francis Ltd., U.K., 1998.
- [25] D. Demus, J. Goodby, G. W. Gray, H.W. Spiess, V. Vill, *Handbook of Liquid Crystals*, Wiley- VCH: Weinheim, 1998.
- [26] B. Donio, D. Guillon, R. Deschenaux, D.W. Bruce, J. McCleverty, T.J. Meyer, *Comprehensive Coordination Chemistry*, Elsevier Pergamon: Amsterdam, 2004.
- [27] S. T. Ha, L.K. Ong, J. P. Wong, G.Y. Yeap, H.C. Lin, S. T. Ong, T.M. Koh, *Phase Transitions*, 82 (2009) 387.
- [28] S. T. Ha, L. K. Ong, S.T. Ong, G.Y. Yeap, J.P.W. Wong, T.M. Koh, H.C. Lin, *Chinese Chem. Lett.* 20 (2009) 767.
- [29] H.S. Yathirajan, A.M. Vijesh, B. Narayana, B.K. Sarojini, M. Bolte, *Acta Cryst.* E63 (2007) 936.
- [30] M.A. Spackman, D. Jayatilaka, *CrystEngComm.* 11 (2009) 19.
- [31] M.A. Spackman, J.J. McKinnon, *CrystEngComm.* 4 (2002) 378.
- [32] M.A. Spackman, *Phys. Scr.* 87 (2013) 048103.
- [33] M. Rocha, A. Di Santo, J.M. Arias, D.M. Gil, A. Ben Altabef, *Spectrochim. Acta A*, 136 (2015) 635.
- [34] E. Lizarrága, D.M. Gil, G.A. Echeverría, O.E. Piro, C.A.N. Catalán, A. Ben Altabef, *Spectrochim. Acta A*, 127 (2014) 74.
- [35] M. Toy, H. Tanak, *Spectrochim. Acta A* 152 (2016) 530.
- [36] R.M. Ramadan, K.a. Al-Nasr, A.F.H. Noureldeen, *Spectrochim. Acta A*, 132 (2014) 417.
- [37] M.I. Khan, A. Khan, I. Hussain, M. A. Khan, S. Gul, M. Iqbal, I. U. Rahman, F. Khuda, *Inorg. Chem. Commun.* 35 (2013) 104.
- [38] M.K. Subramanian, P.M. Anbarasan, V. Ilangovan, S. Moorthy Babu, *Spectrochim. Acta A* 71 (2008) 59.
- [39] S. Pathak, A. Kumar, P. Tandon, *J. Mol. Struct.* 981 (2010) 1.

- [40] V. Arjunan, M. Kalaivani, S. Senthilkumari, S. Mohan, *Spectrochim. Acta A*, 115 (2013) 154.
- [41] S. Leela, R. Hema, H. Stoeckli-Evans, K. Ramamurthi, G. Bhagavannarayana, *Spectrochim Acta A*, 77 (2010) 927.
- [42] M.H. Jamróz, *Spectrochim. Acta A*, 114 (2013) 220.
- [43] M.H. Jamróz, *Vibrational Energy Distribution Analysis VEDA4*, Warsaw, 2004.
- [44] A.E. Reed, L.A. Curtis, F. Weinhold, *Chem. Rev.* 88 (1988) 899.
- [45] J.P. Foster, F. Weinhold, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 7211.
- [46] J.R. Cheeseman, G.W. Trucks, T.A. Keith, M.J. Frisch, *Chem. Phys.* 104 (1996) 5497.
- [47] I. Dierking, *Textures of Liquid Crystals*, Wiley-VCH: Weinheim, 2003.
- [48] LiqCryst5.1.43, V. Vill, G. Peters, S. Thiemann (Eds.), LCI Publisher GmbH. <http://www.lci-publisher.com/>.
- [49] D. Demus, *Liq. Crystals*, 5 (1989) 75.
- [50] J.A. Castellano, J.E. Goldmacher, L.A. Barton, J.S. Kane, *J. Org. Chem.* 33 (1968) 3501.
- [51] W.J. Geary, *Coord. Chem. Rev.* 7 (1971) 81.
- [52] I. Ali, W.A. Wani, K. Saleem, *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, 43 (2013) 1162.
- [53] D.F. Evans, P. Gardam, *J. Phys. Chem.* 72 (1968) 3281.
- [54] R.Johari, G. Kumar, D.Kumar, S. Singh, *J.Ind. Council Chem.* 26 (2009) 23.
- [55] L. Cañu, M. Badea, N.C. Korosin, M.C. Chifiriuc, C. Bleotu, N. Stanica; L. Silvestro, M. Maurer, R. Olar, *J. of Therm. Anal. And Calorim.* 134, (2018) 1839.



## 7.1. INTRODUCCIÓN

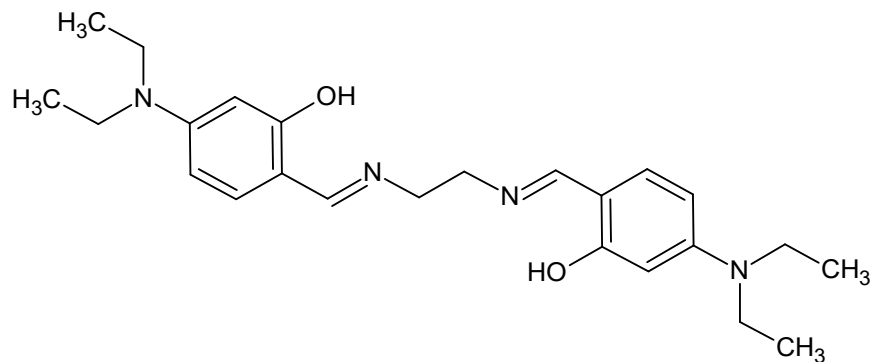
Las bases de Schiff son ligandos polidentados acíclicos resultantes de la condensación de aminas primarias con aldehídos y/o cetonas. Los productos se conocen como iminas, con fórmula general  $RR'C=N-R''$  [1], los cuales contienen el doble enlace  $C=N$ . Esta reacción directa es el método más común de preparación, aunque se encontraron otras vías de síntesis igualmente efectivas [2]. Las bases de Schiff han generado gran interés en numerosos campos debido a sus diferentes aplicaciones, propiedades características y su relativamente fácil obtención, variedad estructural y su gran capacidad de coordinación a iones metálicos.

Las bases de Schiff tetradentadas, especialmente las que contienen el grupo dador  $N_2O_2$ , resultado de la condensación de diaminas alifáticas como la etilendiamina (bases del tipo  $H_2salen$ ) o aromáticas (bases del tipo  $H_2salofen$ ) con acetilacetona o con 2-hidroxibenzaldehído (salicilaldehído), han sido las más ampliamente estudiadas [3] dada su capacidad coordinante y quelante. Especial atención recibieron los complejos del tipo  $M(salen)$  y  $M(acacen)$ , donde  $H_2acacen = N,N'$ -etilenbis( $\beta$ -acetilacetona-imina) [3-6], especialmente de  $Co(II)$  [3-10] que son eficientes transportadores de oxígeno molecular. Estos quelatos,  $MN_2O_2$ , adoptan una configuración esencialmente *cis* plana, que en algunos casos especiales se distorsiona hacia la forma tetraédrica [4-6]. Algunos de estos complejos, tales como  $[Cu_2(salen)_2]$  y  $[Co_2(salen)_2]$ , se han obtenido como especies diméricas puenteadas a través del átomo de O con el metal penta-coordinado [11,12].

Las propiedades químicas y las potenciales aplicaciones biológicas de las bases de Schiff del tipo  $H_2salen$  y  $H_2salofen$  y sus complejos metálicos se han estudiado de manera exhaustiva [13-15]. Es bien conocido que el grupo imino ( $-C=N-$ ) es el responsable de las numerosas actividades biológicas de las bases de Schiff, entre las que se destacan la actividad antitumoral, antibacteriana, antifúngica, antioxidante, herbicida y anti-HIV [16-19].

En este capítulo se presenta la síntesis, caracterización estructural y espectroscópica de una nueva base de Schiff del tipo  $H_2salen$  (**H<sub>2</sub>L**) proveniente de 4-(dietilamino)salicilaldehído y etilendiamina (ver *esquema 7.1*), la cual fue utilizada para la síntesis de dos complejos mononucleares de  $Cu(II)$  y  $VO(IV)$ . Se resolvieron las estructuras cristalinas tanto del ligando como del complejo de  $Cu(II)$  mediante difracción de rayos X de

monocristal. Además, se llevó a cabo un estudio detallado de las interacciones no covalentes mediante el análisis de las superficies de Hirshfeld y mediante cálculos DFT. Estas interacciones también se caracterizaron mediante cálculos de interacciones no covalentes (NCI), los cuales brindan información detallada de las regiones involucradas en las interacciones intra e intermoleculares. Además, se evaluaron las propiedades antitumorales del ligando libre y de sus complejos con el objeto de explorar su capacidad citotóxica.



*Esquema 7.1. Representación esquemática de la base de Schiff.*

## 7.2. Síntesis

### 7.2.1. Síntesis de la base de Schiff ( $H_2L$ )

La base de Schiff  $H_2L$  se sintetizó haciendo reaccionar 4 mmoles de 4-(dietilamino)salicilaldehído con 2 mmoles de etilendiamina en metanol, con calentamiento a reflujo durante 6 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se dejó evaporar el solvente hasta sequedad. El sólido amarillo obtenido se recrystalizó en metanol caliente y los cristales obtenidos se separaron de la solución por filtración y se mantuvo en desecador hasta peso constante. Se obtuvieron cristales adecuados para la resolución estructural por difracción de rayos X mediante evaporación lenta del solvente de una solución del compuesto en metanol.

Rendimiento: 68%. Análisis elemental: Calculado para  $C_{24}H_{34}N_4O_2$ : C, 70,15; H, 8,28 y N, 13,64%. Experimental: C, 70,25; H, 8,30 y N, 13,71%.

### **7.2.2. Síntesis del complejo [Cu(L)]·H<sub>2</sub>O**

El complejo [Cu(L)]·H<sub>2</sub>O se sintetizó a partir de la reacción de 1 mmol (0,411 g) de H<sub>2</sub>L disuelto en 10 mL de metanol y 1 mmol (0,200 g) de Cu(CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O en 10 ml CH<sub>3</sub>OH, con agitación continua. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas dando como resultado un precipitado de color marrón. El sólido se separó de la solución por filtración y se recrystalizó desde metanol caliente. Se obtuvieron cristales marrones adecuados para medidas de DRX por evaporación lenta del solvente.

Rendimiento: 85%. Análisis elemental: Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Cu: C, 58,76; H, 6,93 y N, 11,43%. Experimental: C, 58,67; H, 6,95 y N, 11,51%.

### **7.2.3. Síntesis del complejo [VO(L)]**

El complejo [VO(L)] se preparó haciendo reaccionar 1 mmol (0,411 g) del ligando H<sub>2</sub>L con 1 mmol (0,265 g) de VO(acac)<sub>2</sub> (acac= acetilacetato) en metanol. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas hasta la aparición de un precipitado de color verde, el cual fue filtrado y lavado con metanol frío y secado en aire hasta peso constante. El complejo obtenido resultó ser insoluble en la mayoría de los solventes orgánicos comunes, a excepción de DMF y DMSO. Todos los intentos efectuados para la obtención de monocristales del complejo [VO(L)] resultaron insatisfactorios, debido a la baja solubilidad del mismo en diferentes solventes orgánicos.

Rendimiento: 78%. Análisis elemental: Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>V: C, 60,32; H, 6,70 y N, 11,73%. Experimental: C, 60,41; H, 6,75 y N, 11,69%.

## **7.3. Determinación de la estructura cristalina por difracción de rayos X de H<sub>2</sub>L y [Cu(L)]·H<sub>2</sub>O**

Los datos cristalográficos, parámetros de refinamiento de las estructuras y otras características de las técnicas se muestran en la **Tabla 7.1**.

**Capítulo 7: Síntesis, y caracterización estructural de una base de Schiff simétrica a partir de 4-(dietilamino)salicilaldehído y etilendiamina y de sus complejos de Cu(II) y VO(IV)**

**Tabla 7.1:** Datos cristalográficos y de refinamiento de las estructuras  $H_2L$  y  $[Cu(L)] \cdot H_2O$ .

	$H_2L$	$[Cu(L)] \cdot H_2O$
Fórmula empírica	$C_{24}H_{34}N_4O_2$	$C_{24}H_{34}CuN_4O_3$
Peso Fórmula	410,55	490,09
Temperatura (K)	293(2)	293(2)
Longitud de onda (Å)	0,71073	0,71073
Sistema cristalino	Triclínico	Monoclínico
Grupo espacial	$P - 1$	$C 2/c$
Dimensiones de la celda unidad	a = 6,0163(5) Å b = 7,4951(5) Å c = 13,488(1) Å $\alpha = 105,570(6)^\circ$ $\beta = 100,446(7)^\circ$ $\gamma = 93,766(6)^\circ$	a = 19,5737(8) Å b = 9,8513(4) Å c = 12,4452(4) Å $\beta = 93,654(3)^\circ$
Volumen (Å <sup>3</sup> )	571,97(8)	2394,9(2)
Z	1	4
Densidad calculada (Mg/m <sup>3</sup> )	1,192	1,359
Coefficiente de Absorción (mm <sup>-1</sup> )	0,077	0,944
F(000)	222	1036
Rango $\theta$ de colección de datos(°)	3,469 a 28,804	3,281 a 28,867
Rango de los índices	$-7 \leq h \leq 7, -9 \leq k \leq 9, -17 \leq l \leq 16$	$-26 \leq h \leq 25, -8 \leq k \leq 13, -16 \leq l \leq 15$
Reflexiones colectadas	4408	4950
Reflexiones independientes	2446 [R(int)= 0.0245]	2575 [R(int)= 0,0190]
Reflexiones observadas [ $I > 2\sigma(I)$ ]	1408	2273
Cumplimiento de $\vartheta = 25.242^\circ$ (%)	99,8	99,8
Método de Refinamiento	Matriz completa de cuadrados mínimos en $F^2$	Matriz completa de cuadrados mínimos en $F^2$
Datos / restricciones / parámetros	2446 / 0 / 204	2575 / 2 / 152
Bondad del ajuste en $F^2$	1,022	1,033
Indíces R Finales [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0,0537, wR2 = 0,1115	R1 = 0,0403, wR2 = 0,1029
Indíces R (todos los datos)	R1 = 0,0994, wR2 = 0,1403	R1 = 0,0471, wR2 = 0,1093
Mayor diferencia de pico y hueco (e.Å <sup>-3</sup> )	0,103 y -0,139	0,745 y -0,279

$$^a R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}, wR_2 = \left[ \frac{\sum w(|F_o|^2 - |F_c|^2)^2}{\sum w(|F_o|^2)^2} \right]^{1/2}$$

### 7.3.1. $H_2L$

Los átomos de hidrógeno se ubicaron en un mapa en fases de diferencias de Fourier sobre los átomos pesados y se refinaron en las posiciones encontradas mediante parámetros de desplazamiento isotrópicos. Los grupos metilos convergen en una conformación angular eclipsada.

### 7.3.2. $[Cu(L)] \cdot H_2O$

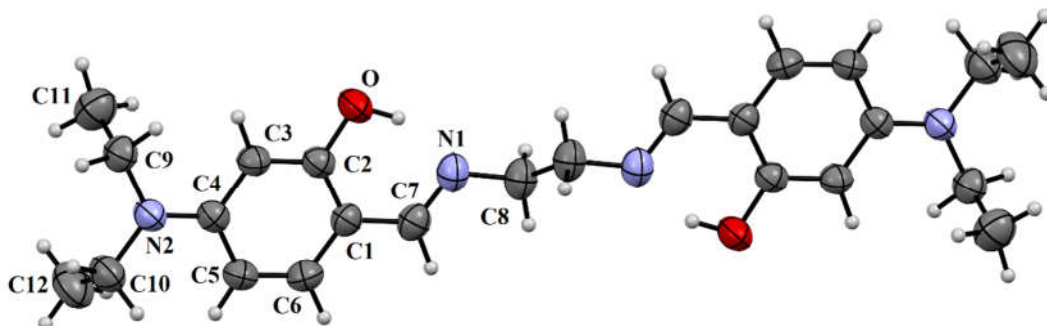
Todos los átomos de hidrógeno se ubicaron estereoquímicamente y se refinaron con el modelo del cuerpo rígido. Los grupos metilos se refinaron como entidades rígidas permitiendo así la rotación alrededor del enlace C-CH<sub>3</sub> con el objeto de maximizar la suma

de la densidad electrónica residual en las posiciones de los átomos de H calculadas. Los grupos metilos convergen en una conformación angular eclipsada. El átomo de hidrógeno de la molécula de agua libre se localizó en un mapa de diferencias de Fourier y su posición encontrada se refinó mediante parámetros de desplazamiento isotrópico.

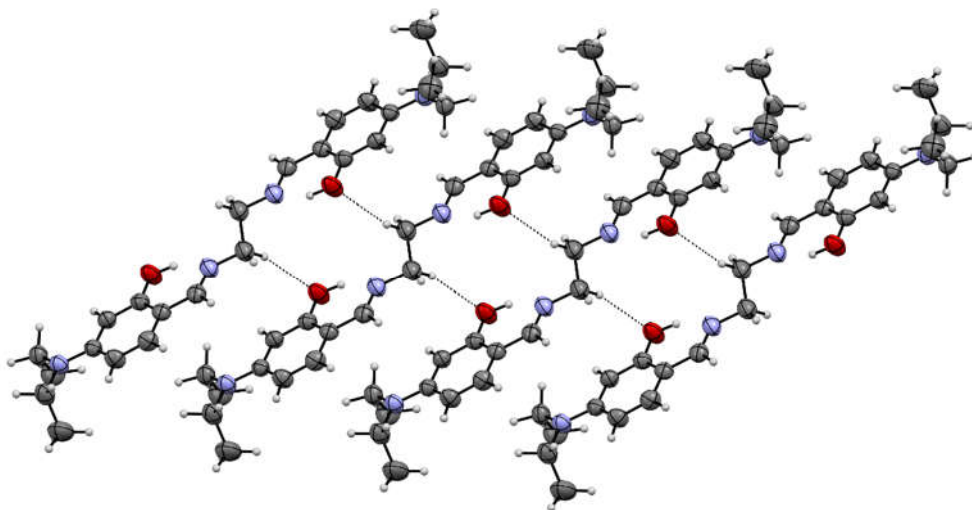
## **7.4. Descripción de las estructuras cristalinas**

### **7.4.1. H<sub>2</sub>L**

La estructura molecular de la base de Schiff (**H<sub>2</sub>L**) se muestra en la **Figura 7.1**, en la cual se incluye la numeración de los átomos, excepto la de los hidrógenos. En la **Tabla 7.2** se muestran las longitudes y ángulos de enlace seleccionados, los cuales se comparan con los valores calculados al nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p). La molécula se encuentra en un centro de inversión cristalográfico. El anillo aromático y el grupo imino conforman un plano favorecido por el enlace de hidrógeno intramolecular O-H···N1, formando un pseudo anillo de seis miembros *S*(6) [distancia O···N1: 2,60162(2) Å]. De acuerdo a este análisis, **H<sub>2</sub>L** existe en la forma fenol-imino, tal como se muestra en la **Figura 7.1**. La distancia de enlace C2=O = 2,359(2) Å es consistente con un carácter de simple enlace. El enlace imino, C7=N1, muestra una configuración *E* con una longitud de enlace de 1,278(3) Å, valor esperable para un doble enlace C=N. El ángulo de enlace C8-N1-C7 de 119,1(2)° es consistente con una hibridación *sp*<sup>2</sup> del átomo de N1 y el grupo muestra un ángulo diedro de -179,5(2)°. Las distancias de enlace correspondientes al anillo aromático se encuentran en el intervalo comprendido entre 1,371(2) y 1,406(3) Å, tal como se espera para una estructura que presenta resonancia.



**Figura 7.1:** Estructura molecular de la base de Schiff ( $H_2L$ ) determinada por DRX. La molécula se encuentra ubicada en un centro de inversión cristalográfico y los elipsoides de desplazamiento se muestran al 30% del nivel de probabilidad.



**Figura 7.2.** Vista del empaquetamiento cristalino de  $H_2L$ , en la cual se muestran los enlaces de hidrógeno intramoleculares  $C8-H8B \cdots O$  como líneas discontinuas.

La estructura cristalina de la base de Schiff ( $H_2L$ ) se encuentra fuertemente estabilizada por enlaces de hidrógeno intramoleculares débiles  $C8-H8B \cdots O$  [ $d(H \cdots O) =$

2,684 Å], dando lugar a una estructura laminar paralela al plano (001), tal como se ilustra en la **Figura 7.2**. Estos enlaces de hidrógeno generan motivos de anillo  $R_2^2(16)$ .

**Tabla 7.2: Distancias y ángulos de enlace seleccionados para  $H_2L$**

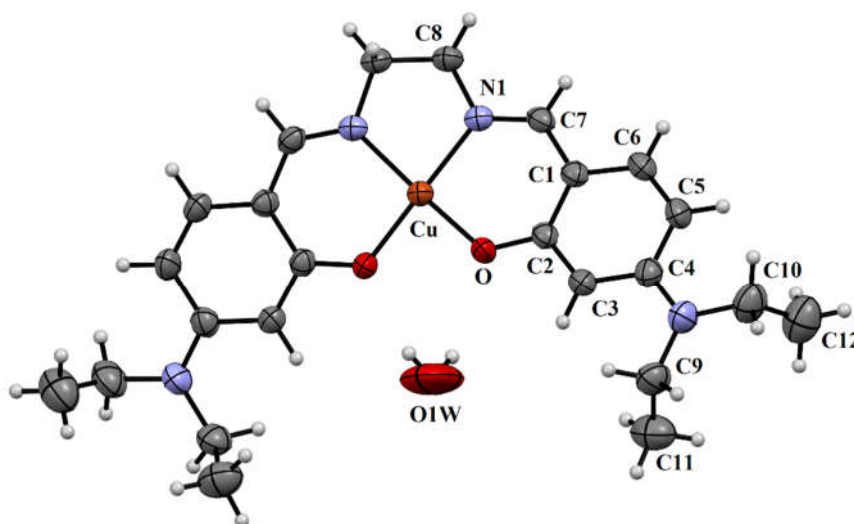
<b>Distancias de enlace (Å)</b>		<b>Ángulos (°)</b>	
C8-N1	1,460(2)	C8-N1-C7	119,1(2)
C7-N1	1,278(3)	C1-C7-N1	122,5(2)
C1-C7	1,445(2)	C2-C1-C7	121,9(2)
C2-O	1,359(2)	O-C2-C1	120,6(2)
C4-N2	1,375(2)	C4-N2-C9	120,9(1)
C9-N2	1,460(3)	C4-N2-C10	121,6(2)
C10-N2	1,456(3)	<b>Ángulos diedros (°)</b>	
C9-C11	1,510(4)	C8-N1-C7-C1	179,5(2)
C10-C12	1,500(4)	N1-C7-C1-C6	-179,7(2)
		C2-C1-C7-N1	1,8(3)
		N1-C8-C8-N1	180,0(2)

#### 7.4.2. $[Cu(L)] \cdot H_2O$

En la **Figura 7.3** se muestra un diagrama ORTEP del complejo  $[Cu(L)] \cdot H_2O$  mostrando la estructura molecular. El estudio estructural revela que el complejo se encuentra en la celda como una unidad monomérica, con una configuración aproximadamente plana alrededor del centro metálico Cu(II). El ion metálico  $Cu^{2+}$  se encuentra en un entorno plano cuadrado, coordinado de forma *cis* a dos átomos de N de los grupos imino y a dos átomos de O provenientes de los grupos fenoxo de la base de Schiff desprotonada. En la **Tabla 7.3** se presenta los ángulos y distancias de enlace seleccionados para el complejo. La distancia de enlace C-N obtenida por DRX es 1,291(3) Å, indicando una disminución del carácter de doble enlace del C=N luego de la coordinación al Cu(II). La geometría observada alrededor del ión Cu(II) se confirma mediante el índice  $\tau_4$  [22], cuya expresión se muestra en la **ecuación 7.1**:

$$\tau_4 = \frac{360 - (\alpha + \beta)}{141^\circ} \quad (1)$$

Donde  $\alpha$  y  $\beta$  son los ángulos de enlace mayores alrededor del centro metálico. El valor de  $\tau_4$  indica la distorsión entre un tetraedro perfecto ( $\tau_4 = 1,0$ ) y una geometría cuadrada plana perfecta ( $\tau_4 = 0$ ). El valor  $\tau_4$  para el centro metálico Cu(II) es 0,2301, lo cual indica que la geometría es cuadrada plana distorsionada. La distorsión observada en el complejo podría atribuirse en parte a la presencia de una molécula de agua, la cual genera enlaces de hidrógeno intramoleculares OW-H $\cdots$ O [ $d(\text{H}\cdots\text{O}) = 2,39(5)$  Å].



**Figure 7.3:** Diagrama ORTEP de la estructura molecular del complejo  $[\text{Cu}(\text{L})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ .

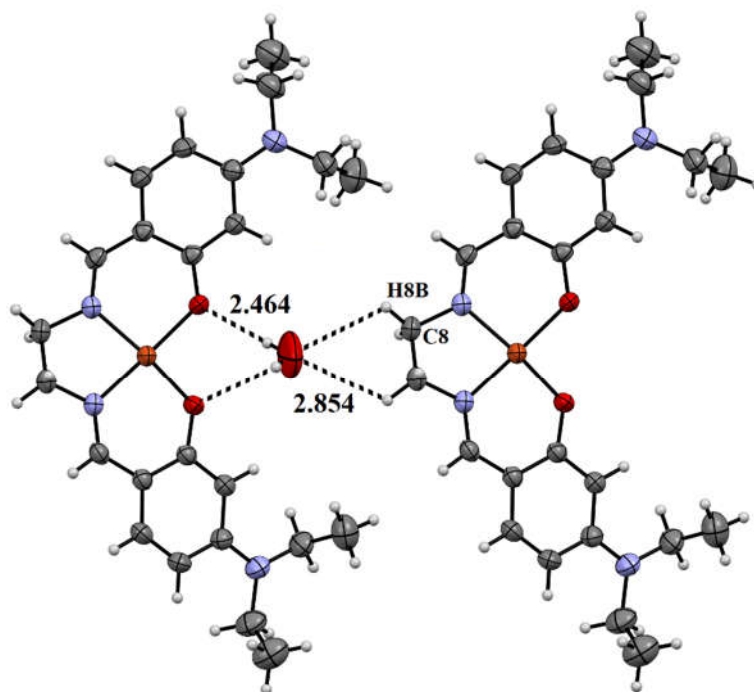
**Tabla 7.3:** Distancias de enlace (Å) y ángulos ( $^\circ$ ) para el complejo  $[\text{Cu}(\text{L})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ .

<b>Distancias de enlace (Å)</b>		<b>Ángulos (<math>^\circ</math>)</b>	
Cu-N1#	1,9358(19)	O-Cu-N1	93,79(7)
N1-Cu	1,9358(19)	N1#-Cu-N1	83,74(11)
O-Cu	1,9173(16)	O-Cu-N1#	163,78(8)
Cu-O#	1,9173(16)	O-Cu-O#1	92,88(10)
N1-C7	1,291(3)	O1#-Cu-N1#1	93,79(7)
C2-O	1,320(3)	O1#-Cu-N1#	163,78(8)
N1-C8	1,466(3)	C7-N1-Cu	125,59(16)
		C8-N1-Cu	112,89(14)
		C2-O-Cu	126,88(15)

# Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes: #1  $-x+1, y, -z+1/2$



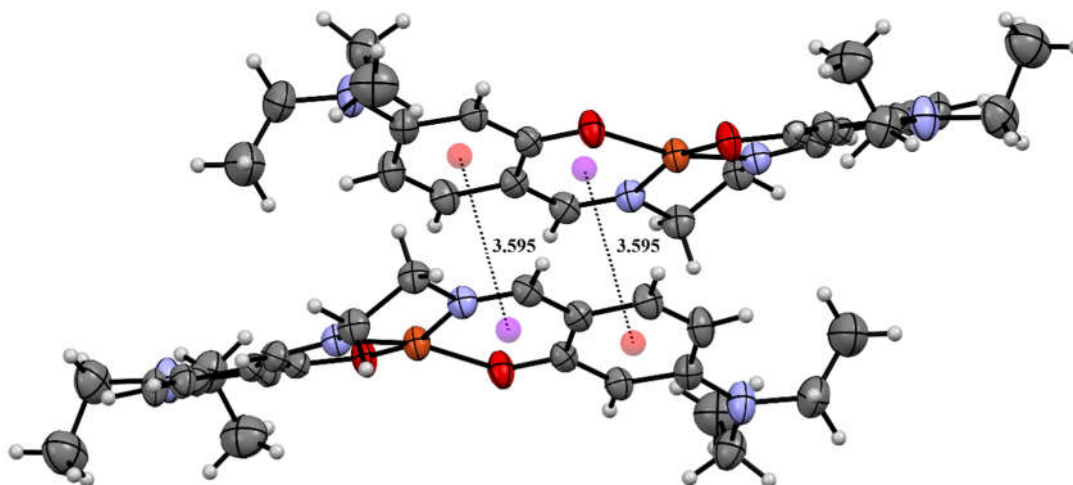
Las interacciones no covalentes débiles, tales como C-H $\cdots$ X (X= O, N, S, halógeno) y las interacciones de apilamiento  $\pi$  juegan un rol importante en la conformación, empaquetamiento cristalino y propiedades fisicoquímicas. A pesar de que no hay enlaces de hidrógeno no clásicos en la estructura del complejo, se observan dos contactos intermoleculares C-H $\cdots$ O en la estructura del sólido. Las interacciones intermoleculares C8-H8B $\cdots$ Ow [d(H $\cdots$ Ow) = 2,854 Å] se muestran en la **Figura 7.4**.



**Figura 7.4:** Vista de la estructura cristalina del complejo [Cu(L)]·H<sub>2</sub>O, donde se pueden observar las interacciones intermoleculares C8-H8B $\cdots$ Ow (trazos discontinuos). También se visualizan los contactos intermoleculares Ow-H $\cdots$ O.

Finalmente, el empaquetamiento cristalino del complejo muestra dímeros autoensamblados, los cuales se mantienen unidos mediante interacciones del tipo AQ (anillo quelato), las cuales son un tipo de interacciones  $\pi\cdots\pi$  (ver **Figura 7.5** y **Tabla 7.4**). Estos dímeros se forman entre dos complejos vecinos en la celda unitaria, probablemente debido al arreglo casi ortogonal de los anillos fenilos (C1-C6, centroide Cg4) con respecto al anillo

quelato (Cu/O/C2/C1/C7/N1, centroides Cg3 y Cg2). Esto favorece la interacción entre los anillos quelato y fenilos, con una distancia centroide-centroide de 3,5951(1) Å. Este tipo de interacciones se estudiarán más adelante con mayor detalle desde el punto de vista teórico.



**Figura 7.5:** Vista del empaquetamiento cristalino del complejo  $[Cu(L)] \cdot H_2O$ , en la cual se muestran las interacciones del tipo  $\pi \cdots \pi$  entre un anillo quelato de una unidad monomérica y un grupo fenilo de otra.

**Tabla 7.4:** Parámetros geométricos de los fragmentos involucrados en las interacciones  $\pi \cdots \pi$  para el complejo  $[Cu(L)] \cdot H_2O$ .

Cg(I)-Cg(J) <sup>a</sup>	d(Cg $\cdots$ Cg) <sup>b</sup>	$\alpha^c$	$\beta^d$	$\gamma^e$	Simetría
Cg2 $\cdots$ Cg4	3,5951(1)	5,0	22,7	27,6	-x,-y,1-z
Cg2 $\cdots$ Cg3	3,6765(2)	0,0	26,8	26,8	x,-y,-1/2+z
Cg3 $\cdots$ Cg4	3,5951(1)	5,0	22,7	27,6	x,-y,-1/2+z
Cg4 $\cdots$ Cg4	4,9721(2)	0,0	50,9	50,9	-x,-y,1-z

<sup>a</sup> Cg2: centroide Cu-O-C2-C1-C7-N1, Cg3: centroide Cu-OA-C2A-C1A-C7A-N1A, Cg4: centroide C1-C6.

<sup>b</sup> Distancia centroide-centroide (Å)

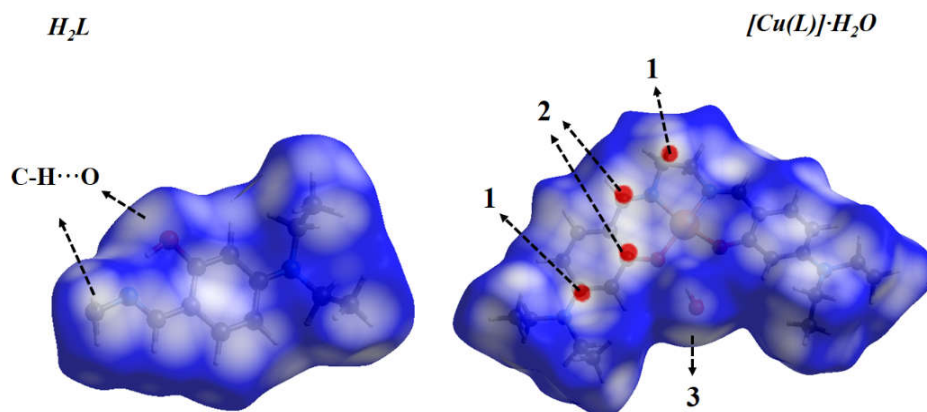
<sup>c</sup> Angulo diedro entre los principales planos I and J.

<sup>d</sup> Angulo entre el vector centroide Cg(I) $\cdots$ Cg(J) y la normal al plano (I).

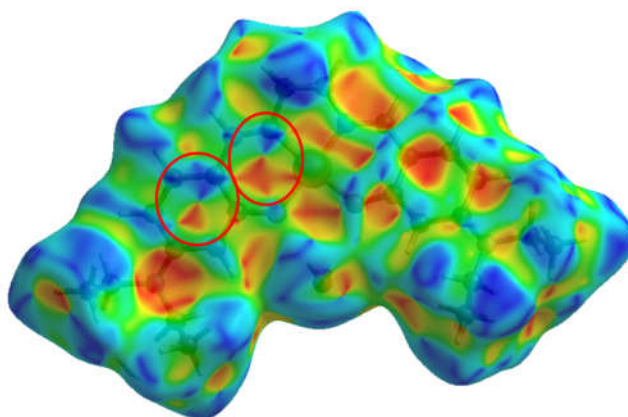
<sup>e</sup> Angulo entre el vector centroide Cg(I) $\cdots$ Cg(J) y la normal al plano (J).

### 7.5. Análisis de las superficies de Hirshfeld

El análisis de las superficies de Hirshfeld y sus correspondientes huellas dactilares bidimensionales (2D) se realizó utilizando el programa Crystal Explorer 3.0 [23] con el objeto de visualizar y cuantificar las diferentes interacciones intermoleculares que estabilizan el empaquetamiento cristalino. Las superficies de Hirshfeld se graficaron con las propiedades  $d_{norm}$  e *índice de forma*. La superficie  $d_{norm}$  se representó utilizando una escala de colores en el intervalo -0,020 u.a. (rojo) a 0,750 u.a. (azul) y la superficie de *índice de forma* se graficó de -1,00 u.a. (cóncava) a 1,00 u.a. (convexa). Los gráficos de huellas dactilares 2D se realizaron usando el intervalo expandido 0,6-2,8 Å. Las superficies de Hirshfeld graficadas con la función  $d_{norm}$  para  $H_2L$  y  $[Cu(L)] \cdot H_2O$  se muestran en las **Figura 7.6**, mientras que las superficies evaluadas con la función *índice de forma* para el complejo  $[Cu(L)] \cdot H_2O$  se muestra en la **Figura 7.7**.

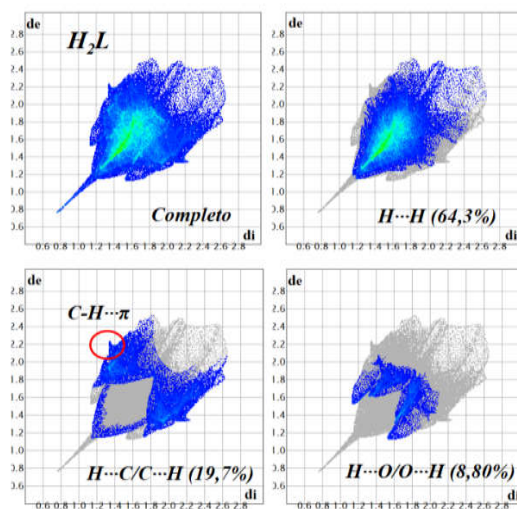


**Figura 7.6:** Superficies de Hirshfeld de los compuestos  $H_2L$  y  $[Cu(L)] \cdot H_2O$  evaluadas con la función  $d_{norm}$ .

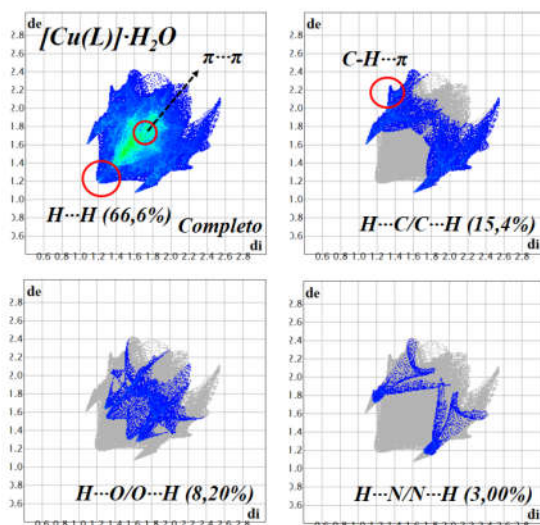


**Figura 7.7:** Superficie de Hirshfeld del complejo  $[Cu(L)] \cdot H_2O$  evaluada con la función de índice de forma. Los círculos marcados en rojo indican las regiones donde se visualizan las interacciones  $\pi \cdots \pi$ .

Las superficies se muestran transparentes para permitir una mejor visualización de las moléculas en la región donde se realizaron los cálculos. Las regiones rojas en la superficie  $d_{norm}$  son indicativas de enlaces de hidrógeno entre donores y aceptores. Los gráficos de huella dactilar 2D de  $H_2L$  y  $[Cu(L)] \cdot H_2O$  se visualizan en las **Figuras 7.8** y **7.9**, respectivamente, los cuales evidencian las diferencias significativas entre los patrones de interacciones intermoleculares.



**Figura 7.8:** Gráficos de huellas dactilares 2D completo e individuales, mostrando las interacciones intermoleculares más relevantes para  $H_2L$ .



**Figura 7.9:** Gráficos de huellas dactilares 2D completo e individuales, que corresponden a las interacciones intermoleculares más importantes para  $[\text{Cu}(\text{L})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ .

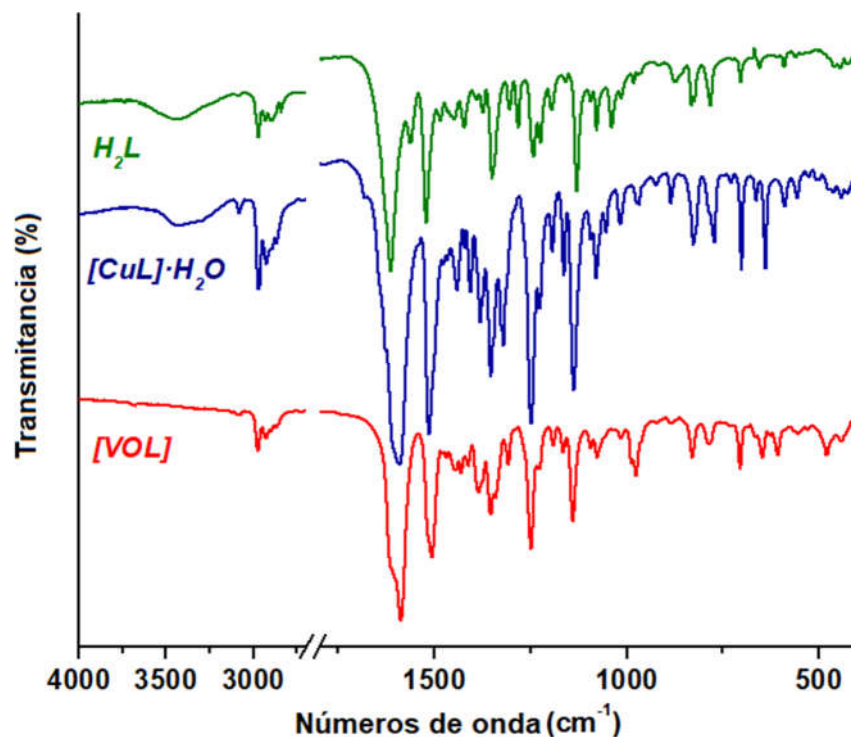
La interacción dominante en ambos compuestos es el contacto  $\text{H}\cdots\text{H}$ , el cual contribuye con el 64,3 y 66,6% al total de la superficie de Hirshfeld para  $\text{H}_2\text{L}$  y  $[\text{Cu}(\text{L})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ , respectivamente. Los contactos  $\text{H}\cdots\text{O}/\text{O}\cdots\text{H}$  se observan en la superficie  $d_{\text{norm}}$  de ambos compuestos como regiones blancas, indicando que las distancias de las interacciones  $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$  están cercanas a la suma de los radios de vdW. Estos contactos  $\text{H}\cdots\text{O}/\text{O}\cdots\text{H}$  contribuyen con el 8,8 y 8,2% a la superficie de Hirshfeld de  $\text{H}_2\text{L}$  y  $[\text{Cu}(\text{L})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ , respectivamente.

Tal como se dedujo a partir de la estructura cristalina del complejo  $[\text{Cu}(\text{L})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ , el autoensamblado supramolecular incluye interacciones débiles del tipo anillo quelato  $(\text{AQ})\cdots\pi$ . Estos contactos son visibles en la superficie  $d_{\text{norm}}$  (ver **Figura 7.6**) como áreas rojas brillantes marcadas como **2**. Además, de acuerdo a lo que puede observarse en la superficie de Hirshfeld graficada con la propiedad *índice de forma* (**Figura 7.7**), existen pares de triángulos rojos y azules enfrentados, los cuales son indicativos de interacciones intermoleculares de naturaleza  $\pi\cdots\pi$ . Los contactos  $\text{C}\cdots\text{C}$  atribuidos a las interacciones del tipo  $\pi\cdots\pi$  se identifican claramente en los gráficos de huella dactilar 2D como un área verde en la diagonal en aproximadamente 1,8 Å (ver **Figura 7.9**).

Los diagramas de huella dactilar de ambos compuestos muestran un par de alas características, las cuales se atribuyen a las interacciones intermoleculares del tipo C-H $\cdots\pi$ , las cuales contribuyen en 19,7 y 15,4% a la superficie total de Hirshfeld para **H<sub>2</sub>L** y [Cu(L)]·H<sub>2</sub>O, respectivamente. Las regiones rojas marcadas como **1** en la superficie  $d_{norm}$  del complejo [Cu(L)]·H<sub>2</sub>O se atribuye a la presencia de interacciones débiles del tipo C-H $\cdots$ C, las cuales incluyen las interacciones C-H $\cdots\pi$ . Los contactos H $\cdots$ C/C $\cdots$ H aparecen en ambos compuestos. El análisis de los diagramas de huellas dactilares del ligando y su complejo de Cu(II) indican que las interacciones más importantes que contribuyen al empaquetamiento cristalino son fuerzas de vdW (contactos H $\cdots$ H), enlaces de hidrógeno débiles (C-H $\cdots$ O), C-H $\cdots\pi$  e interacciones  $\pi\cdots\pi$ .

### 7.6. Análisis de los espectros IR

Los espectros IR de la base de Schiff (**H<sub>2</sub>L**) y sus complejos de Cu(II) y VO(IV) se midieron en estado sólido utilizando pastillas de KBr (*Figura 7.10*).



*Figura 7.10: Espectros IR en estado sólido de **H<sub>2</sub>L** y sus complejos [Cu(L)]·H<sub>2</sub>O y [VO(L)].*

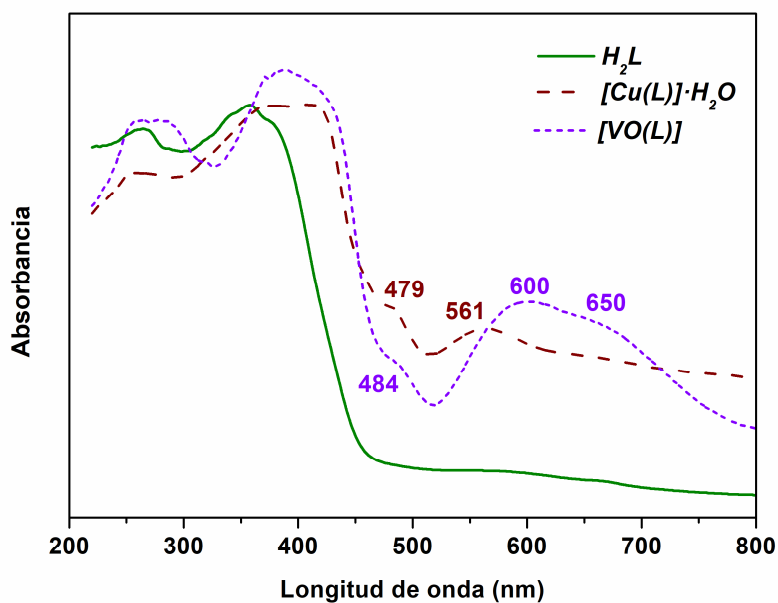
La banda ancha en  $3435\text{ cm}^{-1}$  en el espectro IR del ligando libre se asigna a los modos de estiramiento O-H correspondientes al grupo hidroxilo fenólico. La banda intensa en  $1615\text{ cm}^{-1}$  se asigna al modo de estiramiento  $\nu(\text{C}=\text{N})$  correspondiente al grupo imino y la banda de intensidad media en  $1282\text{ cm}^{-1}$  se atribuye al modo de estiramiento C-O, las cuales son bandas características de bases de Schiff derivadas de salicilaldehídos [24]. La coordinación de las bases de Schiff a iones metálicos a través de su átomo de N reduce, en general, la densidad electrónica en el grupo imino y disminuye la frecuencia de absorción del modo de estiramiento  $\nu(\text{C}=\text{N})$ . Los espectros IR de los complejos  $[\text{Cu}(\text{L})]\cdot\text{H}_2\text{O}$  y  $[\text{VO}(\text{L})]$  muestran bandas intensas en  $1591$  y  $1587\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente, los cuales se asignan a los modos de estiramiento C=N del grupo imino. Además, la coordinación de los grupos OH con los iones metálicos se evalúa mediante la frecuencia de estiramiento  $\nu(\text{C}-\text{O})$ , la cual se desplaza hacia menores frecuencias ( $1249$  y  $1250\text{ cm}^{-1}$  para los complejos  $[\text{Cu}(\text{L})]\cdot\text{H}_2\text{O}$  y  $[\text{VO}(\text{L})]$ , respectivamente), con respecto al ligando libre. El espectro IR de  $[\text{Cu}(\text{L})]\cdot\text{H}_2\text{O}$  muestra bandas adicionales de baja intensidad en  $526$  y  $477\text{ cm}^{-1}$ , las cuales pueden ser tentativamente asignadas a los modos de estiramiento  $\nu(\text{Cu}-\text{N})$  y  $\nu(\text{Cu}-\text{O})$ , respectivamente.

El enlace V=O en complejos de VO(IV) puede ser considerado como un enlace covalente múltiple, donde la componente  $\pi$  es aportada por el vanadio. La capacidad electrón-atractor del ion VO(IV) depende exclusivamente de los ligandos coordinados al catión vanadilo. Dependiendo de la habilidad del ligando como donador, por aumento de la densidad electrónica en el metal, la donación  $\text{O}(\text{p}\pi) \rightarrow \text{V}(\text{d}\pi)$  se reduce disminuyendo así el orden de enlace V=O y, en consecuencia, disminuye la frecuencia de estiramiento  $\nu(\text{V}=\text{O})$ . El espectro IR del complejo  $[\text{VO}(\text{L})]$  muestra bandas en  $987$  y  $975\text{ cm}^{-1}$ , las cuales se asignan al modo de estiramiento V=O. Las bandas en  $606$  y  $479\text{ cm}^{-1}$  se asignan a los modos de estiramiento  $\nu(\text{V}-\text{O})$  y  $\nu(\text{V}-\text{N})$ , respectivamente.

### 7.7. Análisis de los espectros electrónicos

Los espectros electrónicos de la base de Schiff (**H<sub>2</sub>L**) y sus complejos  $[\text{Cu}(\text{L})]\cdot\text{H}_2\text{O}$  y  $[\text{VO}(\text{L})]$  se midieron en estado sólido entre  $200$  y  $800\text{ nm}$  (ver **Figura 7.11**). La banda en  $262\text{ nm}$  en el espectro UV-vis de **H<sub>2</sub>L** se asigna a transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  en los anillos fenólicos. La absorción localizada en  $358\text{ nm}$  se atribuye a excitaciones  $n \rightarrow \pi^*$  del grupo imino,

mientras que las bandas en 375 y 546 nm se asignan a transiciones  $n \rightarrow \pi^*$  de átomos donores tales como O y N, las cuales están solapadas con las bandas de transferencia de carga de los anillos aromáticos [25]. Las bandas relacionadas con las transiciones que involucran los anillos fenilos no se ven afectadas en los espectros de los complejos. Además, las bandas debidas a transiciones intraligando (cromóforo imino) se desplazan hacia número de ondas mayores, indicando que el átomo de N del grupo imino está involucrado en la coordinación al centro metálico. El espectro electrónico del complejo  $[\text{Cu}(\text{L})] \cdot \text{H}_2\text{O}$  exhibe dos bandas en 479 y 561 nm, las cuales se asignan a transiciones electrónicas  ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{A}_{1g}$  y  ${}^2\text{B}_{1g} \rightarrow {}^2\text{E}_g$ , respectivamente. Estas transiciones confirman la geometría plana cuadrada del mencionado complejo, típicas de complejos de Cu(II) con bases de Schiff [25-27]. La banda ancha observada en el espectro del complejo  $[\text{VO}(\text{L})]$  entre 500 y 700 nm se asignan a transiciones  $d-d$  en el complejo de VO(IV).



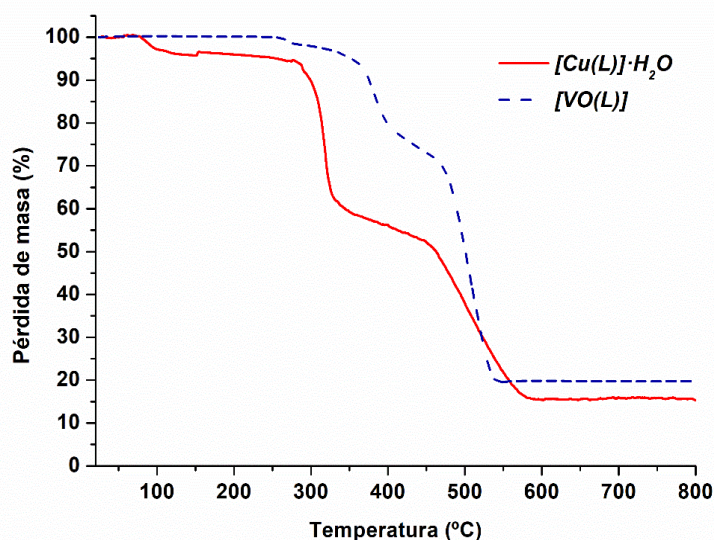
*Figura 7.11: Espectros de reflectancia difusa de  $\text{H}_2\text{L}$  y sus complejos  $[\text{Cu}(\text{L})] \cdot \text{H}_2\text{O}$  y  $[\text{VO}(\text{L})]$ .*



## 7.8. Análisis térmico

Las medidas termogravimétricas (TG) se realizaron entre 25 y 800 °C en atmósfera de aire, utilizando una termobalanza Shimadzu TGA-50 a una velocidad de calentamiento de 5 °/min. Las curvas TG de los complejos  $[\text{Cu}(\text{L})]\cdot\text{H}_2\text{O}$  y  $[\text{VO}(\text{L})]$  se muestran en la **Figura 7.12** y las medidas se realizaron con el objeto de obtener información relevante respecto de la estabilidad térmica de los complejos, así como también verificar la presencia de moléculas de agua no coordinadas o coordinadas al centro metálico. Los porcentajes de pérdida de masa obtenidos a partir de las curvas TG están en muy buen acuerdo con los valores calculados.

El complejo  $[\text{Cu}(\text{L})]\cdot\text{H}_2\text{O}$  se descompone en tres etapas bien definidas. La primera etapa de descomposición finaliza a 108 °C con una pérdida de masa del 3,50% (valor calculado: 3,67%), asociada a la pérdida de una molécula de agua. La relativamente baja temperatura para la remoción de la molécula de agua es un indicativo de que la misma no está coordinada al centro metálico, pero se encuentra unida al complejo mediante interacciones de enlace hidrógeno, tal como se pudo deducir en el análisis de su estructura cristalina. Las dos etapas de descomposición siguientes corresponden a la combustión de ligando, para dar como producto final CuO (pérdida de masa observada: 83,43%, valor calculado: 83,77%).



**Figura 7.12:** Curvas TG para la descomposición térmica de los complejos  $[\text{Cu}(\text{L})]\cdot\text{H}_2\text{O}$  y  $[\text{VO}(\text{L})]$  en aire.

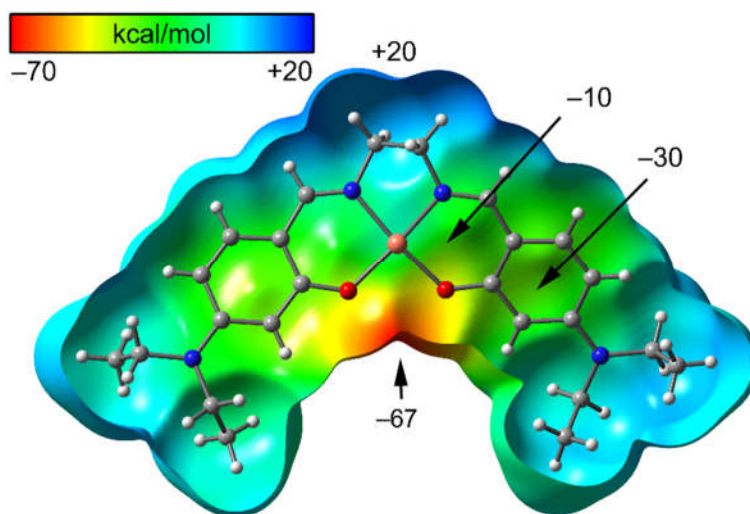
Para el complejo [VO(L)] no se observa pérdida de masa hasta los 250 °C, lo cual confirma que el complejo de VO(IV) es anhidro y es relativamente estable térmicamente. El complejo se descompone a temperaturas superiores a los 250 °C en dos etapas consecutivas para formar el óxido V<sub>2</sub>O<sub>5</sub> como producto final a partir del complejo, con un porcentaje de pérdida de masa experimental del 80,26% (valor calculado: 80,95%).

De acuerdo a los resultados de análisis elemental y los datos espectroscópicos y térmicos podemos sugerir que el ion V(IV) se encuentra penta-coordinado a dos átomos de oxígeno fenólicos desprotonados y dos átomos de N de los grupos iminos del ligando H<sub>2</sub>L y su quinta posición se encuentra ocupada por el oxígeno unido al vanadio (IV).

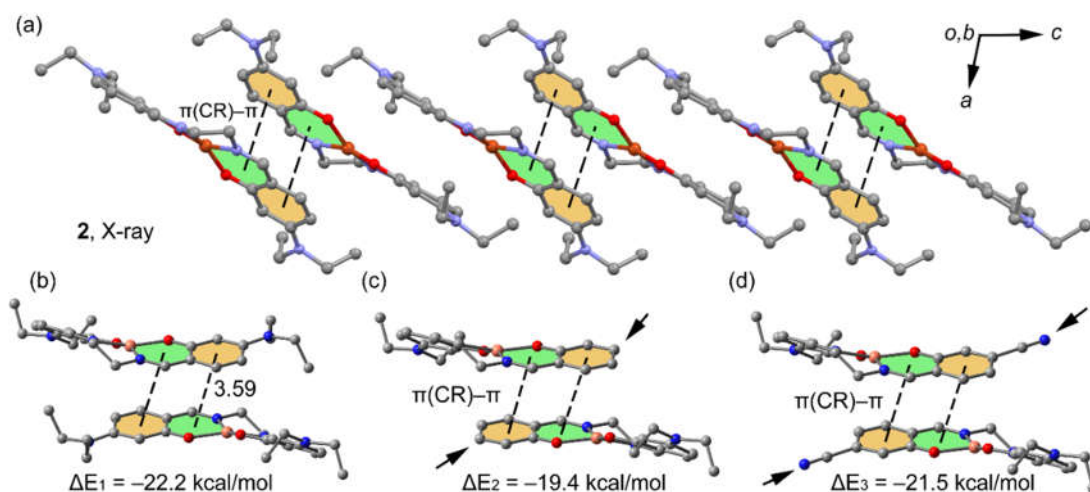
## **7.9. Estudio teórico**

Los cálculos de las interacciones no covalentes se realizaron utilizando el programa Gaussian09 [28] al nivel de teoría M06-2X/def2-TZVP. Se utilizaron las coordenadas cristalográficas para evaluar las interacciones intermoleculares en estado sólido. Este procedimiento y nivel de teoría ha sido utilizado exitosamente por diversos autores para evaluar interacciones intermoleculares en sistemas similares [29]. Los cálculos teóricos no se focalizaron en la optimización de los ensamblados moleculares debido a que solamente se intenta evaluar la contribución de cada interacción usando la geometría determinada por DRX para los compuestos en estudio. El cálculo de las energías de interacción se realizó computando la diferencia entre las energías de los monómeros aislados y sus ensamblados moleculares, con la corrección del error de superposición de bases (BSSE) obtenida por el método de la compensación [30]. Los mapas de potenciales electrostáticos (MEP) se calcularon utilizando el programa Gaussian09 al nivel M06-2X/def2-TZVP. Una herramienta útil para analizar de forma cualitativa las interacciones involucradas en el autoensamblado supramolecular de los compuestos es el índice de interacciones no covalentes (NCI). Para describir este tipo de interacciones se utilizará un código de color en el cual el azul representa interacciones atractivas fuertes, el verde representa interacciones atractivas débiles de tipo van der Waals y el rojo representa interacciones repulsivas. Para generar los diagramas NCI se utilizó el programa Gaussian09 al nivel B3LYP/6-31+G(d).

En el complejo de Cu(II) con la base de Schiff ( $H_2L$ ) su estructura cristalina se encuentra fuertemente estabilizada por enlaces de hidrógeno e interacciones débiles del tipo apilamiento  $\pi \cdots \pi$ , por lo que se realizó un estudio teórico detallado con el objeto de analizar energéticamente ambas interacciones. En primer lugar se calculó el mapa de potencial electrostático (MEP) para racionalizar las interacciones desde el punto de vista electrostático (ver **Figura 7.13**). La región más rica en electrones se localiza en el medio de ambos átomos de oxígeno (-67 kcal/mol) y la región más positiva en los átomos de hidrógeno del etileno, que enlaza ambos grupos imino. Esto se debe a que la coordinación del N imínico al centro metálico incrementa la acidez de los átomos de hidrógeno por efecto inductivo. Además, los valores de MEP sobre el anillo fenilo y los anillos quelatos son -30 y -10 kcal/mol, respectivamente. Estos valores de MEP anticipan la formación de interacciones del tipo apilamiento  $\pi$ - $\pi$  antiparalelos, de manera de minimizar la repulsión electrostática entre las nubes  $\pi$ .



**Figure 7.13:** Mapa de potencial electrostático (MEP) del complejo  $[Cu(L)] \cdot H_2O$ . Los valores de MEP en los puntos seleccionados se indican en kcal/mol.



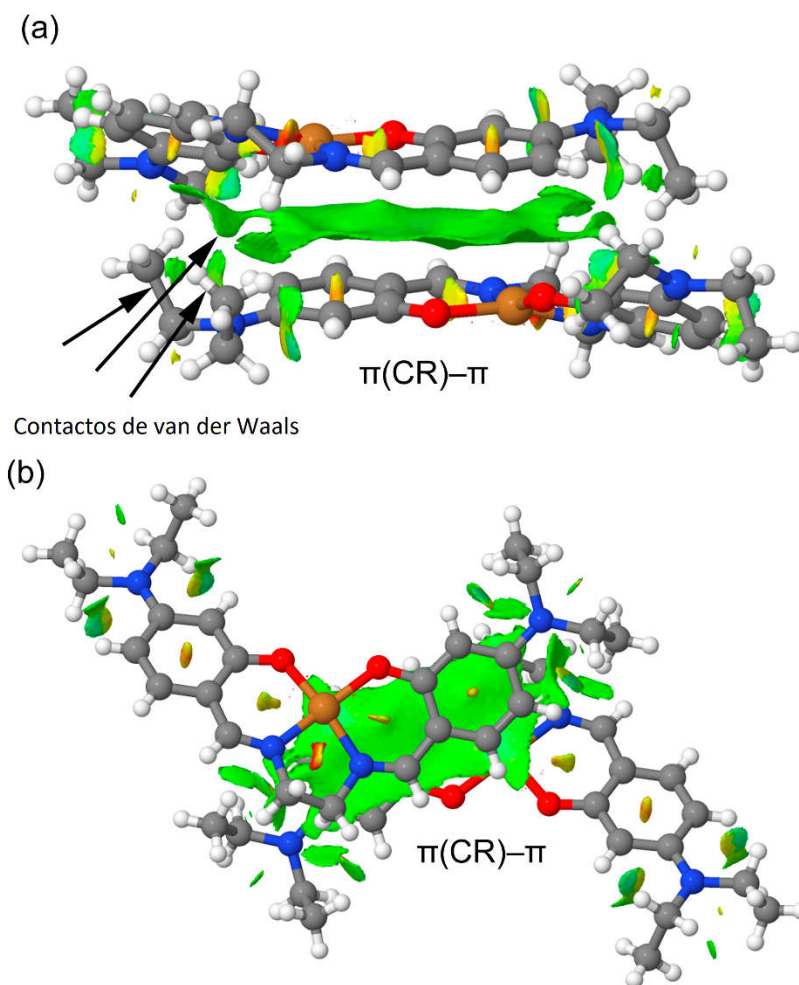
**Figura 7. 14:** (a) Sección de la estructura cristalina determinada por DRX. (b-d) Modelos teóricos utilizados para calcular las energías de unión. Las distancias están en Å.

La **Figura 7.14(a)** muestra una vista parcial de la estructura en estado sólido del complejo  $[\text{Cu}(\text{L})]\cdot\text{H}_2\text{O}$  evidenciando claramente la formación de una cadena supramolecular infinita a lo largo del eje  $c$  como consecuencia de interacciones de apilamiento anillo quelato (AQ)  $\cdots\pi$ , descritas anteriormente.

Un análisis detallado de los modos de apilamiento revela que los anillos quelatos (en verde) interactúan principalmente con el anillo fenilo (en naranja) para minimizar la repulsión electrostática, de acuerdo con los valores de MEP, los cuales muestran valores negativos sobre ambos anillos de seis miembros. Se calculó la energía de enlace de un dímero extraído de la cadena infinita (**Figura 7.14b**) y la energía de interacción obtenida resultó ser  $\Delta E_1 = -22,2$  kcal/mol, la cual está en muy buena concordancia con cálculos realizados para diversos complejos metálicos que contienen interacciones del tipo AQ- $\pi$  [22, 32, 33]. Con el objeto de evaluar el efecto del sustituyente dador de electrones  $-\text{NEt}_2$  se hicieron cálculos de un modelo adicional, donde dos sustituyentes  $-\text{NEt}_2$  se reemplazaron por átomos de hidrógenos (ver **Figura 7.14c**). Como resultado de la mencionada sustitución, la energía de interacción se redujo a  $\Delta E_2 = -19,4$  kcal/mol, lo cual resultó inesperado ya que la eliminación de un grupo fuertemente dador de electrones debería reducir la repulsión electrostática de ambas nubes electrónicas. Una explicación posible podría ser que los grupos etilos participan

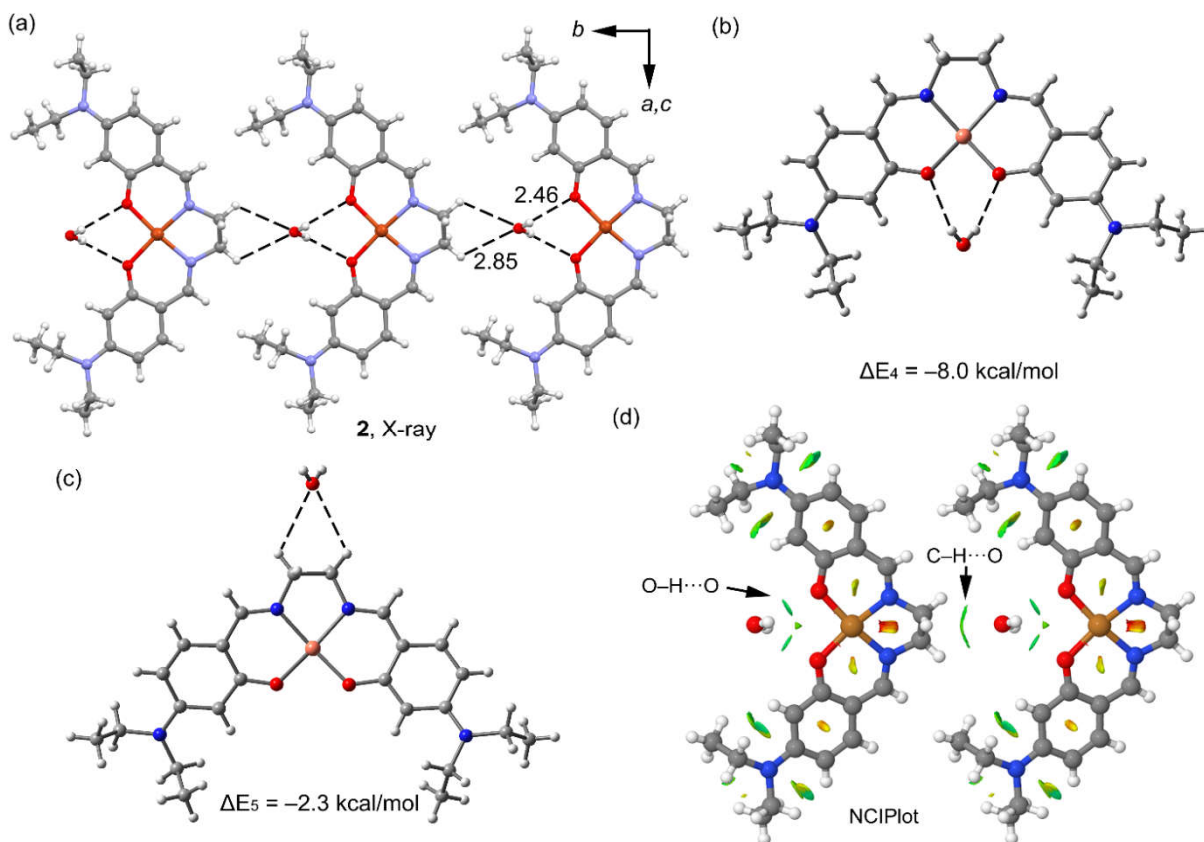
en la formación de un ensamblado a través de interacciones de van der Waals. De hecho, si los átomos de H se reemplazan por grupos CN atractores de electrones (ver **Figura 7.14d**, flechas pequeñas), la energía de interacción resulta más favorable comparada con el modelo mostrado en la **Figura 7.14c**. El valor de la energía de interacción calculado es  $\Delta E_3 = -21,5$  kcal/mol, confirmando de esta manera que la presencia de sustituyentes atractores de electrones refuerza la interacción  $AQ \cdots \pi$ .

Con el propósito de analizar más a fondo y caracterizar las interacciones  $AQ \cdots \pi$  descritas en la **Figura 7.14**, se utilizó una nueva herramienta computacional denominada índice de interacciones no covalentes (NCI). Esta herramienta permite visualizar e identificar las interacciones no covalentes que son efectivas y también se extiende a interacciones no covalentes débiles que estabilizan el complejo. La **Figura 7.15** muestra el gráfico NCI (en dos direcciones) en los cuales se muestran las interacciones  $AQ \cdots \pi$  en un dímero ensamblado. Tal como puede visualizarse, la presencia de una región extendida de color verde localizada entre los anillos quelatos y fenilo confirman la existencia de las interacciones del tipo  $AQ \cdots \pi$ . La **Figura 7.15a** claramente muestra que la superficie rodea ambos anillos quelatos (incluyendo al centro metálico) y a los anillos aromáticos, explicando de esta manera el alto valor de energía de interacción obtenido para este dímero. El diagrama NCI también evidencia la presencia de pequeñas regiones verdes ubicadas entre los grupos etilos que confirma la existencia de interacciones de van der Waals para este dímero del complejo.



**Figura 7.15:** Vista (a) superior y (b) lateral del índice NCI para el complejo  $[Cu(L)] \cdot H_2O$ .

La **Figura 7.16a** representa otra cadena supramolecular que se propaga a lo largo de la dirección *b* en la estructura cristalina del complejo. En este ensamblado supramolecular, las moléculas de agua conectan los complejos de Cu(II) a través de dos enlaces de hidrógeno como donores y dos enlaces de hidrógeno como aceptores. Esto está en concordancia con lo mencionado anteriormente en el análisis de los MEP, el cual reveló que la región más rica en electrones estaba localizada en los átomos de O y la más positiva en los átomos de H del grupo etilo que une los dos grupos iminos.



**Figura 7.16:** (a) Porción de la estructura cristalina del complejo determinada por DRX. (b) y c) Modelo teórico utilizado para calcular las energías de interacción. Las distancias están en Å. (d) Diagrama NCI de un fragmento dímérico del ensamblado supramolecular.

La energía de interacción del dímérico, en donde la molécula de agua actúa como un donador de enlace de hidrógeno (**Figura 7.16b**), es  $\Delta E_4 = -8,0$  kcal/mol, la cual está de acuerdo con los valores típicos obtenidos para enlaces de hidrógeno [34]. Para otro dímérico, donde el agua actúa como un aceptor de enlaces de hidrógeno (**Figura 7.16c**), la fuerza de la interacción es mucho menor,  $\Delta E_5 = -2,3$  kcal/mol, debido al hecho que el donador de enlace de hidrógeno es un grupo C-H en lugar de un grupo O-H y además presenta una distancia O...H más larga. Para estos dímeros también se calcularon los índices de interacciones no covalentes (NCI), los cuales se muestran en la **Figura 7.16d**. En este diagrama se puede observar la presencia de dos pequeñas regiones azules localizadas entre los átomos de H de la molécula de agua y los átomos de O, confirmando la existencia y naturaleza atractiva de

las interacciones del tipo O-H···O. Los enlaces de hidrógeno C-H···O están caracterizados por una región verde más extendida, la cual está localizada entre los átomos de O del agua y los átomos de H del grupo -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

### **7.10. Propiedades antitumorales**

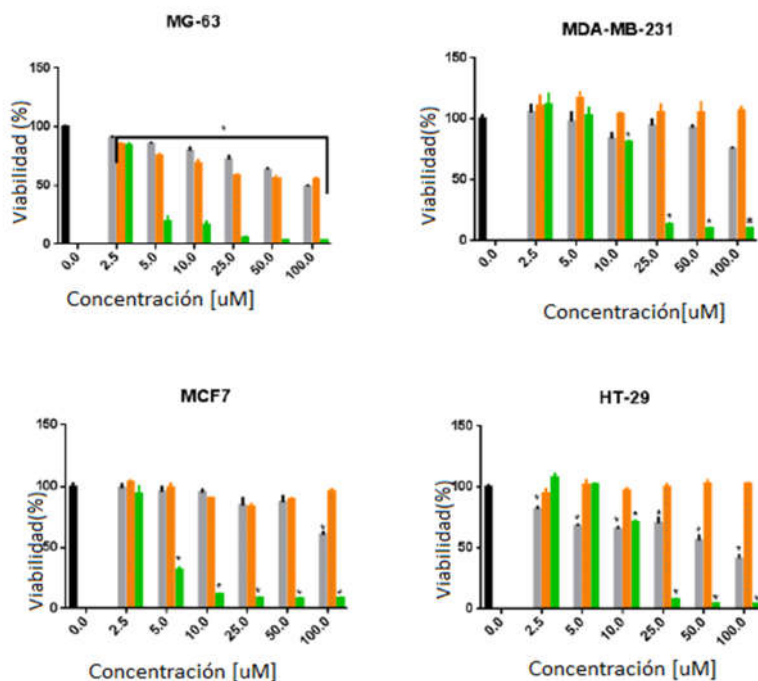
Las propiedades antitumorales del ligando **H<sub>2</sub>L** y sus complejos de Cu(II) y VO(IV) se evaluaron mediante el ensayo MMT en 4 líneas celulares diferentes. En la **Figura 7.17** se muestran los resultados obtenidos. El complejo de VO(IV) solamente presentó actividad antitumoral frente a células MG-63 en el intervalo de concentración de trabajo (2,5-100 µM). La viabilidad de esta línea celular se redujo en un 50%. Por otro lado, la actividad del complejo de Cu(II) fue superior respecto a la del ligando libre. El complejo de Cu(II) presentó dos efectos estadísticamente significativos: de 2,5 y 5,0 µM en células MG-63 y MCF 7, respectivamente, y de 10,0 µM para células HT-29 y MDA-MB-231 ( $p < 0,001$ ). Comparativamente, el ligando libre tiene un efecto citotóxico similar en células MG-63; y un efecto más pronunciado en células HT-29 con respecto al complejo de VO(IV). Además, se observó que los valores de IC<sub>50</sub> para el compuesto de Cu(II), después de 24 horas de tratamiento, fueron 3,0; 3,6; 12,5 y 11,7 µM en células MCF7, MG-63; MDA-MB-231 y HT-29, respectivamente. Estos valores resultaron significativamente más bajos que los obtenidos para el cisplatino en las mismas líneas celulares: 42, 39, 131 y 120 µM, respectivamente [35, 36].

Otros grupos de investigación reportaron la actividad antitumoral de diferentes complejos de Cu(II) con bases de Schiff derivadas de *o*-Vainillin. Estos compuestos presentan valores de IC<sub>50</sub> de aproximadamente 50 µM en células tumorales ascíticas de linfoma de Dalton [37, 38]. Por otra parte, Creaven y colaboradores reportaron una serie de nuevos complejos metálicos con ligandos de tipo bases de Schiff. Entre todos los ligandos y complejos probados, el complejo de Cu(II) presentó la mayor actividad (IC<sub>50</sub>=17,90 ± 3,75 µM) en comparación con el cisplatino (IC<sub>50</sub>=15,00 ± 2,65 µM) en células de hepatocarcinoma [39].

Además, los complejos binucleares de Cu(II) con piridazinas, con ligandos bases de Schiff tridentados, mostraron actividad contra líneas celulares tumorales de cáncer de mama



(MDA-MB-231). Sin embargo, presentaron actividad citotóxica frente a líneas celulares no tumorales (L6-mioblasto), lo que sugiere muy baja selectividad [40]. Por otro lado, diferentes complejos de Cu(II) con bases de Schiff y ligandos mixtos mostraron interesante actividad anticancerígena. Los valores de IC<sub>50</sub> encontrados fueron: 3-25 μM para células HeLa y 2-10 μM para células HepG2 [41].



**Figura 7.17:** Efecto de los complejos de Cu(II) (barras verdes) y VO(IV) (barras naranjas) en la viabilidad de líneas celulares MG-63, MDAMB-231, MCF-7 y HT-29. También se muestra el efecto del ligando libre (barra gris) y el control (barra negra). Los resultados están expresados como porcentaje del nivel basal.

Resulta interesante destacar que se identificaron muchos complejos de Cu(II), con valores de IC<sub>50</sub> del orden submicromolar, como potentes agentes antitumorales en varios tipos de líneas celulares de cáncer [42]. Teniendo en cuenta que para el complejo [Cu(L)]·H<sub>2</sub>O los valores de IC<sub>50</sub> encontrados varían entre 3 y 12 μM, este se puede considerar como un agente antitumoral promisorio basado en un metal diferente al platino, ya que

presenta una importante efectividad citotóxica. Con estos resultados, se puede afirmar que este complejo de Cu(II) es un candidato interesante para ser testado en modelos *in vivo*, con el objeto de demostrar su eficacia como un nuevo compuesto en la terapia del cáncer.

**Referencias:**

- [1] H. Schiff, *Ann. Chim.* 131 (1864) 118.
- [2] S. Dayagi, Y. Degani, en “*The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*”, S. Patai Ed., Wiley-Interscience: Nueva York (1970) 71.
- [3] M. Caligaris, L. Randaccio en “*Comprehensive Coordination Chemistry*”. Pergamon Press: Oxford (1987) 715.
- [4] R.H. Holm, G.W. Everett, A. Chakravorty, *Progr. Inorg. Chem.* 7 (1966) 83.
- [5] H. Hennig, *Z. Chem.* 11 (1971) 81.
- [6] M. Calligaris, G. Nardin, L. Randaccio, *Coord. Chem. Rev.* 7 (1972) 385.
- [7] M.D. Hobday, T.D. Smith, *Coord. Chem. Rev.* 9 (1972) 311.
- [8] H.S. Maslen, T.N. Waters, *Coord. Chem. Rev.* 17 (1975) 137.
- [9] S. Gambarotta, F. Arena, C. Floriani, P.F. Zanazzi, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 5082.
- [10] F. Arena, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Guastini, *Inorg. Chem.* 25 (1986) 4589.
- [11] D. Hall, T.N. Waters, *J. Chem. Soc.* (1960) 2644.
- [12] F. Coraza, C. Floriani, M. Zehender, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1987) 709.
- [13] K.G. Gupta, A.K. Sutar, *Coord. Chem. Rev.* 252 (2013) 1420.
- [14] I. Majunder, P. Chakraborty, R. Alvarez, M. González-Díaz, R. Peláez, Y. Ellahioui, A. Bauza, A. Frontera, E. Zangrando, S. Gómez-Ruiz, D. Das, *ACS Omega* 3 (2018) 13343.
- [15] G. Barone, A. Terenzi, A. Lauria, A.M. Almerico, J.M. leal, N. Busto, B. García, *Coord. Chem. Rev.* 257 (2016) 2848.
- [16] P. Noblia, M. Vieites, B.S. Parajón-Costa, E.J. Baran, H. Cerecetto, P. Draper, M. González, O.E. Piro, E.E. Castellano, A. Azqueta, A.L. Cerain, A. Monge-Vega, D. Gambino, *J. Inorg. Biochem.* 99 (2005) 443.
- [17] O. Güngör, P. Gürkan, *J. Mol. Struct.* 1074 (2014) 62.
- [18] A. Kathiravan, K. Sundaravel, M. Jaccob, G. Dhinakaran, A. Rameshkumar, D. Arul Ananth and T. Sivasudha, *J. Phys. Chem. B*, 118 (2014) 13573.
- [19] W. Al Zoubi, A.A.S. Al-Hamdani, M. Kaseem, *Appl. Organometal. Chem.* 30 (2016) 810.
- [20] CrysAlisPro, Oxford Diffraction Ltd., version 1.171.33.48 (release 15-09-2009 CrysAlis171.NET).

- [21] (a) G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* A71 (2015) 3; (b) G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* A64 (2008) 112.
- [22] S. Khan, P. Giri, A. Bauza, K. Harms, A. Frontera, S. Chattopadhyay, *Polyhedron* 157 (2019) 487.
- [23] S. K. Wolff, D. J. Grimwood, J. J. McKinnon, M. J. Turner, D. Jayatilaka, M. A. Spackman, (2012). *CrystalExplorer3.0*, The University of Western Australia.
- [24] S. Khan, A.A. Masum, M.M. Islam, M.G.B. Drew, A. Bauzá, A. Frontera, S. Chattopadhyay, *Polyhedron* 123 (2017) 334.
- [25] U. Singh, M.M. Dar, S. Anayutullah, H. Alam, M. Manzoor, S.A. Al-Thabaiti, A.A. Hashmi, *J. Coord. Chem.* 68 (2015) 2096.
- [26] A. Bhattacharyya, A. Bauzá, S. Sproules, L.S. Natrajan, A. Frontera, S. Chattopadhyay, *Polyhedron* 137 (2017) 332.
- [27] S. Khan, S. Jana, M.G.B. Drew, A. Bauzá, A. Frontera, S. Chattopadhyay, *RSC Adv.* 6 (2016) 61214.
- [28] Gaussian 09, Revision C.02, M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B.G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H.P. Hratchian, J.V. Ortiz, A.F. Izmaylov, J.L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V.G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J.A. Montgomery, Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J.M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J.B. Foresman, D.J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- [29] U. Saha, D. Dutta, H. Nath, A. Franconetti, A. Frontera and M. K. Bhattacharyya, *Inorg. Chim. Acta*, 488 (2019) 159.
- [30] S. B. Boys, F. Bernardi, *Mol. Phys.* 19 (1970) 553.

- [31] J. Contreras-García, E. R. Johnson, S. Keinan, R. Chaudret, J.-P. Piquemal, D. N. Beratan and W. Yang, *J. Chem. Theory Comput.* 7 (2011) 625.
- [32] G. Mahmoudi, J. K. Zareba, A. Bauza, M. Kubicki, A. Bartyzel, A. D Keramidas, L. Butusov, B. Mirosław and A. Frontera, *CrystEngComm.* 20 (2018) 1065.
- [33] F. A. Afkhami, A. K. Khandar, G. Mahmoudi, W. Maniukiewicz, A. V. Gurbanov, F. I. Zubkov, O. Sahin, O. Z. Yesilel and A. Frontera, *CrystEngComm.*, 19 (2017)1389.
- [34] S.J. Grabowski, *Chem. Rev.* 111 (2011) 2597.
- [35] M.C. Ruiz, J.Kljun, L.Turel, A.L. Di Virgilio e I.E. León, *Metallomics* 11(2011) 666.
- [36] L.H. Swift y R.M. Golsteyn, *Biol. Cell.*, 108 (2016) 127.
- [37] K. Subin Kumar y K.K. Aravindakshan, *J. Pharm. Chem. Biol. Sci* 5 (2017) 271.
- [38] K. Subin Kumar, C. Priya Varma, V.N. Reena y K.K. Aravindaskshan, *J.Pharm. Sci. Res.*, 9 (2017) 1317.
- [39] B.S. Creaven, B. Duff, D.A. Egan, K. Kayanagh, G. Rosair, V. Reddy y M. Walsh, *Inorg. Chim. Acta*, 363 (2010) 4048.
- [40] U.M. Rafi, D. Mahendiran, A.K. Haleel, R.P. Nankar, M. Doble y A.K. Rahiman, *New J. Chem*, 40 (2016) 2451.
- [41] W.J. Lian, X. T. Wang, C.Z. Xie, H. Tian; X. Q. Song, H.T: Pan y X. Qiao, *Dalton Trans.* 45 (2016) 9073.
- [42] C. Santini, M. Pellei, V. Gandin, M. Porchia, F. Tisaato y C. Marzano, *Chem. Rev.* 114 (2014) 815.

---

## CONCLUSIONES GENERALES

En el presente trabajo de tesis doctoral se sintetizaron y caracterizaron por métodos experimentales y teóricos los siguientes compuestos:

- **(5Z)-5-(6-oxo-ciclohexa-2,4-dien-1-iliden)-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-diazepina (DZP) y sus complejos de Cu(II), Co(II), Ni(II) y Mn(II):**

Las moléculas de **DZP** en estado sólido se encuentran en la forma *ceto-enamina* (**O=DZP**), mientras que en solventes próticos y en fase gaseosa (predicha por cálculos teóricos) predomina la forma *enol-imino* (**HO-DZP**). En esta última, el enlace de hidrógeno intramolecular junto y la conservación del sistema aromático fenólico resultan responsables de la gran estabilidad de este tautómero.

Por otro lado, a pesar de la menor fuerza interacción del enlace de hidrógeno intramolecular N-H $\cdots$ O, comparada con la de la forma *enol-imino* y la pérdida de la aromaticidad del anillo fenólico, la forma estructural **O=DZP** fue detectada por DRX del monocristal en el sólido. Esta exhibe una conformación plana debido a una interacción de enlace de hidrógeno intramolecular N1-H $\cdots$ O1, entre el grupo amino N-H y el átomo de oxígeno carbonílico. Un enlace de hidrógeno intermolecular N2-H $\cdots$ O1 entre el segundo átomo de nitrógeno y el grupo carbonilo confirma la presencia del tautómero *ceto-enamina* en el cristal. Además, el ensamblado supramolecular se estabiliza por interacciones C-H $\cdots$  $\pi$ , C-H $\cdots$ F e interacciones de apilamiento  $\pi\cdots\pi$ . La fuerza y la estabilidad de estas interacciones intra e intermoleculares se estudiaron mediante análisis AIM y NBO, los cuáles están de acuerdo con los resultados experimentales. Las medidas de RMN y UV-Visible revelan que en el equilibrio tautomérico en solución, **O=DZP** - **HO-DZP**, el predominio de una forma depende fuertemente del solvente empleado. La forma *ceto-enamina* prevalece en solventes próticos polares, en el que se establecen interacciones intermoleculares soluto-solvente. Por otro lado, el tautómero *enol-imino* fue observado en mayor proporción en solventes apróticos, ya que en ausencia de interacciones soluto-solvente que lo estabilicen predomina la forma **OH-DZP** (como molécula libre). El mayor momento dipolar eléctrico calculado para la forma *ceto-enamina* (5,3 D) respecto a la *enol-imino* (3,6 D) contribuye a incrementar la interacción intermolecular dipolo-dipolo de **O=DZP** en estado sólido y en solventes polares.

En el capítulo 4 se analizaron los resultados de la caracterización estructural y espectroscópica de complejos metálicos de Cu(II), Ni(II), Co(II) y Mn(III) con el ligando (6Z)-6-(7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1,4-diazepin-5-iliden)ciclohexa-2,4-dien-1-ona (HDZP). La estructura cristalina del complejo  $[\text{Cu}(\text{DZP})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , determinada por DRX, evidenció la estabilización del empaquetamiento mediante enlaces de hidrógeno clásicos del tipo  $\text{N-H} \cdots \text{O}$  además de las interacciones  $\text{C-H} \cdots \pi$  (anillo quelato) y  $\text{C-H} \cdots \pi$ . La naturaleza de esas interacciones intermoleculares se estudió mediante cálculos DFT y mediante el análisis de las superficies de Hirshfeld. Se evaluó la actividad de inhibición del crecimiento y actividad anti-biofilm del ligando HDZP y sus complejos metálicos frente a *S. aureus* y *P. aeruginosa*. Particularmente, el complejo de Co(II) mostró una disminución significativa tanto del crecimiento bacteriano como de la formación de biofilm frente a *S. aureus*, resultando así un buen candidato como antimicrobiano frente a esta cepa.

#### - [(Z)-4,4,4-trifluoro-1-(2-hidroxifenil)-3-(metilamino)-2-buten-1-ona] (MeAE)

La elucidación estructural por DRX de monocristal evidenció que la misma corresponde al tautómero aminoenona, [(Z)-4,4,4-trifluoro-1-(2-hidroxifenil)-3-(metilamino)-2-buten-1-ona]. La molécula en el cristal adopta una conformación plana y la configuración Z favorece los enlaces de hidrógeno intramoleculares entre el O2 del grupo carbonilo tanto con el hidroxilo como con el grupo N-H, formando dos anillos de 6 miembros. Las interacciones intramoleculares fuertes N-H y O-H enlazadas al mismo aceptor C=O son predominantes y limitan interacciones similares N-H y O-H entre moléculas vecinas, lo que conduce a interacciones intermoleculares sin una geometría ideal. Este comportamiento determina la relevancia de las interacciones intramoleculares mencionadas, las cuales determinan no solo la conformación molecular, sino también su influencia en la arquitectura supramolecular por debilitamiento de los enlaces de hidrógeno intermoleculares convencionales. El empaquetamiento de las moléculas en el cristal está definido por enlaces de hidrógeno  $\text{O-H} \cdots \text{O}$  (ceto) y  $\text{N-H} \cdots \text{O}$ . Además, se encontró que las interacciones  $\text{C-H} \cdots \pi$ ,  $\text{F} \cdots \text{F}$  y  $\pi \cdots \pi$  también contribuyen a la estabilización del cristal. El análisis de las superficies de Hirshfeld y sus gráficos bidimensionales de huella dactilar resultaron útiles en el estudio de las interacciones intermoleculares y su contribución cuantitativa al empaquetamiento cristalino. Esto sugiere que los enlaces de hidrógeno  $\text{C-H} \cdots \pi$  pueden jugar un rol significativo en la estructura cristalina. Además, las razones de enriquecimiento calculadas a partir del

análisis de las superficies de Hirshfeld permitió cuantificar la probabilidad de las principales interacciones intermoleculares para formar el ensamble supramolecular del compuesto. Las interacciones inter e intramolecular detectadas usando NBO y AIM están de acuerdo con los datos experimentales. Luego de la elucidación espectroscópica por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{19}\text{F}$ , se pudo deducir que la estructura del compuesto disuelto en  $\text{CDCl}_3$  revela la presencia del mismo tautómero aminoenona y con la misma configuración *E/Z* que en el cristal. Los resultados descriptos permiten concluir que *MeAE* existe como una especie única, el isómero *Z* del tautómero  $\beta$ -aminoenona.

#### - 4-(dimetilamino)bencilidenacetofenona (BA-AF) y sus complejos de Cu(II), Co(II) y Ni(II).

La estructura cristalina de la base de Schiff 4-(dimetilamino)benciliden acetofenona (BA-AF) se resolvió por difracción de rayos X de monocristal. Los datos cristalográficos revelan que existen cuatro conformeros independientes en la celda unidad que difieren principalmente unos de otros en rotaciones alrededor del enlace  $\sigma$  del átomo de N del grupo imino con el anillo fenilo, lo que refleja el grado de libertad conformacional de la molécula. Las superficies de Hirshfeld y los diagramas de huella dactilar 2D indican que las contribuciones  $\text{H}\cdots\text{H}$  son más significativas que otros contactos. El empaquetamiento cristalino muestra una notable estabilización por enlaces de hidrógeno no convencionales del tipo  $\text{C-H}\cdots\text{O}$ ,  $\text{C-H}\cdots\text{N}$  y  $\text{C-H}\cdots\text{C}$ , mientras que las interacciones del tipo apilamiento  $\pi\cdots\pi$  no fueron detectadas. La sustancia es térmicamente estable por debajo de  $250\text{ }^\circ\text{C}$  y las propiedades vibracionales y electrónicas fueron ampliamente estudiadas por cálculos mecanocuánticos. Se prepararon los complejos metálicos de Cu(II), Co(II) y Ni(II) usando la base de Schiff como ligando. Estos fueron caracterizados mediante espectroscopía Infrarroja, UV-Vis (reflectancia difusa), TGA y medidas de conductancia. De acuerdo a los resultados obtenidos podríamos sugerir que la coordinación se produce a través del átomo de oxígeno carbonílico, los complejos presentan una geometría octaédrica en torno a los centros metálicos y son de carácter neutro, sin embargo se requieren medidas adicionales para confirmar su estructura. Los ensayos biológico revelan que en general tanto el ligando como los complejos mostraron baja actividad en la inhibición del crecimiento frente a las cepas probadas, sin embargo mostraron buena actividad respecto a la inhibición de biofilm de *s.aereus*, especialmente los complejos de Cu(II) y Ni(II). Con respecto a la inhibición de piocianina el complejo



---

de Ni(II) resultó ser el más activo, ya que produjo una inhibición del 42-72% a 10 y 100 ug/ml, respectivamente.

**- Base de Schiff simétrica entre a partir de 4-(dietilamino)salicilaldehído y etilendiamina y de sus complejos de Cu(II) y VO(IV).**

Se reportó la síntesis y caracterización espectroscópica de un base de Schiff macrocíclica y sus complejos mononucleares de Cu (II) y VO (IV). La estructura en estado sólido del complejo de Cu(II) exhibe interacciones no convencionales  $\pi \cdots \pi$  (anillo quelato) e interacciones de enlace hidrógeno. El análisis de las superficies de Hirshfeld fue útil para visualizar las interacciones intermoleculares en la estructura cristalina. Los cálculos DFT se emplearon para estudiar la importancia relativa de las interacciones  $\pi$  (areno) - $\pi$  (anillo quelato). Además, el análisis energético, incluyendo la estimación de la contribución de las diferentes fuerzas (enlaces de hidrógeno y apilamiento- $\pi$ ) se realizó con cálculos al nivel de teoría M06-2X/def2-TZVP y se corroboró a través de una nueva herramienta computacional, el índice de interacciones no covalentes, (NCI). Estos resultados permiten concluir que las interacciones AQ $\cdots\pi$  pueden ser considerada como una interacción relevante para el complejo de Cu(II). Los ensayos biológicos indican que el complejo de Cu(II) es un candidato interesante para ser testeado en modelos *in vivo*, con el objeto de demostrar su eficacia como un nuevo compuesto para la terapia anticancerígena.

---

## PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Los resultados de este trabajo de tesis dieron lugar a los siguientes artículos científicos en revistas especializadas:

**1- Supramolecular self-assembly of a new multi-conformational Schiff base through hydrogen bonds: Crystal structure, spectroscopic and theoretical investigation.**

Mariana Rocha, Alejandro Di Santo, Oscar E. Piro, G. A Echeverría, Sonia E. Ulic, Diego M. Gil. *Journal of Molecular Structure*, 1133 (2017) 24-36.

**2- A new perfluoromethyl aminoenone derivative and the role of the hydrogen bonding in the intra- and intermolecular interactions.**

Mariana Rocha, Diego M. Gil, G.A. Echeverría, O.E. Piro, Jorge L. Jios, Sonia E. Ulic. *Journal of Fluorine Chemistry*, 208 (2018) 36-47.

**3- Enol-imino-keto-enamine tautomerism in a diazepine derivative: How decisive are the intermolecular interactions in the equilibrium?**

Mariana Rocha, Diego M. Gil, Gustavo A. Echeverría, Oscar E. Piro, Jorge J. Jios, Sonia E. Ulic. *Journal of Organic Chemistry*, 84 (2019) 11042-11053.

**4- Synthesis, structure, and Biological Assays of Novel Trifluorometildiazepine-Metal Complexes.**

Mariana Rocha, Gustavo A. Echeverría, Oscar E. Piro, Jorge L. Jios, Rocío D. I. Molina, Mario E. Arena, Sonia E. Ulic, Diego M. Gil. *Australian Journal of Chemistry*, 73 (2020) 49-60.

**5- Diethylaminophenyl-based Schiff base Cu(II) and V(IV) complexes: experimental and theoretical studies and cytotoxicity assays.**

Mariana Rocha, María C. Ruiz, Gustavo A. Echeverría, Oscar E. Piro, Ana L. Di Virgilio, Ignacio E. León, Antonio Frontera, Diego Mauricio Gil. *New Journal of Chemistry*, 43 (2019) 18832-18842.

**Presentaciones a congresos:**

**1- “Autoensamblado supramolecular de una nueva base de Schiff multi-conformacional a través de enlaces hidrógeno: estructura cristalina, investigación espectroscópica y teórica”.**

M. Rocha, A. Di Santo, G.A. Echeverría, O.E. Piro, F.D. Cukiernik, S.E. Ulic, Diego M. Gil.

XII Reunión Anual de la Asociación Argentina de Cristalografía realizado en la ciudad de San Luis del 9 al 11 de Noviembre de 2016.

Modalidad: Póster.

**2- “Estudio estructural, espectroscópico y de interacciones intermoleculares de una diazepina homocíclica”.**

M. Rocha, G.A. Echeverría, O.E. Piro, J.J. Jios, S.E. Ulic, Diego M. Gil

XX Congreso Argentino de Fisicoquímica y Química Inorgánica realizado en la ciudad de Carlos Paz del 16 al 19 de Mayo de 2017.

Modalidad: Póster.

**3- “Síntesis, reactividad y estudio de interacciones intermoleculares de una nueva aminoenona: 4,4,4-trifluoro-1-(2-hidroxifenil)-3-(metilamino)-2-buten-1-ona”.**

M. Rocha, G.A. Echeverría, O.E. Piro, J.J. Jios, R. D. I. Molina, M.E. Arena, S.E. Ulic, Diego M. Gil.

XX Simposio Nacional de Química Orgánica realizado en Potrero de los Funes - San Luis del 8 al 11 de Noviembre de 2017.

Modalidad: Póster.

**4- “Síntesis, caracterización y evaluación de la actividad antibacteriana e inhibición de biofilm de compuestos de coordinación derivados de una diazepina trifluorometil sustituida”.**

M. Rocha, G.A. Echeverría, O.E. Piro, J.J. Jios, R. D. I. Molina, M.E. Arena, S.E. Ulic, Diego M. Gil

XXI Congreso Argentino de Fisicoquímica y Química Inorgánica. San Miguel de Tucumán - Argentina (2019).

Modalidad: Póster.

**5- “Estudio estructural, supramolecular y del equilibrio tautomérico de una diazepina trifluorometil sustituida”.**

Mariana Rocha, Diego M. Gil, Gustavo A. Echeverría, Oscar E. Piro, Jorge J. Jios, Sonia E. Ulic.

XXI Congreso Argentino de Fisicoquímica y Química Inorgánica. San Miguel de Tucumán - Argentina (2019).

Modalidad: Presentación Oral.